

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,**  
**HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI**

**İNTERLÖKİN-10 ALMAÇ GENİ ve DİĞER GEN**  
**MUTASYONLARI ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BAŞLAYAN**  
**ENFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDAN**  
**NE ÖLÇÜDE SORUMLUDUR?**

**Uzm. Dr. Ömer Faruk BEŞER**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tülay ERKAN**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2013

## TEŞEKKÜR

*Tez konusunun seçilmesinde ve yapımının her aşamasında yoğun emeği geçen Prof. Dr. Tülay Erkan'a değerli öneri ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürleri bir borç bilirim.*

*Çocuk uzmanı olarak mecburi hizmetimi sürdürürken, tıp fakültesi yıllarından itibaren tek istediğim bölüm olan Gastroenteroloji'de ihtisas yapmaya hak kazandığımı duyduğumda çok sevinmiştim. İhtisasım süresince de Cerrahpaşa'da eğitim almanın kıymetini gün ve gün daha iyi anladım. Yan dal eğitimim süresince hem tıbbi bilgi, beceri ve deneyimlerini bana aktaran hem de sosyal manada her konuda benden desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Tülay Erkan, Prof. Dr. Tufan Kutlu ve Prof. Dr. Fügen Çullu Çokuğraş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Ayrıca üç yıllık eğitimim boyunca bilgilerini bana aktararak eğitimimde katkıları olan tüm hocalarım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Salim Çalışkan'a,*

*Tezimdeki tüm olguların genetik çalışmasını yapan Doç. Dr. Kaan Boztuğ ve değerli ekibine, çalışmamın yürütülmesinde destekleri olan; İsmail Çeçen, Nurşen Çakır, Gülsün Araç ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım arkadaşım Dr. Didem Gülcü'ye,*

*Yan dal uzmanlık eğitimim süresince birlikte zevkle çalıştığımız tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızda bulunan ve ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,*

*Son olarak her türlü desteği ile yanımda olan eşim Selin Beşer, annem Gül Beşer, babam Mustafa Beşer ve kıymetli oğlum Ege Beşer'e*

**Teşekkürlerimi Sunarım...**

**Dr. Ömer Faruk Beşer**

## ÖZET

**Amaç:** Enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH) tanısı ile izlenen 0-18 yaş arasındaki çocuklarda, anne-babalarında, kardeşlerinde ve EBH tanılı diğer akrabalarında hastalığın nedeni olarak interlökin-10 (İL-10) almaç geninde ve/veya olası başka genlerde mutasyon varlığını genetik analizle tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 53 EBH tanılı olguda, anne-babalarında, kardeşlerinde ve diğer EBH tanılı akrabalarında İL-10 yolağında mutasyonlarının varlığının tespiti için genotip analizi yapılmıştır. Ailede mutasyon saptanması halinde diğer aile fertlerinin de o gen yerleşkeleri ile kıyaslanması yapılmıştır. Daha önceki genetik çalışmalar temel alınarak mutasyonların bulunduğu olası gen bölgeleri ayrıştırılıp seçilmiştir. Seçilen bölgelerde İL-10, İL-10RA ve İL-10RB genlerinde mutasyon taraması yapılmıştır. İnterlökin-10 sinyal yolağı üzerinde tanımlanan mutasyonların işlevsel etkilerini belirlemek için gene ve proteine özel testler yapılmıştır.

**Bulgular:** Ebeveynlerde akrabalık, başlangıç yaşının erkenliği ve hastalığın CH seyrinde olması İL-10 yolağında mutasyon saptanan olgularda saptanmayanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde farklıydı (sırasıyla  $p=0,014$ ,  $p=0,005$ ,  $p <0,001$ ). Mutasyonu olanların tamamında perianal fistül varken, olmayanların %14,9'unda gözlenmiştir ( $p <0,001$ ). Yaşa göre ağırlık ve boy Z skorlarının İL-10 (+) grupta istatistiksel anlamlı düzeyde geri olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p <0,001$ ,  $p <0,001$ ). Mutasyon saptananların tedavisinde azatiyoprin ve anti-TNF antikor tedavilerinin mutasyon saptanmayanlara göre daha fazla kullanıldığı görülürken remisyon sürelerinin de İL-10 (-) olan gruptan istatistiksel anlamlı düzeyde uzun olduğunu saptadık ( $p <0,001$ ).

**Çıkarımlar:** Çocuklarda erken başlangıçlı EBH'de İL-10 başta olmak üzere genetik mutasyonların hastalığın oluşmasında daha fazla etkiye sahip olabileceğini düşünmekteyiz. İnterlökin-10 sinyal yolağı üzerinde mutasyon olması durumunda hastalık erken yaşta başlarken hem çok şiddetli seyredip hem de tedavi yanıtı iyi olmamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Enflamatuvar bağırsak hastalığı, IL-10, IL-10RA, IL-10RB.

## SUMMARY

**Aim:** We aimed at detecting presence of mutation in interleukin-10 (IL-10) receptor gene and/or other possible genes in children aged between 0-18 years who were followed up for inflammatory bowel disease (IBD) and their parents, siblings and other relatives with diagnosis of IBD.

**Material and Method:** Genotype analysis was performed in our study to detect presence of IL-10 and/or IL-10 receptor mutations in 53 cases with IBD, their parents, siblings and blood relatives. Based on previous genetic research, possible gene locations where mutations occur were separated and selected. Mutation screening of IL-10, IL-10RA and IL-10RB genes was conducted in these selected regions. Gene-specific and protein-specific tests were performed in order to determine functional effects of defined mutations on interleukin-10 signal pathway.

**Results:** Consanguineous marriage, early onset and CH course of the disease were statistically significantly different in cases who had a mutation on IL-10 pathway compared to those who did not have ( $p=0.014$ ,  $p=0.005$ ,  $p<0.001$ , respectively). Anal fissure was present in 100% of the cases with mutation, while it was observed in only 14.9% of the cases without mutation ( $p<0.001$ ). Weight and height Z scores according to age were statistically significantly low in IL-10 (+) group ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). Azathioprine and anti-TNF antibody therapies were used more in treatment of the cases with mutation compared to the cases without mutation and we found that remission periods were significantly longer than the IL-10 (-) group ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** We think that genetic mutations, mainly IL-10, can have more effects on development of the disease in early onset IBD in childhood. In cases with a mutation in interleukin-10 signal pathway, disease begins at early age, prognosis is very severe and response to treatment is poor.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, IL-10, IL-10RA, IL-10RB.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>TEŞEKKÜR</b>	ii
<b>ÖZET</b>	iii
<b>SUMMARY</b>	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b>	v
<b>KISALTMALAR</b>	ix
<b>TABLolar</b>	xiii
<b>RESİM ve ŞEKİLLER</b>	xiv
<b>GİRİŞ</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	5
2.1. Enflamatuvar bağırsak hastalıkları	5
2.1.1. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının epidemiyolojisi	5
2.1.2. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının genetiği	8
2.1.2.1. Crohn hastalığı ile ilgili genler	10
2.1.2.1.1. ‘NOD2/CARD15’ geni	10
2.1.2.1.2. Otofaji ile ilişkili ‘16-Like 1 protein’ kompleksi	12
2.1.2.1.3. ‘TNF Super Family 15’ geni	13
2.1.2.1.4. İnterlökin-23 almaç geni	13
2.1.2.1.5. ‘Inflammatory bowel disease gene 5’ geni	15
2.1.2.1.6. ‘Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4’ çeşitlilikleri	15
2.1.2.2. Ülseratif kolit ile ilgili genler	16
2.1.2.2.1. ‘Multi-drug-resistance gene 1’ geni	16
2.1.2.2.2. ‘Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2’ geni	17
2.1.2.2.3. ‘Human leukocyte antigen’ bölgeleri	17
2.1.2.2.4. Bağırsak işlev bütünlüğünü sağlayan genler	18
2.1.2.2.5. İnterlökin-23 almaç geni	18
2.1.2.2.6. ‘Interferon regulatory factor 5’	18
2.1.3. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında öykü ve fizik muayene	19
2.1.3.1. Crohn hastalığında klinik	20
2.1.3.1.1. Hastalığın gidişi	20

2.1.3.1.2. Hastalığın şiddeti	21
2.1.3.1.3. Hastalıkta büyümenin seyri	21
2.1.3.2. Ülseratif kolitte klinik	21
2.1.3.2.1. Hastalıkta büyümenin seyri	21
2.1.3.2.2. Hastalığın şiddeti	21
2.1.3.2.3. Kanser riski	22
2.1.3.3. Enflamatuar bağırsak hastalıklarında sindirim sistemi dışı bulgular	22
2.1.3.4. Enflamatuar bağırsak hastalıklarında fizik muayene	24
2.1.4. Enflamatuar bağırsak hastalıklarında laboratuvar çalışmaları	24
2.1.5. Endoskopi ve histopatoloji	25
2.1.6. Enflamatuar bağırsak hastalıklarında radyolojik görüntüleme	27
2.1.7. Enflamatuar bağırsak hastalıklarının tedavisi	28
2.1.7.1. Crohn hastalığı tedavisi	29
2.1.7.2. Ülseratif kolit tedavisi	29
2.1.7.3. Enflamatuar bağırsak hastalıklarında beslenme tedavisi	30
2.1.8. Enflamatuar bağırsak hastalıkları komplikasyonları	30
2.1.8.1. Ülseratif kolit komplikasyonları	30
2.1.8.2. Crohn hastalığı komplikasyonları	31
2.1.9. Enflamatuar bağırsak hastalıklarının seyri	32
2.1.9.1. Crohn hastalığında seyir	32
2.1.9.2. Ülseratif kolitte seyir	33
2.2. İL-10 almaç mutasyonları ile enflamatuar bağırsak hastalıkları ilişkisi	34
2.2.1. İL-10'un doğal bağışıklıktaki yeri	34
2.2.1.1. Dendritik hücreler	34
2.2.1.2. Makrofajlar	35
2.2.1.3. Nötrofiller	36
2.2.1.4. Doğal katil hücreler	36
2.2.1.5. Mast hücreleri	36
2.2.1.6. İnce bağırsak epitel hücreleri	37
2.2.2. İL-10'un kazanılmış bağışıklık sistemindeki yeri	37
2.2.2.1. Th1, Th2 ve Th17 hücreleri	37

2.2.2.2. Düzenleyici T hücreleri ve T-hücre toplulukları	38
2.2.2.3. B hücreleri	39
2.2.3. Enflamatuar bağırsak hastalıklarında İL-10 almaç yolağı	39
2.2.4. Bozulmuş İL-10 sinyal yolağında kolit patojenezi	41
2.2.4.1. Bakteriyel algılama	41
2.2.4.2. Th1 yanıtı	42
2.2.4.3. Th2 yanıtı	43
2.2.5. İnsanlarda enterokolit oluşumu	43
2.2.6. İL-10 sinyal yolağında virüsler ve EBH ilişkisi	43
2.2.7. İL-10'un enflamatuar bağırsak hastalıkları tedavisi üzerine etkileri	44
2.3. Ailevi Akdeniz ateşi/enflamatuar bağırsak hastalıkları ilişkisi	46
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>	49
3.1. Hastalar ve tanımlamalar	49
3.2. Laboratuvar tetkikler	49
3.3. Görüntüleme yöntemleri	50
3.4. Girişimsel işlemler	50
3.5. Genetik analiz için kan örneklerinin alımı, taşınması	50
3.6. Genetik analiz	51
3.6.1. DNA elde edilmesi, PCR ve DNA dizisi	51
3.6.2. RNA elde edilmesi, ters transkripsiyon ve miktar tayini	52
3.6.3. Akış sitometrisi (Flow cytometry)	52
3.6.4. Western blot analizi	53
3.6.5. 'Enzyme-linked immunosorbent assays' (ELISA)	53
3.6.6. Enflamatuar sitokin dizisi	53
3.6.7. HeLa hücrelerindeki İL-10R1 ve İL-10-R2'nin retroviral ekspresyonu	53
3.6.8. İL-10R2 eksikliğinde hücrelerde İL-10R2'nin lentiviral sulandırılması	54
3.6.9. İL-10R1'in yapısal analizi	54
3.7. İstatistiksel analizler	54
3.8. Hasta onamı ve etik kurul onayı	55
<b>BULGULAR</b>	56
4.1. Enflamatuar bağırsak hastalığı tanılı olguların sonuçları	56

4.2. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarına Ailevi Akdeniz Ateşi eşlik eden olguların sonuçları	63
4.3. İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan olguların sonuçları	65
4.3.1. Olgu 1. A.B.	65
4.3.2. Olgu 2. M.A.M.	71
4.3.3. Olgu 3. N.Ö.	75
4.3.4. Olgu 4. D.A.	77
4.3.5. Olgu 5. Y.S.S.	80
4.3.6. Olgu 6. M.H.Ş.	83
4.3.7. İL-10 yolağında mutasyon saptananların diğerleriyle karşılaştırılması	86
<b>TARTIŞMA</b>	92
<b>KAYNAKLAR</b>	107
<b>EKLER</b>	127

---

## KISALTMALAR

<b>5-ASA</b>	5-aminosalisik asit
<b>6-MP</b>	6-merkaptopürin
<b>AAA</b>	Ailevi Akdeniz ateşi
<b>ABCB1</b>	ATP-binding cassette B1
<b>ALT</b>	Alanin aminotrasferaz
<b>anti-cBir1</b>	Anti-flagellin antibodies
<b>anti-OmpC</b>	Escherichia coli outer-membrane protein C
<b>AP-1</b>	Activated protein 1
<b>ASCA</b>	Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
<b>AST</b>	Aspartat aminotrasferaz
<b>ATG16L1</b>	Autophagy-related gen
<b>BK</b>	Beyaz küre
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CARD15</b>	Caspase recruitment domain 15
<b>CDH1</b>	E-cadherin
<b>cGCR</b>	Sitoplazmik glukokortikoid alması
<b>CH</b>	Crohn hastalığı
<b>cİL-10</b>	CMV İL-10
<b>Clec</b>	C tip lektin almaçları (C-type lectin receptors)
<b>cm</b>	Santimetre
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>CTLA4</b>	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4
<b>dak</b>	Dakika
<b>DcR3</b>	Decoy receptor 3
<b>DH</b>	Dendritik hücre
<b>DKH</b>	Doğal katil hücreler

<b>dL</b>	Desilitre
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EBH</b>	Enflamatuar bağırsak hastalıkları
<b>EBV</b>	<i>Epstein–Barr virüs</i>
<b>ECM1</b>	İnsan hücre dışı matriks geni 1 (The human extracellular matrix gene 1)
<b>EÇH</b>	Eritrosit çökme hızı
<b>EGFR</b>	Epidermal büyüme faktör alması (Epidermal growth factor receptor)
<b>eİL-10</b>	EBV İL-10
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assays
<b>ER</b>	Endoplazmik retikulum
<b>ERCP</b>	Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi
<b>ERK</b>	Protein signal-regulated protein kinase
<b>g</b>	Gram
<b>GATA-3</b>	Genome-wide analyses of transcription factor 3
<b>GWAS</b>	Genome-wide association studies
<b>HB</b>	Hemoglobin
<b>hİL-10</b>	<i>Herpes</i> İL-10
<b>HLA</b>	İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)
<b>HNF4A</b>	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha
<b>IBD1</b>	İnflammatory bowel disease gene 1
<b>IRAK</b>	İnterleukin-1 receptor-associated kinase
<b>Irb</b>	İnsulin receptor $\beta$
<b>IRF5</b>	İnterferon düzenleyici faktör 5 (Interferon regulatory factor 5)
<b>IRGM</b>	İmmunity-related GTPase family M
<b>İFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon- $\gamma$
<b>İg</b>	İmmünglobülin
<b>İL</b>	İnterlökin

<b>JAK-1</b>	Janus tirozin kinaz 1
<b>kg</b>	Kilogram
<b>L</b>	Litre
<b>LAMB1</b>	Laminin $\beta$ -1
<b>MAPK</b>	Mitogen-activated protein kinase
<b>MDR1</b>	Multidrug resistance 1
<b>mg</b>	Miligram
<b>MHC</b>	Major histocompatibility complex
<b>Mİ</b>	Memory inflation
<b>MR</b>	Manyetik rezonans
<b>MyD88</b>	Myeloid differentiation primary response gene 88
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>NOD2</b>	Nucleotide oligomerization domain-containing protein 2
<b>NSAID</b>	Steroid-olmayan anti-enflamatuar ilaçlar
<b>NSNA</b>	Nötrofile özel çekirdek otoantikoru (Neutrophil-specific nuclear auto antibodies)
<b>ORMDL3</b>	Orosomucoid like 3
<b>p38-MAPK</b>	p38-mitogen-activated protein kinase
<b>pANCA</b>	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
<b>PCR</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
<b>P-gp</b>	Permeability glycoprotein
<b>PI3K</b>	Phosphoinositide 3-kinase
<b>PRR</b>	Pattern recognition receptors
<b>PTP</b>	Protein tirozin kinaz (Protein tyrosine kinases)
<b>PTPN2</b>	Protein tyrosine phosphatase non-receptor tip 2
<b>rhIL-10</b>	Rekombinan insan İL-10
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>sn</b>	Saniye
<b>SOCS3</b>	Suppressor of cytokine signaling 3

<b>STAT-3</b>	Signal transducer and activator of transcription 3
<b>Th1</b>	Yardımcı T1 hücresi
<b>Th2</b>	Yardımcı T2 hücresi
<b>TLR</b>	Toll-like receptor
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor- $\alpha$
<b>TNFSF15</b>	TNF super family 15
<b>TRAF6</b>	Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6
<b>Tregs</b>	Düzenleyici T hücre (Regulatory T cell)
<b>Tyk-2</b>	Tirozin kinaz 2 (Tyrosine kinase 2)
<b>ÜK</b>	Ülseratif kolit
<b>XBP1</b>	X box-binding protein 1
<b>vİL-10</b>	Viral İL-10

<b>TABLULAR</b>	
	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> CH'deki gen polimorfizmleri ve klinik önemleri	16
<b>Tablo 2.2.</b> EBH'de genetik mutasyonlar	19
<b>Tablo 2.3.</b> EBH'de başvuru yakınmaları	20
<b>Tablo 2.4.</b> EBH'de sindirim sistemi dışı bulgular	23
<b>Tablo 2.5.</b> EBH'de endoskopik ve histopatolojik bulgular	27
<b>Tablo 2.6.</b> EBH'de tedavi yöntemleri	29
<b>Tablo 2.7.</b> İL-10 yolunun gen mutasyonları ve EBH ile ilişkisi	41
<b>Tablo 4.1.</b> EBH'de fizik muayene bulguları	57
<b>Tablo 4.2.</b> EBH'de ağırlık ve boy Z skorları karşılaştırması	58
<b>Tablo 4.3.</b> EBH'de laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	58
<b>Tablo 4.4.</b> CH'de kolon dışı tutulumlar	60
<b>Tablo 4.5.</b> EBH'de histopatolojik sınıflandırma	61
<b>Tablo 4.6.</b> Ülseratif kolitte tedavi	61
<b>Tablo 4.7.</b> Crohn hastalığında tedavi	62
<b>Tablo 4.8.</b> Sadece ÜK ve ÜK+AAA'ların yakınmalarının karşılaştırılması	64
<b>Tablo 4.9.</b> Sadece CH ve CH+AAA'ların yakınmalarının karşılaştırılması	64
<b>Tablo 4.10.</b> Sadece EBH ve EBH+AAA'ların tetkiklerinin karşılaştırılması	65
<b>Tablo 4.11.</b> İL-10 yolağında mutasyon saptanan hastaların özellikleri	87
<b>Tablo 4.12.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin genel özelliklerinin karşılaştırılması	88
<b>Tablo 4.13.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin yakınmalarının karşılaştırılması	88
<b>Tablo 4.14.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin bulguların karşılaştırılması	89
<b>Tablo 4.15.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin Z skorlarının karşılaştırılması	89
<b>Tablo 4.16.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin tetkiklerinin karşılaştırılması	90
<b>Tablo 4.17.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerde pANCA ve ASCA karşılaştırması	90
<b>Tablo 4.18.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerde endoskopik karşılaştırma	91
<b>Tablo 4.19.</b> İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin tedavilerinin karşılaştırılması	91

<b>RESİM ve ŞEKİLLER</b>	
	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1.</b> EBH’de genetik etki	9
<b>Şekil 4.1.</b> Ülseratif kolitte başvuru yakınmaları	56
<b>Şekil 4.2.</b> Crohn hastalığında başvuru yakınmaları	57
<b>Şekil 4.3.</b> EBH’de serolojik testler	59
<b>Şekil 4.4.</b> CH’de hastalığın dağılımı	59
<b>Şekil 4.5.</b> ÜK’de hastalığın dağılımı	60
<b>Şekil 4.6.</b> EBH’ye AAA eşlik ettiğinde saptanan AAA mutasyonları	63
<b>Resim 4.1.</b> Olgu 1’in ileostomi görüntüsü.	67
<b>Resim 4.2.</b> Olgu 1’in kalın bağırsak görüntüsü	68
<b>Resim 4.3.</b> Olgu 1’in histopatolojik incelemesi	68
<b>Resim 4.4.</b> Olgu 1’in düzelen perianal bölgesinin görüntüsü	69
<b>Şekil 4.7.</b> Olgu 1’in ağırlık persantil eğrisi	69
<b>Şekil 4.8.</b> Olgu 1’in boy persantil eğrisi	70
<b>Şekil 4.9.</b> Olgu 1’in homozigot mutasyonu	70
<b>Resim 4.5.</b> Olgu 2’nin perianal fistül ağzlarının görüntüsü	72
<b>Resim 4.6.</b> Olgu 2’nin kalın bağırsak görüntüsü	73
<b>Resim 4.7.</b> Olgu 2’nin histopatolojik incelemesi	73
<b>Resim 4.8.</b> Olgu 2’nin perianal bölgesinin görüntüsü	74
<b>Şekil 4.10.</b> Olgu 2’nin homozigot mutasyonu	74
<b>Resim 4.9.</b> Olgu 3’ün histopatolojik incelemesi	76
<b>Şekil 4.11.</b> Olgu 3’ün homozigot mutasyonu	77
<b>Resim 4.10.</b> Olgu 4’ün histopatolojik incelemesi	79
<b>Şekil 4.12.</b> Olgu 4’ün homozigot mutasyonu	79
<b>Resim 4.11.</b> Olgu 5’in kalın bağırsak görüntüsü	81
<b>Resim 4.12.</b> Olgu 5’in histopatolojik incelemesi	82
<b>Şekil 4.13.</b> Olgu 5’in homozigot mutasyonu	82
<b>Resim 4.13.</b> Olgu 6’nın histopatolojik incelemesi	85
<b>Şekil 4.14.</b> Olgu 6’nın heterozigot mutasyonu	86
<b>Şekil 4.15.</b> SOCS düzeylerinin PCR ile işlevsel analizi	87

## GİRİŞ

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (EBH) çoğunlukla sindirim sisteminde, bazen sindirim sistemi dışında enflamasyona yol açan, remisyon ve tekrarlarla seyredilen bir grup hastalıktır. Crohn hastalığı (CH), ülseratif kolit (ÜK) ve 'indetermine' kolit (İK) olmak üzere üç tipi mevcuttur. Klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik özelliklere göre bu üç tipin ayrımı yapılmaktadır. Crohn hastalığı sindirim sisteminde ağızdan anüse kadar olan tüm bölgeyi etkileyebilmekteyken, ÜK'de oluşan bozukluk kolon ve bazen de distal ileum ('backwash' ileit) ile sınırlıdır. Etioloji tam olarak bilinmese de, genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan genetik yatkınlığın, çevresel ve immünolojik etmenlerin bir araya gelmesiyle sindirim sistemi florasının bozulması ve buna bağlı bozuk savunma sistemi yanıtlarının bu hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir (1). Son yıllardaki çalışmalarda 50'den fazla gende genetik çeşitliliğin EBH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genlerin çoğu bağırsak epitel bütünlüğünü sağlayan doğal veya edinilmiş bağışıklık sisteminin moleküllerini kodlamaktadır (2). Bu genetik veriler bağırsak mukozasında bağışıklık dengesini korumak için gerekli kontrol noktaları tanımlamaya yardımcı olmaktadır ve bu genlerde olan değişiklikler hastalıkla sonuçlanmaktadır. Deneysel çalışmalar kolit oluşumunda kilit rolü T lenfositlerin oynadığını göstermiştir. T lenfositlerinde kontrolün bozulması ve sonucunda mukozal enflamasyonun durdurulamaması kolite neden olabilmektedir. T lenfositlerinin yetersiz veya uygunsuz aktivasyonu ile bozuk ve yetersiz enflamatuvar yanıt oluşması hastalığın oluşumunda öne çıkmaktadır (3).

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları en sık 25-35 yaş aralığında gözlenmekle birlikte her yaş aralığında başlayabilmektedir. Crohn hastalığı tanılı hastaların %25-30'u, ÜK tanılı hastaların %20'si 20 yaş altında başlamaktadır. Erişkinlerde EBH sıklığı çocuklardan daha fazla olsa da son yıllarda hastalığın çocukluk yaş grubunda başlama oranları artmaktadır (4). Avrupa ve Amerika'da çocuklarda ÜK sıklığı 0,5-4,3:100 000 iken CH sıklığı 2,1-4,6:100 000'dir (5). Ergenlerde CH, ÜK'den daha yaygın olarak gözlenmektedir. Ülseratif kolit eğer ergenlikte başlamışsa erişkin yaşta başlayandan daha şiddetli bir klinik seyir göstermektedir (6). Birinci derece akrabalarda EBH sıklığı %40'a yakın oranlarda yüksek olabilmektedir. Crohn hastalığı sıklığı monozigotik ikizler arasında daha yüksek orandayken ÜK dizigotik

ikizler arasında daha fazla gözlenmektedir. İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen; HLA) A11 ve HLA-A7 taşıyan bireylerde ÜK olma sıklığı artarken, HLA-A9 taşıyanlarda CH olma sıklığının azaldığı gözlenmektedir (7).

Erişkin hastalığı ile karşılaştırıldığında bazı özellikler sadece çocukluk yaş grubundaki EBH'ye özeldir. Yetişkinlere göre çocuklarda hastalığın konumunun farklı olması kliniğin de farklı olmasına neden olabilmektedir. Erişkinlerdeki ÜK'de hastalık daha çok inen kolon ve rektuma sınırlıyken çocuklarda tutulum daha farklıdır (6). Tanı anında ÜK'li çocukların %44-49'unda sadece rektosigmoid, %36-41'inde rektosigmoid ve inen kolon, %14-37'sinde ise tüm kolon tutulumu görülmektedir (8). Hastalığın şiddeti açısından bakıldığında ise %50-60 hastada hafif, %30 hastada orta, %20 hastada kolit şiddetli seyretmektedir (4). Çocukluk yaş grubundaki CH'ye bakıldığında %50-60 hastada terminal ileum tutulumu olduğu gözlenip bunların yarısından fazlasında beraberinde çıkan kolon tutulumu mevcuttur. Crohn hastalığı tanımlı çocukların %10-20'sinde sadece kolon tutulumu görülürken, %10-15'inde yaygın ince bağırsak tutulumu görülebilmektedir (8). Crohn hastalığında kolite ek olarak gastroduodenal tutulum %30-40 oranında gözlenirken, kolit olmadan sadece gastroduodenal tutulumun olması %5'den azdır (4).

Çocuklarla erişkinler arasında EBH'de önemli farklar mevcuttur. Hastalık tipi, yerleşimi, seyri ve cinsiyet tercihi önde gelen farklılıklardır. Erişkin EBH'nin aksine çevresel etkenlerin (anne sütü alımı, sigara, beslenme, meslek, eğitim, iklim ve stres) henüz çok ağırlık kazanmadığı kabul edilen çocukluk yaş grubundaki EBH'nin epidemiyolojisi ve etiopatojenezinin anlaşılması, EBH'nin risk etmenleri, doğal seyri ve sonuçlarının daha iyi kavranmasını sağlayacaktır (1).

Tanı anında EBH'li çocukların %10-40'ında büyüme geriliği saptanmaktadır (9). Ülseratif kolitte en sık başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre kilo kaybı, rektal kanama, ishal ve karın ağrısı iken, CH çocuklarda daha çok karın ağrısı ve kilo kaybı ile başlar, bu da tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Başvuru yakınmalarına kronik ishal ve rektal kanama eşlik ediyorsa tanı daha erken koyulabilmektedir. Çocuklarda EBH'de en sık kilo kaybı ve karın ağrısı görülürken erişkinlerde ÜK'de en sık rektal kanama, CH'de en sık ishal gözlenmektedir (10).

İştahsızlık, yorgunluk, gecikmiş cinsel olgunlaşma ve boy uzamasında durma EBH'de gözlenebilecek özgül olmayan yakınmalardandır (11). Sindirim sistemi dışı tutulumlar çocuklardaki EBH'lerde %25-35 oranında gözlenebilmektedir (4).

Çocukluk yaş grubu erken başlangıçlı EBH'de genetik etmenler, erişkin yaşta ortaya çıkan EBH'ye göre daha önemli yer tutmaktadır. Dolayısı ile EBH yönünden aile öyküsü %26-42 oranı ile çocuklarda daha fazla olmaktadır (12). Enflamatuar bağırsak hastalıklarının genetik nedenlerinin araştırılması ilk olarak Hugot ve ark. (13) 16. kromozomdaki 'nucleotide oligomerization domain-containing protein 2' ve 'caspase recruitment domain 15' (NOD2/CARD15) geninin duyarlılık etkeni olarak tanımlamasından sonra hız kazanmıştır. Daha sonraki dönemde 'autophagy-related' (ATG16L1) ve 'immunity-related GTPase family M' (IRGM) gibi otofaji genlerinde ve interlökin (İL) 23 (İL-23) almaç geninde çeşitlilik olmasının EBH gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (4). İlk kez 2008 yılında Kugathasan ve ark. (14) çocukluk yaş grubunda başlayan EBH'lilerde geniş genom taraması yapıp '20q13' ve '21q22' genleri üzerinde iki yeni gen yerleşkesi tespit etmişlerdir. Olası genlerden birisinin 21q22 yakınlarında bulunan, apoptoz almacını kodlayan ve T lenfositlerin hayatta kalmasının kontrolünü yapan 'decoy receptor 3' (DcR3) geni olabileceği düşünülmüştür (15). Çocukluk yaş gurubunda başlayan 3426 EBH'li çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada EBH'ye neden olabilecek yeni mutasyonlar saptanmıştır. Bu çalışmada ortaya çıkan en umut verici aday genlerden birisinin İL-27 olduğu görülmüştür (16). Çocukluk yaş grubunda başlayan ve özellikle kolon tutulumlu CH'nin İL-10 ve 'tumor necrosis factor- $\alpha$ ' (TNF- $\alpha$ ) promoter haplotipiyle ilişkisi yapılan başka bir çalışmayla gösterilmiştir (17). Benzer şekilde 'ATP-binding cassette B1/multidrug resistance 1' (ABCB1/MDR1) geninin çocuklarda kolon tutulumlu CH ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (18). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada 'IRGM'de saptanan iki yeni gendeki çeşitlilikle CH arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak bu ilişki ÜK için söz konusu değildir (19). Daha önceleri çocukluk yaş grubunda başlayan CH olarak adlandırılan, genellikle yenidoğan döneminde başlayan EBH formalarında bozulmuş İL-10 sinyalizasyonunun tespit edilmesi genetik alanda yapılan çalışmalar içerisinde en değerli olanlarından birisi olup mutasyon ile ortaya çıkan klinik durum arasında neden sonuç ilişkisi ilk kez bu kadar açık ortaya konulabilmiştir (20).

İnterlökin-10'un başlangıçta sadece yardımcı T2 (Th2) hücreleri ile ilişkili olduğu ve yardımcı T1 (Th1) hücrelerinden salgılanan İL-2 ve interferon- $\gamma$ 'yı (İFN- $\gamma$ ) baskıladığı düşünülmekteydi (21). Günümüzde artık İL-10'un çok farklı hücrelerden salgılandığı, B lenfositler, T lenfositler, miyeloid serideki hücreler başta olmak üzere birçok hücreleri etkilediği ve TNF- $\alpha$ , İL-12 gibi enflamasyon öncülerinin salgılanmasını baskıladığı anlaşılmıştır (22,23). İnterlökin-10 alması iki alfa molekülü (İL10-R1), iki de beta molekülünden (İL10-R2) oluşmaktadır (24). Almanın İL10R1 alt birimi sadece İL-10'a özgül olmakla birlikte İL10R2 alt birimi İL-22, İL-12 gibi birçok sitokine almaçlık yapmaktadır (25). İnterlökin-10 almasında mutasyona bağlı 'Janus tirozin kinaz 1' (JAK-1) ve tirozin kinaz 2 (tyrosine kinase 2; Tyk-2) aktive olup bu 'signal transducer and activator of transcription 3'ü (STAT-3) fosforiller ve STAT-3'e bağlı genler aktive edilmektedir (26).

İnterlökin-10 almaç direnci olan farelerde enterokolit olduğu saptanmıştır ve İL-10'un sindirim sistemi mukozası üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (27).

Çalışmanın amaçları;

1. Enflamatuar bağırsak hastalığı tanısı ile izlenen 0-18 yaş arasındaki çocuklarda, anne-babalarında, kardeşlerinde ve EBH tanılı kan bağı olan akrabalarında hastalığın nedeni olarak İL-10 almaç direnci geni ve diğer genlerin mutasyonlarının varlığını genetik analizle tespit etmek.
2. İnterlökin-10 almaç mutasyonu saptanacak olguların demografik, klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt özellikleri açısından izlemelerini ve mutasyon saptanmayan grupla farklarını saptamak.
3. Enflamatuar bağırsak hastalığı tanısı ile izlenen 0-18 yaş arasındaki çocuklarda hastalığa neden olabilecek yeni gen mutasyonlarını tespit etmek.
4. Enflamatuar bağırsak hastalığına Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı eşlik eden olgularımızın genetik yapısını analiz edip bu hastaların demografik, klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt özelliklerinin diğerleri ile karşılaştırılması.
5. Bir gen mutasyonu saptanan veya saptanmayan tüm EBH tanılı olguların demografik, klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt özelliklerini gözlemlemek.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Enflamatuar bağırsak hastalıkları

#### 2.1.1. Enflamatuar bağırsak hastalıklarının epidemiyolojisi

Kuzey ve Doğu Avrupa'da ve Amerika kıtasında 2. Dünya Savaşı'ndan sonraki yıllarda ÜK'nin ve CH'nin görülme sıklığının giderek arttığı görülmektedir. Bunun yanında çocukluk yaş grubundaki EBH için daha az çalışma yürütüldüğü ve kayıtlar iyi olmadığı için veriler daha azdır. Özellikle son yıllarda EBH'nin çocuklarda da görülme sıklığında artışın gözlenmesinden sonra çalışmaların yoğunluğu arttırılmıştır (28,29).

Kuzey Fransa'da 2008'de yayınlanan, 472'si CH, 151'i ÜK tanısı alan EBH'li çocukların dahil edildiği ileriye dönük bir çalışmada CH sıklığının 2,6/100 000, ÜK sıklığının ise 0,8/100 000 olduğu görülmüştür (30). Benchimol ve ark. (31) geniş çaplı ve sıkı ölçütler kullanarak yapmış oldukları epidemiyolojik çalışmada Kanada'nın Ontario bölgesinde 56,3/100 000 ile en yüksek sıklık oranlarını saptamışlardır. Bu çalışmada 1994 yılında 100 000 çocuk başına düşen çocukluk çağı CH sıklık hızı 9,5 iken bu hızın 2005'de 11,4'e yükseldiği görülmüştür. Aynı yıllar içerisinde ÜK sıklığında bir değişme gözlenmemiştir. Yapılan diğer daha küçük çaplı çalışmalar da çocukluk yaş grubunda CH'nin arttığını desteklemektedir. İlk yapılan epidemiyolojik araştırmalarda güney ülkelerine kıyasla kuzey ülkelerinde CH'nin belirgin olarak daha fazla olduğu gözlenirken bu dikkat çekici fark son yıllarda yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir (28,32). 'Texas Baylor College of Medicine'de yapılan geriye dönük çalışmada bu fark tekrar ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada sıklık oranları Kanada'nın Ontario bölgesinden daha düşük saptanmıştır ancak çalışmanın yapıldığı 11 yıllık süre boyunca EBH sıklığının 1,1/100 000'den 2,4/100 000'e çıktığı gözlenmiştir (33). İtalya'nın verilerine göz attığımızda Kuzey Fransa'daki oranlara göre sıklık daha düşük olmakla beraber 8 yıllık dönemde sıklığın 0,9/100 000'den 1,4/100 000'e yükseldiği görülmektedir. Bu çalışmada göze çarpan diğer bir özellik kuzey ülkelerine göre güney ülkelerinde çocukluk yaş grubunda ÜK'nin sıklığının CH'den daha fazla saptanmasıdır (tüm hastaların %40'ı CH iken

%52'sinin ÜK olduğu gözlenmiştir) (34). Doğu Avrupa'da 1980'lere kadar EBH çok nadir görülen bir hastalıkken son veriler artışın bu ülkelerde de olduğunu göz önüne koymaktadır. 1994–1999 yıllarıyla 2000–2005 yılları arasında Slovenya'da EBH sıklığı 3,04/100 000'den 5,14/100 000'e artmıştır ve olguların %60'ının CH olduğu görülmüştür (35).

Çocuklar üzerinde yapılan kohort çalışmalarında yetişkin çalışmalarındaki aksine ileokolonik bölge hem CH'de hem de tüm kolon tutulumlu ÜK'de enflamasyonun en sık gözlenen yerleşim yeri olmuştur (36). Erişkinlerle kıyaslandığında sadece hastalığın başlangıç yaşı ve tutulum yeri değil şiddetinde de farklılıklar mevcuttur. Vernier ve ark. (30) çalışmasında tanı anında %29, izlem sürecinde ise %59 oranında komplikasyonların çıktığı gözlenmiştir. Bu oran erişkinlerde %16 düzeylerinde olup daha düşüktür. İskoçya'da yapılan başka bir çalışmada, hastalığın ilerleme ve komplikasyon oranlarının her ne kadar Vernier ve ark. oranından daha düşük olduğu gözlenirse de erişkinlerden daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (36). Yine Vernier ve ark. (30) çalışması erken dönemde immünmodülen tedavi (azotiyoprin) alan çocuklarda hem hastalığın ilerlemesinin hem de ameliyat edilme oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Bir diğer çalışmada Punati ve ark. (37) 247 CH tanılı çocuk içinde erken ve geç immünmodülen tedavi başlananları karşılaştırmış ve tanı konulduktan sonra ilk üç ay içerisinde immünmodülen tedavi başlananları erken, üç aydan sonra başlananları geç olarak gruplandırmıştır. İki yıl süre ile izlenen hastalar içerisinde erken tedavi başlananların hastane yatış oranlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak remisyon oranlarında ve hastaların cerrahi gereksinimlerinde bir fark saptanmamıştır.

Erişkinlerdekinin aksine çocuk yaş grubundaki EBH'lerde yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalarda erkek cinsiyet üstünlüğü gözlenmektedir. Çocuklarda CH'de erkek/kız oranı 1,5/1'dir. Ülseratif kolitte cinsiyet farklılığı gözlenmemektedir (30,36). Crohn hastalığında cinsiyet farkının nedeninin ne olduğu hakkında bugüne dek bir şey bilinmezken Arie Levine grubunun çalışmasında (38) İL-6 geninde çeşitliliğin erkeklerde kızlardan çok olduğu bulunmuş ve buna neden olabileceği kuramı ortaya atılmıştır.

Hastalık sürecinde serumda artmış olarak saptanan bazı özel antikorlarla hastalığın şiddeti ilişkili gibi durmaktadır. Dubinsky ve ark. (39) çalışmasında anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) değerleri yükseldikçe CH'li hastaların seyrinin daha şiddetli olduğu görülmüştür. Çalışmada CH tanılılarda ASCA, 'anti-flagellin antibodies' (anti-cBir1) ve 'Escherichia coli outer-membrane protein C' (anti-OmpC) değerleri ile hastalığın ilerleme hızı arasında sıkı bir bağlantı saptanmıştır. Savunma sisteminin yaşa göre değişik olmasından dolayı EBH'de saptanan antikor pozitiflikleri yaşa göre değişebilmektedir.

Hastalık sıklığındaki artışın yaşam tarz ve şartlarındaki değişikliklere bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Yaygınlığın düşük olduğu bölgelerden yüksek olduğu bölgelere göç edenlerde hastalık riski artmazken bu kişilerin çocuklarında EBH riskinin arttığı ve yaşadıkları bölgenin yaygınlığına ulaştığı saptanmıştır (40).

Sigara kullanımı, enfeksiyöz patojenler, emzirmeme, beslenme bozuklukları, sosyoekonomik etkenler, stres ve apendektomi geçirmeme EBH'nin etiolojisinde rol oynayan çevresel etmenlerdir (41). Sigara içmek erişkinde CH riskini arttırmakta, ÜK riskini ise azaltmaktadır. Mahid ve ark. (42) çalışmasında çocuklarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bu çalışmada CH tanısı konulmuş gençlerin sağlıklı gençlere oranla, doğum öncesi ve çocukluk dönemlerinde sigara dumanına daha fazla maruz kaldıkları ve aktif olarak daha çok sigara içtikleri belirlenmiştir. Emzirme ile EBH oluşuma riskini inceleyen ve 14 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, emzirmenin hem ÜK hem de CH gelişimine karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (43). Apendektominin çocuk ve erişkinlerde ÜK riskini azalttığı bilinmektedir (44). Oral kontraseptif ilaçlar ve steroid-olmayan anti-enflamatuar ilaçların (NSAID) erişkinlerde EBH ile ilişkili oldukları ileri sürülmektedir (44). Yapılan başka bir çalışmada da NSAID'lerin EBH alevlenmelerine neden olduğu gösterilmiştir (45). Hayvan çalışmalarında stresin EBH'yi şiddetlendirebileceği gösterilmiştir ancak insanlarda sadece klinik seyrinde kötüleşme yapabileceği saptanmıştır. Sindirim sisteminin antijenitesi yüksek çeşitli gıdalara maruz kalması sonucu oluşturduğu yanıtın EBH etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülse de henüz diyetdeki özgül bir antijenle EBH arasında nedensel ilişki kurulamamıştır (44).

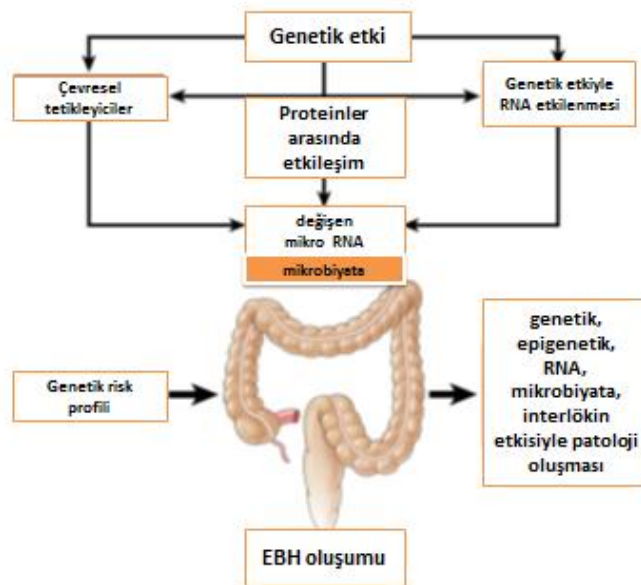
### 2.1.2. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının genetiği

Erişkinlerde EBH'de genetik etkinin varlığına dair daha kesin kanıtlar bulunsa da özellikle çocuk yaş grubunda erken başlangıçlı EBH'de genetik mutasyonların hastalığın oluşmasında daha fazla etkiye sahip olabileceği son yıllarda düşünülmektedir (16). Çocukların erişkin başlangıçlı EBH'nin oluşmasında daha etkili olan çevresel etmenlerden (diyet, sigara ve ilaçlar gibi) daha az etkilendiği kabul edilmektedir. Yetişkin hastalığıyla kıyaslandığında çocuklardaki EBH'de bağırsak mukozasında savunma sistemi yanıtının daha yüksek düzeyde aktif olduğu bilinmektedir (46).

Başlangıçta EBH ile ilgili genetik çalışmalar aile 'agregasyon' çalışmaları ve epidemiyolojik ikiz çalışmaları şeklinde yürütülmüştür. Bu çalışmalarda EBH'li hastaların kan bağı olan diğer akrabalarında EBH gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (47,48). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olanların birinci dereceden akrabalarında CH gelişme riski %5, ÜK gelişme riski ise %1,6 oranında artmaktadır. Anne ve babanın her ikisinin de EBH olması durumunda çocukta EBH gelişme riski %30'dan fazladır (48). İkiz çalışmalarında CH için monozigotik ikizler için uyum %20-50 arasında bulunurken dizigotik ikizlerde bu oran %0-10 arasında değişmektedir. Ülseratif kolit için bu oranlar sırasıyla %15-20 ve %0-7 bulunmuştur (47). Damen ve ark. (49) çalışmalarında, ağızda lezyonu olan çocuk CH'lilerin dudak mukozası epitelyal hücreleri tarafından belli kemokinlerin (CXCL8-10) fazla üretildiğini göstermişlerdir. Yine Kugathasan ve ark. (50) erken yaşta başlayan CH'li hastalarda geç başlayanlara göre İL-12 mRNA'nın mukozal salınımının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Son yıllarda 'Genome-wide association studies' (GWAS) çalışmalarının sürdürülmesi ile erişkin ve çocukluk yaşta EBH ile bağlantılı 99 tane genomik bölge tanımlanmıştır (45,51). Son dönemdeki bu çalışmalarla (özellikle savunma sistemi ve bağırsak epitel engeline odaklanarak) EBH'ye yatkınlık oluşturacak birçok farklı kalıtsal gen saptanmıştır (52,53). Tüm GWAS çalışmaları sonucunda EBH'nin ayrıntılı genetik haritasının çıkarılmasının yanı sıra önceden saptanmış yerleşkeler daha hassas biçimde haritalanmış, hastalığın biyolojisi ve yeni tedavi hedefleri ortaya çıkmış, genotip fenotip ilişkisi kurulmaya çalışılmış

ve hastalığın farmakogenetiğiyle ilgili bilgiler derlenmeye başlanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda NOD2 geni CH patojenezinde doğal immünitinin rolünü aydınlatırken, ATG16L1 geni otofaji mekanizmasındaki bozuklukların CH'ye yatkınlık yaratması hakkında bilgiler sağlamıştır. İnterlökin-23R gen polimorfizmlerinin proenflamatuar İL-23'ü artırarak CH'deki enflamasyonda rol oynaması, 'multidrug resistance 1' (MDR1) ve epitel engeli işlevinde rol oynayan genlerdeki ('the human extracellular matrix gene 1'; ECM1, 'hepatocyte nuclear factor 4 alpha'; HNF4A) polimorfizmleriyle ÜK ilişkisi EBH'nin patojeneziyle ilgili önemli ipuçları sunmuştur (54). Yine de tüm bu çalışmalara rağmen genetik değişkenliğin EBH'ye yatkınlığın ancak %20'sini açıkladığı düşünülmektedir (55). Enflamatuar bağırsak hastalığının görülme oranının artmasını açıklamak için çevresel etmenlerin genetik yatkınlık yaratan etmenlerle olan karmaşık etkileşimini anlamak gerekmektedir. Çeşitli epigenetik etmenler sonucu gen ekspresyonu ile bağırsak mukozasında mikro RNA aracılı düzenlemeler olup bunun sonucunda bağırsak mikrobiyotası değişir ve bu da EBH için uygun enflamasyon zemini oluşturmaktadır (Şekil 2.1) (56).

Şekil 2.1. EBH'de genetik etki



### 2.1.2.1. Crohn hastalığı ile ilgili genler

#### 2.1.2.1.1. 'NOD2/CARD15' geni

İlk olarak NOD2/CARD15 gen mutasyonlarının ileal CH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NOD2/CARD15 geni kromozom 16q12'de 'Inflammatory bowel disease gene 1' (IBD1) yerleşkesinde yer alır ve bakteriyel muramil dipeptit için doğuştan gelen bir hücre içi örüntü tanıma almacını kodlamaktadır. Bağışıklık sisteminin bakteri ve virüsleri tanımasını sağlayan molekülü NOD2'dir. Monosit, makrofaj, T ve B lenfositler ve bağırsak epitel hücrelerinde (Panet hücrelerinde) bulunmaktadır (57). Virüs, bakteri veya mikobakteri bağlarından birisinin NOD2'ye bağlanmasından sonra enflamatuvar yol 'nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) aktive olması ile başlar. Muramil dipeptit için hücre almacını NOD2 kodladığından ancak muramile bağlananlar bu yolağı aktive edebilir. Bu nedenle oluşan aktivasyon sadece gram pozitif, gram negatif ve mikobakterilerde bulunan muramil dipeptitle veya virüslerin tek sarmallı RNA'sını bağlayan (leucine reach repeat domain) bölgesi aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (58).

Bağırsak mukozası çoğunluğu kalın bağırsakta yaşayan sürekli ve büyük sayıda faydalı mikroorganizmalara maruz kalmaktadır. Sağlıklı bireylerde bağırsak bağışıklık sistemi ile faydalı bakteriler arasında sürekli bir etkileşim mevcuttur. Bu bağışıklık yanıtı zararlı ve zararlı olmayan bakteriler arasındaki dengeyi korumak için mevcuttur. Bu denge içinde değişiklik olduğunda CH'nin oluşması için uygun bir bağırsak mukozası ortaya çıkmaktadır (59).

NOD2/CARD15 geninde tek nükleotit polimorfizmlerinden en sık saptananları 1007fsinsC, R702W ve G908R mutasyonlarıdır. Her üç mutasyon, lösin yönünden zengin tekrarlar bölgesi (leucine reach repeat domain) içinde veya yakınında meydana gelir ve peptidoglikan yanıt olarak NF-κB'yı aktive etmek için hücrelerin yeteneğini azaltmaktadır (47). İlginçtir ki bu mutasyonlar özellikle Kafkas kökenli hastalarda saptanmıştır. Afrika ve Amerika kökenlilerde nadir saptanırken Japon, Çin ve Kore kökenli EBH'li hastalarda neredeyse hiç saptanmamaktadır (60). Hastalarda NOD2 1007fs sonucu defensin ekspresyonu azalmaktadır. Defensinler fagosite bakterileri öldürmeye yardımcı olan bağışıklık

sistemi proteinleridir. Bunlar, mikrobiyal hücre zarına bağlanıp besin ve temel iyonların dışarı doğru akmasına olanak sağlayan zarın içinde bir gözenek oluşturmaktadırlar. Heterozigot veya homozigot NOD2 mutasyona sahip

CH'lilerin ileostomi sınırlarında düşük defensin düzeylerine rastlanılmaktadır (61). Defensin işlevi NOD2 mutasyonu sonucu azaldığından defensin düşük kapasite ile çalışır ve bakterisidal işlevini gereği kadar yerine getiremez. Bu da epitel hücre içine patojen bakterilerin kolay girişiyle sonuçlanmaktadır (62).

Yetişkin ve çocuk EBH'lilerde NOD2 çeşitliliği ile ileal hastalığın konumu arasında güçlü bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir (47). Bazı çalışmalarda, erişkin hastalarda NOD2 mutasyon varlığında özellikle fibrostenozla seyreden hastalığın ortaya çıktığı gösterilmektedir (63). Lacher ve ark. (64) çocuk CH'lerde NOD2 mutasyon varlığıyla hastaların cerrahiye gitme riskleri arasındaki bağlantıyı araştırmışlardır. Çalışmaya 171 CH'li dahil edilmiş ve bunların %45,6'sında en az bir NOD2 mutasyonu saptanmıştır. Hastalarda 'rs2066844' mutasyonu %17, 'rs2066845' mutasyonu %10,5, '1007fs' mutasyonu ise %24,6 oranında tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre her üç CH tanılı çocuktan birisinde NOD2 mutasyonu saptanmış gibi görünmektedir. Sonuç olarak, genetik değişiklikler, yetişkinlere nazaran çocuk CH'li hastalarda daha ağırlıklı olarak gözlenmiştir. Çalışmada ayrıca mevcut mutasyon ile hastalığın yerleşimi ve belirtilerinin de ilişkili olduğu gözlenmiştir. Tek başına ileal yerleşimli CH, NOD2 1007fs mutasyonları saptananlarda 4,73 kat artmış olarak saptanmıştır. 1007fs taşıyıcılarının ileal hastalığa yatkın olduğu gözlenirken, ileokolonik veya üst sindirim sistemi tutulumuyla arasında bir ilişki kurulamamıştır. Ayrıca bu hastaların %17'sinde ileal darlık ve %18,1'inde perianal fistül olduğu gözlenip NOD2 mutasyonu ile bunların riskinin arttığı tespit edilmiştir. Darlığı olan hastaların %79,3'ünün ileriki yıllarda cerrahi gereksinimi olduğu gözlenip 1007fs mutasyonu saptananlarda cerrahi girişim riskinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Jürgens ve ark. (65) çalışmasında perianal fistül ve bağırsak darlığı ile NOD2 mutasyonu arasında nasıl bir bağlantının olduğu araştırılmıştır. Perianal fistülü olan hastaların eşzamanlı bağırsak darlığına sahip oldukları görülmüştür ve bu hastaların istatistiksel olarak yüksek oranlarda NOD2/CARD15 1007fs mutasyonu taşıdıkları saptanmıştır.

#### **2.1.2.1.2. Otofaji ile ilişkili ‘16-Like 1 protein’ kompleksi**

Otofaji, sitoplazmik bileşenlerin otofagozom adı verilen çift zarlı keseler aracılığıyla tahrip edilip lizozoma teslim edildiği hücre içi bozulma ile giden katabolik bir süreçtir. Lizozomlar ve keselerle birleşme oluşturan bu otofagozomların aynı zamanda hücre içinde bakteri işleme işinden de sorumlu olduğu bilinmektedir. Hücreler besin yokluğunda bu yolla hayati olmayan bileşenleri yıkıp kendileri için besin kaynağı olarak kullanabilmektedir. Otofaji, enfeksiyon sırasında hücrelerin yabancı antijen maruziyetinden kurtulup yıkılmasını önlemede rol oynamaktadır. Bu yol aynı zamanda hasarlı protein ve organellerin onarılması için de kullanılmaktadır. Otofajiden sorumlu genin mutasyona uğraması normal florada bir kaymaya yol açar ve bunun sonucunda CH başta olmak üzere bir çok sindirim sistemi problemi ortaya çıkabilmektedir (66). Otofagozom için yaklaşık 30 tane otofaji ile ilişkili gen (autophagy-related gen: Atg) tanımlanmıştır. Otofagozomlar Atg12 ve LC3-II 2 olmak üzere iki farklı konjugasyon sistemi kullanmaktadır. ‘Autophagy-related gen’ konjugasyon sistemi otofagozomun lizozom ve keselerle birleşme oluşturmamasından hemen önce veya bir miktar sonra Atg12-Atg5-Atg16L birleşim alt birimine ayrılmaktadır. Bu bileşimin parçası olan ATG16L1 proteini kolonda, ince bağırsakta epitel hücrelerinde, lökositlerde ve dalakta CD4+, CD8+, CD19+ lenfositlerde ekspres olmaktadır (67). Panet hücrelerinde işlevsel bozukluklar ATG16L1 gen işlevinin kaybolması durumunda gelişmektedir. Bunun sonucunda TNF, amiloid A ve leptin gibi enflamatuar maddeler artmaktadır. Genetik çalışmalar kromozom 2 üzerinde bulunan ATG16L mutasyonunun, ileal tutulumlu CH ile ilişkili olduğunu göstermektedir (68). Hücre içi yayılımcı bakteriyle enfeksiyon sonrasındaki otofaji yanıtı NOD1 ya da NOD2 tarafından da tetiklenerek ATG16L1’in hücre zarına göç etmesine yol açabilmektedir. ATG16L1’in CH ile ilişkili tiplerinde bu mekanizmada bozulmalar gözlenmektedir. Bu durum NOD2 ve ATG16L1’in ortak bir yol üzerinden çalıştığını düşündürmektedir. Yapılan GWAS çalışmalarında ATG16L2’nin N terminal ucundaki Thr300Ala’da CH ile ilişkili olduğu düşünülen 19779 adet tek nükleotit polimorfizmi saptanmıştır (69).

#### **2.1.2.1.3. ‘TNF Super Family 15’ geni**

‘TNF super family 15’ (TNFSF15) sistemik enflamasyon ile ilgili bir Th1 sitokindir. Başışıklık hücrelerinin düzenlenmesinde görev alan TNF, apoptozu ve enflamasyonu tetiklerken tümör oluşumunu da baskılamaktadır. ‘Tumor necrosis factor’, makrofajlar, lenfoid hücreler, mast hücreleri ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir. İmmünolojik çalışmalar sırasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CH hastalarının bağırsak dokularında TNFSF'nin artmış ekspresyonuna rastlanmıştır. ‘TNF super family 15’ geni EBH oluşumu için artmış duyarlılık oluşturan bir gen olarak öne çıkmaktadır. ‘TNF super family 15’ sitokini, mukozal CD<sup>+</sup> T hücrelerinde sitokin-kaynaklı interferon ekspresyonunu artırmak için özgül bir almaca bağlanmaktadır (67). Japonya'da 2005 yılında EBH'lilerde yapılan genom çalışmasında CH'lilerde yaklaşık 80 000 tek nükleotit polimorfizmi saptanmıştır. Bu çalışmada, kromozom 9q32 üzerinde 280-kb bölgesinde yedi ayrı tek gen polimorfizmi de dahil olmak üzere TNFSF15 genindeki tüm haplotipler tespit edilmiştir (70). Musevi toplum üzerinde yapılan ayrı bir çalışmada CH ile TNFSF15 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda FC-gamma almacının uyarılmasına yanıt olarak TNFSF15 geninde değişim olduğu ve bunun da TNFSF15'i arttırdığı tespit edilmiştir (71). Ancak Belçika'da CH tanılı hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada TNFSF15 geni ile CH arasında bir bağlantı saptanamamıştır (69).

#### **2.1.2.1.4. İnterlökin-23 almaç geni**

İnterlökin-23R, İL-12 $\beta$ 1 ve İL-23R zincirinden oluşan bir proteindir (66). İnterlökin-23R geni kromozom 1'de bulunup İL-12p40 ve p19 proteininin bağlanması sonucu oluşmuştur (72). Büyük ölçüde T bellek hücrelerinin ve diğer savunma sistemi hücrelerinin (monosit, dentritik hücreler, doğal katil hücreler) hücre zarlarından salgılanmaktadır. İnterlökin-23R esas olarak Th17 lenfositlerin aktivasyonu ile İL-17 üretimini artırıp proenflamatuar faaliyetlerde aracılık yapmaktadır. İnterlökin-23R bağışıklık hücrelerinin aktivitesini düzenler. Aynı zamanda bakteri ve virüsler tarafından oluşturulan enfeksiyona karşı enflamatuar yanıtta önemli rol oynayan bir sitokin olan İL-23 ile etkileşir (73). İnterlökin-23R yolu polimorfizmlerinin yeni doğanda bağırsak toleransının gelişiminde ve

bakteri kolonizasyonunun oluşumunda önemli rollerinin olduğu öne sürülmektedir (71).

Yardımcı T 17 lenfositler; İL-17, İL-6 ve TNF- $\alpha$  üreten yardımcı T hücrelerin ayrı bir alt kümesidir (74). İnterlökin-23'ün bellek T hücrelerinden Th17 lenfosit farklılaşmasını sağlamada önemli bir anahtar rolü oynadığı bilinmektedir. Ayrıca İL-23 zaten farklılaşmış olan Th17 hücrelerinin sağ kalımında da önemli roller oynamaktadır (59). Heterodimerik almaç ekspresyonu (İL-23R ve İL-12R $\beta$ 1) özellikle İL-23'ün aktivasyonunu düzenlemektedir (63). Bu nedenle, İL-23-İL-17 sitokin ekseni, Th17 hücreleri tarafından iltihap oluşumu ve gelişimine aracılık yapan bir anahtar mekanizma gibi gözükmektedir. Crohn hastalığı gelişimi için İL-23-İL-17 aksının önemi hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde gösterilmiştir (75). İnterlökin-23 p19 ve İL-12 ile ortak olan p40 alt birimlerinden oluşmaktadır. Almacı da heterodimerik yapıda olan İL-23 almacı, IL-23R ve İL-12RB2 (İL-12 almacı ile aynı) alt birimlerinden oluşmaktadır. İnterlökin-23 yolağının anti p40 antikorları ile engellenmesinin CH'de tedaviye yanıt oranlarını arttırdığı ancak uzun süreli remisyon oranlarında plaseboya oranla belirgin bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır (63).

Diğer yandan daha özgül olarak CH'li hastaların hem serumlarında hem de bağırsak mukozalarında İL-17 seviyeleri artmış olarak saptanmaktadır (63). İnterlökin-17R almacı engellenmiş fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, İL-17R'nin engellenmesinin hem kolit oluşumunun engellenmesi hem de hastalığın şiddetinin azalması ile uyumlu olduğu görülmüştür (71). Bu nedenle CH tedavisinde lamina propria hücrelerindeki İL-23 ve İL-17 üretimini azaltmak için anti-İL-12p40 antikor kullanımı son yıllarda tedavide bir seçenek gibi gözükmektedir (63). İnterlökin-23R mekanizmasının doğrudan CH ile ilişkisinin anlaşılması oldukça önemli bir gelişmedir (65). Yapılan GWAS çalışmalarında kromozom 1p31'de İL-23 geninde EBH ile ilişki saptanan birçok DNA dizilimine rastlanmıştır. Bunların içerisinde rs11209026'nın CH oluşumunun engellenmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (69). İnterlökin-23R türevlerinin CH oluşumu üzerine ciddi bir etkisi olmasına rağmen diğer her türlü kronik enflamasyonlu bağırsak hastalıklarına da duyarlılık oluşturduğu düşünülmektedir (66).

#### **2.1.2.1.5. ‘Inflammatory bowel disease gene 5’**

‘Inflammatory bowel disease gene 5’ yaklaşık 250 kb boyutlarında olup 5q31 yerleşkesinde bulunmaktadır. GWAS çalışmaları sırasında IBD5 geni içerisinde EBH için riskli haplotipler belirlenmiştir. Bu çalışmalar sırasında hem IBD5 geninin ve hem de IBD5 çeşitleri olan SLC22A4 (OCTN1) ve SLC22A5 (OCTN2)'in EBH için riskli genler olduğu anlaşılmıştır. Tüm bu mutasyonlar sonucu sindirim sistemi mukozasında bağışıklık yanıtının kontrolü bozularak EBH oluşumu için zemin hazırlanmaktadır. Her ne kadar bu varyantların EBH ile ilişkisi tespit edilmiş olsa da IBD5 ile İL-23, ATG16L1 ve CARD5 genleri arasında bir etkileşimin olduğu net ortaya koyulabilmiş değildir (63,76). ‘Inflammatory bowel disease gene 5’ çeşitliliklerinin perianal fistül, kolon tutulumu, hastalık komplikasyonları ve ilerlemesi, ÜK’de yaygın tutulum, çocuklardaki EBH’de kısa boy ve düşük vücut ağırlığı ile ilgili olabileceği de gösterilmiştir. Crohn hastalığında SLC22A5 ekspresyonunun azalmasının enerji gereksinimi zaten artmış olan ince bağırsak epitel hücrelerinde olumsuz sonuçlar doğurabileceği belirtilmektedir (55).

#### **2.1.2.1.6. ‘Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4’ çeşitlilikleri**

‘Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4’ (CTLA4) geni immüoglobülin süper ailesinin bir üyesidir ve yardımcı T hücreleri yüzeyinde eksprese edilmektedir. Kromozom 2q33 bölgesi içinde yer almaktadır. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol alır ve gendeki polimorfizmlerin EBH ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. T hücre baskılayıcısı olarak görev yapıp CD25+ ve CD4+ hücrelerinin işlevlerini düzenlemektedir (66). Normalde CD5+ ve CD4+ hücreleri ince bağırsakta enflamasyon sürecini kontrol etmektedir. Bu gen içerisinde birçok tek nükleotit polimorfizmleri tespit edilerek incelenmiştir ve özellikle rs3087243, rs11571302, rs7565213 ve rs11571297 çeşitlerinin EBH ile ilişkisi gösterilebilmiştir (77). Hradsky ve ark. (63) çalışmalarında bu üç CTLA4 çeşitleri ile NOD2 p.Leu1007fsX1008 ve IL23R rs11209026 çeşitleri arasında önemli etkileşimler olduğunu saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada önemli bir bulgu olarak; çocuk ve erişkin başlangıçlı EBH'ler arasında rs3087243 genindeki küçük alellerin sıklığında bir farklılık görülmüştür. Bu farkın da çocukluk yaş grubunda

erken başlangıçlı EBH oluşumu üzerine ciddi etkileri var gibi gözükmektedir. Çalışmada hastalığın tanı yaşı, yerleşimi ile rs3087243, rs11571302 ve rs11571297 çeşitleri arasında bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir.

Tablo 2.1. CH'deki gen polimorfizmleri ve klinik önemleri

<b>Gen</b>	<b>Polimorfizm</b>	<b>Hastalık ilişkisi</b>
<b><i>ATG16L</i></b>	rs2241880 Thr300Ala	Tek başına ileal tutulumlu CH CH oluşumu ile yüksek ilişkili
<b><i>NOD2/CARD15</i></b>	rs2066844, rs2066845, 3020insC, 1007fs	Bağımsız olarak CH ile ilişkili
<b><i>IBD5</i></b>	SLC22A4 (OCTN1), SLC22A5 (OCTN2)	Bağımsız olarak CH ile ilişkili
<b><i>CTLA4</i></b>	rs3087243, rs11571302, rs11571297, rs7565213	EBH oluşumu ile ilişkili ancak tek başına CH ilişkisi yok
<b><i>TNFSF15</i></b>	9q32'de 280 kb bölgesinde 7 ayrı tek gen polimorfizmi	Japon ve Yahudi'lerdeki CH ile ilişkili ancak Avrupa'da ilişki saptanmadı
<b><i>IL-23R</i></b>	rs11209026 rs1004819	CH'ye karşı korunmada önemli CH oluşumu ile yüksek ilişkili

### 2.1.2.2. Ülseratif kolit ile ilgili genler

#### 2.1.2.2.1. 'Multi-drug-resistance gene 1' geni

'Multi-drug-resistance gene 1' geni kromozom 7q21.1 üzerinde EBH duyarlılık yerleşiklerinin birinde yer almaktadır. İlk olarak MDR-1a geni çıkartılmış farelerde kolit oluşumunun gözlenmesi üzerine EBH oluşumunda bu gen yerleşikindeki polimorfizmler suçlu olarak görülmeye başlanmıştır. 'Multi-drug-resistance gene 1' bir transmembran glikoproteini olan 'permeability glycoprotein'i (P-gp) kodlamaktadır. 'Permeability glycoprotein' ksenobiyotiklerin hücre içinden hücre dışına taşınmasını sağlayarak bağırsak

engeli işlevinin devamlılığını sağlamaktadır (78,79). 'Permeability glycoprotein' bağırsak, karaciğer ve böbrekte epitel yüzeylerde, kan-testis ve kan-beyin engelinde ise endotel yüzeylerde yer almaktadır. Tüm bu bölgelerde ksenobiyotiklerin emilimi, dağılımı ve atılımında rol oynayarak koruyucu engel bütünlüğünü sağlamaktadır. 'Permeability glycoprotein' bağırsakta özellikle çıkan kolonda ve duodenum distal kısımlarda enterositlerin apikal yüzeylerinde yer almaktadır (79). Bazı çalışmalarda MDR1 polimorfizmi ile EBH arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki ÜK'lilerde saptanırken CH'lilerde gözlenmemiştir (80). 3435C>T tek gen polimorfizminin ÜK ile ilişkisi saptanmışken 2677 polimorfizmi ile ÜK arasındaki ilişki şüpheli gözükmemektedir (81).

#### **2.1.2.2.2. 'Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2' geni**

'Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2' (PTPN2) geni, 'protein tyrosine kinases' (PTP) enzim ailesinin üyesi olan 'tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2' enzimini kodlamaktadır. Şimdiye dek PTPN2'nin hücre çekirdeğinde yerleşen TC45 izoformu ile ER'de yerleşen TC48 izoformu tespit edilmiştir (82). 'Janus kinases', STAT-1 ve 3, p42/44, 'mitogen-activated protein kinase' (MAPK), 'epidermal growth factor receptor' (EGFR), 'insulin receptor b' (IRb) gibi birçok farklı almaç TC45 izoformu için hedef antijenlerdir (83,84). 'Genome-wide association studies' çalışmalarına kadar PTPN2'nin sadece çölyak hastalığında ve pankreastaki  $\beta$  hücrelerini etkileyerek diyabette etkili olduğu düşünülmekteydi. Son çalışmalarda PTPN2 polimorfizmlerinin hem ÜK hem de CH ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (51,85).

#### **2.1.2.2.3. 'Human leukocyte antigen' bölgeleri**

Altıncı kromozom üzerinde yer alan insan lökosit antijenlerini barındıran MHC bölgesinin ÜK ile ilişkisi bilinmektedir (86). Özellikle HLADQA1, HLADRA, HLADRB5 ve HLADRB1 gibi HLA'ların ÜK ile ilişkili olduğu GWAS çalışmalarında göze çarpan bir bulgu olmuştur (bunların içerisinde HLADRB1 EBH ilişkisi daha önceden de bilinmekteydi). HLA DRB1\*0103 taşıyıcılığı olan ÜK hastalarında artrit, üveit ve stomatit gibi bağırsak dışı tutulumların çok olduğu gözlenmektedir (87).

#### **2.1.2.2.4. Bağırsak işlev bütünlüğünü sağlayan genler**

Bağırsağın engelleme işlevinin bozulması sonucu artan geçirgenlik enflamasyon oluşması için uygun bir ortam yaratmaktadır. Erişkin EBH'lilerde yapılan çalışmalarda bağırsağın engelleme işlevinin bozulması ile EBH oluşumunun arttığı gösterilmiştir. Bu konu öne çıkan HNF4A geni; HNF4A'yı kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyonlar sonucu epitel hücre yapısı bozulup hücre sitoplazmasında hatalı birikimler ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda bozulan ve geçirgenliğini arttıran epitel doku EBH oluşumu için uygun zemin hazırlamaktadır (88). Bir diğer gen olan 'laminin  $\beta$ -1' (LAMB1); laminin-1, laminin-2 ve laminin-10'un laminin  $\beta$ 1 alt birimini kodlayarak lamininlerin bazal zar yapısına katılmalarını sağlamaktadır. Glikoprotein yapıda olan lamininler integrinlerle birlikte hücre adezyon sisteminde görev almaktadırlar. 'Laminin  $\beta$ -1' de oluşan mutasyonlar ÜK oluşumuna neden olabilmektedir (89). Yine ECM geni ve 'E-cadherin' (CDH1) geninde oluşan mutasyonlarla ÜK oluşumu arasında bağlantının olduğu bilinmektedir (90,91).

#### **2.1.2.2.5. İnterlökin-23 almaç geni**

Daha önce İL-23 almaç mutasyonlarının sadece CH'ye eğilimi arttırdığı düşünülmekteyken sonradan yapılan çalışmalarda bu mutasyondaki polimorfizmlerin ÜK'ye de yol açabileceği saptanmıştır. İnterlökin-23 yolağında bulunan STAT-3, JAK-2 ve İL-12B genlerine ait mutasyonlarda CH'nin yanında ÜK de oluşabileceği gösterilmiştir (90). İnterlökin-23R türevlerinin CH oluşumu üzerine etkisi olmasına rağmen diğer her türlü kronik enflamasyonlu bağırsak hastalıklarına da duyarlılık oluşturduğu düşünülmektedir (65).

#### **2.1.2.2.6. 'Interferon regulatory factor 5' geni**

Makrofajlarda Th1 ve Th17 etkileşimi ile 'interferon regulatory factor 5' (IRF5) ekspresyonu artar. Bunun sonucunda özellikle İL-12'nin 12p40 ve İL12p35 alt birimleri ile İL-23'ün IL23p19 alt birimi aktive olur ve bu İL-10 ekspresyonunu baskılar. Bunun sonucunda İL-10, TNF- $\alpha$  ve İL-12 gibi enflamasyon öncüllerinin salgılanmasını baskılayamaz ve kolitle sonuçlanan süreç oluşmaktadır. Olası IRF5 gen polimorfizmleri ÜK oluşmasına neden olmaktadır (92).

Tablo 2.2. EBH'de genetik mutasyonlar

Gen	Yerleşim	İşlev	CH	ÜK
<i>IL-23R</i>	1p31	İL-23 aracılıklı Th17 oluşumu	+	+
<i>IL-12B</i>	5q33	İL-12 ve İL-23'ün alt birimi Th1 polarizasyonu	+	+
<i>MHC</i>	6p21	Özellikle HLA DRB1*0103	+	+
<i>JAK2</i>	9p24	İL-23 yolunda tirozin kinaz aktivitesi	+	+
<i>ORMDL3</i>	17q21	Katlanmamış protein yanıtında	+	+
<i>NOD2</i>	16q21	Hücre içi almaç örüntüsünde	+	-
<i>ATG16L1</i>	2q37	Otofajide görevli	+	-
<i>IRGM</i>	5q33	Otofajide görevli	+	-
<i>PTGER4</i>	5p13	Prostaglandin E2 için almaç	+	-
<i>IL-10</i>	1q32	Antienflamatuar sitokin	-	+
<i>ECM1</i>	1q21	Bağırsak engelinin bütünlüğü	-	+
<i>HNF4A</i>	20q13	Epitelyal geçirgenlik	-	+
<i>CDH1</i>	16q22	Epitelyal geçirgenlik	-	+
<i>LAMB1</i>	7q31	Bazal zar yapısında	-	+

### 2.1.3. Enflamatuar bağırsak hastalıklarında öykü ve fizik muayene

Birçok hastalıkta olduğu gibi EBH'de ayrıntılı bir öykü alınması ve iyi bir fizik muayene yapılması tanı koyulması aşamalarında en değerli olanıdır. Dört haftadan uzun süren veya altı ay içinde en az iki atak halinde ishal, dışkı ile karışık kanama, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmalarının olması klinik olarak EBH'den şüphelenilmesini gerektiren durumlardır (93). Çocuklarda CH'de en sık başvuru yakınmaları karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı iken ÜK'de kanlı dışkılama, ishal ve karın ağrısı en sık rastlanan yakınmalardır (16). Crohn hastalığı birçok çocukta halsizlik, karında hafif rahatsızlık şeklinde klasik olmayan belirtilerle kendini gösterebilmektedir. Büyüme geriliği, malnütrisyon, bulantı, kusma, psikiyatrik problemler, artropati, eritema nodozum, ikincil amenore, ergenliğin

gecikmesi ve perianal fissür ve fistül EBH'nin diğer belirtileri arasında bulunmaktadır. Sindirim sistemi dışındaki tutulumların varlığında tanı gecikebilmektedir. Birinci derece akrabada EBH olması durumunda ise çocukta EBH olma olasılığı oldukça artmaktadır (93). Çocuk EBH'liler üzerinde yapılan Kanada (94) ve Büyük Britanya (16) çalışmalarında saptanan başvuru yakınmaları Tablo 2.3'de sunulmuştur.

Tablo 2.3. EBH'de başvuru yakınmaları

<b>Yakınmalar</b>	<b>Kanada grubu (n=386)</b>	<b>Büyük Britanya grubu (n=379)</b>
Karın ağrısı	%86	%72
Kilo kaybı	%80	%58
İshal	%78	%56
Kanlı dışkılama	%49	%22
Ateş	%38	Belirtilmemiş.
Perianal lezyonlar	Fissür: %22 Deri katlantısı: %19 Apse-fistül: %8	Apse-fistül: %7
Artrit/Artralji	%17	%8
Ağızda ülser	%28	Belirtilmemiş.
Cilt lezyonu	%8	%1

### 2.1.3.1. Crohn hastalığında klinik

#### 2.1.3.1.1. Hastalığın gidişi

Viyana ölçütlerinde CH, penetran/fistülizan, darlıkla giden, enflamatuar olarak üç tipe ayrılmıştır (95). Her ne kadar çocuklarda aynı sıklıkta değilse de erişkinlerde fistülizan ve darlıkla giden tiplerin oranı giderek artmaktadır. Çocuklarda özellikle enflamatuar tip %90'a varan oranlarda daha sık gözlenmektedir (51).

#### **2.1.3.1.2. Hastalığın şiddeti**

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da CH'nin şiddeti değişkendir. Yapılan büyük çalışmalarda ilk beş yıllık izlemde hastaların üçte birinin hafif belirtilerle, üçte birinin uzun süren alevlenmelerle seyrettiği, üçte birinin de steroid bağımlı veya dirençli bir şekilde seyrettiği gözlenmiştir. Steroid bağımlı veya dirençli gruptaki hastaların yaklaşık yarısının cerrahiden fayda gördüğü bilinmektedir (96).

#### **2.1.3.1.3. Hastalıkta büyümenin seyri**

Çocukluk yaş grubundaki EBH'de hem hastalığın bir parçası olarak hem de tedavinin komplikasyonu olarak büyüme geriliği gözlenmektedir. İmmünmodülatörler ve biyolojik ajanların hastalığıdaki enflamasyonu baskılamada faydaları olmasına rağmen büyüme geriliği yaptıkları da birçok çalışmada ortaya çıkan sonuç olmuştur (15,97). Tüm bunlara ek olarak hastalıkta sık gözlenen iştahsızlığa bağlı gelişen kronik beslenme yetersizliği de büyüme geriliğinin bir nedeni gibi gözükmektedir (98).

#### **2.1.3.2. Ülseratif kolitte klinik**

##### **2.1.3.2.1. Hastalıkta büyümenin seyri**

Crohn hastalığı ile karşılaştırıldığında ÜK'de büyüme geriliğinin nedenleri daha belirsizdir. Ülseratif kolitte büyüme geriliğinin en önemli sebebi steroid kullanımını gibi gözükmektedir (5).

##### **2.1.3.2.2. Hastalığın şiddeti**

Yapılan çalışmalarda ortalama %70 hastanın tanıdan sonraki üç ay içinde remisyona sokulduğu gözlenmiştir. Sadece %10 hastada belirtilerin kronik şekilde devam ettiği görülürken birçok hastada hastalığın alevlenme ve remisyonlarla seyrettiği görülmüştür. Hastalığın başvuru anındaki şiddeti ile cerrahiye gidişi oranları arasında ilişki mevcuttur. Şiddetli başlangıçlı hastalıkta ilk bir yılda %9, ilk beş yılda %26 kolektomi ihtiyacı olmaktadır (99).

### **2.1.3.2.3. Kanser riski**

Ekbom ve ark. (100) çalışmasında ilk 15 yaşta ortaya çıkan ve tüm kolon tutulumlu 150 ÜK tanılı hasta uzun süreli izleme alınmıştır. Hastalarda ilk 15 yılda %1, 20 yılda %6,5, 25 yılda %15 kanser geliştiği görülmüştür. Hastalığın erken yaşta başlaması kanser gelişimi için bağımsız bir risk etmeni değildir ancak hastalık yılıyla kanser gelişimi arasında uyum olduğundan hastalığın erken başladığı çocuklarda kanser çıkma oranı artmaktadır (100).

### **2.1.3.3. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında sindirim sistemi dışı bulgular**

Çocuklarda daha fazla olmak üzere EBH'de %20-30 oranında sindirim sistemi dışı bulgular gözlenebilmektedir (Tablo 2.4) (101). Ateş, anemi, eklem tutulumu, büyüme geriliği gibi doğrudan hastalık aktivitesi ile ilişkili olanlar, hepatobiliyer hastalık, sakroileit gibi hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayanlar, üretral tıkanma, böbrek taşı gibi bağırsak tutulumuna bağlı yerel bulgular ve steroide bağımlı katarakt ve büyüme geriliği gibi tedaviye bağlı olanlar diye sınıflandırılabilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında sindirim sistemi dışı tutulumlarda en sık hedef organlar cilt, eklem, karaciğer, göz ve kemiklerdir. Piyoderma gangrenozum, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit ve Coombs (+) otoimmün hemolitik anemi daha çok ÜK'de gözlenmektedir. Akut pankreatit çok nadir olup ÜK ve CH'de gözlenebilmektedir. Tip 1 ve 2 periferik artropati gibi büyük eklemlerde gelişen artropatiler, eritema nodozum, göz ve kemik bulguları daha çok CH'de görülmektedir (101).

Tablo 2.4. EBH’de sindirim sistemi dışı bulgular

<b>Deri</b>	Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, edinsel büllöz epidermoliz, poliarteritis nodoza, akne, Sweet sendromu
<b>Kas-iskelet</b>	Vaskülitik miyozit, granülomatöz miyozit, dermatomiyozit, proksimal kas güçsüzlüğü, osteopeni, aseptik nekroz
<b>Eklem</b>	Artralji, artrit, juvenil ankilozan spondilit, sakroileit
<b>Ağız</b>	Ağrılı moniliya ve aftöz lezyonlar, granülomatöz tonsillit
<b>Göz</b>	Üveit, episklerit, irit, keratit, posterior subkapsüler katarakt, retinal vasküler hastalık
<b>Karaciğer</b>	Karaciğerin yağlı dejenerasyonu, sklerozan kolanjit, kronik hepatit, otoimmün hepatit, hepatik apse, safra kesesi taşı, taşsız kolesistit, Budd-Chiari sendromu
<b>Pankreas</b>	Pankreatit
<b>Böbrek</b>	Böbrek taşı, tıkaçıcı hidronefroz, enterovezikal fistül, perinefrik apse, immün kompleks glomerülonefriti, amiloidoz
<b>Kalp-Damar</b>	Tromboflebit, vaskülit, tromboz, pulmoner emboli, portal ven trombozu, nörovasküler hastalık, plöroperikardit
<b>Hematolojik</b>	Anemi (demir, folat, vitamin B12 eksikliği, hemoliz), trombositoz ve trombositopeni, nötropeni
<b>Nörolojik</b>	Nörovasküler hastalık, menenjit, nöbet, senkop, periferik nöropati, miyopati
<b>Akciğer</b>	Fibrozan alveolit, vaskülit, tıkaçıcı akciğer hastalığı, granülomatöz akciğer hastalığı
<b>Diğer</b>	Lenfoma?, akut miyeloid lösemi?, metastatik Crohn hastalığı?

#### **2.1.3.4. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında fizik muayene**

Fizik muayene ile hastalığın tanısında önemli olabilecek bulgulara erişilebilmektedir. Her muayene sırasında hastaların mutlaka boy ve ağırlık ölçümleri yapıp Z skorları hesaplanmalı, varsa hastanın eski ölçümleriyle karşılaştırılmalıdır (ebeveyn boyu ve ağırlığı, hastanın hedef yüksekliğini belirlemek için gereklidir). Ergenlik durumu Tanner evlendirilmesine göre değerlendirilmelidir. Her hastada solukluk ve çomak parmak varlığı dikkatlice araştırılmalıdır. Diş eti hiperplazisi veya ağızda aftların belirlenmesi için ağız muayenesi yapılmalıdır. Vitiligo, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum gibi cilt bulgularının varlığını tespit edebilmek için hastanın tüm vücudu dikkatlice gözlenmelidir. Karın muayenesi, olası bir hassasiyeti, organ büyüklüğünü, kitleyi (ileoçekal tutulum veya apseyi destekler) fark edebilmek için dikkatlice yapılmalıdır. Anal bölge olası bir fissür, fistül ve apse açısından dikkatlice incelenmelidir. Sakroileitin fark edilebilmesi için omurga muayenesi de fizik muayenenin bir parçası olmalıdır. Artralji varlığında ise eklem bölgesi muayenesi unutulmamalıdır (102).

#### **2.1.4. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında laboratuvar çalışmaları**

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan temel kan tetkikleri; tam kan sayımı, eritrosit çökme hızı (EÇH), C-reaktif protein (CRP), serum üre, kreatinin, albümin düzeyleri, immünglobülin (Ig) düzeyleri, karaciğer işlev testleri ve bazı durumlarda da çölyak hastalığı tarama testlerini içermektedir. Hastalığın aktif döneminde EÇH, CRP ve trombosit düzeylerinin arttığı hemoglobin ve albümin düzeylerinin de düştüğü saptanabilmektedir (102). Ancak, bazı EBH'li hastalarda EÇH, CRP, hemoglobin (HB) ve trombosit sayıları normal bulunabilmektedir (103). Artmış trombosit düzeylerinin gözlenmesi özellikle kanlı dışkılama ile giden EBH'yi enfeksiyöz ishalden ayırt edebilmektedir (104).

Kalprotektin immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif etkileri olan sitozolik bir proteindir. Nötrofil, monosit ve makrofajlardan salgılanmaktadır. Enfeksiyon, enflamasyon durumlarında dışkıda kalprotektin düzeyleri artabilmektedir. Hem erişkinler hem de çocuklarda yapılan çalışmalarda EBH'de dışkı kalprotektininin artabildiği gözlenmiştir. Özellikle tedaviye verilen yanıtın

izleminde, alevlenmelerin saptanmasında faydalı bir belirteç gibi gözükmektedir (105). Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) varlığı CH ve ÜK tanısı için şüphe uyandırmaktadır. Bu serolojik göstergelerin tanısal duyarlılığı %60- 80 arasında değişmektedir (106). Ek olarak OmpC ve 'neutrophil-specific nuclear auto antibodies' (NSNA) EBH'de düzeyleri artabilen serolojik göstergelerdendir (107). Mevcut kolite *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* ve *Clostridium difficile* gibi enfeksiyöz ajanların neden olabileceği düşünülerek dışkı kültürü yapılmalı ve bu etkenlerin varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca *Clostridium difficile* toxins A ve B, *Giardia lamblia* ve *Entamoeba histolytica* (parazit, kist ve trofozoit için doğrudan mikroskopi ile) varlığı dışkıda araştırılmalıdır. Bu etkenlerden herhangi birisinin varlığının tespit edilmesi EBH tanısını dışlamamaktadır. Zira EBH'nin ilk atağına bu enfeksiyöz etkenler eşlik edebilmektedir. Tüberküloz için riskli toplumlarda mutlaka ayırıcı tanıda tüberküloz akla getirilmelidir (93).

### **2.1.5. Endoskopi ve histopatoloji**

Kolonoskopi yapılarak terminal ileum, çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid ve rektumun görüntülenmesi ve buralardan elde edilen biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi hem hastalığın varlığının ve yayılımının tespiti için, hem de CH ve ÜK'nin birbirinden ayırımının yapılabilmesi için gereklidir (108). Tüm kolonun normal olduğu, sadece ileal bölgede enflamasyonla seyreden CH tanılı çocuklar tüm hastaların %9'unu oluşturmaktadır. Bu nedenle terminal ileumun görüntülenmesi ve oradan biyopsi alınması gerekmektedir (10). Radyolojik görüntüleme yöntemleri her zaman bağırsaktaki enflamatuvar olayları doğru gösterememektedir. Bu nedenle EBH tanısında kolonoskopi mutlaka gerekmektedir (109). Ayrıca ileumun görülmesi ve ileal biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesi diğer kolitlerle EBH'nin ayırıcı tanısının yapılması için gereklidir (110). Tek rektosigmoidoskopi, daha proksimalde olabilecek patolojileri ortaya koyamayacağından yetersiz olmaktadır (111).

Yakınma varlığı gözetilmeksizin tüm hastalarda üst sindirim sistemi endoskopisi de yapılmalıdır. Bu sayede mide ya da duodenal ülser gibi patolojiler tespit edilmiş ve biyopsiler de alınmış olunacaktır. Üst sindirim sisteminin

histopatolojik incelenmesi %11-29 oranında CH'ye eşlik eden üst sindirim sistemi tutulumunun anlaşılmasını sağlamaktadır (112). Çocuklarda endoskopik girişimlerin anestezi doktoru eşliğinde ya genel anestezi ile ya da derin sedasyon altında yapılması önerilmektedir (113).

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin her bölgesini etkileyebilmektedir. Ülseratif kolitteki enflamasyon ise sadece kolonla sınırlıdır. Dolayısı ile hem makroskopik görünüm hem de histopatolojik bulgular her iki hastalıkta farklılıklar göstermektedir (Tablo 2.5) (93).

'İndetermine' kolit ise ancak tüm tanısal tetkikler uygulanıp hastalar CH ve ÜK diye sınıflandırılmadığında tanısı konulabilecek bir kolit türüdür. Bunun için kolonoskopiyle tüm kolonun (terminal ileum dahil), gastroskopiyle tüm üst sindirim sisteminin ve ek olarak ince bağırsak görüntülemesinin yapılmış olması gerekmektedir. 'İndetermine' kolit tanısı için ayrıca hastaların alerjik kolit ve enfeksiyöz kolit olmadığından da emin olunması gerekmektedir (114).

Kapsül endoskopi ince bağırsak lezyonlarının gösterilmesinde faydalı olabilmektedir. Ancak belirli yaşın altında yapılamaması hem de histopatolojik inceleme için örneklerin alınamaması yöntemin eksik noktalarıdır (115).

Çift balon tekniği ile yapılan enteroskopi, son yıllarda çocuklarda hem ince bağırsak lezyonlarının gösterilmesinde, hem biyopsi alınmasında hem de bazı durumların tedavisinde kullanılan bir yöntem olmuştur (116).

Tablo 2.5. EBH’de endoskopik ve histopatolojik bulgular

	<b>Crohn hastalığı</b>	<b>Ülseratif kolit</b>
<b>Endoskopi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ülser (aftöz, lineer veya serpiştirilmiş)</li> <li>Kaldırım taşı manzarası</li> <li>Atlayıcı tarzda lezyonlar</li> <li>Darlık</li> <li>Fistül</li> <li>Ağız ve perianal bölgede lezyonlar</li> <li>Segmental dağılım</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ülser</li> <li>Eritem</li> <li>Damarsal yapının kaybı</li> <li>Frajilite</li> <li>Kanama odakları</li> <li>Psödopolipler</li> <li>Lezyonlarda süreklilik</li> </ul>
<b>Histopatoloji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Submukozal ve transmural tutulum</li> <li>Ülser, kript distorsiyonu</li> <li>Kript apsesi</li> <li>Kazeifiye olmayan granümatöz yapı</li> <li>Fokal değişiklikler</li> <li>Yamalı dağılım</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mukozal tutulum</li> <li>Kript distorsiyonu</li> <li>Kript apsesi</li> <li>Goble hücre kaybı</li> <li>Müsin granülomlar</li> <li>Sürekli dağılım</li> </ul>

### 2.1.6. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında radyolojik görüntüleme

Kolonoskopide terminal ileumun normal olarak görülmesi ince bağırsağın tamamen normal olduğu anlamına gelmemektedir. Özellikle CH'de tek başına ince bağırsak tutulumlarının olabileceği akıldan çıkartılmamalıdır. İnce bağırsağın duodenal entübasyon yapılarak baryumlu enteroklizis ile görüntülenmesi hem ince bağırsak mukozası hakkında bilgi verecektir hem de olası fistüllerin varlığını tespit edebilecektir. İnce bağırsakta kısa segmentlerde saptanabilecek darlıklar tedavinin de seyrinde değişikliklere neden olabilecektir. Özellikle aktif dönemdeki CH'lerde radyolojik olarak kaldırım taşı manzarası, ülserasyonlar, fistüller saptanıp mevcut lezyonların atlayıcı tarzda olduğu gözlenebilmektedir (117).

Kolondaki olası darlıklarda kolonoskopik görüntülemenin tam sağlanamadığı durumlarda baryum enemalı kolon grafileri de oldukça faydalıdır (93).

Karın ultrasonu girişimsel olmayan bir yöntem olup kolon ve ince bağırsak duvarında ancak bir kalınlaşma varlığında işe yarayabilmektedir (118).

Girişimsel olmayan bir tarama testi olarak lökosit sintigrafisi tanıda yetersiz olup düşük bir duyarlılığa sahiptir (119).

Godalinyum kontrastlı manyetik rezonansın (MR) enteroklizis ile ince bağırsak görüntülenmesine kıyasla daha duyarlı bir tetkik olduğu görülmektedir (120).

Ağızdan ve damardan kontrast madde kullanılarak uygulanan bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemi ile sindirim sisteminin görüntülenmesi EBH'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Nazoduodenal entübasyon uygulanıp hem bağırsak lümen gerginliğinin daha çok artırılması hem de kontrast maddenin bağırsağa doğrudan uygulanması (BT enteroklizis) ince bağırsak mukozal değerlendirmesinin daha iyi yapılmasını sağlamıştır. Ancak bu yöntemle çocuklara fazla miktarda iyonize radyasyon verildiği unutulmamalıdır (121). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Araştırma Konseyi BT enteroskopi yöntemi ile radyasyon uygulanacak kişilerde yaklaşık 1:1000 oranında ileriki yıllarda kanser gelişebileceğini bildirmiştir (122).

### **2.1.7. Enflamatuar bağırsak hastalıklarının tedavisi**

Enflamatuar bağırsak hastalıkları tedavisinin birincil amacı remisyonu elde etmektir. Daha sonra iyilik halinin korunması ve alevlenmelerin önlenmesi hedeflenmektedir. Tedavinin çocuklarda erişkenlerden en önemli farkı, beraberinde normal büyümenin de sürdürülmesi gerekliliğinin bulunmasıdır. Tedavinin uzun vadedeki amacı ise gelişebilecek olası bir komplikasyonun (ÜK için displazi ve kanser, CH için darlık ve fistül) önüne geçmektir (123). Son yıllarda çocukluk yaş grubundaki EBH tedavisinde hem Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu hem de İngiliz Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği tedavi rehberleri hazırlamıştır (Tablo 2.6) (124,125).

Tablo 2.6. EBH'de tedavi yöntemleri

	<b>Crohn Hastalığı</b>	<b>Ülseratif kolit</b>
<b>Birinci basamak remisyon</b>	Enteral beslenme veya steroid	Tekli 5-ASA veya 5-ASA+steroid
<b>Temel sürdürme tedavisi</b>	-	5-ASA
<b>İkinci basamak sürdürme</b> (erken alevlenme veya birinci basamağa direç varsa)	Azatiyoprin	Azatiyoprin
<b>Üçüncü basamak tedavi</b> (birinci ve ikinci basamağa direnç varsa)	Anti-TNF antikor	Cerrahi (kolektomi)
<b>Üçüncü basamak diğer tedavi</b>	Cerrahi (yerel tutulumda)	Siklosporin Anti-TNF antikor

#### 2.1.7.1. Crohn hastalığı tedavisi

İlk basamak tedavide steroidler veya enteral beslenme ürünleri kullanılmaktadır. Sürdürme tedavisi ancak nüks sonrası önerilmektedir. Özellikle nüks çok yakında olursa veya tedaviye direnç durumu söz konusu ise sürdürme tedavisi uygulanmalıdır. Standart sürdürme tedavisinde azatiyoprin (merkaptopürin; 6-MP) kullanılmalıdır. Herhangi bir nedenle azatiyoprin kullanılamaması durumunda metotreksat da tedavide seçilebilmektedir. Tedaviye direnç durumunda anti-TNF monoklonal antikorları tedavide seçilmelidir. Cerrahi tedavi ancak yerel darlık gibi komplikasyonlar geliştiği durumlarda uygulanmaktadır (aynı zamanda yerel darlıkla giden hastalıkta anti-TNF monoklonal antikorlar da iyi bir seçenektir).

#### 2.1.7.2. Ülseratif kolit tedavisi

Ülseratif kolitte tedavi tanı anındaki hastalığın yaygınlık ve şiddetine göre değişmektedir. Söz konusu tek başına proktit ise tedavide sadece yerel 5-aminosalisik asit (5-ASA) yeterli olacaktır. Yaygın ve daha şiddetli bir hastalıkta sürdürme tedavisinde ise ya tek başına yüksek doz 5-ASA sistemik olarak

uygulanır ya da sistemik 5-ASA tedavisine steroid eklenmelidir. Sürdürme tedavisinde tek başına düşük doz 5-ASA tedavisi öncelikle önerilmektedir. Çok hızlı alevlenme veya tedaviye çok iyi yanıt olmadığı durumlarda ise sürdürme tedavisine azatiyoprin de eklenmelidir. Akut şiddetli kolit olan çocuklarda intravenöz kortikosteroidler, intravenöz sıvılar ve enfeksiyon şüphesi varsa antibiyotik tedavisi ek olarak gerekmektedir. Tedavi yanıtı kötü olduğu durumlarda anti-TNF monoklonal antikoları veya siklosporin tedavide kullanılabilen diğer seçeneklerdendir. Cerrahi tedavi siklosporin veya anti-TNF monoklonal antikolarına da yanısızlık durumlarında gündeme gelmektedir. Cerrahi tedavi bazen sürdürme tedavisi ile iyi kontrol edilemeyen hastalıkta, steroid bağımlılığında ve steroide bağlı büyüme geriliği gibi komplikasyonlar geliştiği durumlarda düşünülebilmektedir.

### **2.1.7.3. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında beslenme tedavisi**

Crohn hastalığında özel enteral ürünler ile beslenme tedavisi oldukça etkili bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu tedavinin steroid tedavisi kadar mukozal iyileşmeyi uyardığı gösterilmiştir. Aynı zamanda büyüme geriliği gibi steroid yan etkilerinden hastayı korumuş olmaktadır. Bu tedavi rejiminin farklı uygulama protokolleri olsa da genellikle 6-8 hafta süre ile uygulanmaktadır. Bütün yapıda proteinleri içeren polimerik formülalar önceleri daha çok tercih edilen elementel veya semielementel beslenmeye kıyasla artık daha öncelikli olarak tercih edilmektedir. Tedavi sonrası tekrarlar gelişmesi ve yeni bir tedavi gereksiniminin doğması %50-80 oranında ortaya çıkmaktadır. Bu tedavi rejiminde 6-8 haftadan sonraki sürdürme tedavisinde yine tüm kalori ihtiyacının %50 kadarı polimerik formülalardan sağlanmaya devam edilmelidir.

### **2.1.8. Enflamatuvar bağırsak hastalıkları komplikasyonları**

#### **2.1.8.1. Ülseratif kolit komplikasyonları**

**Kanama:** Dışkı ile karışık kanamaya sık rastlansa da yoğun kanama sıklığı EBH'de %5'in altındadır.

**Perforasyon:** Serbest perforasyona nadir olarak rastlanmaktadır. Genellikle akut fulminan kolit, toksik megakolon, kontrastlı radyolojik incelemeler veya kolonoskopi sırasında ortaya çıkmaktadır. Perforasyon durumunda hastaların genel durumunda ani bozulma ortaya çıkıp çok hızlı ilerleme gözlenmektedir. Direkt karın grafisi ile tanısı koyulmaktadır. Tedavisi genellikle cerrahidir.

**Toksik megakolon:** Ani kolon genişlemesi ile birlikte oluşan sepsis benzeri bir tablodur. Ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapının 6 cm'in üzerine çıktığı görülmektedir. Kolonun genişlemesinin yanında birlikte bahsedilen dört bulgudan en az üçünün bulunması ile (ateş  $>38^{\circ}\text{C}$ , nabız  $>120/\text{dak}$ , nötrofil  $>10\ 500/\text{mm}^3$ , anemi) ve toksisite bulgularından en az birinin (dehidratasyon, şuur bulanıklığı, elektrolit bozukluğu, hipotansiyon) bulunduğu hastalarda toksik megakolon tanısı konulabilmektedir. Daha çok tüm kolon tutulumlu olgularda ve hastalığın başlangıcındaki akut ataklar sırasında görülmektedir. Ataklar sırasında kullanılan antikolinergik veya opiyatlar, lavman opaklı kolon grafisi ve kolonoskopi bu klinik durumu tetikleyebilmektedir. Ölüm oranı oldukça yüksektir.

**Kanser:** Ülseratif kolit seyrinde gözlenen kanserler adenokarsinomlardır. Daha çok displastik zeminde gelişirler. Hastalığın ilk on yılından sonra risk artmaya başlar ve yılda %0,5-1 artış göstermektedir.

**Büyüme ve gelişme:** Crohn hastalığındaki kadar belirgin olmasa da %10 kadar hastada büyüme geriliği gözlenebilmektedir.

#### **2.1.8.2. Crohn hastalığı komplikasyonları**

**Kanama:** Yoğun kanama %1'den az hastada görülmekle birlikte sonuçları çok ciddi olabilmektedir.

**Darlık:** Genellikle ince bağırsak duvar enflamasyonu sonucu gelişen apsenin iyileşmesine ikincil oluşmaktadır.

**Perforasyon:** Çok nadiren gözlenmektedir.

**Apse:** Barsağın transmural enflamasyonu, fistülizasyon ve perforasyonla apseye yol açabilmektedir. Ateş ve karın ağrısı oluşup flegmon ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

**Fistül oluşumu:** En sık perianal ve perirektal fistüller görülür. Enteroenterik, enterovezikal, enterovajinal ve enterokutanöz fistüller de görülebilmektedir.

**Toksik megakolon:** Çok nadiren gözlenmektedir.

**Kanser:** Kolonik tutulum gösteren CH'de kolon kanseri riski ÜK'den daha az olmakla birlikte vardır. Crohn hastalığında ince bağırsakta kanser bağırsağın yapışıklık-fistüller nedeniyle 'by-pass' olmuş kısımlarında gelişmektedir. Ayrıca CH'li hastalarda sindirim sisteminde lenfoma sıklığı da artmıştır (53,96).

### **2.1.9. Enflamatuar bağırsak hastalıklarının seyri**

Çocuklarda hastalık etiopatojenezinin çok etkenliliği ve tedavi yanıtlarındaki bireysel farmakogenetik etmenler hastalığın seyrinin de her hastada farklı olmasına yol açmaktadır. Özellikle immünomodülatör tedaviye erken dönemde başlanmasının hem hastalığın alevlenme oranlarında hem de cerrahiye gereksinim oranlarında düşme sağladığı bilinmektedir (126).

#### **2.1.9.1. Crohn hastalığında seyir**

Hastalığın uzun süreçteki sonuçlarının en önemli belirleyicisi tutulum yeridir. Tedaviye yanıt, ameliyat oranları ve büyüme geriliği açısından ileokolonik tipteki hastalar sadece ince bağırsak tutulumu (duodenum tutulumu hariç) olanlara göre daha şanssız olmaktadır. Yirmi yaşın altındaki hastalar erişkinlere göre daha yüksek alevlenme oranlarına sahiptirler. Aynı zamanda çocuklarda ölüm oranları erişkinlerden daha yüksek düzeydedir. Tam olarak risk oranları bilinmese de hastalıkla geçen süre arttıkça adenokarsinom olma oranları da artacağından

hastalığın çocukluk yaşta başlamasının kanserleşmede artışa yol açacağı ortadadır. Yeni tedavi rejimleri sonrası ölüm oranları düştükçe yukarıda da bahsedildiği üzere komplikasyonların görülme sıklıklarında artış olmaktadır. Çocuklarda büyümenin hem hastalığın hem de tedavilerin komplikasyonu olarak etkilenmesi erişkinlere kıyasla en önemli farklardan birisidir. Yine sağ kalım süreleri uzadıkça tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonların da arttığı gözlemlenmektedir (127).

### **2.1.9.2. Ülseratif kolitte seyir**

Mayo Klinik'te yapılan, 1919-1965 yılları arasında izlenen sadece çocukluk yaş grubunda başlayan ÜK tanılı hastaların dahil edildiği geriye dönük bir çalışmada her 10 yılda %20 ölüm oranları hesaplanmıştır (128). O günlerden bugünlere gelindiğinde yeni ilaçlar ve tedavi yaklaşımlarının da etkisiyle ÜK'de hem hastalık hem de ölüm oranları oldukça düşmüştür. Ülseratif kolitte öncelikli komplikasyonlar; kanama, perforasyon, toksik megakolon, kanserleşme ve büyüme geriliğidir. Crohn ile kıyaslandığında toksik megakolon, kanserleşme oranları özellikle ÜK'de fazla görülmekteyken büyüme geriliği daha az oranlarda olmaktadır (96).

Kolon tutulumunun çocukluk yaştaki ÜK'de erişkinlere kıyasla daha yaygın olduğu, hastalığın daha şiddetli seyrettiği, rektal tutulumun daha az görüldüğüne işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (36). Van Limbergen ve ark. (36) gerçekleştirdiği ve 416 çocuk 1297 erişkin EBH'li hastanın yer aldığı çalışmada, tanıdan sonraki beş yıl içinde ÜK'li çocukların %26,1'i, erişkin hastaların %15,5'ine, 10 yıllık izlem sonunda da çocuk hastaların %40,9'una, erişkin hastaların ise %19,9'una kolektomi uygulanmıştır.

## **2.2. İL-10 almaç mutasyonları ile enflamatuvar bağırsak hastalıkları ilişkisi**

İnsan İL-10 geni 1. kromozomda yer almaktadır. İnterlökin-10 ilk başlarda CD4+ Th2 hücrelerinden salgılanarak antijen-sunan hücrelerde sitokin üretimini azaltan bir sitokin olarak tanımlanmıştır (21). Bu ilk görev tanımlamasını yapan Fiorentino ve ark. (21) İL-10'un sitokin sentez inhibitör faktör olarak adlandırılmasını önermişlerdir. Bunu izleyen yıllarda, İL-19, İL-20, İL-22, İL-24, İL-26, İL-28 ve IL-29 gibi İL-10 ile ilgili bir dizi sitokinler tanımlanmıştır. Tüm bu sitokinler tip II sitokin ailesinin üyeleridir. İnterlökin-10'un hücre tipine bağlı olarak sinyal iletiminin düzenlenmesi, diğer sitokinlerle iletişimin sağlanması gibi konularda bağırsak bağışıklık sisteminde önemli etkileri bulunmaktadır. Bu sayede hem doğal hem de edinsel bağışıklık sisteminde düzenleyici olarak görev almaktadır. Yaptığı bu düzenleme göreviyle İL-10; çeşitli mikroorganizmalara ve ksenobiyotiklere devamlı maruz kalan sindirim sisteminin oluşturduğu yanıtlarda ortaya çıkan savunma sistemi karışıklıklarını düzenlemiş olmaktadır (25).

### **2.2.1. İL-10'un doğal bağışıklıktaki yeri**

İnterlökin-10 doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin çok sayıda hücresi tarafından eksprese edilmektedir. Doğal bağışıklık sistemi İL-10 ekspresyonunu 'toll-like receptor'e (TLR) bağımlı veya bağımsız olarak yapabilmektedir. 'Toll-like receptor', patojen mikroorganizmaların moleküler yapısını tanıma görevi bulunan 'pattern recognition receptors'ün (PRR) bir üyesidir. 'Toll-like receptor'e bağlanmayı takiben ortaya çıkan sinyal, hücre dışı yoldan 'protein signal-regulated protein kinase' (ERK), 'p38-mitogen-activated protein kinase' (p38-MAPK), 'phosphoinositide 3-kinase' (PI3K) ve NF-κB üzerinden iletmeye devam etmektedir. 'Phosphoinositide 3-kinase' ve p38-MAPK yolları ayrıca, İL-10 almaçının sinyal iletimi yolunda da görevlidir. Tüm bu proteinler İL-10'un en önemli kaynağı olan makrofajlardan ve dendritik hücrelerden (DH) İL-10 ekspresyonu yapmaktadır (129).

#### **2.2.1.1. Dendritik hücreler**

Dendritik hücreler, bağırsak lümeninde antijenlerin örneklemesini ve bunların aktivasyon için T hücrelerine sunulmasını sağlayarak doğal ve edinsel bağışıklık

sisteminde görev yapmaktadır. Olgunlaşmamış DH'ler endositoz için yüksek kapasite olanağı sağlamaktadır. Ancak 'major histocompatibility complex II'ye (MHC II) hücre sunumunda görev alsalar da bu görev için çok donanımlı oldukları söylenemez. İnterlökin-1, TNF- $\alpha$  ve interferonlar gibi enflamatuar sitokinlerle aktivasyon veya PRR yolunda görev alıp bakteriyel ve viral ürünlerin algılanması, olgunlaşmamış olan DH'lerin olgunlaşmasını sağlamaktadır. İnterlökin-10, 'Akt' aktivitesini ve 'kappaB kinaz' (IKK) aktivitesini baskılayarak DH'lerin olgunlaşma sürecine müdahale etmektedir. Bu sayede NF- $\kappa$ B'nin çekirdekteki translokasyonunu önlemektedir (130). İnterlökin-10 aynı zamanda çeşitli mekanizmalar yoluyla olgun miyeloid DH'lerin işlevini engellemektedir. Bu nedenle MHC II moleküllerinin ve yardımcı aktivatörler CD80 ve CD86'nın baskılanması yoluyla T hücre aktivasyonu kapasitesi bozulmaktadır. Bu da toplu olarak antijen sunulmasını önlemektedir. Dahası İL-1, İL-6, TNF- $\alpha$  ve İL-12 gibi çeşitli enflamatuar öncüsü sitokinlerin salınımı İL-10 tarafından baskılanmaktadır. Olgunlaşmış DH'lerin zamanla İL-10R1 baskılanması için duyarlılıklarının azalır. Buna rağmen İL-10 yine de otokrin bir etkiyle kendi salınımını arttırmaktadır (131).

#### **2.2.1.2. Makrofajlar**

Bazı enflamatuar öncüleri makrofajı aktive ederken İL-10 makrofaj aktivasyonunu baskılamaktadır. İlginç bir şekilde makrofajlar İL-10'un ekspresyonunu uyarırken bu kendilerinin baskılanmasına neden olmaktadır (132). Enflamatuar bağırsak hastalığı tanılı hastaların bağırsak lamina propriyasında mononükleer hücreler hem daha az İL-10 üretmektedir, hem de İL-10 duyarlılıklarının oldukça düşük olduğu gözlenmektedir (133). Benzer olarak DH'de MHC II'nin, yardımcı aktivatör moleküllerin ve enflamatuar öncüsü sitokinlerin ekspresyonu İL-10'a yanıt olarak azalmaktadır. Sitokin salgısının azaltılmasının JAK/STAT sinyalizasyon kaskadına bağlı olduğu tam olarak gösterilmemiş olsa da, STAT-3'e bağımlı olarak makrofajların çoğalması azalmaktadır (134).

Ayrıca mikro RNA'lar da İL-10'un inhibitör etkisinde yer almaktadırlar. Mikro RNA'lar, hedef mRNA ve translasyon baskının bozulmasına sebep olan gen

ekspresyonunu etkileyebilmektedir. İnterlökin-10, makrofajlarda TLR4 sinyal yolunu aktive eden miR-155'in transkripsiyonunu da inhibe etmektedir (135). Buna ek olarak İL-10, PI3K yolu ile makrofaj içinde otofajinin başlamasını baskılamaktadır (136).

### **2.2.1.3. Nötrofiller**

Nötrofiller enfeksiyonun erken döneminde bakterilere karşı ilk savunma hattını oluşturma yoluyla savunma sisteminde önemli rol oynayan hücrelerdir. Nötrofillerdeki İL-10 ekspresyonu TLR2 ve 'C-type lectin receptors' (Clec5A ve Clec7A) arasındaki ilişkiye bağımlıdır (137). Sadece 'myeloid differentiation primary response gene 88' (MyD88) ve dalak tirozin kinazının aktivasyonu bile İL-10'un bol miktarda serbestlenmesine yol açmaktadır. Crepaldi ve ark. (138) çalışmasında sağlıklı vericilerden alınan taze nötrofillerin İL-10'a tepkisiz olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni bir İL-10 alması olan İL-10R1'in doğası gereği uyarılabilir yapıda olmasındandır. Yani bu almaç alt birimi ancak enflamasyon varlığında, hücre yüzeyinde veya sitoplazma içerisinde sentezlenebilmektedir. Bu nedenle, ancak nötrofilleri lipopolisakkaritler tarafından uyarılmış veya İL-4 ile uyarılmış septik hastalardan İL-10R1 elde etmek mümkün olmaktadır (139).

### **2.2.1.4. Doğal katil hücreler**

İnterlökin-10'un doğal katil hücreler (DKH) üzerine etkisi daha fazla olmaktadır. İnterlökin-10 hücre göçü ve çoğalmasını tek başına yaparken hücre uyarıcı etkisini genellikle İL-18 ile birlikte yapabilmektedir. Bununla birlikte İL-2 ile kıyaslandığında İL-10'un, DKH'nin sitotoksik genlerini uyarıcı etkisini daha farklı şekilde yaptığı görülmektedir. Dolayısı ile İL-10 ve İL-2 DKH'yi uyarıcı etkilerini farklı yollar üzerinden gerçekleştirmektedirler (140).

### **2.2.1.5. Mast hücreleri**

Doğal ve Th2 aracılı bağışıklık sistemlerinin efektör bir hücresi olan mast hücreleri sindirim sistemi duvarının tüm katmanları boyunca bulunmaktadır ve bunların işlevleri İL-10 tarafından düzenlenmektedir. Mast hücre içindeki apoptozun tetiklenmesine İL-10 aracılık etmektedir. İmmüoglobülin E için

yüksek eğilimli almacın (İgE için Fc almacı ve c-Kit almacı) ekspresyon ve işlevi PI3K yolunda İL-10 tarafından baskılanmaktadır. Aynı zamanda İL-10'un mast hücresi üzerindeki inhibitör etkisinin varlığı İL-10'un alerjik hastalıklarla da ilişkisi var mı, sorusunu gündeme getirmiştir (141). Yapılan bir çalışmada İL-10 almaçları alınmış farelerde mast hücrelerinin çok daha fazla sitokin salgıladığı ortaya koyulmuş, ancak bunun alerjik hastalıkların artışı ile bir bağlantısı saptanamamıştır (142).

#### **2.2.1.6. İnce bağırsak epitel hücreleri**

Enterositler, goblet hücreleri ve Panet hücreleri gibi bağırsak epitel hücreleri, İL-10'un bağışıklık düzenleyici etkileri için hedef hücrelerdir. İnterlökin-10 aynı zamanda endoplazmik retikulum (ER) içerisindeki proteinlerin düzenlenmesinde de rol almaktadır. Yapılan bir hayvan çalışması, İL-10 almacı alınmış farelerin ince bağırsak epitel hücrelerinin ER düzenlenmesi bozulduğundan enerji metabolizmasının ve apoptoz düzenlenmesinin de bozulduğunu göstermiştir (143). 'X box-binding protein 1' (XBP1) ve 'orosomuroid like 3' (ORMDL3) genlerindeki mutasyonlar aracılığıyla bozulmuş olan ER metabolizmasının EBH oluşumu ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (144). İnce bağırsak epitel hücrelerindeki XBP1 delesyonu Panet hücre işlevini bozarak enterit oluşumuna yol açmaktadır. İnterlökin-10 almaç mutasyonları sonucu birçok genetik mekanizmayla (NOD2, ER işlev bozulması, otofaji v.b.) Panet hücreleri ve enterositlerde işlev bozukluğu oluşup bu da CH oluşumu için zemin hazırlayabilmektedir (145).

#### **2.2.2. İL-10'un kazanılmış bağışıklık sistemindeki yeri**

##### **2.2.2.1. Th1, Th2 ve Th17 hücreleri**

İnterlökin-10'un T hücreleri üzerine etkisi dolaylı yoldan oluşmaktadır. Antijen sunumunun DH'ler tarafından değiştirilmesi İL-12, İL-18 ve İNF- $\gamma$ 'nın engellenmesinin yanı sıra T hücrelerinin de Th1 yoluna girmesini engellemektedir. İnterlökin-10 üretiminin İL-12'ye oldukça bağımlı olması nedeniyle Th1 hücreleri STAT4 ve ERK sinyal sisteminin aktivasyonuna mutlaka

gerek duymaktadır. Kendi İL-10 üretimi için Th2 hücreleri STAT6 ve ‘genome-wide analyses of transcription factor 3’ (GATA-3) aktivasyonu ile aktifleşen İL-4'e mutlak bağımlıdır. İnterlökin-4, Th2 polarizasyonu için önemli bir sitokindir (146,147). CD4 + T hücreleri Th17 hücresi adı verilen ve İL-10 üreten farklı bir T hücre alt tipine farklılaşmaktadır. İnterlökin-6, İL-21, İL-1 $\beta$ , İL-23 ve TGF- $\beta$  sitokinleri Th17'ye farklılaşma sonucu açığa çıkmaktadır. İnterlökin-23R, İL-12B, CCR6 ve STAT3 gibi Th17 sinyal yolağında görevli birçok gen CH ve ÜK oluşumu için de riskli genlerdir (148). İnterlökin-6 ve TGF- $\beta$ 'nın İL-10 salgılatıcı etkisi bilinse de İL-23'ün böyle bir etkisi bulunmamaktadır (149). İnterlökin-10 almacından İL-10'un öncü bölgesine sinyal geçişi için sorumlu transkripsiyon faktörü STAT3'e bağımlı olan c-Maf bölgesindedir (150). İnterlökin-10'un Th2 üzerindeki etkileri belirsizdir ancak İL-10, Th2 gelişimini durdurarak İL-4 ve İL-5'in ekspresyonunu baskılamaktadır. Salgılanması Th2 hücreleri tarafından yapılan İL-10, Th1 hücrelerinin üretimini kontrol etmektedir. İnterlökin-10, Th1 polarizasyonunu arttırırken İL-12'nin de güçlü bir baskılayıcısıdır (151).

#### **2.2.2.2. Düzenleyici T hücreleri ve T-hücre toplulukları**

Düzenleyici T hücreleri (Regulatory T cell; Tregs) ince bağırsak savunma sisteminin düzenlenmesinde hayati önem taşımaktadır. İnterlökin-10 da Treg hücreleri tarafından üretilen önemli bir sitokindir (152). Düzenleyici T hücreleri tarafından İL-10 ve TGF- $\beta$  salgılanması onların baskılayıcı işlevi için gereklidir. Her ne kadar İL-2 ve İL-4'ün önemi daha iyi anlaşılmışsa da İL-10 ekspresyonunun Tregs'ler için önemi tam olarak anlaşılmış değildir. Waidmann ve ark. (153) İL-2 (-/-) fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada İL-2 etkisi olmasa da ciddi miktarlarda İL-10'un üretilmediğini göstermişlerdir. Bu da İL-10 ekspresyonu için İL-2'nin ana sitokinlerden biri olmadığını göstermektedir. İlginç olarak İL-2 (-/-) olan farelerde İL-10'un normalde baskılandığı İFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ 'yı da baskılayamadığı ortaya çıkmıştır. Bu İL-10'un normal işlevlerini yerine getirebilmesi için İL-2'ye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. ‘Naive’ T hücreleri (Th0) CD45Rb'nin ancak yüksek seviyelerinde eksprese olurken düzenleyici T hücreleri (CD4+CD25+ Tregs) CD45Rb'nin düşük seviyelerinde

bile eksprese olabilmektedir. Bir çalışmada savunma sistemi farklılaştırılmış farelere CD4+CD45RB<sup>hi</sup> T hücresi transferinin kolit benzeri tabloya yol açtığı gözlenmişken bu kolit benzeri etkinin İL-10 ve TGF- $\beta$ 'ya bağımlı bir şekilde ancak CD4+CD45RB<sup>low</sup> hücresi geri transferi ile düzeltilebildiği gözlenmiştir. Bu da İL-10'un kolit benzeri etkinin bastırılmasındaki önemini ortaya koymaktadır (154). Murai ve ark. (155) çalışmalarında, lamina propriyada CD11b<sup>+</sup> miyeloid hücreler tarafından İL-10 salgılanmasının kolit oluşumunu engellediğini göstermişlerdir. Hem CD4 hem de CD8'in negatif olduğu tip T lenfositleri tüm T lenfositlerin %1 kadarını oluşturmaktadır. Bu hatalı T hücre tipi İL-10 baskılanması üzerinden kolit oluşumunda suçlanmış olsa da patojenezi ve tam bağlantısı henüz açık değildir (156).

### **2.2.2.3. B hücreleri**

B hücreleri İL-10'la çok farklı şekilde etkileşmektedir. İnterlökin-10 İgM, İgA ve İgG'nin çoğalması için uyarıcı etki yapmaktadır. B hücreleri de İL-10'un önemli kaynaklarından birisidir ve bu yolla otoimmünite üzerindeki etkilerini göstermektedirler (157).

### **2.2.3. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında İL-10 almaç yolağı**

İnterlökin-10R1 ve İL-10R2 alt birimlerinden oluşan İL-10 almaç, homodimer yapıya sahiptir. İnterlökin-10R1 ve İL-10R2 alt birimlerine ligand bağlanması, hücre içi kinazlar olan JAK1 ve TYK2'yi aktive etmektedir. Özellikle İL-10R1 alt biriminin hücre içi kısmında tirozin fosforilasyonu STAT3'ün aktivasyonuna, dimerizasyonuna ve çekirdekteki translokasyonuna yol açmaktadır. İnterlökin-10'un antiinflamatuvar özellikleri STAT3 aktivasyonuna bağlı olsa da STAT1 ve STAT5 aktivasyonları kendiliğinden gerçekleşmektedir. İnterlökin-10'un makrofajlarda hemoksijenaz-1 uyarımını sağlaması ve TNF- $\alpha$  translokasyonunu engellemesi için bazı özel hücrelerin çoğalmasını artırması gerekmektedir. Bunun için 'p3/MAPK' yolunun yanında 'PI3K/Akt' yolunu da aktive etmektedir (158). Genlerde olan tek nükleotit polimorfizmleri İL-10 almaçları olan İL-10R1 ve İL-10R2'yi etkileyebilmektedir (20). İnterlökin-10R1'in iki sık türü olan 'S138G; rs3135932' ve 'G330R; rs2229113', çeşitli hastalıklar ile

ilişkilendirilmiştir. Özellikle Kafkas ırkında yapılan çalışmalarda S138G çeşidinin %16, G330R çeşidinin %33 oranında bulunduğu gözlenmiştir ve S138G ile G330R arasında güçlü bağlantıların olduğu tespit edilmiştir (159). S138G çeşitlerinin olması özellikle İL-10'un sitomegalovirüs (CMV) savunmasındaki etkilerini bozmaktadır (160). Diğer taraftan İL10R1'in G330R çeşitleri STAT fosforilasyonunu değiştirmektedir. Bunun da viral hepatit C'de hepatik fibroza gidişi hızlandırdığı görülmüştür (161). Grundtner ve ark. (162) İL-10R1 S138G çeşidi olmasının ÜK oluşumundan koruyan STAT1 ve STAT3 aktivasyonunu engellediğini saptamışlardır. Bu nedenle S138G çeşitlerinde ÜK oluşumu için zemin hazırlanmış olacağı bildirilmektedir.

Son dönemlerdeki bir çalışmada sağlıklı bir kişide İL-10R1 gen biriminde 179 baz çiftinin kesilmiş olduğu farklı bir polimorfik gen yapısına rastlanmıştır (163). Yine Glocker ve ark. (20) da bir ailenin tüm bireylerinde IL-10R1 ve IL-10R2'de benzer mutasyona rastlamışlardır. Diğer yandan İL-10R1 alt birimini kodlayan İL-10RA genindeki G141R mutasyonu İL-10 almacında dirence yol açmaktadır. İnterlökin-10R2'nin alt bölümünü kodlayan İL-10RB genindeki W159X çeşitleri ise mekanizması henüz tam anlaşılammış olan mutasyonlardır. İnterlökin-10R mutasyonları (İL-10R1 ve İL-10R2) diye bilinen bu her üç mutasyon İL-10 sinyalizasyonunda bozulmaya neden olarak erken başlangıçlı EBH'ye yol açabilmektedir. İnterlökin-10R'in heterozigot mutasyonlarına sahip olan kişiler sadece taşıyıcı olup bu bireylerde hastalık gözlenmemektedir (20,92).

Yalnızca İL-10 almaçlarının genetik çeşitleri değil aynı zamanda İL-10 ve STAT genlerinin mutasyonları da EBH oluşumu ile ilişkilidir. İnterlökin-10 geniyle doğrudan ilişkisi bulunan 'rs3024505' tek nükleotit mutasyonunun ÜK ile ilişkisi saptanmıştır (164). Bunun yanında İL-10'un antienflamatuar özellikleri için önemli sinyal iletimini sağlayan STAT3 için de riskli aleller belirlenmiştir (Tablo 2.7) (163).

Tablo 2.7. İL-10 yolunun gen mutasyonları ve EBH ile ilişkisi

Gen	Yerleşim	Amino asit	Hastalık
<i>İL-10</i>	1q32	F129Y	ÜK
<i>İL-10RA</i>	11q23	T84I	Erken başlangıçlı enterokolit
	11q23	G141R	Erken başlangıçlı enterokolit
<i>İL-10RB</i>	21q22	W159X	Erken başlangıçlı enterokolit
<i>STAT3</i>	17q21	İntronik	ÜK ve CH

#### 2.2.4. Bozulmuş İL-10 sinyal yolağında kolit patojenezi

İnterlökin-10 (-/-) ve İL-10Rb (-/-) olan farelerde enterokolit geliştiği yapılan birçok çalışmayla ortaya koyulmuştur (27,165). İnterlökin-10 sinyal yolağında bir bozukluk olduğunda mikroflora ve bağırsak savunma sistemi arasındaki denge bozulacağından kolit oluşumu gerçekleşmektedir. İnterlökin-10 sitokinin işlev görmemesi enflamasyonla sonuçlanmaktadır. Bunun yanında TLR sisteminin yararlı bakteriler tarafından uyarılması da sindirim sisteminin işlevsel dengesi için önemli olarak görülmektedir (166).

##### 2.2.4.1. Bakteriyel algılama

Crohn hastalığı için en duyarlı genlerden birisi NOD2'dir. NOD2 hücre içinde bakteri duvarında bulunan muramil dipeptit yapılarını tanıyan, makrofaj, bağırsak epitel hücreleri ve DH'leri de eksprese eden bir proteindir. Crohn hastalığında NOD2 mutasyonları genellikle almanın lüsinden zengin tekrar zincirlerini barındıran 3' ucunda bulunmaktadır. İşlevsel NOD2 sinyal kaskadı İL-10, TGF- $\beta$ , İL-1RA salgılanmasını arttırarak ve makrofajlar içinde otofajiyi uyararak ince bağırsak denge sistemine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca Panet hücrelerinde defensin üretimi NOD2 aracılığıyla olmaktadır. Bu nedenle NOD2

mutasyonlarında Panet hücre bozuklukları ortaya çıkmaktadır (74). NOD2'nin lüsin zengin bölgesindeki mutasyonlar NOD2'nin fosforile 'p38' ve 'hnRNP-A1 transkripsiyon faktörü' arasındaki bağlantı oluşumunu bozacağından İL-10 salınımını azaltmaktadır (167).

'Myeloid differentiation factor 88'; 'activated protein 1' (AP-1) ve NF-κB aktivasyonu ile sonuçlanan sinyalizasyon yolunda tüm TLR'ler tarafından kullanılan bir hücrel uyum proteindir. İnterlökin-10 (-/-) farelerde TLR'nin mukazal savunma sistemi hücrelerinden salgılatığı NF-κB, kolit oluşumunda önemli rol oynamaktadır (168). Hem İL-10 (-/-) hem de MyD88 (-/-) farelerin savunma sistemi hücrelerinde bakteriyel algılama gücü arttığı için kendiliğinden enterokolit oluşumu gerçekleşmemektedir (169). Bunun yanında aynı İL-10 (-/-) olan farelerdeki gibi İL-2 (-/-) farelerde de Th1 hücrelerinin baskın olduğu kolit oluşumu ortaya çıkmaktadır. İlginçtir ki İL-10 (-/-) / MyD88 (-/-) farelerin aksine İL-2 (-/-)/MyD88 (-/-) olan farelerde enterokolit oluşabilmektedir (163).

Fizyolojik koşullar altında TLR aracılıklı MyD88 bağımlı sinyalizasyon yolu İL-10 tarafından etkisiz hale getirilmektedir. İnterlökin-10 aynı zamanda temel sinyal molekülleri olarak bilinen hem 'interleukin-1 receptor-associated kinase' (IRAK) 4 ve 1'in hem de 'tumor necrosis factor receptor-associated factor 6'nın (TRAF6) proteozomal bozulmasını gerçekleştirmektedir (170).

#### **2.2.4.2. Th1 yanıtı**

Birçok çalışmada EBH oluşumu için İL-12/İL-23 döngüsüne dikkat çekilmiştir. İnterlökin-23 Th17 hücrelerinin oluşumuna yol açarken İL-12 de Th1'in polarizasyonuna aracılık etmektedir (86). İnterlökin-10 (-/-) farelerde İL-12 veya İL-23'ün işlevlerinin engellenmesinin koliti ortadan kaldırdığı bilinmektedir (171,172). CD4+ T hücrelerindeki İL-10 diğer görevlerinin yanında p40'ın alt biriminin transkripsiyonunu gerçekleştirmektedir. İnterlökin-10 (-/-) farelerin mezenterik lenf düğümlerindeki T hücreleri bol miktarda INF-γ üretmektedir. Bu Th1 aracılıklı kolit oluşumuna yol açmaktadır. Bir hayvan çalışmasında, farelerin İFN-γ'sının engellenmesiyle sadece hastalığın iyileşmesinin sağlandığı gözlenmişken İL-12'sinin antikorlarla engellenmesinin daha en baştan hastalığın oluşmasını engellediği gösterilmiştir (173).

### **2.2.4.3. Th2 yanıtı**

Genel olarak İL-10 (-/-) olan bireylerde Th2 yanıtı normal olmaktadır. Bununla birlikte Th2 sitokinleri, İL-10 (-/-) olan bireylerde Th1/Th17 yolu üzerinden enflamasyon oluşmasını azaltmaktayken Th2 yanıtının aşırı olması İL-13 düzeylerinin artmasına ve özellikle de ÜK oluşumu yol açmaktadır (174).

### **2.2.5. İnsanlarda enterokolit oluşumu**

Kromozom 1q32'de bulunan İL-10 genindeki mutasyonlarda 'F129Y' proteini etkilenir ve ortaya daha çok ÜK'ye klinik olarak benzerlik gösteren bir hastalık çıkmaktadır. Ancak İL-10 almaç alt birimlerindeki mutasyonlarda durum farklıdır. İnterlökin-10 almaç genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşan enterokolit tam olarak ÜK veya CH diye sınıflandırılmamaktadır. Yine de perianal apse ve enterokutanöz fistüller gibi klinik özellikler ve altta yatan aşırı Th1/Th17 hücre yanıtı CH'ye benzerlik gösterdiği durumlardır (20). İnterlökin-10RB mutasyon olan hastalarda, İL-10R2 bağımlı olan sitokinlerin (İL-22, İL-26, İL-28A ve İL-29) sinyalinin kaldırılması sonucu ek olarak folikülit de gözlenmektedir. Bugün için hala İL-10 sinyal yolunda bozulma sonucu oluşan enterokolitin tam mekanizması bilinmemektedir. Ancak çeşitli sitokinlerin etkisinin değişmesi ile sindirim sisteminde mikrobiyota ve savunma sistemi arasında oluşan dengesizlikler patojenezde öne çıkmaktadır. Sindirim sistemi mikrobiyotasına karşı tolerans kaybı sonucu kolit oluşumu için uygun ortam yaratılmış olmaktadır (160).

### **2.2.6. İL-10 sinyal yolağında virüsler ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları ilişkisi**

*Epstein-Barr virüs* (EBV), CMV ve *Herpes* virüs ailesindeki diğer virüsler, viral İL-10 (vİL-10) diye adlandırılan, insan İL-10 sitokini için yapısal homologlara sahiptirler.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda CMV enfeksiyonları sıklığı artmaktadır. Hastalığın alevlenmesini, toksik megakolon oluşmasını ve cerrahi girişim gereksimini CMV varlığında arttırmaktadır (175). Enflamatuvar bağırsak hastalıkları/CMV arasındaki ilişkinin patojenezi hala tam açıklanmış değildir.

Özellikle EBH tedavisinde immün baskılayıcı kullanımının zaten konakta sessiz halde bulunan CMV'yi aktiveleştirip enfeksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Nitekim CMV enfeksiyonları genelde kortikosteroid tedavisi almakta olan EBH tanılılarda gözlenmektedir. Bu senaryoda CMV enfeksiyonu oluşumu için vİL-10'in herhangi bir rolü bulunmamaktadır. Konakta CMV'nin sessiz kalmasını sağlayan CMV özgül CD8+ bellek T hücreleridir (176). İmmün duyarlı bireylerde T hücrelerine koşut olarak bellek T hücre toplulukları da düşük seviyelerde bulunur. Enfeksiyonun uyarılması ile mevcut T hücrelerinin sayısı artmaktadır. 'Memory inflation' (MI) olarak bilinen bu olayı İL-10 baskılamaktadır. Dolayısıyla İL-10 sinyal yolunda bozukluk olduğunda CMV enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır (177). *Herpes* İL-10 (hİL-10) ve CMV İL-10 (cİL-10) arasında homolog nükleotitler yalnızca %27 oranında bulunurken, hİL-10 ve EBV İL-10 (eİL-10) arasındaki homolog nükleotitler %83 oranında bulunmaktadır (22). *Herpes* İL-10 ile karşılaştırıldığında eİL-10'un İL-10R1'e bağlanma isteği 1000 kat daha azdır. CMV İL-10'un ise çok yüksek İL-10R1 bağlanma kapasitesi mevcuttur. Ayrıca cİL-10'un İL-10R2 bağlanma isteği hİL-10'dan bile daha fazla olmaktadır (178). Bu biyolojik etkiyle cİL-10 hem eİL-10 hem de h-İL-10'dan daha fazla olarak olgunlaşmamış DH'lerde STAT3 fosforilasyonuna neden olmaktadır (179). İnterlökin-10R1'in sık çeşitlerini (S138G, G330R) barındıran bireylerde STAT3 fosforilasyonu ve CMV enfeksiyonuna karşı direnç azalmaktadır (160).

Sitomegalovirüsün sessiz fazında 'LA-cİL-10' diye bilinen farklı bir İL-10 homoloğu eksprese edilmektedir. LA-cİL-10 aslında c-İL-10 ile çok benzer sinyalizasyon özellikleri taşımaktadır. Fakat onun İL-10RA bağlanma kapasitesi hala bilinmemektedir (180).

### **2.2.7. İL-10'un enflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisi üzerine etkileri**

Çeşitli hastalıklar için İL-10'un tedavi edici etkisinin araştırılması İL-10'un güçlü bir antienflamatuvar olmasından kaynaklanmaktadır. Bu hastalıklar arasında psöriyazis, yara iyileşmesi bozuklukları, romatoid artrit, sepsis, organ nakilleri, ekstremitte iskemileri, ateroskleroz, kronik C hepatiti, HIV, endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP) sonrası oluşan pankreatit, çölyak hastalığı ve

EBH bulunmaktadır (181). İlk kez 1990'ların ortalarında rekombinan insan İL-10 (rhuIL-10) tedavi yönetimi olarak CH'de kullanılmaya başlanmıştır (182). Bu yıllardaki denemelerde özellikle tedaviye dirençli olgularda rhuIL-10'un oldukça etkili olduğu gözlenmiştir.

Çok merkezli olarak yapılan iki büyük çalışmada ilaç deri altına uygulandığında daha önce yapılmış damardan uygulamalarla sonuçlar uyumlu olarak gözlenmemiştir (183,184). Her iki çalışmada da remisyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmamıştır. Bu olumsuz sonuçların elde edilmesindeki nedenlerden bir tanesi İL-10'un insan periferik dolaşımındaki yarılanma ömrünün (2-3 saat) çok kısa olmasıdır. İnterlökin-10'un çeşitli hastalıklar üzerindeki etkileri çok farklıdır. Dolaşımında İL-10'un yüksek seviyelerde bulunması İFN- $\gamma$  ve neopterin düzeylerini arttırmaktadır. Bunun sonucunda İFN- $\gamma$ 'nın proenflamatuvar etkisiyle makrofajlardan ikinci bir ürün daha salgılanmaktadır. Salgılanan bu ürün anemi, trombositopeni, ateş ve baş ağrısı gibi ilaçla oluşan bazı yan etkileri açıklayabilmektedir (185).

Muhtemelen İL-10 diğer sitokinlerinle, antijenlerle ve değişik hücre tipleriyle etkileştiği için in vivo etkisi in vitro etkisinden daha farklı olmaktadır. Nötrofillerde ve monositlerde CD64'ün artışı İFN- $\gamma$  gibi proenflamatuvar sitokinler tarafından sağlanır. Bu enfeksiyöz enterokolit ile EBH arasında gerçekleşen etkileşme için de faydalı olmaktadır (186).

Bunun yanında İL-10'un yetersiz doku yoğunluğu tedavide yetersiz yanıtlar alınmasını açıklayabilecek bir diğer neden gibi gözükmektedir. Bu nedenle ilacın farklı uygulama yolları araştırılmış ve bağırsak mukozasında en yüksek düzeyi sağlamak için oral yoldan uygulama denenmiştir. Bu uygulamada ilaç bağırsak mukozasına kadar bozulmadan ulaşabilsin diye özel bir yöntemle kapsüllenmiştir. Bu sayede mukozada artmış yoğunluğun sağlanması tedavide etkinliği arttırmıştır (187). Yine genetiği değiştirilerek İL-10 yoğunluğu arttırılmış *Lactococcus lactis* tedavisinin kolit sıklığını azalttığı farelerde gösterilmiştir (188). Tedavide farklı bir seçenek İL-10 kodlayan adenoviral vektörlerin rektal veya sistemik uygulaması olmuştur. Adenovirüslerin İL-10 (-/-) kolitli farelere sistemik enjeksiyonu veya rektal yoldan uygulanmasının kolitte enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Zaten savunma sistemleri bozuk olan bu

farelere bir de sistemik adenovirüs uygulanınca özellikle hepatit olma sıklıklarında artış olabilmektedir. Bunun yanında rektal uygulamada hem enflamasyonun baskılandığı, hem de sistemik yan etkilerin olmadığı görülmüştür (189).

Enteropatojenik *Yersinia* tarafından salgılanan 'immunomodulatory factor low-calcium response V' proteini İL-10 salınımını arttırmaktadır (190).

### **2.3. Ailevi Akdeniz ateşi/enflamatuar bağırsak hastalıkları ilişkisi**

Ailevi Akdeniz ateşi kontrol edilemeyen savunma sistemi yanıtı sonucu gelişen enflamatuar bir hastalıktır. Türk toplumunda AAA sıklığı batı toplumlarından daha fazladır. Hastalık akut ateş atakları ve enflamatuar karın, göğüs ve eklem ağrıları ile belirgindir. Nötrofil aktivitesini düzenleyerek anti-enflamatuar bir etkiye sahip olan pirini *MEVF* geni kodlar. *MEVF* geni AAA'dan sorumlu olan genidir ve kromozom 16p13'de yerleşmiştir (191).

Hem epidemiyolojik hem de klinik veriler *MEFV*'nin potansiyel bir EBH geni olabileceğini düşündürmektedir. Ailevi Akdeniz ateşi ve EBH çok benzer klinik ve biyolojik özellikler taşımaktadır. Her ikisi de kronik enflamasyon atakları ile seyreden, hasar bölgelerinde nötrofil göçünün olduğu ve bozulmuş apoptoz mekanizmasının olduğu hastalıklardır (192). Ailevi Akdeniz ateşine EBH eşlik ettiği durumlarda diğer enflamatuar hastalıkların sıklığı da artmaktadır (juvenil romatoid artrit gibi). Ayrıca *MEFV* geninde diğer başka hastalıklarla ilişkili olabilecek farklı mutasyonlar saptanmıştır. Dolayısı ile *MEFV* geninin moleküler analizi klinik uygulamalar açısından oldukça faydalı olabilmektedir (193).

Türkiye'de AAA sık rastlanan bir hastalıktır ve tahmini sıklığı 1:1000'dir (194). Uslu ve ark. (195) çalışmasında EBH tanılı Türk çocuklarının %21,2'sinde AAA saptanmış olup bu oran genel topluma göre siktir. Biz de 2012'de yapmış olduğumuz çalışmada AAA tanısı ile izlenen olgularda EBH varlığını araştırdık ve 78 AAA tanılı olgunun 12'sine (11 ÜK, 1 CH) %15,4'üne, EBH'nin eşlik ettiğini saptadık. Tüm Avrupa'da EBH sıklığının %0,5-1 olduğu düşünülürse ve de bunların sadece %30'unun çocukluk döneminde başladığı göz önüne alınırsa AAA'lı olgularda saptadığımız bu oranın (%15,4) toplumdaki EBH sıklığına göre çok yüksek olduğunu söyleyebiliriz (196).

Önceki çalışmalarda AAA tanılı olgulara EBH eşlik etmesi durumunda hastalığın şiddetli olarak seyrettiği gözlenmekteydi (197). Yine AAA tanılı hastalarda CH hem çok yaygındır hem de eşlik etmesi durumunda AAA atakları daha şiddetli olmaktadır (198). Crohn hastalığı ve AAA'nın birlikteliği yıllar içerisinde yapılan genetik çalışmalarda ve saptanan mutasyonlarda daha anlaşılabilir hal almıştır. On altısı ÜK, 14'ü CH ve üçü de 'indetermine' kolit olmak üzere 33 EBH tanılı olgunun dahil edildiği bir çalışmada hastaların %21,2'sine AAA tanısı koyulmuş ve AAA'nın özellikle CH'ye daha yüksek oranda (%28,6) eşlik ettiği saptanmıştır. Crohn hastalığına AAA'nın eşlik etmesi durumunda ise en sık saptanan mutasyonun M694V olduğu görülmüştür (195). Hem *MEFV* geni hem de CH için şüphe edilen NOD2/CARD15 geni 16. kromozomda yerleşmiştir. Ayrıca, genetik ürünleri (pirin ve NOD2/CARD15) yapısal olarak benzerdir ve her ikisi de apoptozu düzenleyen protein ailesindedir. Sitokinlerin işlenmesi ve enflamasyon düzenlenmesinde anahtar rolü oynamaktadırlar. Yapılan bir çalışmada pirinin IL-1 üretiminde ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rolü olduğu görülmüştür (199).

Ancak durum ÜK için pek de böyle değildir. Bizim çalışmamızda da EBH tanısı koyulan 12 olgunun 11'i ÜK olarak saptanmıştır (196). Giaglis ve ark. (200) çalışmalarında ÜK tanılı 25 hastanın yedisinde (%28) *MEFV* mutasyonları saptayarak bunun romatoid artritli hastalardan ve kontrol grubundaki olgulardan daha sık olduğunu göstermişlerdir. Bu yedi hastanın da üçünde M694V, ikisinde M680V, birinde E148Q ve birinde de A744S mutasyonları saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada 54 ÜK tanılı hastanın 19'unda (%35,2) *MEFV* mutasyonları saptanmıştır ve bunların içinde en sık mutasyonun E148Q olduğu gözlenmiştir (201). Yine Sarı ve ark. (202) tedaviye dirençli üç infantil tip ÜK tanılı çocukta M694V mutasyonu saptayarak bu olgulara AAA tanısı da koymuştur.

Türk toplumunda AAA tanılı hastalar arasında %51,55 oranıyla M694V mutasyonu en sık saptanmaktadır. Bunu %9,22 ile M680I, %3,55 ile E148Q, %2,88 ile de V726A mutasyonları izlemektedir (203). Bizim çalışmamızda ise tüm AAA tanılı olguların %51,3'ü M694V mutasyonu taşımaktaydı. Ayrıca AAA'ya EBH'nin eşlik ettiği 12 olgunun beşinde (%41,7) M694V mutasyonu, üçünde (%25) M680I mutasyonu, üçünde (%25) K695R mutasyonu ve birinde de

(%8,3) E148Q mutasyonu saptanmıştır. Hem Türk toplumunun genelinde hem de AAA'ya EBH eşlik etmesi durumlarında M694V mutasyonunun sık olması bizim çalışmamızda da saptanan bir bulguydu ve K695R mutasyonunun çalışmamızda saptadığımız gibi ÜK'li olgularda bu denli sık olduğu daha önceden yapılan çalışmalarda gözlenmemekteydi (196).

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

### **3.1. Hastalar ve tanımlamalar**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda Ocak 2012 ve Ocak 2013 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 0-18 yaş aralığında EBH tanısı ile izlenmekte olan 53 olgu ailelerinin de onamı alınarak dahil edilmiştir.

Hasta grubu; klinik, serolojik, endoskopik, histopatolojik ölçütlere göre EBH tanısı konularak izlem altında olan ve tedavileri devam etmekte olan hastaları içermektedir.

Çalışmamızda tüm olguların anne-babalarında, kardeşlerinde ve EBH tanılı kan bağı olan akrabalarında hastalığın nedeni olarak İL-10 almaç direnci geni ve diğer genlerin mutasyonlarının varlığını genetik analizle tespit etmeye çalıştık.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları incelenerek hastaların doğum tarihleri, özofagogastroduodenoskopi/kolonoskopinin yapıldığı tarihler ve bulguları, ilk tanı anındaki ve izlem sırasındaki laboratuvar tetkikleri, yakınmaları ve süresi, daha önce almış olduğu ve şu an almakta olduğu tedaviler, eşlik eden hastalık varlığı kayıt edilmiştir. Hastalığın ve kullanılan tedavilerin komplikasyonu olarak gelişebilecek olası bir göz tutulumu açısından tüm olgulara göz muayenesi yaptırılmıştır. Tanı anındaki ve daha sonraki izlemleri sırasındaki boy ve vücut ağırlığı, boy Z skoru, vücut ağırlığı Z skoru, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2006 yılında yayınlamış olduğu büyüme eğrileri temel alınarak beş yaş altı için WHO Anthro v3.2.2 (Cenevre, İsviçre) ve beş yaş üzeri için WHO Anthro Plus v1.0.4 (Cenevre, İsviçre) programları kullanılarak hesaplanmıştır. Hastaların fizik muayene bulguları ve ailede EBH ve otoimmün hastalık öyküsü sorgulanarak kayıt edilmiştir.

### **3.2. Laboratuvar tetkikler**

Tanı anında ve izlem sırasında çalışılan akut faz belirteçleri (EÇH, CRP), tam kan sayımı bileşenleri (HB, hematokrit, beyaz küre (BK), trombosit), immünoglobülin düzeyleri, dışkı tetkik sonuçları (parazit yumurtası için direkt bakı, dışkı amip antijeni tayini, kültür, dışkı kalprotektin), total protein ve albümin düzeyi, pANCA,

ASCA sonuçları kayıt edilmiştir. Atak anında olan olgularda dışkı *C. difficile* toksin A ve B, kan CMV IgM ve CMV DNA analizleri çalışılıp, EBH'ye olası bir AAA eşlik etmesi durumu göz önünde tutularak tüm olgularda AAA gen mutasyon analizi yapılmış ve kayıt altına alınmıştır.

### **3.3. Görüntüleme yöntemleri**

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ince bağırsakları ya kontrast madde kullanılarak nazoduodenal entübasyonla yapılan enteroklizis ile, ya da ağızdan ve damardan kontrast madde verilerek uygulanan BT enteroklizis yöntemi ile görüntülenmiştir. Bağırsak duvar kalınlığı tespit edilen olgularda duvar kalınlığının izlemi karın ultrasonuyla yapılmıştır.

### **3.4. Girişimsel işlemler**

Tüm olgulara EBH tanısı için sedasyon altında kolonoskopi yapılmıştır. İşlem sırasında histopatolojik incelemeler için çoklu biyopsi örnekleri alınmıştır. Alınan biyopsilerin patolog tarafından incelenmesinin ardından klinik, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik özelliklere göre EBH tanısı konulan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca EBH tanısı alan tüm olgulara özofagogastroduodenoskopi işlemi de uygulanıp bulguları kayıt altına alınmıştır.

### **3.5. Genetik analiz için kan örneklerinin alımı, taşınması**

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı koyulan olgulardan, olguların anne-babalarından, kardeşlerinden ve EBH tanılı kan bağı olan akrabalarından genetik analiz yapılabilmesi için kan örnekleri alınmıştır. Kan alma işlemi; doktor tarafından, en kolay ulaşılabilen periferik bir venden ve en az 10 ml olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Alınan kanlar sodyum heparinli kan tüplerine koyulmuştur. Genetik analiz çalışmasının yapılabilmesi için kanlar +4 ile +12 °C arasında uygun ortam sağlanarak kapalı, ısı koruyucu bir ortamla kargo şirketi ile 'Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences'e (Ce-M-M-) en geç iki gün içerisinde ulaştırılmıştır. Ulaşım sırasındaki olumsuzluklardan veya yetersiz kan olması nedeniyle genetik analizin yapılabilmesi için yeterli genetik örnek

sağlanamayan olgulardan ya tekrar kan alınarak gönderilmiştir, ya da bu olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

### **3.6. Genetik analiz**

Çalışmamızda 53 EBH tanılı olguda, anne-babalarında, kardeşlerinde ve EBH tanılı kan bağı olan akrabalarında hastalığın nedeni olarak İL-10 ve/veya İL-10 almaç mutasyonlarının varlığının tespiti için genotip analizi yapılmıştır. Ailede homozigot veya heterozigot etkilenen bir birey saptanması halinde diğer aile fertlerinin de o gen yerleşkeleri ile kendi içlerinde kıyaslanması yapılmıştır. Daha önce yapılmış genetik çalışmalar temel alınarak mutasyonların bulunduğu olası gen bölgeleri ayrıştırılıp seçilmiştir. Bu seçilen bölgelerde İL-10, İL-10RA ve İL-10RB genlerinde (İL-R1 ve İL-10R2 proteinlerini kodlayan genler) mutasyon taraması yapılmıştır. Daha sonra, İL-10 sinyal yolağı üzerinde tanımlanan mutasyonların işlevsel etkilerini belirlemek için gene özel ve proteine özel testler yapılmıştır. Yapılan bu işlevsel tetkikler; İL-10A ve İL-10RB mutasyonlarının hücrelerin transdüksiyonunu etkilemesiyle ortaya çıkan bozulmuş retroviral vektörlerin analizini içermektedir. İnterlökin-10 sinyalizasyon yolağındaki kusurun ispatlanması için; mutasyona uğramış almaçların yerine normal almaçlar konulup daha sonra İL-10 sinyalizasyon yolağının üretmiş olduğu proteinlerin düzgün bir şekilde üretildiği gösterilmiştir.

#### **3.6.1. DNA elde edilmesi, PCR ve DNA dizisi**

Çalışmaya katılan olguların DNA'ları, üretici talimatlarına uygun olarak 'Gentra Puregene Blood kit' (Qiagen, UK) ya da 'Peqlab Gold Tissue DNA kit' (Peqlab, Germany) kitleri kullanılarak elde edilmiştir. İnterlökin-10RA (ENSG00000110324), İL-10RB (ENSG00000159113) ve diğer aday genlerin kodlama bölgeleri, aşağıdaki protokol uygulanarak elde edilmiştir:

- a) İlk denatürasyon 5 dak.'da 95°C'de başlatılmıştır.
- b) Daha sonra 95°C'de herbiri 35 sn. süren 35 döngü uygulanmıştır.
- c) Sonrasında 30 sn. için 56°C'de ve 1 dak. süreyle 72°C'de denatürasyona devam edilmiştir.
- d) Son olarak 10 dak. süreyle 72°C'de tutularak denatürasyon tamamlanmıştır.

'Amplikon'lar (klonlanmış ve PCR ile çoğaltılmış DNA dizileri) 'QIAquick PCR purification kit (Qiagen, UK/Germany)' kullanılarak yapılmıştır. Sekanslama ise

'ABI PRISM BigDye Terminator cycle sequencing ready reaction kit v3.1 (Applied Biosystems, UK)' kiti kullanılarak yapılmıştır. İL-10RA ve İL-10RB genlerinin tüm ekzon ve intron ekzon sınırları amplifikasyonu ve dizilenmesi için kullanılan öncüller Invitrogen, UK firmasından satın alınmıştır. DNA dizi analizi, 'ABI Prism 3130' veya 'ABI 3130xl DNA Sequencer' (Applied Biosystems, UK) ile gerçekleştirilmiştir. Oluşturulan sekanslar 'Sequencing Analysis software' ve 'DNA Sequencing Analysis software version 3.4 (Applied Biosystems)' veya 'Sequencher® software (Genecodes, US)'den birisi ile okutularak çözümlenmiştir.

### **3.6.2. RNA elde edilmesi, ters transkripsiyon ve miktar tayini**

RNA ekstre hazırlanması sırasıyla 'RNeasy Minikit (Qiagen, UK)' ve 'Absolutely RNATM kit' kitleri kullanılarak yapılmıştır. Daha sonraki cDNA sentezi 'Expand Reverse Transcriptase (Roche, Germany)' veya 'Omniscript Reverse Transcriptase (Qiagen, UK)' kullanılarak standart protokollere göre yapılmıştır. Gen ekspresyon analizi 'LightCycler-FastStart DNA Master SYBR Green I kit (Roche, UK)' kullanılarak 'LightCycler 2.0' üzerinden yapılmıştır. 'Suppressor of cytokine signaling 3' (SOCS3) amplifikasyon için, 'SOCS3' ve ' $\beta$ -actin Quantitect primer assays (Qiagen, UK)' kullanılmıştır.

Gen ekspresyon analiz süreci; 95°C'de 15 dak. başlangıç aktivasyonu, 95°C'de 30 sn.de 35 döngülü denatürasyon süreci, 55°C'de 30 sn. tavlama süreci ve PCR ürün amplifikasyonunu belirlemek için oluşturulan erime eğrisi analizini takiben 72°C'de 30 sn. uzama süreçlerinden oluşmuştur. 'Suppressor of cytokine signaling 3' transkriptlerinin miktarının belirlenmesi ' $\beta$ -actin'in normalleşmesi ile karşılaştırmalı CT metodu' kullanılarak yapılmıştır.

### **3.6.3. Akış sitometrisi (Flow cytometry)**

Elde edilen tek hücre süspansiyonları %2'lik dana cenini serumu (FCS, Gibco, UK/Germany) takviyesi ile muamele edilip 'FACSCanto/LSR II flow cytometer (BD Biosciences, UK/Germany)' aletinde ve yazılım olarak da 'FlowJo (Tree Star, US)' kullanılarak analiz edilmiştir. Monoklonal hücre yüzeyi boyaması için sırasıyla İL-10R1 ve İL-10R2'yi tanıyan PE-konjüge almaçları ve ilgili izotop kontrolleri üretici firmanın talimatlarına uygun olarak kullanılmıştır.

#### **3.6.4. Western blot analizi**

Western blot analizleri standart protokollere göre yapılmıştır. Bu işlem için öncelikle 'anti-phospho STAT3-Tyr705' ve 'anti-phospho-STAT3-Ser727 (Cell Signaling, Germany)', 'anti-STAT3 (BD Transduction Laboratories, Germany and Cell Signaling, UK)' ve 'anti-GAPDH (Santa Cruz Biotech, Germany and R&D, UK)' almaçları kullanılmıştır. 'Chemiluminescent substrate (Pierce Technology, Germany or GE Healthcare, UK)' kullanılıp HRP ile konjüge fare ve tavşana karşı oluşan ikincil antikor almaçlar işlem sırasında tespit edilmiştir. Elde edilen görüntüler 'Chemidoc XRS Imaging System (Bio-Rad, Munich, Germany)' veya 'Amersham Hyperfilms (Amersham, UK)' sistemleri üzerine aktarılmıştır.

#### **3.6.5. 'Enzyme-linked immunosorbent assays' (ELISA)**

Hücrelerdeki TNF- $\alpha$  salgılanması 'BD OptEIA Human TNF ELISA Kit, BD Biosciences, Germany' veya 'TNF development kit, Peptotech, UK' kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Periferik kan mononükleer hücreleri veya makrofajlarda üretilen monositler; ya tek başına 100 ng/ml 'LPS (Sigma-Aldrich, Germany)' ile ya da 20 ng/ml 'recombinant human IL10 (Peptotech GmbH, Germany or R&D, UK)' ile beraber 'LPS (Sigma-Aldrich, Germany)' ile uyarılmıştır. 'STAT3 ELISA (Cell Signaling, UK)' ise üretici talimatlarında belirtildiği gibi uygulanmıştır.

#### **3.6.6. Enflamatuar sitokin dizisi**

Enflamatuar sitokinlerin veya onların hücre içi kemokinlerinin tetkiki 'RayBio© Human Inflammation Antibody Array 3, RayBiotech, Inc., USA' ticari kiti kullanılarak yapılmıştır.

#### **3.6.7. HeLa hücrelerindeki İL-10R1 ve İL-10-R2'nin retroviral ekspresyonu**

İnterlökin-10RA geninde tanımlanan mutasyonların bozuk STAT3 sinyalizasyonuna neden olduğunu kanıtlamak için, insan İL-10RA'sının yabancı-tip cDNA'sı mürin CD24 içeren bir 'bicistronic retroviral MMP vektör' içine klonlanmıştır. Bunun yanında insan İL-10RA'sının yabancı-tip cDNA'sı bir işaretleyici gen olarak yeşil

flüoresan protein içeren, retroviral omurga içine de ek olarak klonlanmıştır. HeLa hücreleri, insan İL-10RA'sının yabani-tipi veya mutanti ile kodlanan veya insan İL-10RB'sinin yabani-tipi veya mutanti ile kodlanan retroviral vektörü tarafından transdüke edilmiştir. Hücreler 48-96 saat kültürde tutulmuştur. Sitoplazmik protein saflaştırılma işleminden veya Tyr705 p-STAT3 ekspresyonunun Western blot analizinden önce de kültürden toplanmıştır.

### **3.6.8. İL-10R2 eksikliğinde hücrelerde İL-10R2'nin lentiviral sulandırılması**

Tam boy insan İL-10RB cDNA'sı daha önce de belirtildiği gibi lentiviral pSIN vektörünün eksprese ettiği yazıcı gen (yeşil floresan proteinli) içine PCR ile amplifiye edilmiş ve klonlanmıştır. Lentiviral parçalarda İL-10R2 ekspresyonu 'transfecting 293T hücreleri' tarafından oluşturulmuş olup hastanın A-II-3 EBV'ye dönüştürülmüş B hücrelerine bulaştırmak için kullanılmıştır. Daha sonra oluşturulan bu İL-10R2 hücreleri, İL-10R2'nin yüzey ekspresyonu ve GFP ekspresyonu için incelenmiştir.

### **3.6.9. İL-10R1'in yapısal analizi**

Biz çalışmamızda elde ettiğimiz İL-10R1 almacını, insan İL-10R1 almacının yabani tipi ile yapı ve dizilim olarak kıyaslayarak karşılaştırdık. Bu karşılaştırma işlemi Thusberg ve Vihinen (204) ve Salzer ve ark. (205) çalışmalarında belirtilen yöntemlere göre yapılmıştır. Çalışmamızda İL-10R1 için yabani tip öncüsünün amino asit dizisi olarak 'RefSeq sekans NP\_0015149.1 (GenBank tanımlayıcı 4504633)' kullanılmıştır. Çalışmamızda Bednarski ve ark. (206) protokolünü kullanarak protein bilgi bankası olarak 'Swiss-PDB Viewer'daki bilgileri kullandık.

## **3.7. İstatistiksel analizler**

Verilerin analiz edilmesi için SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. Bağımlı olmayan istatistiksel değişkenler Man Whitney U, bağımlı istatistiksel değişkenler ise Wilcoxon testi ile hesaplanmıştır. Normal dağılımlı değişkenler ortalama  $\pm$  ortalama standart sapma olarak ifade edilip dağılımı normal olmayan değişkenler ise ortanca; en düşük- en yüksek olarak ifade edilmiştir. Hasta grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri ANOVA, ki-kare ve normal dağılıma uymayan veriler söz

konusu olduğunda Kruskall-Wallis testi, laboratuvar değişkenleri ANOVA ve Kruskall-Wallis testleri ile analiz edilmiştir. Verilerin karşılaştırılması gereken durumlarda ki-kare testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.8. Hasta onamı ve etik kurul onayı**

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların velilerinden hem kendileri için hem de çocukları için sözlü veya yazılı onam alınmıştır. Çalışma sonuçlandıktan sonra her olgunun çalışma sonucu kendi velisine bildirilmiştir.

Çalışma için etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.04.2012 tarih ve 13418 numaralı yazısıyla verilmiştir (Ek 1).

## BULGULAR

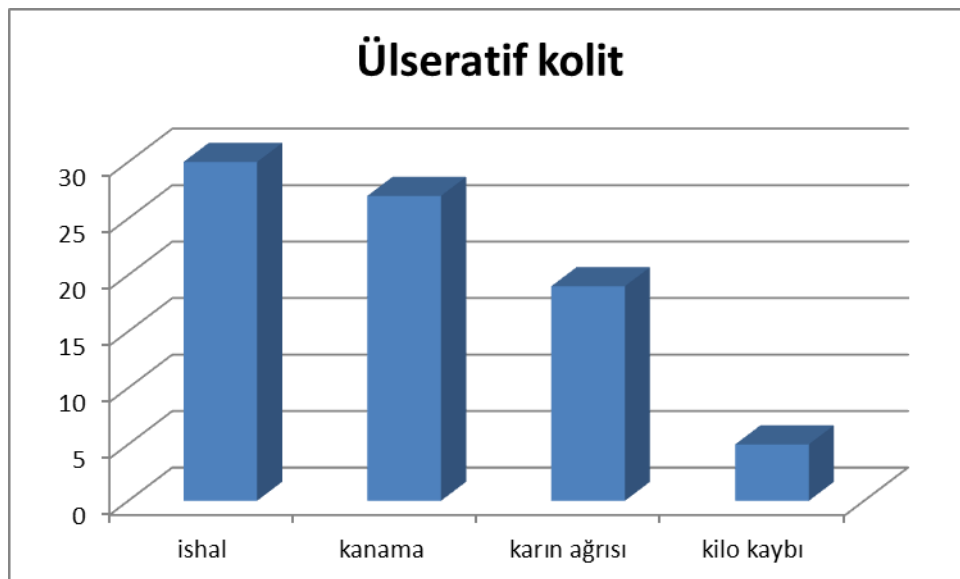
### 4.1. Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı olguların sonuçları

Çalışmaya dahil ettiğimiz 53 EBH tanılı olgunun yaş ortalaması  $105,07 \pm 52,2$  ay olup yakınma başlama yaş ortalaması  $67,89 \pm 33,7$  aydır. On olgunun (%18,9) birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarından birisinde EBH tanılı başka bir hasta bulunmaktaydı. Bu on olgunun yakınma başlama yaş ortalaması  $63,74 \pm 31,7$  ay iken ailesinde EBH olmayanlarda  $73,21 \pm 36$  ay olarak gözlemlendi ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,042$ ). Olguların 20'sinin (%37,8) anne babaları arasında birinci, ikinci veya üçüncü dereceden akrabalık olduğunu tespit ettik. Akrabalık saptanan 20 olgunun yakınma başlama yaş ortalaması  $64,26$  ay iken akrabalık olmayanlarda bu ortalama  $77,16$  ay olarak saptanıp aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ( $p=0,025$ ).

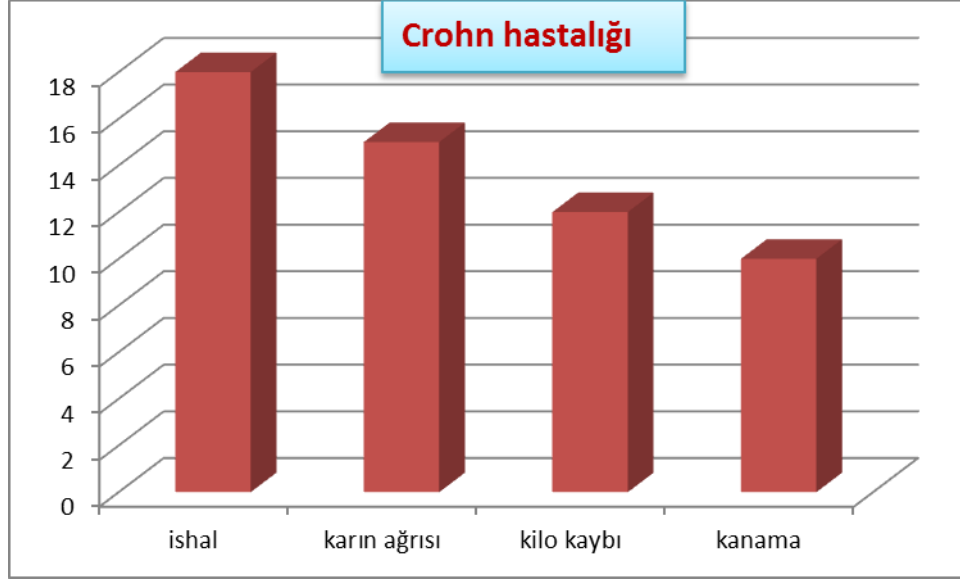
Tüm olgularımızın 18'i CH, 35'i ÜK tanısı ile izlenmekteydi. Bu olguların 34'ü erkek, 19'u kız olup erkek/kız oranı 1,79/1 olarak saptanmıştır. Erkek/kız oranı CH'de 3,5/1, ÜK'de 1,33/1'dir.

Ülseratif kolit tanılı olgularda en sık başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre ishal, kanama ve karın ağrısı iken CH tanılılarda en sık başvuru yakınmaları ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı idi (Şekil 4.1 ve 4.2).

Şekil 4.1. Ülseratif kolitte başvuru yakınmaları



Şekil 4.2. Crohn hastalığında başvuru yakınmaları



Çalışmamızda sadece beş olguda (%9,4) herhangi bir fizik muayene bulgusu saptanmadı, bunların da dördü ÜK tanılı idi. En sık saptanan fizik muayene bulgusu karında hassasiyet olup 32 (%60,4) olguda gözlenmiştir. Tüm hastalarda fizik muayenede saptanan bulgular Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. EBH’de fizik muayene bulguları

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı	Toplam
Normal fizik muayene n (%)	4 (11,4)	1 (5,5)	5 (9,4)
Karında hassasiyet n (%)	22 (62,9)	10 (55,6)	32 (60,4)
Perianal hiperemi n (%)	14 (40)	13 (72,2)	27 (50,9)
Perianal fissür n (%)	8 (22,9)	11 (61,1)	19 (35,8)
Perianal fistül n (%)	5 (14,3)	8 (44,4)	13 (24,5)
Perianal apse n (%)	3 (8,6)	3 (16,7)	6 (11,3)

Tüm olgularımızın 10’unun (%18,9) yaşa göre ağırlık Z skoru -2’nin altındaydı ve bu olguların yedisi CH tanısı ile izlenmekteydi. Yine tüm olgularımızın dokuzunda (%17) yaşa göre boy Z skorunu -2’nin altında saptadık ve bu dokuz olgunun da altısı CH tanısı ile takip edilmekteydi. Tedavi öncesi ve sonrası yaşa göre ağırlık ve boy Z skorları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. EBH’de ağırlık ve boy Z skorları karşılaştırması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>p</i>
Yaşa göre ağırlık Z skoru	-0,532	-0,151	<b>&lt;0,001</b>
Yaşa göre boy Z skoru	-0,455	-0,187	<b>0,006</b>

Tanı anında olguların BK sayı ortalaması  $11553,396 \pm 5550,23/\text{mm}^3$  iken tedavi sonrası bu ortalamanın  $8340,943 \pm 4150,148/\text{mm}^3$ ’e gerilediği gözlenip aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.3’de yapılmıştır.

Tablo 4.3. EBH’de laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>p</i>
BK (sayı/ $\text{mm}^3$ )	$11553,396 \pm 5550,23$	$8340,943 \pm 4150,148$	<b>&lt;0,001</b>
HB (g/dL)	$10,558 \pm 5,2$	$11,347 \pm 5,6$	<b>&lt;0,001</b>
Trombosit (sayı/ $\text{mm}^3$ )	$334\ 603,77 \pm 155\ 221$	$332\ 962,26 \pm 112\ 301$	0,661
EÇH (mm/saat)	$42,25 \pm 21,2$	$16,26 \pm 8,1$	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/dL)	$2,566 \pm 1,3$	$0,389 \pm 0,19$	<b>&lt;0,001</b>

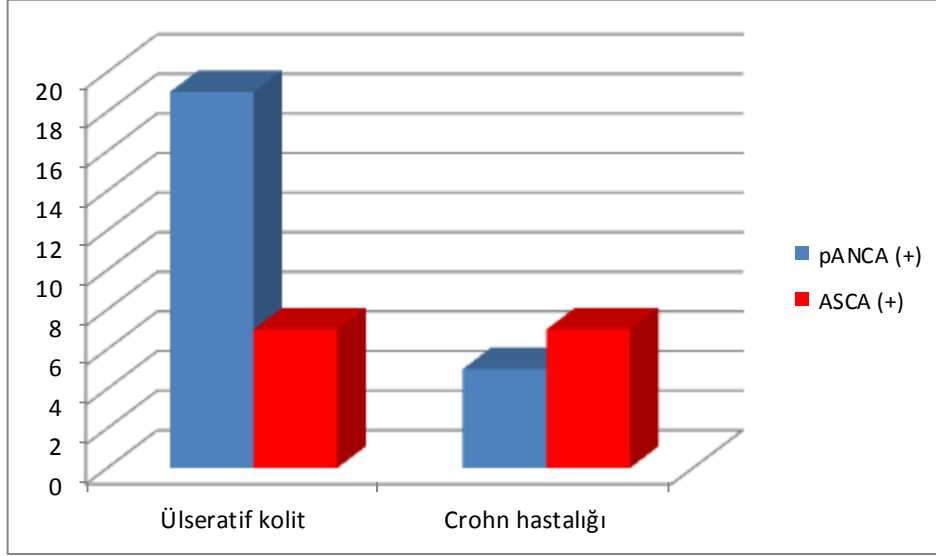
Man Whitney U testine göre  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

Normal dağılım değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi

Normal olmayan dağılım değerleri ortanca; en düşük-en yüksek olarak verildi.

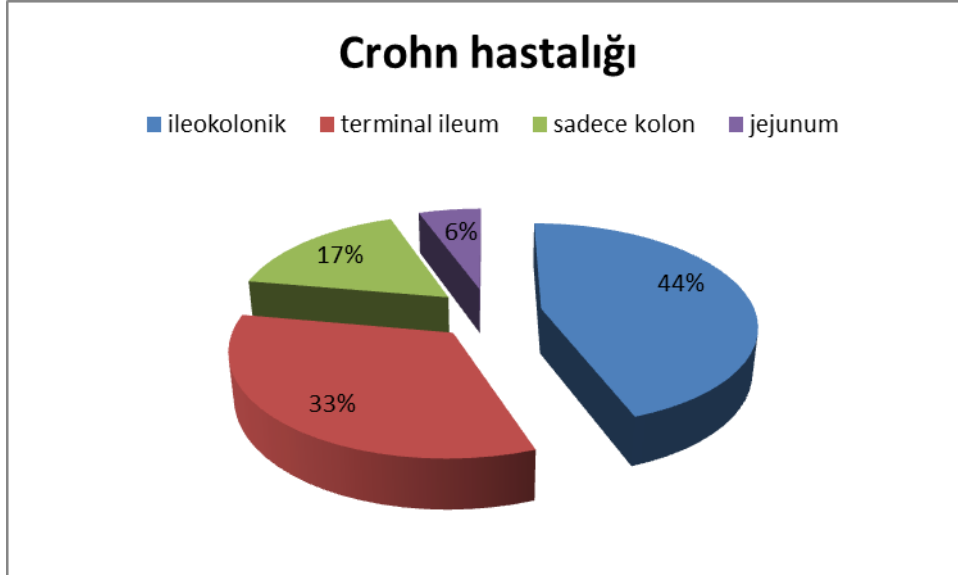
Tüm olguların 24’ünde (%45,3) pANCA, 14’ünde (%26,4) ASCA pozitifliği mevcuttu. Hem ÜK’de hem de CH’de pANCA (+) ve ASCA (+) olguların dağılımı Şekil 4.3’de görülmektedir.

Şekil 4.3. EBH’de serolojik testler

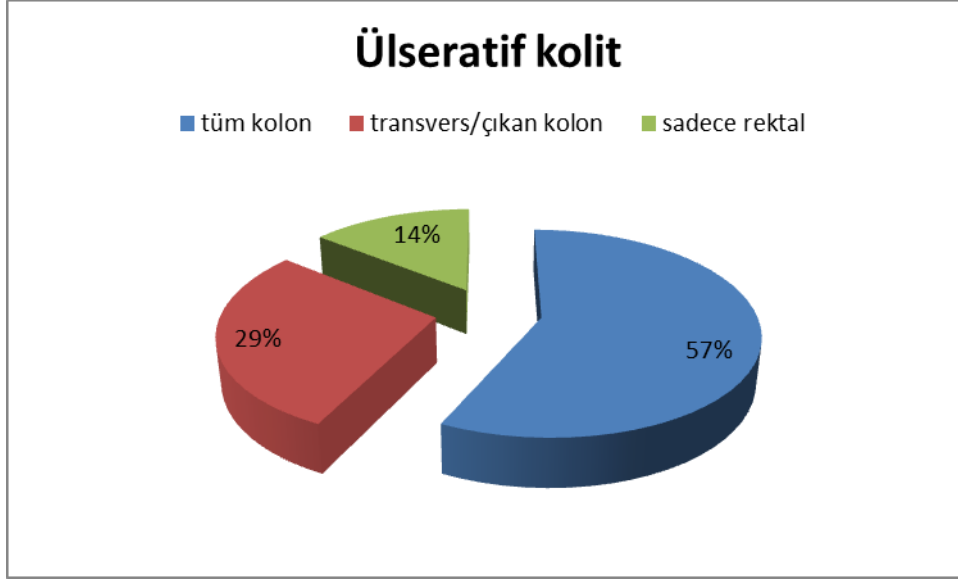


Yapılan kolonoskopi, gastroskopi ve ince bağırsak görüntülemeleri sonucunda CH ve ÜK’de oluşturulan makroskopik sınıflandırma Şekil 4.4 ve 4.5’de sunulmuştur.

Şekil 4.4. CH’de hastalığın dağılımı



Şekil 4.5. ÜK'de hastalığın dağılımı



Tüm olguların ince bağırsak görüntülemesi ya nazoduodenal entübasyonlu enteroklizis ile, ya da ağızdan ve damardan kontrast madde verilerek uygulanan BT enteroklizis ile yapılmıştır. Crohn hastalığı tanılı olgularımızın dördünde (%22,2) bağırsak tutulumuna ek olarak özofagusta veya bulbusta ülser saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. CH'de kolon dışı tutulumlar

	Crohn hastalığı n=18
Özofagusta ülser n (%)	2 (11,1)
Bulbusta ülser n (%)	2 (11,1)
İnce bağırsak tutulumu n (%)	15 (83,3)

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı olguların kolon biyopsi örnekleri histopatolojik olarak enflamasyonun derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. EBH’de histopatolojik sınıflandırma

	Ülseratif kolit n=35	Crohn hastalığı n=18
Kolon tutulumu yok n (%)	0 (0)	1 (%5,6)
Hafif kolit n (%)	15 (42,9)	6 (33,3)
Orta kolit n (%)	15 (42,9)	5 (27,8)
Ağır kolit n (%)	5 (14,2)	6 (33,3)

Otuz beş ÜK tanılı olgunun tek başına rektal tutulumu olan beşine remisyona tedavisinde sadece 5-ASA kullanılıp, bu beş olguda ortalama üç haftada remisyona sağlandığı görülmüştür.

Kolon tutulumu olan diğer 30 ÜK tanılı olgunun hepsinin remisyona tedavisine steroid eklenip bu olguların 25’inde (%83,3) ortalama 3,4 haftada remisyona sağlandığı görülmüştür. Bu olguların sadece sekizinde (%26,7) azatiyoprin devam tedavisinde kullanılmıştır.

Tüm steroid kullanılan ÜK’li olguların ancak beşinde steroid direnci gözlenip bunlarda da zaten almakta oldukları azatiyoprinin dozu arttırılarak ortalama beş haftada remisyona sağlanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Ülseratif kolitte tedavi

	5-ASA	Steroid	Azatiyoprin	Anti-TNF antikor
Remisyona tedavisi (n)	35	30	5	-
Sürdürme tedavisi (n)	35	8	8	-

Crohn hastalığı tanısıyla izlenmekte olan 18 olgunun hepsinde tedavide 5-ASA’nın yanında sistemik steroid de kullanılmıştır. Altı olguda (%33,3) steroidle ortalama 3,5 haftada remisyona sağlanıp sürdürme tedavisi steroid kesilerek tek azatiyoprinle yapılmıştır.

Steroide direnci olan 12 olguda tedaviye azatiyoprin eklenmiştir ve bu olgulardan da ancak altısında (%33,3) ortalama 11 haftada remisyona sağlanmıştır. Bu altı hastanın sürdürme tedavisinde azatiyoprin ile birlikte düşük doz steroid de kullanılmıştır. Steroid ve azatiyoprine yanıtı olmayan altı (%33,3) CH tanılı çocuğa anti-TNF monoklonal antikor tedavisi uygulanıp bu olgularda ortalama 12,3 haftada remisyona sağlanabilmiştir. Bu olguların tamamında sürdürme tedavisinde azatiyoprin ve yarısında da düşük doz steroid tedavisi uygulanmıştır.

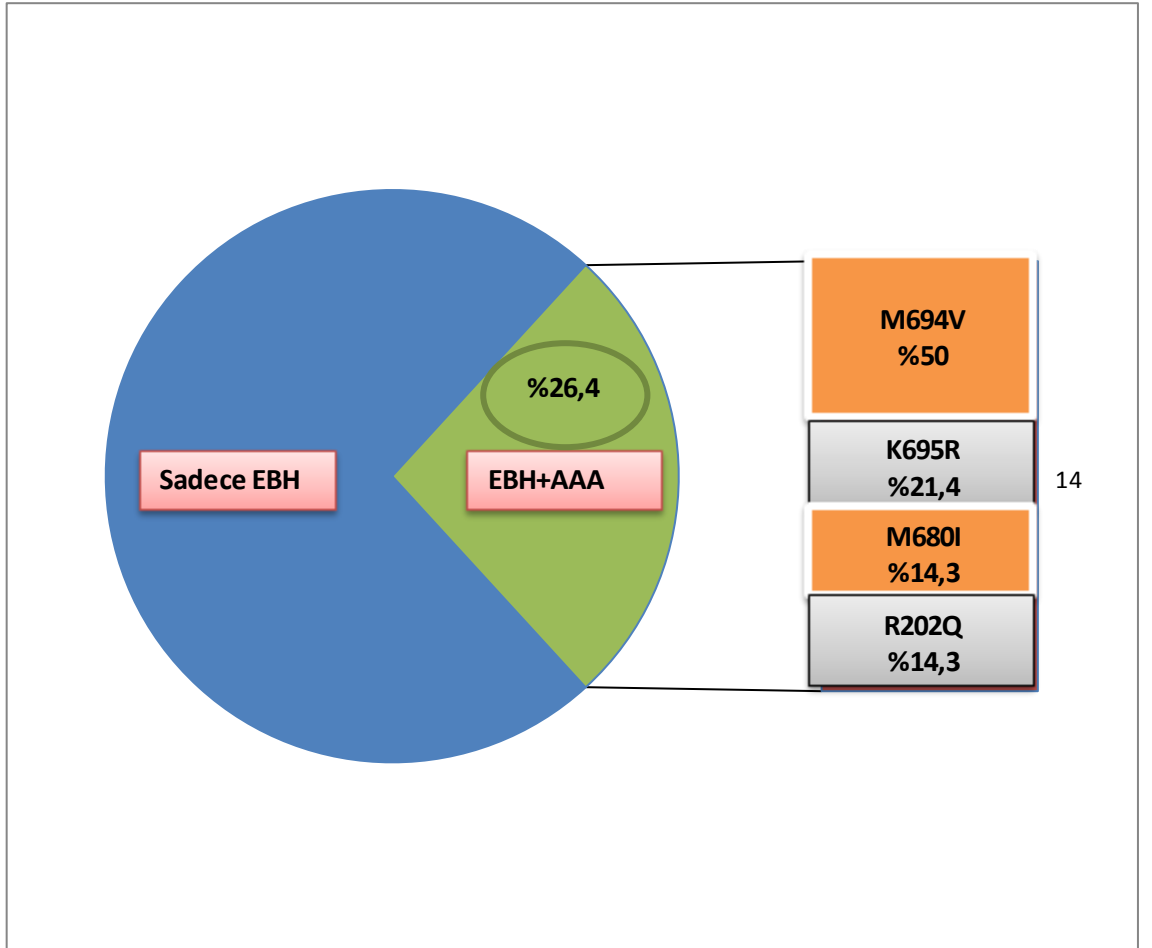
Tablo 4.7. Crohn hastalığında tedavi

	5-ASA	Steroid	Azatiyoprin	Anti-TNF antikor
Remisyon tedavisi (n)	18	18	12	6
Sürdürme tedavisi (n)	18	9	18	6

#### 4.2. Enflamatuar bağırsak hastalıklarına Ailevi Akdeniz Ateşi eşlik eden olguların sonuçları

Enflamatuar bağırsak hastalığı tanısıyla takipli olgularımızın 14'üne (%26,4) AAA'nın eşlik ettiğini saptadık. Beraberinde AAA'nın eşlik ettiği bu 14 olgunun tamamında MEFV gen mutasyonu mevcut olup bu mutasyonlar sıklık sırasıyla %50 M694V, %21,4 K695R, %14,3 M680I, %14,3 R202Q idi (Şekil 4.6).

Şekil 4.6. EBH'ye AAA eşlik ettiğinde saptanan AAA mutasyonları



Çalışmamızda EBH'ye AAA'nın eşlik ettiği 14 olgudan üçünün (%21,4) CH, 11'inin (%78,6) ÜK olarak takip edildiğini görmekteyiz. Enflamatuar bağırsak hastalığına AAA eşlik ettiğinde hastalığın tanı yaşı  $78,07 \pm 14,3$  ay, AAA'nın eşlik etmediği grupta tanı yaşı  $64,230 \pm 12,8$  ay olarak saptanmıştır. Ülseratif kolite AAA eşlik

etmeyen grupta en sık gözlenen yakınmalar sırasıyla ishal, kanama ve karın ağrısı iken AAA'nın eşlik etmesi durumunda ise en sık gözlenen yakınmalar sırasıyla ishal, karın ağrısı ve kanama olmuştur (Tablo 4.8). Yine CH'ye AAA eşlik etmeyen grupta en sık gözlenen yakınmalar sırasıyla ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı olurken AAA'nın eşlik etmesi durumunda ise bu yakınmalar sırasıyla karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı olmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Sadece ÜK ve ÜK+AAA'ların yakınmalarının karşılaştırılması

	Sadece ÜK n=24	ÜK+AAA n=11
İshal n (%)	21 (87,5)	9 (81,8)
Karın ağrısı n (%)	12 (50)	7 (63,6)
Kanama n (%)	21 (87,5)	6 (54,5)

Tablo 4.9. Sadece CH ve CH+AAA'ların yakınmalarının karşılaştırılması

	CH+AAA n=3	Sadece CH n=15
İshal n (%)	3 (100)	15 (100)
Karın ağrısı n (%)	3 (100)	12 (80)
Kilo kaybı n (%)	2 (66,7)	10 (66,7)

Yalnızca EBH tanılı hastalarla EBH+AAA tanılı hastaların laboratuvar verileri kıyaslandığında EÇH ve CRP değerlerinin EBH+AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Yine hem ASCA hem de pANCA'nın her iki hastalığın birbirine eşlik etme durumunda daha yüksek oranda pozitif olarak saptandığı görülmektedir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Sadece EBH ve EBH+AAA'ların tetkiklerinin karşılaştırılması

	Sadece EBH n=39	EBH+AAA n=14	p
BK (sayı/mm <sup>3</sup> )	12636±6315	8177±4080	<b>0,025</b>
HB (g/dL)	10,44±5,2	10,85±5,4	0,820
Trombosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	348 845±174 420	294 928±147 450	0,07
EÇH (mm/saat)	38,03±18,62	54±28,2	<b>0,04</b>
CRP (mg/dL)	2,15±1,06	3,71±1,85	<b>0,04</b>
pANCA (+) n (%)	15 (38,5)	14 (64,3)	<b>0,025</b>
ASCA (+) n (%)	9 (23,1)	5 (35,7)	<b>0,04</b>

Man Whitney U testine göre p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Normal dağılım değerleri ortalama ± standart sapma olarak verildi

Normal olmayan dağılım değerleri ortanca; en düşük-en yüksek olarak verildi.

### 4.3. İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan olguların sonuçları

Çalışmamızdaki 53 EBH tanılı olgulardan birinde İL-10RAex4 c.T192G p.Y64X'de (hasta A.B), birinde İL-10 c.G43A/G p.Gly15Arg'de (hasta M.A.M), ikisinde İL-10RBex4 c.G477A p.W159X'de (hasta N.Ö. ve hasta D.A) ve birinde İL-10RAex3 c.G133T p.W45G'de (hasta Y.S.S) homozigot, birinde de İL-10ex3'de (hasta M.H.Ş) heterozigot olmak üzere altı olgunun (%11,3) İL-10 yolunda mutasyonlar saptanmıştır.

#### 4.3.1. Olgu 1. A.B. (İL-10RAex4 c.T192G p.Y64X'de homozigot mutasyon mevcut)

Normal doğumla 3150 g ağırlık (10–25 persantil), 48 cm boy (10–25 persantil) ile 39 haftalık olarak dünyaya getirilen erkek hastanın anne baba arasında 2° akrabalık mevcuttur. Babası dokuz kardeş olup hastanın amca ve halasının birer çocuklarının altı aylıkken kanlı ishal yakınmaları başlamış, o dönemde herhangi bir doktorun izleminde olmayan bu iki çocuğun ishal nedeniyle öldükleri belirtiliyor. Hastamıza ilk kez altı aylıkken kanlı dışkılama yakınması olması nedeniyle başka bir hastanede

kolonoskopi yapılmış ve o dönemde makroskopik olarak yaygın ülserler ve kanamalı lezyonlar görülmüş. Yapılan histopatolojik incelemede ağır kolit bulguları saptanmış. Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı koyulup steroid ve 5-ASA tedavileri başlanmış. Yakınmaları azalmadığı gibi dokuzuncu ayda ilk kez perianal bölgede önce hiperemi ardından apse saptanmış. İlerleyen günlerde tedaviye rağmen perianal bölgede fistüller geliştiği gözlenmiş. Hastanın hayatının ilk yılında ürosepsis, akut otit ve pnömoni geçirme öyküsü mevcut. On sekiz aylıkken kliniğinde bozulma, karın gerginliği gelişen hasta bağırsak perforasyonu düşüncesi ile kolostomi yapılmak üzere cerrahiye sevk edilip yapılan ameliyatta birden çok enterokutenöz fistüller saptanması üzerine hastaya ileostomi açılmış (Resim 4.1). İleostomi sonrası antienflamatuvar tedaviye rağmen hem klinik hem de laboratuvar olarak hastalığının aktivasyonu devam edince bu dönemde hasta tarafımıza başvurdu. Geliş tartısı 6750 g (<3. persantil), boyu 67 cm (<3. persantil) idi. Fizik muayenede perianal bölgede fistüller ve yaygın hiperemi mevcuttu. İleostomiden devam eden ishali ve anüsten ara-ara gelmekte olan kanlı akıntısı mevcuttu. Aynı dönemde enflamasyon belirteçleri yüksek olarak saptandı [EÇH 26 mm/sa (0-10 mm/sa), CRP 1,47 mg/dL (<0,3 mg/dL)]. Dışkıda parazit saptanmayıp kültüründe patojen üremesi olmadı. Serolojik incelemede ASCA ve pANCA negatif olarak gözlemlendi. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemine dair yapılan tetkikleri normaldi. Hem nötrofil sayısı ve işlevleri hem de NADPH oksidaz aktivitesi normal düzeylerdeydi. Tam bu aşamada hasta steroid, azatiyoprin ve 5-ASA tedavileri ile tedavi edilmeye başlandı. Bu tedaviler altında uzun süreli izlemde tam bir düzelme ve remisyona sağlanamadı. Bu süre içinde ara-ara enfeksiyöz kolitleri saptanan hastanın o dönemlerde yapılan tetkiklerinde farklı zamanlarda iki kez *Clostridium difficile* toxin A ve B (-) saptandı. Her enfeksiyon döneminde bakılan serum CMV IgM ve serum CMV DNA PCR negatif olarak gözlemlendi. Epstein-Barr virüs için bakılan viral kapsit antijen IgM ve IgG negatif olarak saptandı. Dört yaşına geldiğinde hala ileostomisi olan hastanın ileostomiden ishali sürmekteydi. Aynı dönemde boy 95 cm (3. persantil), ağırlık 1300 g (3. persantil) idi. CRP 15,7 ng/dL (<0,3 ng/dL), EÇH 69 mm/sa saptandı. Bunun üzerine antienflamatuvar tedavi dozları arttırılarak devam edildi. Beş yaşa geldiğinde kalan kalın bağırsak segmentinden anüs yolu ile akıntı ve kanama geldiği gözlenmekteydi. Enflamatuvar belirteçleri de yüksek seyreden hastaya

kolonoskopi yapıldı, gözlenen kalın bağırsak mukozasının çok frajil ve yaygın ülserlerle dolu (Resim 4.2) olduğu gözlemlendi. Biyopsilerin histopatolojik incelemesi ağır kolit ile uyumlu idi (Resim 4.3). Bunun üzerine tedavisine anti-TNF antikor tedavisi eklendi. Tedavi sonrası öncesine kıyasla hem ishal sayısı azaldı hem de enfeksiyon belirteçleri önceye göre daha düşük olarak seyretti. Şu an altı yaş üç aylık olan hasta hala anti-TNF antikor, steroid (1 mg/kg), azatiyoprin (1,5 mg/kg) ve 5-ASA (50 mg/kg) tedavileri almakta ve klinik olarak ishal ve kanaması bulunmamaktadır. Perianal bölgedeki fistülleri iyileşme eğilimindedir (Resim 4.4). Boy ve ağırlık olarak baktığımızda da büyüme eğrisinin eskiye oranla daha hızlı bir ivme ile arttığını gözlemlemekteyiz (Şekil 4.7 ve 4.8).

Tüm aileden genom analizi yapılması için gönderilen tetkiklerin sonucunda hastada İL-10RAex4 c.T192G p.Y64X’de homozigot mutasyonu saptanmıştır (Şekil 4.9).

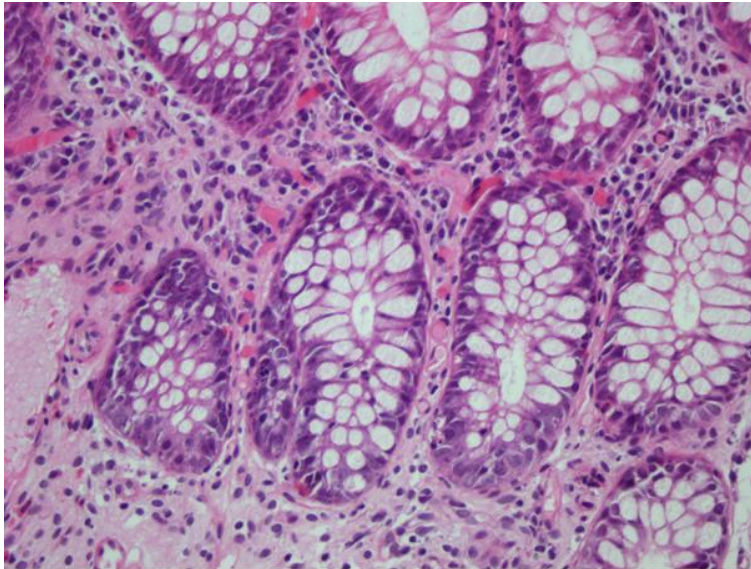
Resim 4.1. Olgu 1’in ileostomi görüntüsü.



Resim 4.2. Olgu 1'in kalın bağırsak görüntüsü



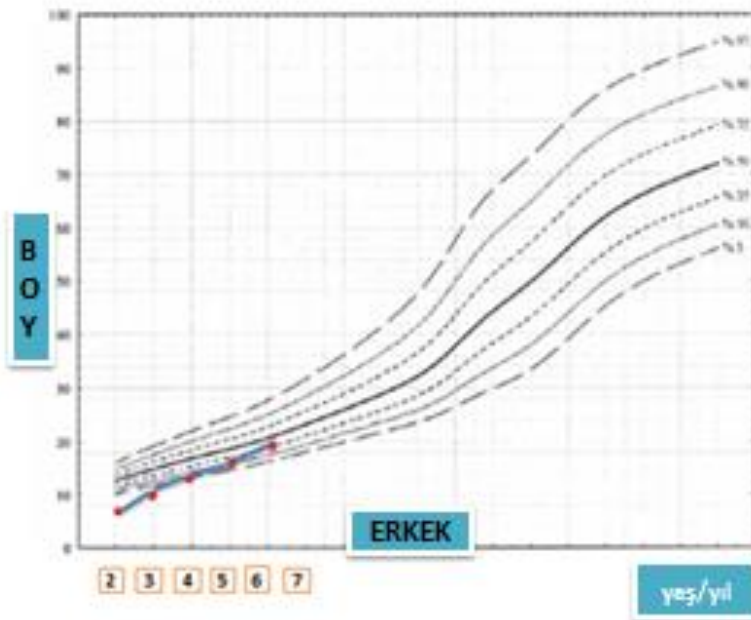
Resim 4.3. Olgu 1'in histopatolojik incelemesi



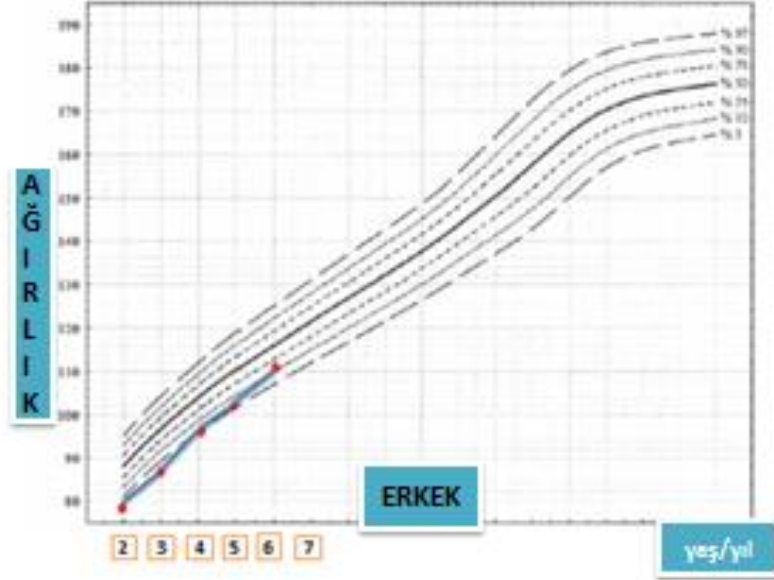
Resim 4.4. Olgu 1'in düzelen perianal bölgesinin görüntüsü



Şekil 4.7. Olgu 1'in ağırlık persantil eğrisi



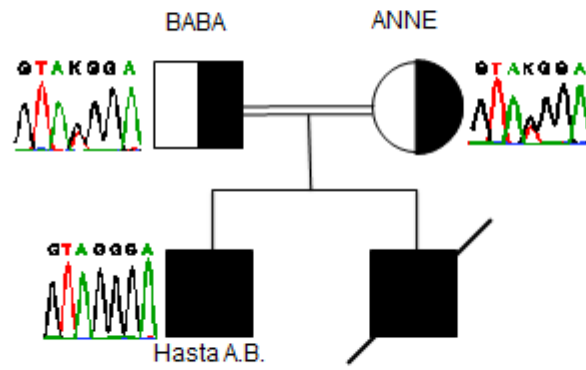
Şekil 4.8. Olgu 1'in boy persantil eğrisi



Şekil 4.9. Olgu 1'in homozigot mutasyonu

A.B. - *IL10RA* c.T192G p.Y64X

CONFIDENTIAL: For internal use only



#### 4.3.2. Olgu 2. M.A.M. (İL-10 c.G43A/G p.Gly15Arg'de homozigot mutasyon mevcut)

Tarafımıza 36 aylıkken başvuran erkek hastanın karın ağrısı, kilo kaybı, kan ve mukusla karışık dışkılama, solukluk ve ateş yakınmaları mevcuttu. İlk olarak 24 aylıkken günde 8-10 kez kan ve mukusla karışık dışkılama yakınması olması üzerine hasta başka bir merkez tarafından tetkik edilmeye başlanmış. O dönemdeki tetkiklerinde; HB 9,4 g/dL, BK 20 000/mm<sup>3</sup>, trombosit 160 000/mm<sup>3</sup>, EÇH 36 mm/sa, CRP 1,3 mg/dL (<0,5 mg/dL), dışkı mikroskopisinde bol lökosit ve eritrosit saptanmış. Dışkıda parazit saptanmamış ve kültüründe patojen üremesi olmamış. Aynı dönemde bakılan ASCA pozitif, pANCA ise negatif olarak bulunmuş. Kolonoskopide tüm mukozada yaygın ülserler ve frajilite görülmüş. Alınan biyopsi sonucu ağır derecede kolitle uyumlu olup steroid ve azatiyoprin tedavileri başlanmış. Tedavi sonrası kanaması azalan hastanın daha sonra steroid dozu azaltılırken kanama yakınması tekrar artmış. Bundan sonra tüm beslenmesi; aminoasit mama ile yapılmaya başlanmış ancak dışkıda mukuslu kanama yakınması aynı şiddette devam etmesi üzerine hasta tarafımıza başvurdu. Bilinen bir hastalığı olmayan 34 yaşında anne ile 37 yaşında babanın ikinci çocuğu olarak sezaryen ile dünyaya getirilen hastanın öz geçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Soy geçmişinde anne-baba arasında 3° akrabalık vardı. İlk dört ay sadece anne sütü ile beslenip dokuzuncu aya kadar ek besinlerin yanında anne sütü almaya devam etmiş. Aşıları ve normal doktor takipleri yaptırılan hastanın başvurudaki ağırlık Z skoru -2,4, boy Z skoru -2,6 idi. Cilt rengi soluk, kalp atım hızı dakikada 92, arteriyel kan basıncı 90/60 mm/Hg, ateşi (koltuk altı) 38,1°C olarak ölçüldü. Diğer sistemlerin muayenesinde patolojik özellik saptanmazken perianal hiperemi ve saat 6 hizasında anal fissür ve perianal bölgede üç adet fistül ağzı gözlendi (Resim 4.5). Geliş laboratuvar tetkiklerinde BK 18 500/mm<sup>3</sup>, HB 9,2 g/dL (11-13,5 g/dL), trombosit 321 000/mm<sup>3</sup> (125 000-400 000), alanin aminotrasferaz (ALT) 25 IU/L (0-40), aspartat aminotrasferaz (AST) 20 IU/L (0-40), albümin 2,7 g/dL (3,5-4,2), EÇH 56 mm/sa (<10 mm/sa), CRP 2,3 mg/dL (<0,5 mg/dL), pANCA (-), ASCA (+), İgG 687 mg/dL (424-1051 mg/dL), İgA 51 mg/dL (14-123 mg/dL), İgM 120 mg/dL (48-168 mg/dL), İgE 40,8 mg/dL (<17 mg/dL), inek sütü, glüten, yumurta beyazı ve sarısı spesifik IgE (-) saptandı. Dışkı mikroskopisinde bol lökosit ve eritrosit mevcutken dışkı kültüründe patojen üremesi

yoktu ve dışkıda direkt bakı ile parazit gözlenmedi. Aynı dönemde dışkı *Clostridium difficile* toxin A ve B (-), serum CMV IgM (-) ve serum CMV DNA PCR negatif olarak gözlendi. Rektosigmoidoskopi yapıldı ve ilk 20 cm'lik bölgede tüm mukozada yaygın ülserler, fragil yapı gözlendi (Resim 4.6). Biyopsilerin histopatolojisinde lenfoid agregat varlığı, ağır düzeyde kolit ve kriptit saptandı (Resim 4.7). Üveit açısından yapılan göz muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Tüm bu tetkiklerin sonrasında kan, dışkı, idrar kültürleri alınan hastanın steroid dozu 2 mg/kg'a çıkartıldı. Almış olduğu azatiyoprin tedavisine devam edildi ve metronidazol tedavisi eklendi. İzlemde ilk haftanın sonunda günde iki kez dışkılayan hastanın dışkısında kan ve mukus yoktu. Bu dönemde yapılan kontrol tetkikleri normal olarak saptandı ve hastanın resmisyona girdiği kabul edildi. Ek olarak doğal ve edinsel savunma sistemi tetkikleri yapıldı ve normal olarak saptandı. Steroid, azatiyoprin ve 5-ASA tedavileriyle remisyondayken taburcu edilen hastanın izleminde bu tedavilere rağmen dört kez hastalığının tekrar ettiğinin gözlenmesi üzerine anti-TNF monoklonal antikor tedavisi başlandı. Tedavisinin ikinci dozundan itibaren hem dışkıyla karışık kanama yakınması hem de perianal bölgedeki fistüllerde düzelme oldu (Resim 4.8). Şu an 60 aylık olan hastanın yaşa göre ağırlık Z skoru -1,6, boy Z skoru ise -1,6'dır ve anti-TNF tedavisi ile yakınmaları gözlenmemektedir.

Tüm aileden genom analizi yapılması için gönderilen tetkiklerin sonucunda hastada İL-10 c.G43A/G p.Gly15Arg'de homozigot mutasyonu saptanmıştır (Şekil 4.10).

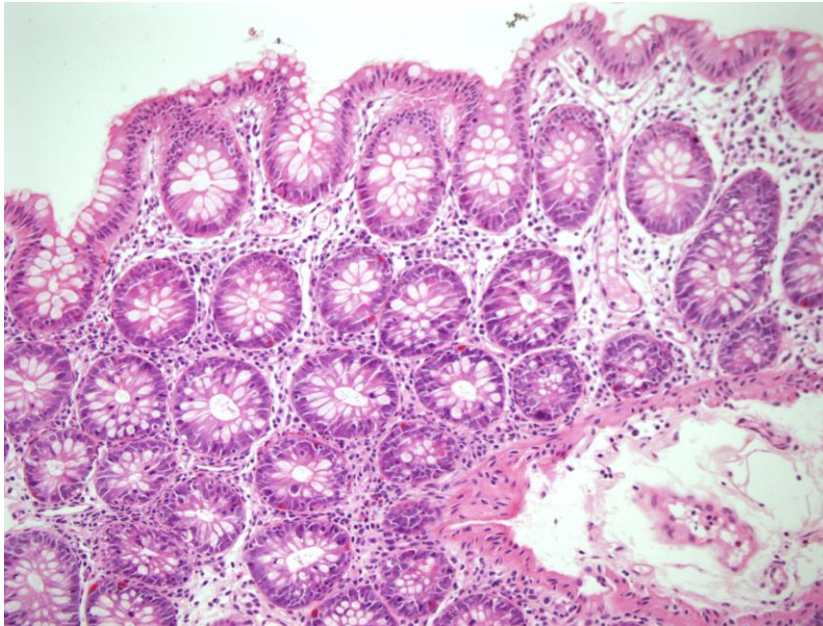
Resim 4.5. Olgu 2'nin perianal fistül ağzlarının görüntüsü



Resim 4.6. Olgu 2'nin kalın bağırsak görüntüsü



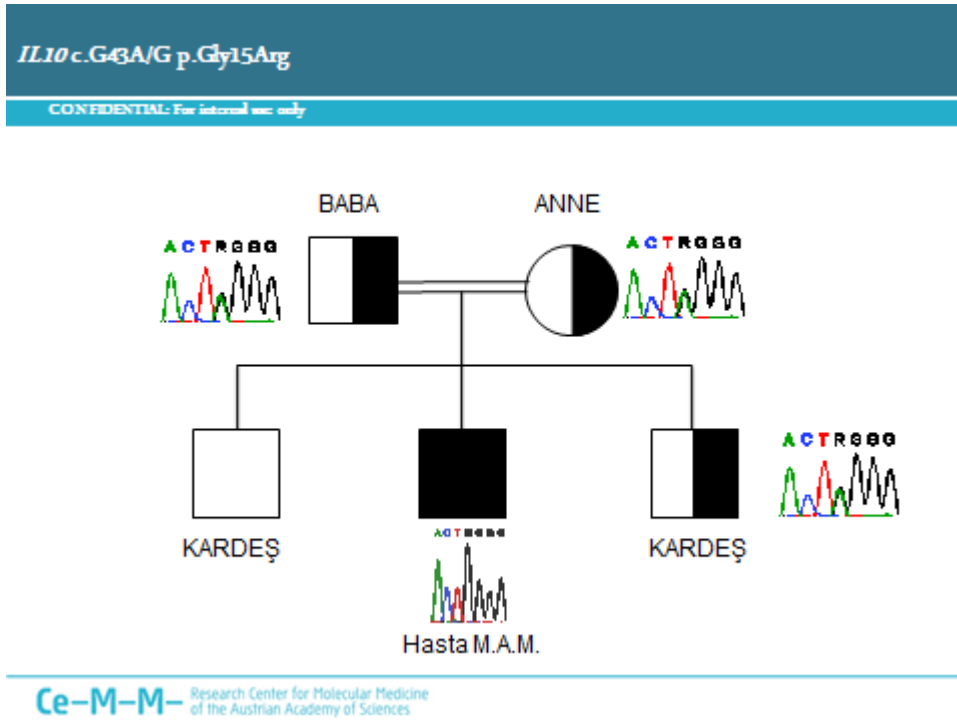
Resim 4.7. Olgu 2'nin histopatolojik incelemesi



Resim 4.8. Olgu 2'nin perianal bölgesinin görüntüsü



Şekil 4.10. Olgu 2'nin homozigot mutasyonu

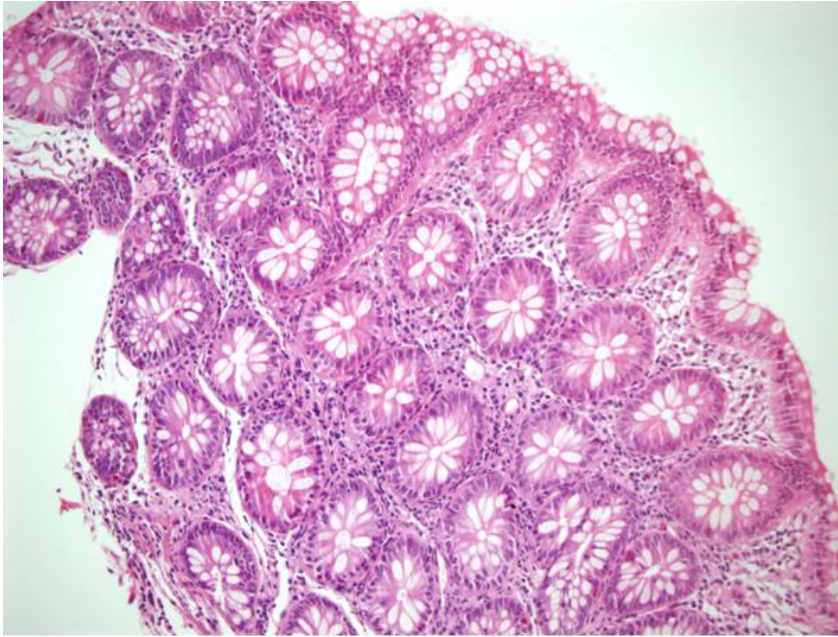


### 4.3.3. Olgu 3. N.Ö. (İL-10RBex4 c.G477A p.W159X'de homozigot mutasyon mevcut)

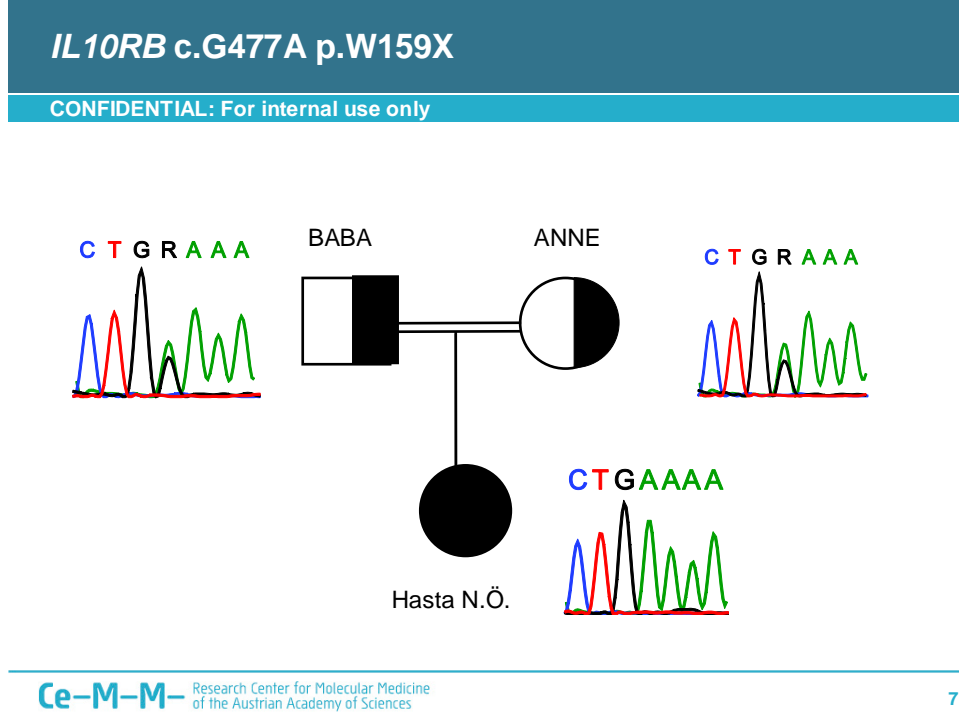
Hastanın ilk kez ikinci ayında mukuslu ve kanlı dışkılaması olması üzerine bir hastaneye götürülmüş. Besin alerjisi olduğu düşünülerek o güne kadar normal formüla ile beslenen bebeğin beslenmesi kesilip aminoasit bazlı mama başlanmış. Ancak izleminde yakınmalarının gerilememesi üzerine altı aylıkken kolonoskopi yapılmış. Makroskopik olarak yaygın ülserler ve kanama odakları gözlenmiş. Alınan biyopsi örnekleri ağır kolit ile uyumlu bulunup 5-ASA ve steroid tedavisi başlanmış. Dokuz aylıkken tedaviye rağmen kanlı ve mukuslu dışkılaması tam olarak düzelmeyen ve perianal bölgede apse ve fistülü de saptanan olgu fistül ameliyatı için çocuk cerrahisine sevk edilmiş. Tam o aşamada tarafımıza başvuran olgunun kanlı dışkılama, perianal bölgede şişlik, ateş ve kilo almama yakınmaları mevcuttu. Başvuru fizik muayenesinde yaşa göre ağırlık Z skoru -1,9, yaşa göre boy Z skoru ise -2,1 idi. Perianal bölgede yoğun hiperemi, üç adet fistül ağzı ve saat 9 hizasında bir adet fissürü gözledi. Özgeçmişinde; normal doğum ile 3150 g. dünyaya getirilen çocuğun bir kez bronşiyolit bir kez de orta kulak iltihabı geçirme öyküsü mevcut. Soygeçmişinde; anne ve baba 2° akraba, ailede bilinen EBH tanılı hasta bulunmuyor. Başvurudaki tetkiklerinde; HB 9,3 g/dL (11-13,5 g/dL), BK 11 200/mm<sup>3</sup>, trombosit 310 000/mm<sup>3</sup>, EÇH 28 mm/sa, CRP 0,8 mg/dL (<0,5 mg/dL), dışkı mikroskopisinde bol lökosit ve eritrosit saptandı. Dışkıda parazit gözlenmeyip kültüründe patojen üremesi olmadı. Aynı dönemde bakılan ASCA ve pANCA'sı negatif. Hastaya rektosigmoidoskopi yapıp mukozada makroskopik olarak ileri derece frajil yapı ve yer yer ülserler gözlendi. Alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde; yoğun iltihabi hücre tutulumu, kriptit ve ağır kolit bulguları gözlendi (Resim 4.9). Yapılan göz muayenesinde patoloji saptanmadı. Hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemi tetkiklerinin normal sınırlarda olduğu gözlendi. Tüm kültürleri alınarak steroid tedavisi damardan 2 mg/kg dozuna artırılıp ek olarak azatiyoprin ve metronidazol tedavilerine başlandı. Tedavinin üçüncü haftasında dışkılama sayısı azaldı, dışkıda kan kayboldu ancak mukus hala devam etmekteydi. Tam o dönemde alınan kontrol tetkiklerinde EÇH ve CRP normal değerlere gerileyip HB de 10,6 g/dL'ye yükseldi. Steroid, azatiyoprin ve 5-ASA tedavisi ile hasta taburcu edildi. Taburcu edildiği dönemde perianal bölgedeki akıntılı şişliği gerilemişti ancak ilk

gelişinde saptanan fistül ağızları hala görünmekteydi. Bu dönemden sonraki izleminde farklı zamanlarda dört kez hastalığı alevlendi ve her alevlenme döneminde de enflamasyon belirteçleri yüksek olarak saptandı. Steroid, azatiyoprin ve 5-ASA tedavilerine rağmen yakınmaları sürdüğü için anti-TNF antikor tedavisi başlanması planlandı ancak o aşamada aile farklı bir hastaneden izlenmeye başladığı için bu tedavi başlanamadı. Tarafımızdan takipten ayrıldığında 40 aylık olan hastanın yaşa göre kilo Z skoru -2,8, yaşa göre boy Z skoru ise -3,2 idi. Aynı dönemde HB 8,6 g/dL, BK 11 300/mm<sup>3</sup>, trombosit 231 000/mm<sup>3</sup>, EÇH 31 mm/saat, CRP 0,9 mg/dL (<0,5 mg/dL) idi. Anne, baba ve çocuktan yapılan genom analizinde hastada İL-10RBex4 c.G477A p.W159X’de homozigot mutasyon saptanmıştır (şekil 4.11).

Resim 4.9. Olgu 3’ün histopatolojik incelemesi



Şekil 4.11. Olgu 3'ün homozigot mutasyonu



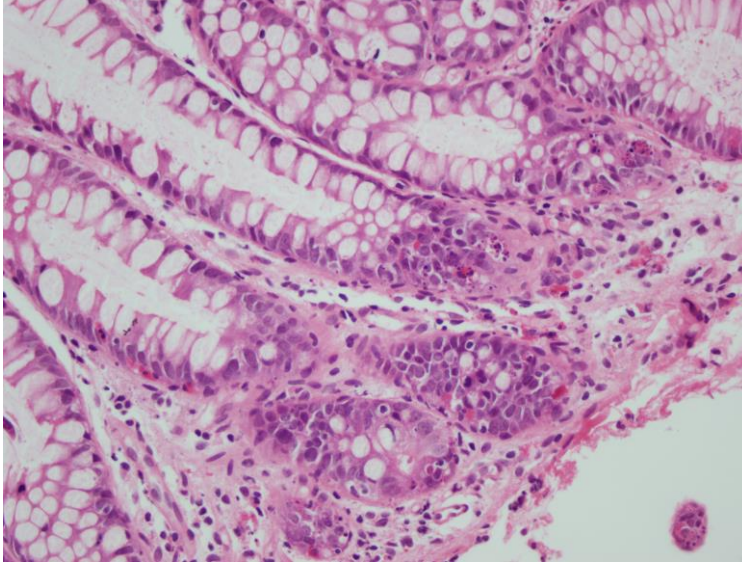
#### 4.3.4. Olgu 4. D.A. (İL-10RBex4 c.G477A p.W159X'de homozigot mutasyon mevcut)

Aralarında 3° akrabalık olan 24 yaşında anne ile 26 yaşında sağlıklı babanın ilk çocuğu olarak sezaryen ile 38 haftalık dünyaya getirilen kız çocuğunun doğum ağırlığı 2950 g doğum boyu ise 49 cm'dir. Doğumdan sonra ilk iki ay herhangi bir yakınması gözlenmezken ikinci ayında dışkılama sayısında artış ve dışkısında mukus olduğu gözlenmiş. Üç aylıkken dışkı ile karışık kanaması gözlenmesi üzerine hastaneye başvuran hastaya enfeksiyöz ishal tanısı konularak antibiyotik tedavisi uygulanmış. Tedaviye rağmen yakınmalarının sürmesi üzerine tarafımıza başvurdu. Gelişinde kilo alamama, kusma, mukuslu kanlı dışkılama ve perianal bölgede kızarıklık yakınmaları mevcuttu. Başvuru anında yaşa göre ağırlık Z skoru -2,1, boy Z skoru ise -2,4 idi. Perianal bölgede kızarıklık şişlik mevcut olup makroskopik olarak dışkısında mukuslu kanaması gözlendi. Özgeçmişinde bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği, soygeçmişinde ailesinde bilinen bir EBH tanılı hastanın olmadığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde HB 10,3 g/dL (11-13,5 g/dL), BK 6800/mm<sup>3</sup>, trombosit 368 000/mm<sup>3</sup>, EÇH 32 mm/sa, CRP 1,9 mg/dL (<0,3 mg/dL)

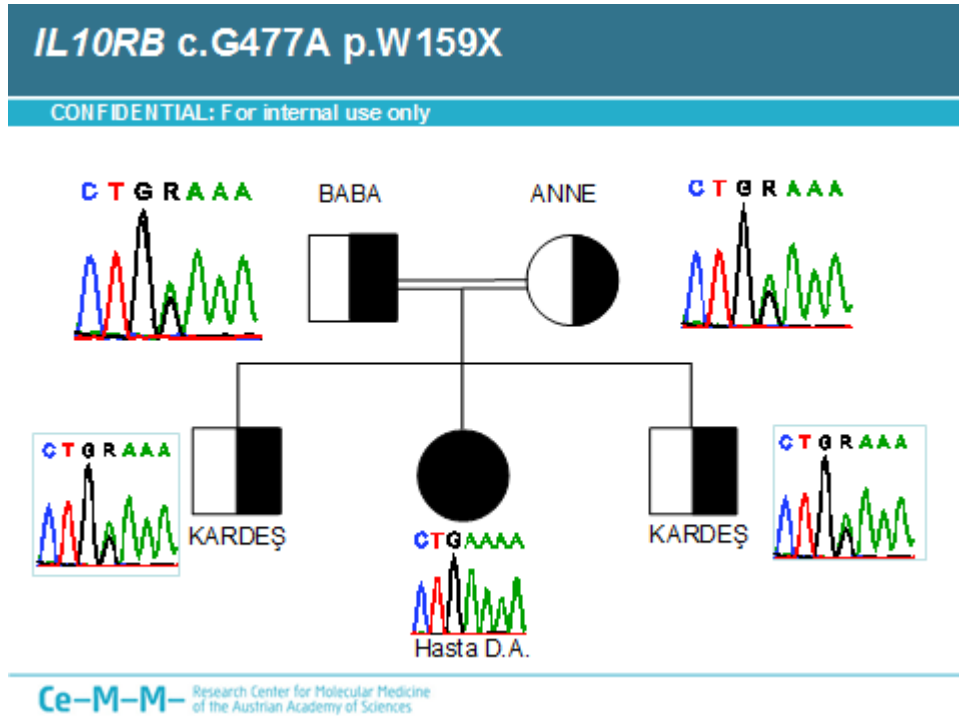
idi. Dışkı mikroskopisinde bol lökosit ve eritrosit saptandı. Dışkıda parazit gözlenmeyip kültüründe patojen üremesi olmadı. Aynı dönemde bakılan pANCA (+), ASCA ise negatif olarak gözlemlendi. Hastaya kolonoskopi yapıldığında tüm mukozanın ileri derecede frajil olduğu gözlemlendi. Özellikle çekum ve çıkan kolonda milimetrik boyutlarda ülserler gözlemlendi. Alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde; yoğun iltihabi hücre varlığı (lenfoplazmositler), kript apseleri, kriptit ve ağır kolit bulguları gözlemlendi (Resim 4.10). Bunun üzerine altı aylık olan hastaya steroid ve 5-ASA tedavisi başlandı. Beslenmesi aminoasit bazlı mama ile yapılmaya başlandı. İzleminde bir ay sonra yakınmalarının gerilediği gözlemlenip tedaviye azatiyoprin eklendi ve steroid tedavisinin dozu azaltıldı. Dokuzuncu aydaki kontrolünde tekrar mukuslu ishal yakınmasının başladığı öğrenildi ve fizik muayenesinde perianal bölgede iki adet fistül ağzı gözlemlendi. Tekrar yatırılan hastanın o zamanki tetkiklerinde enflamasyon belirteçlerinde yükseklik saptandı. Aynı dönemde *Clostridium difficile* toxin A ve B (-) saptandı. Serum CMV IgM ve serum CMV DNA PCR negatif olarak gözlemlendi. Doğal ve hücrel savunma sistemi tetkikleri normal olarak saptandı. Yapılan göz muayenesinde patoloji saptanmadı. Kültürleri alınarak antibiyoterapinin yanında steroid dozu arttırıldı (2 mg/kg/gün) ve damar içine uygulanmaya başlandı. Tedavinin ikinci haftasında ishal ve dışkıyla karışık kanama yakınmaları kayboldu. Steroid dozu azaltılıp 1 mg/kg/gün ve azatiyoprin 1,5 mg/kg/gün sürdürme tedavisi ile taburcu edildi. Daha sonra izleminde steroid 0,25 mg/kg/gün (gün aşırı) doza düşülüp, azatiyoprin 2 mg/kg/gün ve 5-ASA tedavilerine devam edildi. Sonraki izleminde sekiz aylık dönemde hastalığın alevlenmesi gözlenmezken 18 aylıkken üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben tekrar dışkıyla karışık kanama yakınması başladı. Enfeksiyona yönelik tedaviye rağmen mukuslu kanlı dışkılama yakınması gerilemeyip enflamasyon belirteçlerinin de yükseldiği saptanması üzerine tekrar steroid dozu arttırıldı. On dördüncü günde hem yakınmalarının düzeldiği hem de enflamasyon belirteçlerinin gerilediği görüldü. O andan itibaren 32 aylık oluncaya kadarki dönemde iki kez daha hastalığında alevlenme olduğu için anti-TNF antikor tedavisi başlanması planlandı ancak aile onayı alınmadığından uygulanamadı. Şu an 32 aylık olan hastanın ara ara kanlı mukuslu ishal yakınmaları olmakta ve perianal bölgedeki fistül ağzıları hala gözlenmektedir. Yaşa göre ağırlık Z skoru -1,2'ye, boy Z skoru -1,4'e yükselmiştir.

Anne, baba, kardeşlerden ve çocuktan yapılan genom analizinde hastada İL-10RBex4 c.G477A p.W159X’de homozigot mutasyonu saptanmıştır (şekil 4.12).

Resim 4.10. Olgu 4’ün histopatolojik incelemesi



Şekil 4.12. Olgu 4’ün homozigot mutasyonu

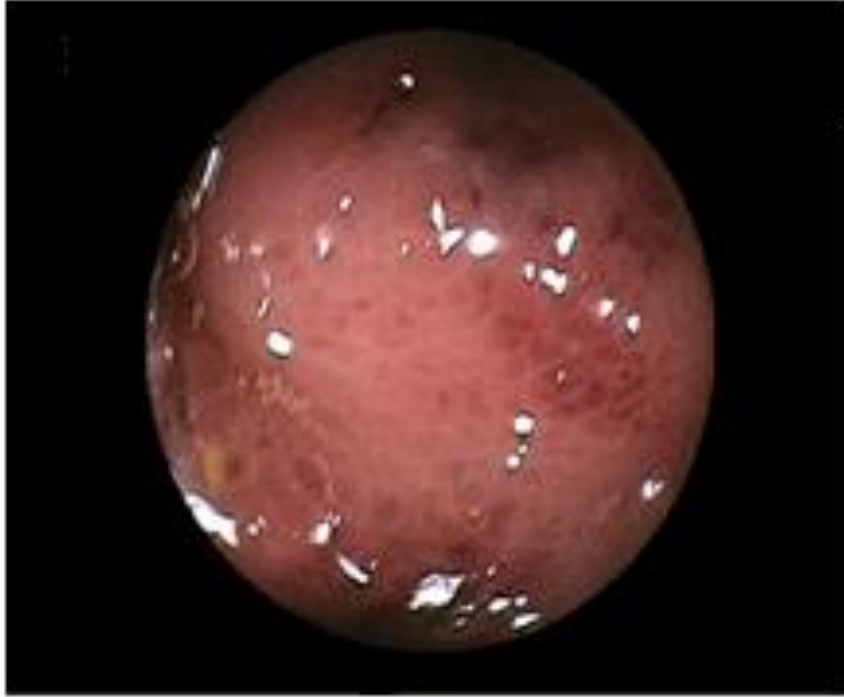


#### 4.3.5. Olgu 5. Y.S.S. (İL-10RAex3 c.G133T p.W45G'de homozigot mutasyon mevcut)

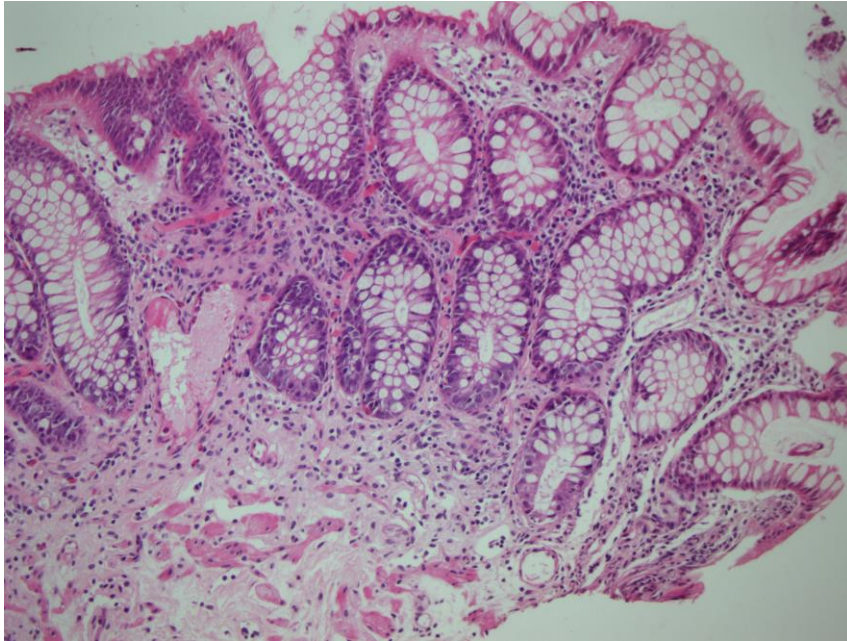
Bilinen bir hastalığı olmayan 24 yaşında anne ile 25 yaşında babanın ilk çocukları olan hastamız 40 haftalık ve 3100 g olarak normal doğum ile doğurtulmuş. Doğumundan itibaren sadece anne sütü ile beslenip ikinci ayından sonra dışkılama sayısında artış olmuş (10-12 kez/gün). Bu yakınmayla üç aylıkken başvurduğunda son bir ayda 150 g kilo alabildiği fark edilmiş. Besin alerjisi düşünülerek önce anne diyetindeki inek sütü kesilmiş. Yakınmalar düzelmediği için anne sütü kesilip çocuğa aminoasit bazlı mama başlanmış. Dört aylık olduğunda kilo alımı iyi olmayan, günde 10-15 kez mukuslu dışkılaması devam eden ve son birkaç gündür de dışkıda kan olduğu fark edilen hasta tarafımıza gönderildi. Soy geçmişinde anne-baba arasında 2° akrabalık olduğu ve amcasının CH tanısıyla izlendiği öğrenildi. Geliş fizik muayenesinde yaşa göre ağırlık Z skoru -2,8, boy Z skoru ise -1,8 olarak saptandı. Perianal bölgesi yoğun olarak kızamık olup iki adet fissürü ve tam anal kanalda bir adet şüpheli fistül ağzı gözlendi. Başvuru laboratuvar tetkiklerinde BK 7650/mm<sup>3</sup>, HB 9,4 g/dL, trombosit 302 000/mm<sup>3</sup>, ALT 35 IU/L, AST 38 IU/L, albümin 2,1 g/dL (3,5-5 g/dL), EÇH 38 mm/sa, CRP 4,6 mg/dL (<0,3 mg/dL), pANCA (+), ASCA (+) olarak saptandı. Özgül IgE düzeylerinden inek sütü, glüten, yumurta beyazı ve sarısı özgül IgE'leri negatif olarak görüldü. Aynı dönemde yapılan doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi tetkikleri ve göz muayenesi normaldi. Yoğun mukuslu kanaması devam eden hastaya perforasyon riskinden dolayı rektosigmoidoskopi yapıp ilk 25 cm'lik bölge değerlendirilerek yoğun hiperemi, frajilite ve yer yer de aktif kanamalı mukozal lezyonların olduğu fark edildi (Resim 4.11). O bölgelerden alınan biyopsilerde yoğun lenfoplazmositer hücre tutulumu, yer yer yer eozinofiller, kriptit ve ağır kolit bulguları gözlendi (Resim 4.12). Bu bulgularla hastaya damardan steroid (2 mg/kg) ve 5-ASA tedavileri başlandı. Tedavinin üçüncü haftasında dışkıda artık kan gözlenmemeye başlandı ve dışkılama sayısı da günde beşe düşmüştü. Damardan aldığı steroid ağızdan verilmeye başlanıp hasta taburcu edildi. Sekizinci ayda kontrole geldiğinde tedaviye rağmen kanamalı ve mukuslu dışkılamasının tekrar başladığı fark edildi. O dönemde yapılan tetkiklerinde BK 12500 /mm<sup>3</sup>, HB 8,6 g/dL (11-13,5 g/dL), trombosit 240 000/mm<sup>3</sup>, albümin 2,3 g/dL, EÇH 69 mm/sa, CRP 6,5 mg/dL (<0,3 mg/dL) olarak saptandı. Aynı dönemde yaşa göre ağırlık Z skoru 2,8,

boy Z skoru 2,2 olarak hesaplandı. Aynı dönemde *Clostridium difficile* toxin A ve B (-) saptandı. Serum CMV IgM pozitif olarak gözlendiğinden serum CMV DNA PCR çalışıldı ancak negatif olarak gözlendi. Steroid tedavisi tekrar damardan 2 mg/kg/gün olarak uygulanıp tedaviye azatiyoprin eklendi ve tedavinin 20. gününde yakınmalarının gerilediği gözlendi. Gelişinde anne, baba ve çocuktan alınan kanlardan yapılan genom analizinde hastada İL-10RAex3 c.G133T p.W45G'de homozigot mutasyon saptanmıştır (şekil 4.13).

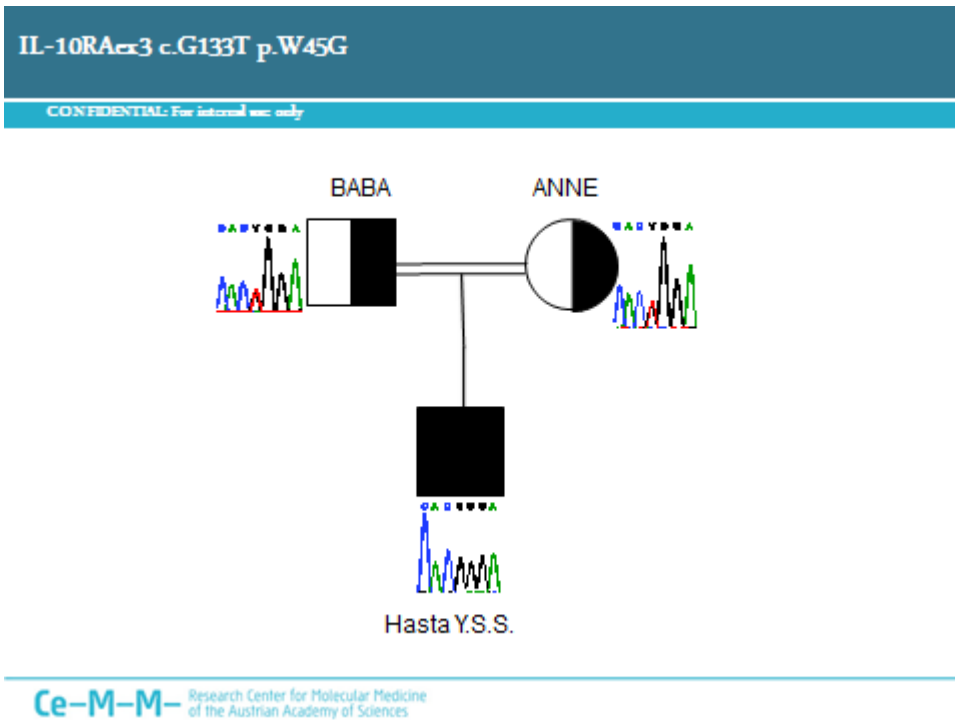
Resim 4.11. Olgu 5'in kalın bağırsak görüntüsü



Resim 4.12. Olgu 5'in histopatolojik incelemesi



Şekil 4.13. Olgu 5'in homozigot mutasyonu



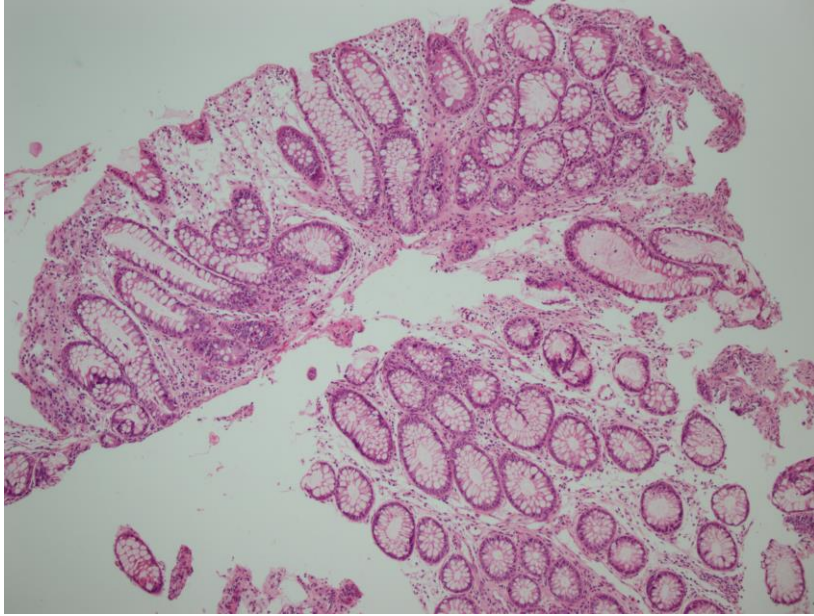
#### 4.3.6. Olgu 6. M.H.Ş. (İL-10ex3'de heterozigot mutasyon mevcut)

İlk kez 18 aylıkken kanlı ve mukuslu dışkılama, kilo alamama yakınmaları ile doktora başvuran erkek hastanın fizik muayenesinde perianal bölgede fistülü fark edilmiş ve EBH ön tanısı ile kolonoskopisi yapılmış. Alınan biyopsi örneklerinin kolit ile uyumlu olması nedeniyle 5-ASA ve steroid tedavileri başlanmış. İlk dönemde yakınmaları gerilemiş ancak tekrar etmesi üzerine hasta 24 aylıkken tarafımıza getirildi. Gelişinde karın ağrısı, kanlı ve mukuslu dışkılaması, kilo alamama ve ateş yakınmaları mevcuttu. Öz geçmişinde bu hastalığından başka bir özellik saptanmadı. Soy geçmişinde anne-baba arasında akrabalık ve ailede bilinen EBH tanılı hasta yoktu. Başvuruda fizik muayenesinde yaşa göre ağırlık Z skoru -2,8, boy Z skoru -3,5 olarak saptandı. Perianal bölgede yoğun hiperemi, saat 6 hizasında fissür ve iki adet fistül ağzı gözlemlendi. Gelişindeki laboratuvar tetkiklerinde BK 5800/mm<sup>3</sup>, HB 11,8 g/dL, trombosit 299 000/mm<sup>3</sup>, ALT 15 IU/L, AST 10 IU/L, albümin 2,9 g/dL (3,5-5 g/dL), EÇH 50 mm/sa, CRP 17,7 mg/dL (<5 mg/dL), pANCA (-), ASCA (-), İgG 889 mg/dL (424-1051), İgA 11 mg/dL (14-123), İgM 98 mg/dL (48-168), İgE <17 mg/dL (<17) saptandı. Dışkı mikroskopisinde bol lökosit ve eritrosit mevcutken dışkı kültüründe patojen üremesi yoktu ve dışkıda doğrudan bakı ile parazit gözlenmedi. O dönemde dışkı *Clostridium difficile* toxin A ve B (-), serum CMV İgM (-) ve serum CMV DNA PCR negatif olarak gözlemlendi. Kolonoskopide tüm kolon mukozasında frajil yapı, yer yer ülserler ve nodüller gözlemlendi. Biyopsi örneklerinde kriptit, kript apseleri ve yoğun lenfoplazmositer hücre artışı saptandı (Resim 4.13). Göz muayenesinde patoloji saptanmazken doğal ve hücresel bağışıklık sistemine ait tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Bunun üzerine zaten kullanmış olduğu ağızdan steroidin dozu artırıldı ve damardan uygulanmaya başlandı. Tedaviye ek olarak azatiyoprin eklendi. Gelişinde ateşi olan ve enfeksiyon belirteçleri yüksek olan hastaya tüm kültürleri alınarak ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Dördüncü haftanın sonunda yakınmaları gerileyen ve enflamasyon belirteçleri normale dönen hasta ağızdan steroid, 5-ASA ve azatiyoprin tedavileri ile taburcu edildi. O dönemden altı yaşına kadar olan döneme kadar çeşitli zamanlarda beş sefer hastalığının alevlenmesinin olduğu gözlemlendi. Her alevlenme döneminde dışkıyla karışık kanama, karın ağrısı, ateş yakınmaları mevcut olup kan tetkiklerinde de enflamasyon belirteçleri yükselmiş olarak saptandı. Steroid, azatiyoprin, 5-ASA

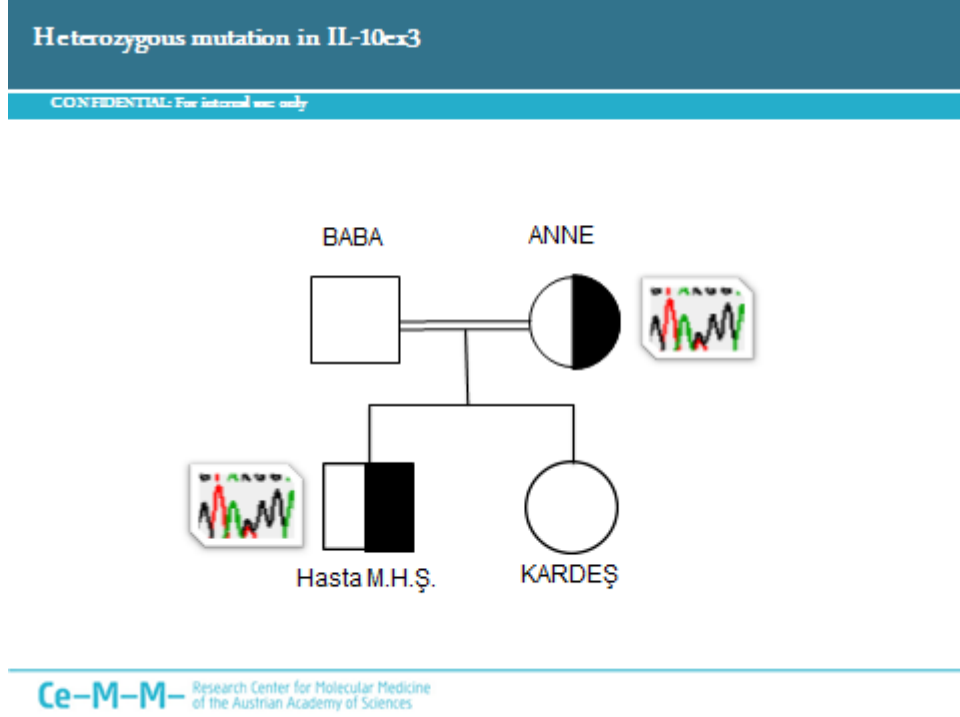
ve antibiyotik tedavileri ile her alevlenme dönemlerinde tedavi edildiğinde remisyon sağlandığı gözlemlendi. Ancak altı yaşına geldiğinde yaşa göre kilo Z skorunun -3,1, boy Z skorunun -3,3 olduğu saptandı. Aynı dönemde göz muayenesinde çift taraflı kataraktının olduğu fark edildi. Bunların uzun süreli kullanılmak zorunda kalınan steroidlere bağlı olduğu düşünülerek steroid tedavisi kademeli olarak azaltılarak kesildi ve hastaya anti-TNF antikor tedavisi başlandı. Anti-TNF antikor tedavisinin ilk dokuz ayı boyunca dönem dönem ishal yakınması sürse de kanlı ve mukuslu bir içerik gözlenmedi. Aynı dokuz aylık dönemde yaşa göre ağırlık Z skorunun -2,9'a boy Z skorunun -2,7'ye yükseldiği gözlemlendi ve yine bu dönemde bir gözden katarakt ameliyatı yaptırılıp hastanın görmesi sağlandı. İkinci katarakt ameliyatına hazırlıkların yapıldı dönemde genel durumda bozulma, uykuya eğilim, ateş, ödem, ishal (kansız) yakınmaları ile hasta tekrar tarafımıza başvurdu. Geliş fizik muayenesinde ateş 39,1 °C (koltuk altı), arteriyel kan basıncı 80/45 mm/Hg, kalp atımı 110/dak, yüzde ve skrotal bölgede yaygın ödem, 3 cm. karaciğer büyüklüğü ve karında asidi gözlemlendi. Laboratuvar tetkiklerinde BK 5100/mm<sup>3</sup>, HB 9,7 g/dL (11-13,5 g/dL), trombosit 109 000/mm<sup>3</sup>, ALT 215 IU/L (0-40), AST 110 IU/L (0-40), albümin 2,1 g/dL (3,5-5 g/dL), EÇH 9 mm/sa, CRP 0,7 mg/dL (<0,5 mg/dL) saptandı. Hem kanlı mukuslu dışkılamasının olmaması, hem akut enflamasyon belirteçlerinin önceden olduğu gibi çok yükselmemesi, hem de trombositopenisinin saptanması üzerine ön planda hastalığının aktivasyonundan çok farklı bir klinik durumun eşlik edebileceği düşünülerek diğer laboratuvar tetkikleri yapıldı. Bunlarda trigliserit 359 mg/dL (70-180 mg/dL), ferritin 1106 ng/ml (15-50 ng/ml), fibrinojen 78 mg/dL (110-200 mg/dL) saptanarak makrofaj aktivasyon sendromu düşünülerek hastaya kemik iliği aspirasyonu ve lomber ponksiyon uygulandı. Hem kemik iliği aspirasyonu örneklerinde hem de beyin omurilik sıvısında hemofagositik makrofajlar saptanıp hastaya makrofaj aktivasyonu sendromu tanısı koyuldu. Bu durumun olası bir enfeksiyona eşlik edebileceği düşünülerek *EBV*, *CMV*, Mikoplazma, *Salmonella* ve *Brusella* serolojik testleri yapıldı ancak negatif olarak saptandı. Enflamatuvar bağırsak hastalığına ikincil gelişmiş olabileceği ihtimalinden dolayı anti-TNF antikor tedavisi sürdürüldü. Aynı dönemde hastaya albümin ve taze donmuş plazma destekleri uygulandı. Makrofaj aktivasyonuna yönelik damar içine immünglobülin tedavisi toplam 2 g/kg dozunda dört günde uygulandı. Tedaviye rağmen düzelme

gözenmemesi üzerine başlarda kullanımı için çekinilen steroid (kataraktından dolayı) tedavisi de 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanmak zorunda kalındı. Ancak hem genel durumunda hem klinik bulgularında hem de laboratuvar testlerinde düzelme saptanmayan hastada altıncı haftanın sonunda akciğer ödemi ve kalp durması gelişerek endotrakeal entübasyonla solunum desteği uygulandı. Tüm desteğe rağmen yaşamsal işlevlerinde düzelme gözenmemesi üzerine hasta kaybedildi. Hastalığının izlemi süresince anneden, babadan, kardeşten ve hastadan alınan kanlarda yapılan genom analizinde hastada İL-10ex3'de heterozigot mutasyon saptanmıştır (Şekil 4.14).

Resim 4.13. Olgu 6'nın histopatolojik incelemesi



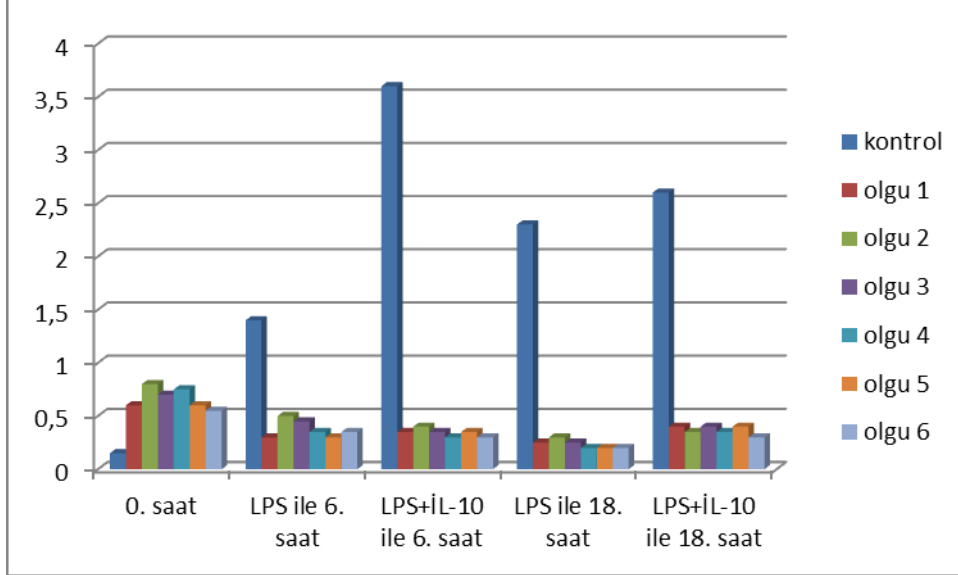
Şekil 4.14. Olgu 6'nın heterozigot mutasyonu



#### 4.3.7. İL-10 yolağında mutasyon saptananların diğerleriyle karşılaştırılması

İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan altı olguda bu mutasyonların işlevsel olarak bir anlam ifade edip etmediğini ve mutasyon sonucu sinyal yolunda bir bozukluk olup olmadığını anlamak için her olguda SOCS3 düzeyi de çalışılmıştır. Bu proteinin, hücreler lipopolisakkarit ve İL-10 tarafından uyarıldığında ekspresyonu başlatma görevi bulunmaktadır. Mutasyon saptanan altı olgumuzda SOCS3 düzeyleri PCR tekniği ile ölçülmüş, normal bir kontrol olgusuyla karşılaştırılmıştır ve hepsinde düşüklük saptanmıştır (Şekil 4.15).

Şekil 4.15. SOCS düzeylerinin PCR ile işlevsel analizi



İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan altı olguyu histopatolojik, hastalığın tutulum yeri, klinik gidiş ve tedaviye yanıt olarak değerlendirdiğimizde tümünde CH'ye daha yakın bir seyir söz konusuydu. Özellikle başlangıç yaşı, ebeveynlerde akrabalık, ailede EBH öyküsü, fistül bulundurma, ağırlık ve boy Z skorlarında gerilik özellikleri açısından bu altı olgunun değerlendirilmesi Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. İL-10 yolağında mutasyon saptanan hastaların özellikleri

Olgu/Hastalık	Cinsiyet	Başlangıç yaşı/ay	Akrabalık	Ailede EBH	Fistül	Ağırlık Z skoru	Boy Z skoru
1/CH	E	6	2°	Var	Var	-3,1	-2,9
2/CH	E	26	3°	Yok	Var	-2,4	-2,6
3/CH	K	2	2°	Yok	Var	-1,9	-2,1
4/CH	K	2	3°	Yok	Var	-2,1	-2,4
5/CH	E	2	2°	Var	Var	-2,4	-1,8
6/CH	E	24	Yok	Yok	Var	-2,8	-3,5

Ebeveynlerde akrabalık, başlangıç yaşının erkenliği ve hastalığın CH seyrinde olması İL-10 yolağında mutasyon saptanan olgularda saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin genel özelliklerinin karşılaştırılması

	İL-10 (+) n=6	İL-10 (-) n=47	<i>p</i>
Hastalık (CH/ÜK)	6/0	12/35	<b>&lt;0,001</b>
Cinsiyet (K/E)	2/4	17/30	0,512
Başlangıç yaşı (ay)	10,33	75,23	<b>0,005</b>
Akrabalık (%)	83,3	31,9	<b>0,014</b>
Ailede EBH (%)	33,3	17	0,336

Her iki grupta başvuru yakınmaları karşılaştırıldığında sadece kilo almada eksiklik konusunda İL-10 (+) olgularda İL-10 (-) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin yakınmalarının karşılaştırılması

	İL-10 (+) n=6	İL-10 (-) n=47	<i>p</i>
İshal (%)	89,4	100	0,401
Kanlı dışkılama (%)	100	70,2	0,119
Karın ağrısı (%)	66,7	63,8	0,891
Kilo alamama (%)	100	23,4	<b>&lt;0,001</b>

Bu olguların başvuru fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında perianal hiperemi, fissür, fistül, apse, yaşa göre ağırlık ve boy Z skorları açısından İL-10 (+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin bulguların karşılaştırılması

	İL-10 (+) n=6	İL-10 (-) n=47	<i>p</i>
Perianal hiperemi (%)	100	44,7	<b>0,011</b>
Perianal fissür (%)	100	27,7	<b>0,001</b>
Perianal fistül (%)	100	14,9	<b>&lt;0,001</b>
Perianal apse (%)	50	6,4	<b>0,001</b>
Karında hassasiyet (%)	33,3	63,8	0,150
Yaşa göre ağırlık Z skoru	-2,450	-0,287	<b>0,001</b>
Yaşa göre boy Z skoru	-2,550	-0,187	<b>0,001</b>

İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan olguların tedavi sonrasında yaşa göre ağırlık ve boy Z skorlarında düzelme gözlenmezken, İL-10 yolağında mutasyon saptanmayanlarda tedaviyle ağırlık ve boy Z skorlarında düzelme saptanmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin Z skorlarının karşılaştırılması

İL-10 (+)			İL-10 (-)		
Ağırlık Z-1	Ağırlık Z-2	<i>p</i>	Ağırlık Z-1	Ağırlık Z-2	<i>p</i>
-2,450	-1,583	0,528	-0,287	0,032	<b>&lt;0,001</b>
Boy Z-1	Boy Z-2	<i>p</i>	Boy Z-1	Boy Z-2	<i>p</i>
-2,550	-1,500	0,249	-0,187	-0,019	<b>0,008</b>

*Ağırlık Z-1*; tanı anında yaşa göre ağırlık Z skoru, *Ağırlık Z-2*; tedavi sonrası yaşa göre ağırlık Z skoru, *Boy Z-1*; tanı anında yaşa göre boy Z skoru, *Boy Z-2*; tedavi sonrası yaşa göre boy Z skoru

İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan olguların tedavi sonrasında BK, HB, EÇH ve CRP değerlerinde düzelme gözlenmezken, İL-10 yolağında mutasyon saptanmayanlarda tedaviyle bu değerlerde düzelme saptanmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin tetkiklerinin karşılaştırılması

İL-10 (+)			İL-10 (-)		
BK-1	BK-2	<i>p</i>	BK-1	BK-2	<i>p</i>
12391,67	9350,00	0,60	11446,38	8212,13	<b>&lt;0,001</b>
HB-1	HB-2	<i>p</i>	HB-1	HB-2	<i>p</i>
9,933	9,750	0,917	10,638	11,551	<b>&lt;0,001</b>
EÇH-1	EÇH-2	<i>p</i>	EÇH-1	EÇH-2	<i>p</i>
43,00	28,33	0,249	42,15	14,72	<b>&lt;0,001</b>
CRP-1	CRP-2	<i>p</i>	CRP-1	CRP-2	<i>p</i>
5,017	1,882	0,345	2,254	0,199	<b>&lt;0,001</b>

*BK-1*; tanı anında beyaz küre sayısı (sayı/mm<sup>3</sup>), *BK-2*; tedavi sonrası beyaz küre sayısı (sayı/mm<sup>3</sup>), *HB-1*; tanı anında hemoglobin düzeyi (g/dL), *HB-2*; tedavi sonrası haemoglobin düzeyi (g/dL), *EÇH-1*; tanı anında eritrosit çökme hızı (mm/sa), *EÇH-2*; tedavi sonrası eritrosit çökme hızı (mm/sa), *CRP-1*; tanı anında C-reaktif protein düzeyi [mg/dL (<0,5)], *CRP-2*; tedavi sonrası C-reaktif protein düzeyi [mg/dL (<0,5)]

İnterlökin-10 (+) ve İL-10 (-) tanılı olguların pANCA ve ASCA pozitiflikleri karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerde pANCA ve ASCA karşılaştırması

	İL-10 (+) n=6	İL-10 (-) n=47	<i>p</i>
pANCA (+) (%)	33,3	46,8	0,532
ASCA (+) (%)	33,3	25,5	0,683

Yapılan kolonoskopi, enteroklizis ve histopatolojik incelemeler sonucunda İL-10 (+) ve İL-10 (-) olan olguları karşılaştırdığımızda, ince bağırsak tutulumunun, kolonda ülser ve polip saptanmasının ve histopatolojik olarak ağır kolit bulguları gözlenmesinin İL-10 (+) grupta daha fazla olduğunu görmekteyiz (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerde endoskopik karşılaştırma

	İL-10 (+) n=6	İL-10 (-) n=47	<i>p</i>
İnce bağırsak tutulumu (%)	100	19,1	<b>&lt;0,001</b>
Kolonda frajil yapı (%)	100	76,6	0,183
Kolonda nodül (%)	83,3	70,2	0,502
Kolonda ülser (%)	100	31,9	<b>0,001</b>
Kolonda polip (%)	33,3	6,4	<b>0,033</b>
Ağır kolit (histolojik) (%)	100	10,6	<b>&lt;0,001</b>

İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan olguların tedavisinde azatiyoprin ve anti-TNF antikor tedavilerinin mutasyon saptanmayanlara göre daha fazla kullanıldığı görülürken İL-10 (+) olan grupta remisyon sürelerinin İL-10 (-) olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun olduğunu saptadık (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. İL-10 (+) ve İL-10 (-)'lerin tedavilerinin karşılaştırılması

	İL-10 (+) n=6	İL-10 (-) n=47	<i>p</i>
Steroid kullanımı (%)	100	89,4	0,401
Azatiyoprin kullanımı (%)	100	23,4	<b>&lt;0,001</b>
Anti-TNF antikor kullanımı (%)	50	6,4	<b>0,001</b>
Remisyon süresi (hafta)	15,67	4,11	<b>&lt;0,001</b>

## TARTIŞMA

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olanların %25'inin tanısı 18 yaşın altında koyulmaktadır ve bu oran son yıllarda giderek artmaktadır. Dolayısı ile çocukluk yaş grubu EBH için riskli dönemi oluşturmaktadır. Bu yaş grubunda hem fiziksel hem de duygusal büyük değişimlerin olduğu düşünülürse hastalığın özellikle bu dönemde yönetimi daha zor olmaktadır (10). Hastaların çoğunda bu bozukluklar ergenliğe yakın dönemde ortaya çıksa da bir kısım hastalık hayatın ilk bir yılında oluşmaktadır ve daha ağır bir klinik seyir göstermektedir (30).

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda çocukluk yaş grubundaki EBH'lerin sıklıkla CH tanılı olduğu gözlenmektedir (30-32). Ancak Avrupa'da kuzey ülkeleriyle kıyaslandığında güneydeki ülkelerde çocukluk yaş grubunda ÜK'nin sıklığının CH'den daha fazla olduğu gözlenmektedir. İtalya'da 2008 yılında yapılan bir çalışmada tüm EBH'li çocukların %40'ının CH, %52'sinin ÜK olduğu gözlenmiştir (34). Çalışmamızdaki sonuçlar daha çok güney ülkelerinin sonuçlarıyla uyumluluk göstermekte olup olgularımızın %34'ü CH tanısı ile %66'sı ÜK tanısı ile izlenmekteydi.

Erişkinlerde EBH daha çok dişi cinsiyette gözlenmekteyken çocuklarda yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalarda erkek cinsiyet üstünlüğü gözlenmektedir. Çocuklarda yapılan birçok çalışma sonucunda EBH'de erkek/kız oranının 1,5/1 olduğu gözlenmiştir. Cinsiyet farkının CH'de daha fazla olduğu görülürken çocuklarda ÜK'de cinsiyet farklılığı daha az gözlenmektedir (30,36,38). Çalışmamızda tüm olgularda erkek/kız oranının 1,79/1 olduğunu saptadık ve bu oranın CH de 3,5/1, ÜK'de 1,33/1 olmasını literatürle uyumlu olarak değerlendirdik.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olanların birinci dereceden akrabalarında CH gelişme riski %5, ÜK gelişme riski ise %1,6 oranında artmaktadır (93). Anne ve babanın her ikisinin de EBH olması durumunda çocukta EBH gelişme riski %30'dan fazladır (48). Çalışmamızdaki olguların %18,9'unun birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarında EBH olduğunu gözleyerek ailede EBH olması durumunda çocukta da bu riskin arttığını saptadık. Yine ailesinde EBH saptadığımız bu 10 olgunun yakınma başlama yaş ortalaması 65,74 ay iken ailede EBH olmayanlarda bu 73,21 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,025).

Erken yaşta başlayan EBH etiolojisinde genetik bozukluklar çevresel etmenlerden daha çok yer tutmaktadır. Enflamatuvar bağırsak hastalığına neden olan genetik bozuklukların birçoğunun otozomal çekinik olarak kalıtıldığı düşünülmektedir (20). Çalışmamızda da tüm olguların %37,8'inin anne babaları arasında birinci, ikinci veya üçüncü dereceden akrabalık olduğunu tespit ettik. Anne-baba arasında akrabalık saptanan 20 olgunun yakınma başlama yaş ortalaması 66,26 ay iken akrabalık olmayanlarda bu ortalama 77,16 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,025).

Çocuklarda CH'de en sık başvuru yakınmaları karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı iken ÜK'de kanlı dışkılama, ishal ve karın ağrısı en sık rastlanan yakınmalardır (10). Crohn hastalığı birçok çocukta halsizlik, karında hafif rahatsızlık şeklinde klasik olmayan belirtilerle kendini gösterebilmektedir (93). Çalışmamızda CH tanılı olgularda en sık sırasıyla ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmaları mevcutken ÜK tanılarda en sık sırasıyla ishal, kanama ve karın ağrısı yakınmaları mevcuttu.

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının %15 kadarında herhangi bir fizik muayene bulgusu gözlenmemektedir ve bu olguların da çoğunu ÜK'li hastalar oluşturmaktadır (93). Çalışmamızda sadece beş olguda (%9,4) herhangi bir fizik muayene bulgusu saptanmayıp bunların da dördü ÜK tanılı idi. En sık saptanan fizik muayene bulgusu karında hassasiyet olup 32 (%60,4) olguda gözlenmiştir. Diğer bulgular sıklık sırasına göre perianal hiperemi (%50,9), perianal fissür (%35,8), perianal fistül (%24,5), perianal apse (%11,3) idi. Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı 386 olgunun dahil edildiği Toronto çalışmasında (94) hastaların %22'sinde perianal fissür, %8'inde perianal fistül, 379 EBH tanılı olgunun dahil edildiği Büyük Britanya çalışmasında (10) ise %28 olguda perianal fissür, %7 olguda da perianal fistül saptanmıştır. Saptanan bu fizik muayene bulguları çalışmamızdakilerle benzer düzeylerde idi.

Çocukluk yaş grubundaki EBH'de hem hastalığın bir parçası olarak hem de tedavinin komplikasyonu olarak büyüme geriliği gözlenmektedir. İmmünmodülatörler ve biyolojik ajanların hastalığındaki enflamasyonu baskılamada faydaları olmasına rağmen büyüme geriliği yaptıkları da birçok çalışmada ortaya çıkan sonuç olmuştur (9,96). Tüm bunlara ek olarak hastalıkta sık gözlenen iştahsızlığa bağlı gelişen kronik beslenme yetersizliği de büyüme geriliğinin bir nedeni gibi gözükmektedir (97).

Çalışmamızdaki 53 olgunun 10'unda (%18,9) yaşa göre ağırlık Z skorunun -2'nin altında olduğunu saptadık. Bu 10 olgununda yedi tanesi CH tanısı ile izlenmekteydi. Yine 53 olgunun dokuzunda (%17) yaşa göre boy Z skorunun -2'nin altında olduğunu gözlemledik. Bu dokuz olgunun ise altısı CH tanısı ile takip edilmekteydi. Ülseratif kolit ile kıyaslandığında CH'de hem boy hem de kilo geriliğinin daha fazla olduğu bilgisi göz önünde tutulursa çalışmamızda saptadığımız değerlerin bunlarla uyumlu olduğunu görmekteyiz (98).

Tanı anında tüm olgularımızın yaşa göre ağırlık Z skor ortalaması -0,532 olarak saptanmışken tedavi sonrasında bu ortalamanın -0,151'e çıktığını gördük. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Yine tanı anında yaşa göre boy Z skor ortalaması -0,455 saptanmışken tedavi sonrası bu ortalamanın -0,187'ye yükseldiğini gözlemledik ve yine aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,006$ ). Her ne kadar büyüme geriliğinin tedavinin bir komplikasyonu olarak gelişebileceğini bilsek de, bu veriler tedaviyle büyüme geriliğinin daha az olduğunu bize göstermektedir. Her şeye rağmen tedavi sonrasındaki ağırlık ve boy Z skor ortalamaları yine de sağlıklı çocuklara göre geri olarak gözlenmiştir (-0,151 ve -0,187).

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan temel kan tetkikleri; tam kan sayımı, EÇH, CRP, serum albümin, İg düzeyleri ve karaciğer işlev testlerini içermektedir. Hastalığın aktif döneminde EÇH, CRP ve trombosit düzeylerinin arttığı HB ve albümin düzeylerinin de düştüğü saptanabilmektedir (103). Çalışmamızda tanı anında olguların BK sayı ortalaması  $11553,396 \pm 5550,23/\text{mm}^3$  iken tedavi sonrası bu ortalamanın  $8340,943 \pm 4150,148/\text{mm}^3$ 'e gerilediği gözlenip aradaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Başvuru anında 43 olgunun (%81,1) EÇH değerlerinin 20 mm/sa'nın üzerinde saptanıp tedaviden sonra 32'sinin (%74,4) gerilediği görülmüştür. Yine tanı anında 46 olguda (%86,8) CRP düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışken tedaviyle bunların 37'sinin (%80,4) gerilediğini gördük. Her iki testin de tedavi öncesi ve sonrası değerleri birbiriyle kıyaslandığında saptanan p değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Tüm bu sonuçların ışığında CRP ve EÇH'nin tedavi yanıtının izleminde kullanılabilir iyi göstergeler olduğunu düşünmekteyiz.

Başvuru anında tüm olgularımızın 28'inde (%52,8) HB düzeylerinin yaşa göre düşük değerlerde olduğunu gözleyerek anemilerinin olduğunu saptadık. Tedavi sonrası bu

28 hastanın 14'ünde (%50) HB düzeylerinin yaşa göre normal sınırlara yükseldiğini tespit ettik. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Goodhand ve ark. (207) çalışmalarında çocukluk yaş EBH'de ilk tanı anında aneminin %70, ergenlerde ise %42 oranında olduğunu göstermişlerdir. Tedaviyle bunun çocuklarda %40'a ergenlerde ise %32'ye gerilediğini gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda saptadığımız oranlar da bu çalışmayla uyumludur.

Çalışmamızda başvuru anında %28,3 olguda trombosit sayıları yaşa göre yüksek değerlerde saptanıp yapılan birçok çalışmayla kıyaslandığında bu oranın oldukça düşük olduğu söylenebilir. Ülseratif kolit tanılı 57 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada (208) %74,4 olguda trombositoz gözlemlenirken 96 CH tanılı olgunun dahil edildiği başka bir çalışmada (209) ise olguların %50'sinde trombositoz olduğu saptanmıştır.

Hem erişkinler hem de çocuklarda yapılan çalışmalarda EBH'de dışkı kalprotektininin artabildiği gözlenmiştir. Özellikle tedaviye verilen yanıtın izleminde, alevlenmelerin saptanmasında faydalı bir belirteç gibi gözükmektedir (105). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 53 olgunun ancak 11'inde tanı anında dışkı kalprotektin düzeyi çalıştırabildik ve bunların hepsini de yüksek olarak saptadık. Tedavi sonrası bu 11 olgunun 10'unda dışkı kalprotektin düzeylerinin normal sınırlara gerilediğini gözlemledik. Bu sonuçlarla literatürde belirtildiği gibi dışkı kalprotektininin tedaviye verilen yanıtı izlemede faydalı bir gösterge olabileceğini biz de tespit ettik.

Anti-Saccharomyces cerevisiae antikolları ve pANCA varlığı CH ve ÜK tanısı için şüphe uyandırmaktadır. Bu serolojik göstergelerin tanısal duyarlılığı %60-80 arasında değişmektedir (10,106). Çalışmamızdaki 53 olgudan 24'ünde (%45,3) pANCA değerini pozitif olarak saptadık. Ülseratif kolit tanılılarda pANCA'nın pozitif saptanma oranı %54,3 iken CH tanılılarda %27,8'di. Tüm olguların 14'ünde (%26,4) ASCA pozitifliği mevcuttu. Crohn hastalığı olanlarda ASCA pozitifliği %38,9 oranında gözlemlenmişken ÜK'lilerde bu oran %20 idi. Yapılan birçok çalışmada farklı oranlar gözlemlenmişse de Kim ve ark. (210) çalışmasında EBH'li çocuklarda pANCA ve ASCA eşlik etme oranları çalışmamızdakine benzer oranlardaydı.

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm olguların ince bağırsak görüntülemesi ya nazoduodenal entübasyonlu enteroklizis ile ya da ağızdan ve damardan kontrast madde verilerek uygulanan BT enteroklizis ile yapılmıştır. Çalışmamızda CH tanısı ile izlenen 18 olgunun 15'inde (%83,3) ince bağırsak tutulumu (bağırsak duvar kalınlaşması veya fistül) saptanmıştır. Yapılan kolonoskopi, gastroskopi ve ince bağırsak görüntülemeleri sonucunda CH tanılı 18 olgudan üçünün (%17) sadece kolon, altısının (%33) terminal ileum, sekizinin (%44) ileokolonik, birinin (%6) sadece jejunum tutulumlu olduğunu saptadık. Toronto çalışmasında (94) 386 CH tanılı olgunun %42'sinin ileokolonik, %29'unun terminal ileum, %20'sinin sadece kolon, %9'unun da sadece jejunum tutulumlu olduğu saptanmış olup çalışmamızdaki oranlarla oldukça uyumludur. Ülseratif kolit tanılı 35 olgumuzun 20'sinde (%57) tüm kolon, 10'unda (%29) transvers veya çıkan kolon, beşinde (%14) ise sadece rektal tutulum saptanmıştır. Yine 195 ÜK tanılı çocuğun dahil edildiği Büyük Britanya çalışmasında (10), %61 olguda tüm kolon, %26 olguda transvers veya çıkan kolon, %13 olguda ise sadece rektal tutulum saptanmış olup çalışmamızda saptanan oranlara yakın değerlerdedi.

Tüm CH tanılı olgularımızın dördünde (%22,2) bağırsak tutulumuna ek olarak özofagus veya bulbusta ülser saptanmıştır. Literatüre baktığımızda üst sindirim sisteminin histopatolojik incelenmesi sonucu %11-29 oranında CH'ye eşlik eden üst sindirim sistemi tutulumu olduğunu görmekteyiz (112).

Kolon biyopsi örneklerinin histopatolojik sınıflandırması sonucu 35 ÜK tanılı olgumuzun 15'inin (%42,9) hafif, 15'inin (%42,9) orta ve beşinin (%14,2) hafif düzeyde kolitle seyrettiğini gözlemledik. Wang ve ark. (211) çalışmasında tüm ÜK'li çocukların %47'sinin hafif, %53'ünün ise orta/ağır şiddette kolite sahip oldukları saptanmıştır. Aynı çalışmada CH tanılıların %40'ında histopatolojik olarak hafif %60'ında da orta/ağır şiddette kolit gözlemlenmiştir. Çalışmamızda CH tanılı 18 çocuğun birinde (%5,6) kolon tutulumu gözlenmemiştir. Diğer 17 hastadan altısında (%33,3) hafif, beşinde (%27,8) orta, altısında da (%33,3) ağır kolit gözlenmiştir. Wang ve ark. (211) çalışmasındaki oranlarla kıyaslanırsa çalışmamızdaki değerlerin uyumluluk gösterdiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızdaki tüm olgulara ilk tanı anında ve izlemde göz muayenesi yaptırmıştık. Başvuru anında hiçbir hastamızda gözde patoloji saptanmazken steroide bağımlı olan

ve uzun süreli steroid kullanılmak zorunda kalınan iki olgumuzda (her ikisinde de İL-10 almaç gen mutasyonu homozigot olarak pozitif saptanmış idi) izlemde steroid yan etkisi olarak çift taraflı katarakt geliştiğini gözlemledik. Olguların birinde her iki göze de katarakt operasyonu uygulanarak görmenin tam olarak düzelmesi sağlandı. Tedavinin devamında steroid kullanılmayıp anti TNF antikoru ile tedaviye devam edildi. Diğer olguda ise ilk önce tek göz için operasyon yapıp başarı sağlandı. Diğer göz operasyonu yapılamadan o süreç içerisinde başka nedenden hasta yaşamını yitirdi.

Hastalarımızın tedavisine göz attığımızda, 35 ÜK tanılı olgunun yalnızca rektal tutulumu olan beşine remisyon tedavisinde sadece 5-ASA kullanılıp bu beş olguda ortalama üç haftada remisyon sağlandığı görülmüştür. Kolon tutulumu da olan diğer 30 ÜK tanılı olgunun hepsine remisyon tedavisinde 5-ASA'nın yanında sistemik steroid tedavisi de uygulanmıştır. Bu olguların 25'inde (%83,3) ortalama 3,4 haftada remisyon sağlanmış olup bu 25 olgudan da uzun süreli izlemde sadece sekizinde (%26,7) azatiyoprin idame tedavisinde kullanılmıştır. Steroid kullanılan 30 ÜK'li olgudan beşi (%16,7) steroide dirençli olup remisyonda tedaviye azatiyoprin eklenmiştir ve bu steroid dirençli olgularda da ortalama beş haftada ancak remisyon sağlanabilmiştir. Ülseratif kolitte remisyon sağlama tedavisinde kortikosteroidler hala başlıca tedavi şekli olup bu tedavinin etkin olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (212). Bunun yanında ÜK'de steroid direncinin olabileceği de bilinmektedir (213). Enflamatuar bağırsak hastalığında steroid direnciyle ilgili çalışmalar farklı potansiyel mekanizmaları ön plana çıkartmıştır. Bunlar arasında MDR1 gen ekspresyonunun artmasına bağlı P-glikoprotein işlevinde artış ve sonucunda steroidlerin hücre dışına atılması, steroid almacı düzeyinde işlev bozukluğundan kaynaklanan steroid sinyalizasyonunda bozulma, enflamasyon öncülerinin epitel düzeyinde aktivasyonu sonucunda steroid almaç transkripsiyon aktivitesinde azalma gibi mekanizmalar yer almaktadır (214). Çalışmamızda 35 ÜK tanılı olgudan 30'una steroid kullanılmıştır ve bunların da beşi (%16,7) tedaviye dirençli olup ancak azatiyoprin tedavisiyle remisyon sağlanabilmiştir. Jeon ve ark. (213) çalışmasında ÜK'li çocuklarda steroid direnci %19,7 oranında gözlenmiş olup bu oran çalışmamızdakiyle uyumludur.

Crohn hastalığı tanısıyla izlenmekte olan 18 olgunun hepsinde tedavide 5-ASA'nın yanında sistemik steroid de kullanılmıştır. Bu olgulardan altısında (%33,3) steroidle ortalama 3,5 haftada remisyon sağlanmış olup sürdürme tedavisi steroid kesilerek tek azatiyoprinle yapılmıştır. Steroide dirençli olan 12 olguda tedaviye azatiyoprin eklenmiştir ve bu olgulardan da ancak altısında (%33,3) ortalama 11 haftada remisyon sağlanmıştır ve bu altı hastanın sürdürme tedavisinde azatiyoprin ile birlikte düşük doz steroid de kullanılmıştır. Hem steroid hem de azatiyoprine yanıtız olan altı (%33,3) CH tanılı çocuğa anti-TNF monoklonal antikor tedavisi uygulandı ve bu olgularda da ortalama 12,3 haftada remisyon sağlanabildi. Bu olguların tamamında sürdürme tedavisinde azatiyoprin ve yarısında da düşük doz steroid tedavisi uygulanmaktadır. Jakobsen ve ark. (215) çalışmasında CH tanılıların %63'ü anti-TNF monoklonal antikor tedavisine ihtiyaç duymadan tedavi edilebilmiştir. Bizim çalışmamızda %66,6 olguda anti-TNF antikor tedavisi uygulanmadan remisyon sağlanabilmiştir.

Hem epidemiyolojik hem de klinik veriler *MEFV*'nin potansiyel bir EBH geni olabileceğini düşündürdüğünden AAA ve EBH çok benzer klinik ve biyolojik özellikler taşımaktadır ve AAA'ya EBH sık eşlik etmektedir (195). Bizim hastalarımızın 14'ünde (%26,4) AAA eşlik etmekteydi. Beraberinde AAA eşlik eden bu 14 olgunun tamamında *MEFV* gen mutasyonu mevcut olup bu mutasyonlar sıklık sırasıyla %50 M694V, %21,4 K695R, %14,3 M680I, %14,3 R202Q idi. Bizim AAA'lılarda EBH sıklığını araştırdığımız diğer bir çalışmamızda, 12 EBH'li olgunun beşinde (%41,7) M694V mutasyonu, üçünde (%25) M680I mutasyonu, üçünde (%25) K695R mutasyonu ve birinde de (%8,3) E148Q mutasyonu saptanmıştı (196). Bu çalışmayla kıyasladığımızda M694V'nin EBH'lilere AAA eşlik etmesi durumunda en sık gözlenen mutasyon olduğu ortaya çıkmaktadır. Yine K695R mutasyonunun her iki çalışmada da daha önceden saptanmadığı oranda yüksek saptandığı görülmektedir.

Çalışmamızda AAA'ya EBH'nin eşlik ettiği 14 olgudan üçünün (%21,4) CH, 11'inin (%78,6) ÜK olarak takip edildiğini görmekteyiz. Crohn hastalığı ve AAA'nın birlikteliği yıllar içerisinde yapılan genetik çalışmalarda ve saptanan mutasyonlarda daha anlaşılabilir hal almıştır. On altısı ÜK, 14'ü CH ve üçü de 'indetermine' kolit olmak üzere 33 EBH tanılı olgunun dahil edildiği bir çalışmada hastaların

%21,2'sine AAA tanısı koyulmuş ve AAA'nın özellikle CH'ye daha yüksek oranda (%28,6) eşlik ettiği saptanmıştır (195). Ancak durum ÜK için pek böyle değil gibi gözükse de hem bizim 2012'de yaptığımız çalışmada (196), hem de Giaglis ve ark. (200) çalışmasında AAA'ya EBH eşlik etmesi durumunda en sık ÜK'nin varlığı gözlenmiştir. Çalışmamızda ÜK'nin %78,6 oranında yüksek oranda eşlik etmesini saptamamız bunları desteklemektedir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığına AAA eşlik ettiğinde hastalığın tanı koyma yaşı  $78,07 \pm 14,3$  ay olarak saptanırken, AAA'nın eşlik etmediği grupta tanı yaşı ortalamasının  $64,230 \pm 12,8$  ay olduğunu görmekteyiz. Her iki hastalığın da kronik enflamasyon atakları ile seyreden hastalıklar olduğu göz önünde tutulursa AAA'nın eşlik etmesi benzer klinik durumdan dolayı EBH tanısını geciktirebilir diye düşünmekteyiz.

Ülseratif kolite AAA eşlik etmeyen grupta en sık gözlenen yakınmalar sırasıyla ishal, kanama ve karın ağrısı iken AAA'nın eşlik etmesi durumunda ise en sık gözlenen yakınmalar sırasıyla ishal, karın ağrısı ve kanama olmuştur. Yine CH'ye AAA eşlik etmeyen grupta en sık gözlenen yakınmalar sırasıyla ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı olurken AAA'nın eşlik etmesi durumunda ise bu yakınmalar sırasıyla karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı olmuştur. Hem ÜK'de hem de CH'de AAA birlikteliği varlığında karın ağrısı öne çıkan yakınma olmaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında en sık gözlenen yakınmanın ataklarla giden karın ağrısı olduğunu göz önünde tutarsak bu sonucu da bununla uyumlu görebiliriz.

Ailevi Akdeniz ateşinin EBH'ye eşlik ettiği 14 olgunun tamamında tanı anında EÇH değerlerinin 20 mm/sa'nın üzerinde olduğunu görmekteyken AAA'nın eşlik etmediği 39 olgudan 20'sinde (%51,3) EÇH yüksekliği mevcuttu. Yine AAA'nın EBH ile birlikte olduğu 14 olgunun 13'ünde (%92,9) CRP normal değerlerinden yüksek saptanmışken AAA'nın eşlik etmediği 39 olgudan 33'ünde (%84,6) CRP yüksekliği gözlenmiştir. Hem EBH hem de AAA hastalıklarında alevlenmelerin tespitinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde CRP ve EÇH iyi belirteçlerdir. Her iki hastalığın birbirine eşlik ettiği durumda bu yüksekliğin daha fazla olduğunu görmekteyiz.

Enflamatuvar bağırsak hastalığına AAA eşlik etmeyen 39 olgudan 15'inde (%38,5) tanı anında pANCA pozitifliği mevcutken, AAA'nın eşlik ettiği 14 olgudan dokuzunda (%64,3) pANCA pozitif olarak saptanmıştır. Yine AAA birlikteliği

olmayan 39 olgunun dokuzunda (%23,1) ASCA pozitifken AAA birlikteliği olan 14 olgunun beşinde (%35,7) ASCA pozitif olarak gözlenmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının EBH'ye eşlik etmesi durumunda hem pANCA hem de ASCA

değerlerinin AAA eşlik etmeyen gruptan daha yüksek olduğunu saptadık. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında EBH sıklığını araştırdığımız 2012'deki çalışmamızdaki verilerle kıyaslarsak, EBH'ye AAA eşlik ettiği durumda hem pANCA'da hem de ASCA'da bu yüksek değerlerin saptanmasını uyumlu olarak değerlendirmekteyiz.

Günümüzde hala EBH'nin genetik nedenlerinin ancak bir kısmı anlaşılabilmiştir. Özellikle son dönemde yapılan transgenik fare örnekli çalışmalar ve GWAS çalışmaları bağırsakta enflamasyona sebep olan genetik nedenleri daha iyi anlamamızı sağlamıştır (216). Bu yaklaşımlar kullanılarak EBH patojenezinde birçok genin rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Bu genler doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin kontrolünü, otofaji sürecini, epitelin engel işlevini ve ER aktivasyonunu kontrol eden genlerdir. Bununla birlikte, bu duyarlılık genlerinin çoğunun işlevselliği hala tam anlaşılmiş değildir. Enflamatuar bağırsak hastalıkları genelde monogenik bir kalıtım gösterdiğinden hastalığa neden olan genlerin belirlenmesi için diğer bir yaklaşım EBH ile ilgili geni tanımlamak için tüm aile bireylerinin pozisyonel klonlama yapılarak incelenmesi olmuştur (20). İnterlökin-10 aşırı bağışıklık yanıtlarını kısıtlayan bir interlökindir (22). Başlangıçta Th2 ile ilişkili olarak tanımlanmıştı ve İL-2 ve İFN- $\gamma$  gibi Th1 tarafından salınan sitokinlerin salınımını baskıladığı sanılmaktaydı (30). Artık İL-10'un birçok hücre tarafından salındığı anlaşılmıştır ve özellikle T, B ve miyeloid hücreler üzerine çeşitli etkileri olduğu saptanmıştır (22). İnterlökin-10'un özellikle TNF- $\alpha$  ve İL-12 gibi enflamatuar öncüsü olan sitokinlerinin salınımını baskıladığı bilinmektedir (21). İnterlökin-10'da veya almaçlarında bozukluk saptanan insanlarda enflamasyonu baskılayan bu sinyal yolu çalışmayıp enflamasyon kontrol altına alınamayacağından şiddetli enterokolit gelişebildiği bilinmektedir (20).

Çalışmamızdaki 53 EBH tanılı olgudan birinde İL-10RAex4 c.T192G p.Y64X'de (hasta A.B), birinde İL-10 c.G43A/G p.Gly15Arg'de (hasta M.A.M), ikisinde İL-10RBex4 c.G477A p.W159X'de (hasta N.Ö. ve hasta D.A) ve birinde İL-10RAex3 c.G133T p.W45G'de (hasta Y.S.S) homozigot, birisinde de İL-10ex3'de (hasta M.H.Ş) heterozigot olmak üzere altı olgunun (%11,3) İL-10 yolunda mutasyonlar

saptanmıştır. Son yıllarda GWAS çalışmalarının sürdürülmesi ile erişkin ve çocukluk yaştaki EBH ile bağlantılı 99 tane genomik bölge tanımlanmıştır (16,51). Son dönemdeki bu çalışmalarla (özellikle savunma sistemi ve bağırsak epitel engeline odaklanarak) EBH'ye yatkınlık oluşturacak birçok farklı kalıtsal gen saptanmıştır (52,53). Tüm GWAS çalışmaları sonucunda EBH'nin ayrıntılı genetik haritasının çıkarılmasının yanı sıra önceden saptanmış yerleşkeler daha hassas biçimde haritalanmış, hastalığın biyolojisi ve yeni tedavi hedefleri ortaya çıkmış, genotip fenotip ilişkisi kurulmaya çalışılmış ve hastalığın farmakogenetiğiyle ilgili bilgiler derlenmeye başlanmıştır. Yine de tüm bu çalışmalara rağmen genetik değişkenliğin EBH'ye yatkınlığın ancak %20'sini açıkladığı düşünülmektedir (55). Genetik nedenlerle açıklanabilen bu %20'lik kısımdan ancak çok ufak bir kısmında İL-10 yolağında bozukluk saptanabilmektedir. Glocker ve ark. (20) çalışmasında dokuz EBH'li olgudan erken başlangıçlı olan üçünde İL-10RA ve İL10RB genlerinde mutasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada 32 çocukluk ve 90 erişkin yaşta başlayan EBH'li olgunun, genetik incelemesi GWAS çalışması ile yapılmıştır ve hiçbirisinde İL-10 ve/veya İL-10 almaç genlerinde mutasyon saptanmamıştır. Yapılan başka bir çalışmada tümü erken başlangıçlı olan 66 olgunun genetik incelemesi yapılmış ve 16'sında İL-10 yolağında mutasyon saptanmıştır (217). Çalışmamızda olduğu gibi EBH tanılı olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre gruplandırması yapılmadan tümünde genetik analiz yapıldığında saptanan bu oran (%11,3) oldukça yüksek olarak gözükmektedir. Bunun nedeninin, ülkemizde akraba evliliği fazla olduğundan otozomal çekinik kalıtsal hastalıkların çok gözükmesi olduğunu düşünmekteyiz. İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptanan altı olguda bu mutasyonların işlevsel olarak bir anlam ifade edip etmediğini ve mutasyon sonucu sinyal yolunda bir bozukluk olup olmadığını anlamak için her olguda SOCS3 düzeyi çalışıldı. Bu proteinin, hücreler lipopolisakkarit ve İL-10 tarafından uyarıldığında ekspresyonu başlatma görevi bulunmaktadır (20). Mutasyon saptanan altı olgumuzda SOCS3 düzeyleri PCR tekniği ile ölçülmüş, normal bir kontrol olgusuyla karşılaştırılmıştır ve hepsinde düşüklük saptanmıştır.

Bu altı İL-10 yolağında mutasyon saptanan olgumuzda erkek:kız oranı 4:2 idi ve diğer EBH tanılı olgularla kıyasladığımızda cinsiyet farkında anlamlı bir değişiklik gözlenmemektedir. İnterlökin-10 yolağında mutasyonu bulunan olgularımız hastalık

başlangıç yaş ortalaması 10,33 ay iken, mutasyon saptanmayanlarda 75,23 ay idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,005$ ). Yapılan birçok çalışma EBH'nin nedeni olarak İL-10 yolağında mutasyon saptanması durumunda hastalığın genelde erken başladığını göstermektedir ve bu da çalışmamızda saptadığımız bulguyla uyumludur (20,217).

İnterlökin-10 yolağında mutasyon saptadığımız altı olgumuzun tamamında ince bağırsak tutulumu mevcutken İL-10 mutasyonu olmayan olguların sadece %19'unda tutulum saptanmıştı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p <0,001$ ). Hastalarımız hem klinik gidiş, hem anatomik ve histopatolojik tutulum, hem de tedaviye yanıt açısından CH'ye yakın seyirdeydi. Engelhardt ve ark. (218) çalışmasında da bu duruma özellikle dikkat çekilmiş ve aynı çalışmada İL-10 mutasyonu saptanan yedi olgunun tamamında ince bağırsak tutulumunun olduğu gözlenmiştir.

Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların başvuru yakınmalarına göz attığımızda sadece kilo kaybı yakınmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu görmekteyiz ( $p <0,001$ ). İnterlökin-10 mutasyonu saptanan olgularda hastalığın daha erken yaşta başladığı ve daha ağır seyrettiği göz önünde tutulursa kilo alımında yetersizlik olmasını daha iyi anlayabilmekteyiz.

Hastaların başvurudaki fizik muayene bulgularında perianal hastalık (fissür, fistül ve apse), yaşa göre ağırlık ve boy Z skorları mutasyon saptanan olgularda daha sık gözlenmekteydi. İnterlökin-10 mutasyonu saptanan altı olgunun tamamında perianal hiperemi, fissür, fistül gözlenirken %50'sinde perianal apse saptanmıştır. İnterlökin-10 mutasyonu olmayan hastalarla kıyasladığımızda perianal hiperemi, fissür, fistül ve apsenin İL-10 (+) olanlarda istatistiksel olarak daha sık görüldüğünü tespit ettik (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,001$ ,  $p=<0,001$ ,  $p=0,001$ ). Çalışmamızda saptadığımız bu bulgu diğer birçok çalışmada saptananlarla uyumluydu (20,217,218). Mutasyon saptanan olguların hastalığı daha erken yaşta başlarken hastalığın seyri İL-10 mutasyonu olmayanlardan çok daha şiddetlidir. Alevlenme sıklığı ve şiddetinin çok olduğu düşünüldüğünde tedavide savunma sistemi baskılayıcı ilaçlar daha fazla kullanılmaktadır. Hem hastalığın erken başlaması hem seyrinin şiddetli olması hem de kullanılan ilaçların yan etkisi olarak İL-10 mutasyonu olan olgularda büyüme geriliğinin görülmesi beklenen bir bulgudur (219). Mutasyon saptanan olgularımızda

başvuruda yaşa göre ağırlık Z skoru ortalaması -2,450 iken mutasyon saptanmayanlarda bu ortalama -0,287 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Yine mutasyon saptadığımız olgularda başvuruda yaşa göre boy Z skoru ortalaması -2,550 iken, mutasyon saptanmayanlarda bu ortalama -0,187 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). İnterlökin-10 yolağında mutasyon olan olgularda hem remisyon sağlamanın zorluğu hem de resmisyonda olma sürelerinin kısalığı nedeniyle tedaviye rağmen ağırlık ve boy değerlerinde yeterli düzelme sağlanamazken, İL-10 mutasyonu olmayan olgularda tedaviyle hem ağırlık hem de boy Z skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanmıştır (sırasıyla p <0,001, p=0,008).

İnterlökin-10 mutasyonu saptanmayan 47 olgunun başvuru BK sayılarının ortalaması 11 446,38/mm<sup>3</sup> iken tedaviden sonra 8 212,13/mm<sup>3</sup>'e gerilediği gözlenmiş ve aradaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür (p <0,001). Mutasyonu olmayan bu olguların başvuru HB değerlerinin ortalaması 10,638 g/dL iken tedaviden sonra 11,551 g/dL'e yükseldiği saptanarak aradaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu anlaşılmıştır (p <0,001). Çalışmamızda İL-10 mutasyonu olan altı olgunun hem BK hem de HB düzeylerinin tedaviyle düzelmediğini saptadık. Tilg ve ark. (220) çalışmasında İL-10 yolağı bozuk çocuklarda HB üretiminin azaldığı gösterilip bunun da tedaviyle düzeltilemediği saptanmıştır. Çalışmamızda mutasyonu olan olgularda aneminin varlığı ve tedaviyle düzelmemesi bu çalışmayı desteklemektedir.

Enflamatuar bağırsak hastalığının aktif döneminde EÇH ve CRP düzeylerinin arttığı HB ve albümin düzeylerinin de düştüğü saptanabilmektedir. Ancak, bazı EBH'li hastalarda EÇH, CRP ve HB düzeyleri normal bulunabilmektedir (103). Çalışmamızda İL-10 mutasyonu olmayan olguların başvuru anında EÇH değer ortalaması 42,15 mm/sa iken tedavi sonrası bu değer 14,72 mm/sa'ye gerilediğini gözlemleyerek aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık (p <0,001). Yine mutasyonu olmayan bu olguların başvuru anında CRP düzey ortalaması 2,254 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında CRP ortalamasının 0,199 mg/dL'ye gerilediğini gözlemleyerek aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmekteyiz (p <0,001). Çalışmamızda İL-10 mutasyonu olan altı olguda ise hem EÇH'de hem de CRP'de tedaviyle bir düzelme saptamadık.

Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru ve pANCA varlığı CH ve ÜK tanısı için şüphe uyandırmaktadır. Bu serolojik göstergelerin tanısal duyarlılığı yapılan birçok çalışmada %60-80 arasında değişmektedir (106,107). Çalışmamızda İL-10 (+) ve İL-10 (-) tanılı olguların pANCA ve ASCA pozitiflikleri karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kotlarz ve ark. (217) çalışmasında İL-10 mutasyonu saptanan 16 olgunun kolonoskopi görüntüleri incelendiğinde olguların tümünün kolon mukozasında frajil yapı ve ülserler görülürken yarısında nodül ve polip yapısı saptanmıştır. Çalışmamızda İL-10 mutasyonu saptanan tüm olguların kolonoskopisinde mukozada frajil yapı ve ülserler gözlemlendi. İnterlökin-10 mutasyonu saptanmayan 47 olgunun ise %76,6'sında frajil yapı saptanıp İL-10 mutasyonu olanlarla kıyaslandığında bu bulguda anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,183). Ancak İL-10 mutasyonu olmayan olguların sadece %31,9'unda kolonoskopide ülserler görüldü ve İL-10 mutasyonu olanlarla karşılaştırıldığında bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azdı (p=0,001). Kotlarz ve ark. (217) çalışmasında İL-10 mutasyonlu olguların ancak %50'sinde kolon mukozasında nodül ve polip saptanmışken çalışmamızda mutasyonu olanların %83,3'ünde nodüler yapı, %33,3'ünde ise polipler gözlenmiştir. Yine çalışmamızda İL-10 mutasyonu olmayanların %70,2'sinde nodül gözlenirken bu İL-10 mutasyonu olanlarla kıyaslandığında aradaki fark anlamlı düzeyde değildi (p=0,502). Kolonoskopide polip İL-10 mutasyonu olmayan olguların ancak %6,4'ünde görülmüştü ve bu İL-10 mutasyonu olanlarla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,033).

Correa ve ark. (221) çalışmasında İL-10 yolağında mutasyon olan olguların kolon biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde tüm hastalarda şiddetli kolitin eşlik ettiği saptanmıştır. Çalışmamızdaki altı İL-10 mutasyonlu olgunun tamamında da başlangıç histopatolojik incelemesinde ağır kolit bulguları gözlenip bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Yine İL-10 mutasyonu olmayan 47 olgunun sadece %10,6'sında şiddetli kolit bulguları mevcuttur ve İL-10 mutasyonlularla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001).

İnterlökin-10 mutasyonu saptadığımız altı olgunun hepsinin tedavisinde steroid ve azatiyoprin kullanılmışken üç olguda anti-TNF antikoru tedavisi de ek olarak uygulanmıştır. İnterlökin-10 mutasyonu olmayan 47 olgunun ise ancak %89,4'ünde

steroid, %23,4'ünde azatiyoprin, %6,4'ünde anti-TNF antikor tedavide seçilmek zorunda kalmıştır. Mutasyonu olan ve olmayan olguların steroid, azatiyoprin ve anti-TNF antikor kullanımları karşılaştırıldığında steroid için anlamlı bir fark gözlenmezken, azatiyoprin ve anti-TNF antikor için istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla  $p=0,401$ ,  $p < 0,001$ ,  $p=0,001$ ). Hem azatiyoprin hem anti-TNF antikor daha yüksek oranda kullanılmasına rağmen İL-10 mutasyonu olan grupta remisyon süreleri ortalaması 15,67 hafta olmuştur. Ancak İL-10 mutasyonu saptanmayan grupta bu ortalama 4,11 haftadır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ).

Steroidler yağda çözünen moleküller olduğundan hücre zarından geçip sitoplazmik glukokortikoid almacına (cGCR) bağlanırlar. Aktive olmuş iki almaç dimer oluşturarak hücre çekirdeğine geçer ve burada belirli genlerin 'glukokortikoid yanıt ögesi' olarak adlandırılan bölgelerine bağlanırlar. Bu bağlanma sonucunda bir taraftan lipokortin 1 ve inhibitör kapp B gibi antienflamatuar proteinlerin üretimini artırırken, bir taraftan da glukoneogenez enzimleri gibi metabolik olarak aktif düzenleyici proteinlerin üretimini arttırırlar. Bu olay 'transaktivasyon' olarak adlandırılır. Ayrıca steroidlerin "transrepresyon" olarak adlandırılan genomik etkileri de vardır. Bu terim glukokortikoid molekülü monomerleri ve cGCR'lerin 'glukokortikoid almaç apolipoprotein 1' ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörleri ile doğrudan protein/protein etkileşimi sonucu işlevlerinin baskılanmasını ifade etmek için kullanılır. Bu yolla İL-1, İL-6 gibi enflamasyon öncüsü sitokinlerin ve prostaglandinlerin sentezi azalır ve steroidler enflamasyon baskılayıcı etkilerini bu yolla göstermektedirler (222). Bu nedenle İL-10 yolağında bozukluk olduğunda steroidlerin hastalığın tedavisindeki etkinliği azalmaktadır. Çalışmamızdaki altı olguya da başlangıçta remisyonu sağlamak için sadece steroid uygulandığında başarısız olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu altı hastaya remisyon tedavisinde azatiyoprin de kullanılmıştır. Azatiyoprin bir imidazol türevidir. İn vivo ortamda hızla 6-MP ve metilnitroimidazole parçalanır. 6-merkaptopürin, hücre zarlarını geçip hücre içinde aktif nükleotit olan tiyoinozinik asit içeren pürin analoglarına dönüşür. Dönüşüm hızı kişiden kişiye değişir. Nükleotitler, hücre zarlarından geçmez ve bu nedenle vücut sıvılarında dolaşamaz. Doğrudan doğruya verildiğinde ya da in vivo azatiyoprinden türediğinde 6-MP, esas olarak, inaktif oksitlenmiş metabolit tiyöürik

asit olarak uzaklaştırılmaktadır. Bu oksidasyon, allopurinol tarafından engellenen bir enzim olan ksantin oksidaz tarafından sağlanır. Metilnitroimidazolün aktivitesi açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Ancak, çeşitli sistemler 6-MP ile karşılaştırıldığında azatiyoprin aktivitesini düzenlemektedir. Etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte, önerilen bazı mekanizmalar şunlardır:

1. Bir pürin antimetaboliti işlevini gören 6-MP'nin açığa çıkarılması;
2. Nükleik asit biyosentezinde pek çok yolun inhibe edilmesi ve böylece, immün yanıtın verilmesi ve şiddetlenmesi ile ilgili hücrelerin çoğalmasının önlenmesi;
3. Pürin tiyoanalogların dahil edilmesi ile DNA'nın zarar görmesi (223).

Tüm bu mekanizmalar göz önünde tutulduğunda zaten mutasyon sonucu genetik yolda işlevselliğin bozulduğu İL-10 mutasyonlu olgularda azatiyoprinin de tedavide çok etkili olması beklenmemektedir. Zaten remisyon tedavisinde steroidin yanında azatiyoprin kullandığımız İL-10 mutasyonlu altı olguda da tedavide yeterli yanıt alınamamıştır. Bunun üzerine bu altı olgudan üçüne (hasta A.B, hasta M.A.M ve hasta M.H.Ş) anti-TNF antikor tedavisi başlanmıştır. İnterlökin-10, özellikle TNF- $\alpha$  ve İL-12 gibi enflamasyon öncülerinin salgılanmasını baskılamaktadır (23). Bu nedenle İL-10 mutasyonu saptanan olgularda anti-TNF antikor tedavisi ile TNF- $\alpha$ 'yı engellemek mantıklı gibi görünmektedir. Çalışmamızda anti-TNF antikor tedavisi uygulanan üç olgudan ikisinde (hasta A.B. ve hasta M.A.M) tedaviyle büyüme geriliğinde, yakınmalarda, klinik bulgularda ve laboratuvar tetkiklerde öncesine göre bir miktar düzelme sağlanabilmiştir. Bir olguda ise anti-TNF tedavi başlanmasının ardından ilk dokuz ayda klinik olarak düzelme başlamıştı ancak hastada daha sonra makrofaj aktivasyonu sendromu gelişti ve ardından hasta kaybedildi. İnterlökin-10 mutasyonu olan diğer üç olgudan ikisinde aile onamı olmadığı için birisinde de başka hastanede takibe başladığından anti-TNF antikor tedavisi başlanamamıştır.

## **KAYNAKLAR**

1. Ehlin AG, Montgomery SM, Ekbom A, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of gastrointestinal disease in two British national birth cohorts. *Gut* 2003;52:1117–21.
2. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature* 2007;447:661–8.
3. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity* 2009;31:401–11.
4. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:445-58.
5. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:509-23.
6. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide populationbased study. *J Pediatr* 2003;143:525–31.
7. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
8. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:967-95.
9. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681–91.
10. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995–1000.
11. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3204-12.
12. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:609–13.

13. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599–603.
14. Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, et al. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2008;40:1211–5.
15. Amre DK, Mack DR, Morgan K, et al. Investigation of reported associations between the 20q13 and 21q22 loci and pediatric-onset Crohn's disease in Canadian children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2824–8.
16. Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2009;41:1335–40.
17. Sanchez R, Levy E, Costea F, Sinnett D. IL-10 and TNF-alpha promoter haplotypes are associated with childhood Crohn's disease location. *World J Gastroenterol* 2009;15:3776–82.
18. Krupoves A, Seidman EG, Mack D, et al. Associations between ABCB1/MDR1 gene polymorphisms and Crohn's disease: a gene-wide study in a pediatric population. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:900–8.
19. Latiano A, Palmieri O, Cucchiara S, et al. Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:110–6.
20. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033–45.
21. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170:2081–95.
22. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683–765.
23. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991;146:3444–51.

24. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol* 2004;22:929-79.
25. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1108-11.
26. Finbloom DS, Winestock KD. IL-10 induces tyrosine phosphorylation of tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 and STAT3 complexes in human T cells and monocytes. *J Immunol* 1995;155:1079-90.
27. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263-74.
28. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998;42:309-11.
29. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-8.
30. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
31. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009;58:1490-7.
32. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:218-26.
33. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: at 12 year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:27-31.
34. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1246-52.

35. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia 1994–2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:579–86.
36. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114–22.
37. Punati J, Markowitz J, Lerer T, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:949–59.
38. Sagiv-Friedgut K, Karban A, Weiss B, et al. Early-onset Crohn disease is associated with male sex and a polymorphism in the IL6 promoter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:22–6.
39. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1105–11.
40. Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmun Rev* 2010;9:372-8.
41. Chow DK, Sung JJ, Tsoi KK, et al. Predictors of corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory inflammatory bowel disease: analysis of a Chinese cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:843-54.
42. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:431-8.
43. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1342-52.
44. Saeed S, Kugathasan S. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz J, Baldassano B, (eds). *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*, 1st ed. New York: Springer; 2008:45-61.
45. Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2010;55:226-32.

46. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis* 2009;27:215–25.
47. Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1430-8.
48. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3668-72.
49. Damen GM, Hol J, de Ruiter L, et al. Chemokine production by buccal epithelium as a distinctive feature of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:142–9.
50. Kugathasan S, Saubermann LJ, Smith L, et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:1696–705.
51. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, et al. Genome-wide metaanalysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:1118–25.
52. Villani AC, Lemire M, Fortin G, et al. Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2009;41:71–6.
53. Muise AM, Walters TD, Xu W, et al. The GTPase RAC1 is associated with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:633–41.
54. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60:1739-53.
55. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010;28:573-621.
56. Renz H, von Mutius E, Brandtzaeg P, et al. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol* 2011;12:273–7.
57. Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Human Genet* 2009;10:89–116.
58. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003;278:8869–72.

59. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006;24:179-89.
60. Gazouli M, Pachoula I, Panayotou I, et al. NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:1753-8.
61. Xia B, Crusius JB, Wu J, et al. CTLA4 gene polymorphisms in Dutch and Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1296-300.
62. Traub S, von Aulock S, Hartung T, Hermann C. MDP and other mucopeptides--direct and synergistic effects on the immune system. *J Endotoxin Res* 2006;12:69-85.
63. Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, et al. The CTLA4 variants may interact with the IL23R- and NOD2-conferred risk in development of Crohn's disease. *BMC Med Genet* 2010;11:91.
64. Lacher M, Helmbrecht J, Schroepf S, et al. NOD2 mutations predict the risk for surgery in pediatric-onset Crohn's disease. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1591-7.
65. Jürgens M, Brand S, Laubender RP, et al. The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in Crohn's disease independent of the IL23R genotype. *J Gastroenterol.* 2010;45:721-31.
66. Naser SA, Arce M, Khaja A, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18:412-24.
67. Fujita N, Itoh T, Omori H, et al. The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy. *Mol Biol Cell* 2008;19:2092-100.
68. Sventoraityte J, Zvirbliene A, Franke A, et al. NOD2, IL23R and ATG16L1 polymorphisms in Lithuanian patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:359-64.
69. Libioulle C, Louis E, Hansoul S, et al. Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4. *PLoS Genet* 2007;3:58.

70. Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:3499-3506.
71. Michelsen KS, Thomas LS, Taylor KD, et al. IBD-associated TL1A gene (TNFSF15) haplotypes determine increased expression of TL1A protein. *PLoS One* 2009;4:4719.
72. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000;13:715-25.
73. Vermeire S, Wild G, Kocher K, et al. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *Am J Hum Genet* 2002;71:74-83.
74. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18129-34.
75. Schmidt C, Giese T, Ludwig B, et al. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:16-23.
76. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:338-55.
77. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. Autophagy gene ATG16L1 influences susceptibility and disease location but not childhood-onset in Crohn's disease in Northern Europe. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:338-46.
78. Panwala CM, Jones JC, Viney JL. A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, *mdr1a*, spontaneously develop colitis. *J Immunol* 1998;161:5733-44.
79. Mouly S, Paine MF. P-glycoprotein increases from proximal to distal regions of human small intestine. *Pharm Res* 2003;20:1595-9.

80. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:26–33.
81. Onnie CM, Fisher SA, Pattni R, et al. Associations of allelic variants of the multidrug resistance gene (ABCB1 or MDR1) and inflammatory bowel disease and their effects on disease behavior: a case-control and meta-analysis study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:263–71.
82. Simoncic PD, McGlade CJ, Tremblay ML. PTP1B and TC-PTP: novel roles in immune-cell signaling. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84:667–75.
83. Galic S, Klingler-Hoffmann M, Fodero-Tavoletti MT, et al. Regulation of insulin receptor signaling by the protein tyrosine phosphatase TCPTP. *Mol Cell Biol* 2003;23:2096–108.
84. ten Hoeve J, de Jesus Ibarra-Sanchez M, Fu Y, et al. Identification of a nuclear Stat1 protein tyrosine phosphatase. *Mol Cell Biol* 2002;22:5662–8.
85. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genomewide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955–62.
86. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996;346:1212–7.
87. Thompson AI, Lees CW. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:831-48.
88. Cattin AL, Le Beyec J, Barreau F, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha, a key factor for homeostasis, cell architecture, and barrier function of the adult intestinal epithelium. *Mol Cell Biol* 2009;29:6294-308.
89. UK IBD Genetics Consortium. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009;41:1330-4.
90. Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:710-2.

91. Azarschab P, Porschen R, Gregor M, Blin N, Holzmann K. Epigenetic control of the E-cadherin gene (CDH1) by CpG methylation in colectomy samples of patients with ulcerative colitis. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35:121-6.
92. Balasa A, Gathungu G, Kisfali P, et al. Assessment of DNA methylation at the interferon regulatory factor 5 (IRF5) promoter region in inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:553-6.
93. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
94. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:916-24.
95. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49: 777-82.
96. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993;34: 939-43.
97. Ceballos C. Growth and early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Nurs* 2008;31:101-4.
98. Kelts DG, Grand RJ, Shen G, et al. Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;76: 720-7.
99. Hyams JS, Davis P, Grancher K et al. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1996;129: 81-8.
100. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33.
101. Chinyu GS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307- 28.
102. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995;73:354-5.
103. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004;89:69-71.

104. Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, Nye FJ. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect* 1991;22:247–50.
105. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524-34.
106. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:325–9.
107. Amre DK, Lu SE, Costea F, Seidman EG. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:645–52.
108. Griffiths AMB, Büller HA. Inflammatory bowel disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton, JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Hamilton: BC Decker Inc, 2000:613–51.
109. Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:320–3.
110. Geboes K, Ectors N, D Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93:201–6.
111. Escher JC, ten KF, Lichtenbelt K, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:16–22.
112. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:257–61.
113. Elitsur Y, Blankenship P, Lawrence Z. Propofol sedation for endoscopic procedures in children. *Endoscopy* 2000;32:788–91.

114. Chong SK, Blackshaw AJ, Boyle S, Williams CB, Walker-Smith JA. Histological diagnosis of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 1985;26:55–9.
115. Seidman EG, Sant Anna AM, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age group. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:207–17.
116. de Meij TG, Kneepkens CM, Jacobs M. Double-balloon enteroscopy in children: indications, safety, and efficacy. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A5175.
117. Lipson A, Bartram CI, Williams CB, Slavin G, Walker-Smith J. Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. *Clin Radiol* 1990;41:5–8.
118. Bremner AR, Pridgeon J, Fairhurst J, Beattie RM. Ultrasound scanning may reduce the need for barium radiology in the assessment of small-bowel Crohn's disease. *Acta Paediatr* 2004;93:479–81.
119. Davison SM, Chapman S, Murphy MS. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO leucocyte scintigraphy fails to detect Crohn's disease in the proximal gastrointestinal tract. *Arch Dis Child* 2001;85:43–6.
120. Darbari A, Sena L, Argani P, Oliva-Hemker JM, Thompson R, Cuffari C. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:67–72.
121. Silverstein J, Grand D, Kawatu D, et al. Feasibility of using MR enterography for the assessment of terminal ileitis and inflammatory activity in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:173-7.
122. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Radiation, National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Radiation: BEIR VII phase 2. [http://dels.nas.edu/dels/rpt\\_briefs/beir\\_vii\\_final.pdf](http://dels.nas.edu/dels/rpt_briefs/beir_vii_final.pdf).
123. Wilson D, Thomas A, Croft N, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:S14–34 .

124. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63–101.
125. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:1–13.
126. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
127. Puntis J, McNeish AS, Allan RN. Impact of Crohn's disease in childhood. [Abstract] *Gut* 1982;23:A892.
128. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer W, Jackman RG, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971;285:17-21.
129. Günzl P, Bauer K, Hainzl E, et al. Antiinflammatory properties of the PI3K pathway are mediated by IL-10 / DUSP regulation. *J Leukoc Biol* 2010;88:1259–69.
130. Bhattacharyya S, Sen P, Wallet M, et al. Immunoregulation of dendritic cells by IL-10 is mediated through suppression of the PI3K / Akt pathway and of I{̳}B kinase activity. *Blood* 2004;104:1100–9.
131. Corinti S, Albanesi C, la Sala A, Pastore S, Girolomoni G. Regulatory activity of autocrine IL-10 on dendritic cell functions. *J Immunol* 2001;166:4312–8.
132. Zhou L, Tedder T. A distinct pattern of cytokine gene expression by human CD83+ blood dendritic cells. *Blood* 1995;86:3295–301.
133. Gasche C, Bakos S, Dejaco C, et al. IL-10 secretion and sensitivity in normal human intestine and inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2000;20:362–70.
134. O'Farrell AM, Liu Y, Moore KW, Mui AL. IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms: evidence for Stat3-dependent and –independent pathways. *EMBO J* 1998;17:1006–18.

135. McCoy CE, Sheedy FJ, Qualls JE, et al. IL-10 inhibits miR-155 induction by Toll-like receptors. *J Biol Chem* 2010;285:20492–8.
136. Park H-J, Lee SJ, Kim S-H, et al. IL-10 inhibits the starvation induced autophagy in macrophages via class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway. *Mol Immunol* 2011;48:720–7.
137. Zhang X, Majlessi L, Deriaud E, Leclerc C, Lo-Man R. Coactivation of Syk kinase and MyD88 adaptor protein pathways by bacteria promotes regulatory properties of neutrophils. *Immunity* 2009;31:761–71.
138. Crepaldi L, Gasperini S, Lapinet JA, et al. Up-regulation of IL-10R1 expression is required to render human neutrophils fully responsive to IL-10. *J Immunol* 2001;167:2312–22.
139. Bazzoni F, Tamassia N, Rossato M, Cassatella MA. Understanding the molecular mechanisms of the multifaceted IL-10-mediated antiinflammatory response: lessons from neutrophils. *Eur J Immunol* 2010;40:2360–8.
140. Mocellin S, Panelli M, Wang E, et al. IL-10 stimulatory effects on human NK cells explored by gene profile analysis. *Genes Immun* 2004;5:621–30.
141. Bailey DP, Kashyap M, Bouton LA, Murray PJ, Ryan JJ. Interleukin-10 induces apoptosis in developing mast cells and macrophages. *J Leukoc Biol* 2006;80:581–9.
142. Chichlowski M, Westwood GS, Abraham SN, Hale LP. Role of mast cells in inflammatory bowel disease and inflammation-associated colorectal neoplasia in IL-10-deficient mice. *PLoS ONE* 2010;5:e12220.
143. Werner T, Shkoda A, Haller D. Intestinal epithelial cell proteome in IL-10 deficient mice and IL-10 receptor reconstituted epithelial cells: impact on chronic inflammation. *J Proteome Res* 2007;6:3691–704.
144. Kaser A, Martínez-Naves E, Blumberg RS. Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:318-26.
145. Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut* 2011;60:1580-8.
146. Saraiva M, Christensen JR, Veldhoen M, et al. Interleukin-10 production by Th1 cells requires interleukin-12-induced STAT4 transcription factor and

- ERK MAP kinase activation by high antigen dose. *Immunity* 2009;31:209–19.
147. Ouyang W, Loehning M, Gao Z, et al. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. *Immunity* 2000;12:27–37.
148. Xin L, Li Y, Soong L. Role of interleukin-1 $\beta$  in activating the CD11c<sup>high</sup> CD45RB<sup>+</sup> dendritic cell subset and priming leishmania amazonensis-specific CD4<sup>+</sup> T cells in vitro and in vivo. *Infect Immun* 2007;75:5018–26.
149. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF- $\beta$  and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 2007;8:1390–7.
150. Xu J, Yang Y, Qiu G, et al. c-Maf regulates IL-10 expression during Th17 polarization. *J Immunol* 2009;182:6226–36.
151. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, et al. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1993;150:353–60.
152. Mills KHG. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 2004;4:841–55.
153. Waidmann M, Allemand Y, Lehmann J, et al. Microflora reactive IL-10 producing regulatory T cells are present in the colon of IL-2 deficient mice but lack efficacious inhibition of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  production. *Gut* 2002;50:170–9.
154. Powrie F, Leach MW, Mauze S, et al. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RB<sup>hi</sup> CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunity* 1994;1:553–62.
155. Murai M, Turovskaya O, Kim G, et al. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nat Immunol* 2009;10:1178–84.
156. Hillhouse EE, Beauchamp C, Chabot-Roy G, Dugas V, Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T cells in

- autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol Cell Biol* 2010;88:771–80.
- 157.Fillatreau S, Gray D, Anderton SM. Not always the bad guys: B cells as regulators of autoimmune pathology. *Nat Rev Immunol* 2008;8:391–7.
- 158.Ricchetti GA, Williams LM, Foxwell BMJ. Heme oxygenase 1 expression induced by IL-10 requires STAT-3 and phosphoinositol-3 kinase and is inhibited by lipopolysaccharide. *J Leukoc Biol* 2004;76:719–26.
- 159.Gasche C, Grundtner P, Zwirn P, et al. Novel variants of the IL-10 receptor 1 affect inhibition of monocyte TNF-alpha production. *J Immunol* 2003;170:5578–82.
- 160.Gruber SG, Gloria Luciani M, Grundtner P, Zdanov A, Gasche C. Differential signaling of cmvIL-10 through common variants of the IL-10 receptor 1. *Eur J Immunol* 2008;38:3365–75.
- 161.Hofer H, Neufeld JB, Oesterreicher C, et al. Bi-allelic presence of the interleukin-10 receptor 1 G330R allele is associated with cirrhosis in chronic HCV-1 infection. *Genes Immun* 2005;6:242–7.
- 162.Grundtner P, Gruber S, Murray SS, et al. The IL-10R1 S138G loss-of-function allele and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2009;10:84–92.
- 163.Gasche C, Reinisch W, Huber WD, et al. IL-10RA truncation mutations and semite populations. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1438.
- 164.Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:1319–23.
- 165.Spencer SD, Di Marco F, Hooley J, et al. The orphan receptor CRF2-4 is an essential subunit of the interleukin 10 receptor. *J Exp Med* 1998;187:571–8.
- 166.Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229–41.
- 167.Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNPA1. *Nat Immunol* 2009;10:471–9.

168. Karrasch T, Kim J-S, Muhlbauer M, Magness ST, Jobin C. Gnotobiotic IL-10(-/-);NF-jBEGFP mice reveal the critical role of TLR / NFjB signaling in commensal bacteria-induced colitis. *J Immunol* 2007;178:6522–32.
169. Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS ONE* 2009;4:e6026.
170. Chang J, Kunkel SL, Chang C-H. Negative regulation of MyD88- dependent signaling by IL-10 in dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:18327–32.
171. Davidson NJ, Hudak SA, Lesley RE, et al. IL-12, but not IFN-gamma, plays a major role in sustaining the chronic phase of colitis in IL-10-deficient mice. *J Immunol* 1998;161:3143–9.
172. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310–6.
173. Goettel JA, Scott Algood HM, Olivares-Villago´mez D, et al. KSR1 protects from interleukin- 10 deficiency-induced colitis in mice by suppressing T-lymphocyte interferon-c production. *Gastroenterology* 2011;140:265–74.
174. Wilson MS, Ramalingam TR, Rivollier A, et al. Colitis and intestinal inflammation in IL10(-/-) mice results from IL-13R[alpha]2-mediated attenuation of IL-13 activity. *Gastroenterology* 2011;140:254–64.
175. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2857–65.
176. Polic´ B, Hengel H, Krmpotic´ A, et al. Hierarchical and redundant lymphocyte subset control precludes cytomegalovirus replication during latent infection. *J Exp Med* 1998;188:1047–54.
177. Karrer U, Sierro S, Wagner M, et al. Memory inflation: continuous accumulation of antiviral CD8+ T cells over time. *J Immunol* 2003;170:2022–9.
178. Yoon SI, Jones BC, Logsdon NJ, Walter MR. Same structure, different function: crystal structure of the Epstein–Barr virus IL-10 bound to the soluble IL-10R1 chain. *Structure* 2005;13:551–64.

- 179.Raftery MJ, Wieland D, Gronewald S, et al. Shaping phenotype, function, and survival of dendritic cells by cytomegalovirus-encoded IL-10. *J Immunol* 2004;173:3383–91.
- 180.Lin Y-L, Chang P-C, Wang Y, Li M. Identification of novel viral interleukin-10 isoforms of human cytomegalovirus AD169. *Virus Res* 2008;131:213–23.
- 181.Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol* 2008;128:1852–60.
- 182.van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:383–9.
- 183.Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:42–6.
- 184.Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1461–72.
- 185.Tilg H, van Montfrans C, van den Ende A, et al. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon C. *Gut* 2002;50:191–5.
- 186.Tillinger W, Jilch R, Jilma B, et al. Expression of the high-affinity IgG receptor FcRI (CD64) in patients with inflammatory bowel disease: a new biomarker for gastroenterologic diagnostics. *Am J Gastroenterol* 2009;104:102–9.
- 187.Bhavsar MD, Amiji MM. Oral IL-10 gene delivery in a microsphere- based formulation for local transfection and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Gene Ther* 2008;15:1200–9.
- 188.Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000;289:1352–5.
- 189.Lindsay JO, Sandison A, Cohen P, Brennan FM, Hodgson HJF. IL-10 gene therapy is therapeutic for dextran sodium sulfate induced murine colitis. *Dig Dis Sci* 2004;49:1327–34.

- 190.Foligne B, Dessein R, Marceau M, et al. Prevention and treatment of colitis with *Lactococcus lactis* secreting the immunomodulatory *Yersinia LcrV* protein. *Gastroenterology* 2007;133:862–74.
- 191.Savic S, Dickie LJ, Battellino M, McDermott MF. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:103-12.
- 192.McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends Immunol* 2004;25:457–60.
- 193.Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2009;48:23–25.
- 194.Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11.
- 195.Uslu N, Yüce A, Demir H, et al. The association of inflammatory bowel disease and mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Dig Dis Sci* 2010;55:3488-94.
- 196.Beşer ÖF, Kasapçopur O, Cokuğraş FC, et al. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 Nov 17. Epub ahead of print. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827dd763.
- 197.Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000;355:378–9.
- 198.Fidder HH, Chowers Y, Lidar M, et al. Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. *Medicine* 2002;81:411–16.
- 199.Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 modulate IL-1 beta production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982–7.
- 200.Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? *Dig Dis Sci* 2006;51:687–92.

201. Yıldıırım B, Tuncer C, Kan D, et al. MEFV gene mutations and its impact on the clinical course in ulcerative colitis patients. *Rheumatol* 2011;31:859-64.
202. Sari S, Egritas O, Dalgic B. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene may be a modifier factor of inflammatory bowel disease in infancy. *Eur J Pediatr* 2006;167:391-3.
203. Yilmaz E, Ozen S, Balci, B et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.
204. Thusberg J, Vihinen M. Bioinformatic analysis of protein structure-function relationships: case study of leukocyte elastase (*ELA2*) missense mutations. *Hum Mutat* 2006;27:1230-43.
205. Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, et al. Relevance of biallelic versus monoallelic *TNFRSF13B* mutations in distinguishing disease-causing from risk increasing *TNFRSF13B* variants in antibody deficiency syndromes. *Blood* 2009;113:1967-76.
206. Bednarski AE, Elgin SCR, Pakrasi HB. An inquiry into protein structure and genetic disease: introducing undergraduates to bioinformatics in a large introductory course. *Cell Biol Educ* 2005;4:207-20.
207. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513-9.
208. Saadah OI. Ulcerative colitis in children and adolescents from the Western Region of Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2011;32:943-7.
209. Saadah OI. Childhood onset of Crohn disease: experience from a university teaching hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2012;32:596-602.
210. Kim JE, Kim KS, Seo JK. Diagnostic role of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in pediatric inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:297-302.
211. Wang XQ, Zhang Y, Xu CD, et al. Inflammatory bowel disease in Chinese children: A multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:423-8.

212. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006792.
213. Jeon HH, Lee HJ, Jang HW, et al. Clinical outcomes and predictive factors in oral corticosteroid-refractory active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:265-73.
214. Bantel H, Domschke W, Schulze-Osthoff K, Kaskas B, Gregor M. Abnormal activation of transcription factor NF-kappaB involved in steroid resistance in chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1845-6.
215. Jakobsen C, Munkholm P, Paerregaard A, Wewer V. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators--a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1731-40.
216. Mizoguchi A, Mizoguchi E. Inflammatory bowel disease, past, present and future: lessons from animal models. *J Gastroenterol* 2008;43:1-17.
217. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012;143:347-55.
218. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, et al. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:825-30.
219. Glocker EO, Kotlarz D, Klein C, Shah N, Grimbacher B. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1246:102-7.
220. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002;169:2204-9.
221. Correa I, Veny M, Esteller M, et al. Defective IL-10 production in severe phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2009;85:896-903.
222. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:590-9.
223. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000478.

EK 1. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU



Sayı: B.30.2.İST.0.30.90.00/ 13418  
Konu:



İstanbul ...../...../.....

14 Mayıs 2012

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü  
Başkanlığına

İLGİ: 09.04.2012 tarihli, 2564 sayılı yazımıza:

Bölümünüze bağlı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Tülay ERKAN'ın danışmanlığında Uz.Dr.Ömer Faruk BEŞER'in yürütücülüğünde "İnterlökin 10 Almaç Geni ve Diğer Gen Mutasyonları Çocukluk Çağında Başlayan Enflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ne Ölçüde Sorumlu?" başlıklı Yan Dal Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 08 Mayıs 2012 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:  
1 dosya

Prof.Dr.Fatih ALTINDAŞ  
Dekan Yardımcısı ve Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL  
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:A-15	Tarih:08 Mayıs 2012
	Prof.Dr. Tülay ERKAN'ın danışmanlığında Uzm.Dr. Ömer Faruk BEŞER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ (başkan)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öner SÜZER (başkan yardımcısı)	Tıbbi Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (raportör)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK	İç Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sebahattin SAİP	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fahri ERDOĞAN	Ortopedi ve Travmatoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuran Şenel BEŞE	Radyasyon Onkolojisi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hatun Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhlis Cem AR	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile İlişki

\*\* :Toplantıda Bulunma