

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN ERİŞKİN HASTALARDA
FME GEN MUTASYONU SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Huriye Aşlı AKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Selim AYDEMİR

ZONGULDAK

2024

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN ERİŞKİN HASTALARDA
FMF GEN MUTASYONU SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Huriye Aşlı AKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Selim AYDEMİR

ZONGULDAK

2024

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi ve birikimleriyle yetiştirmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere tüm öğretim üyelerimize,

Bilgi ve tecrübesiyle tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesindeki katkılarından, meslek hayatımda bana katmış olduğu birikimlerden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Selim AYDEMİR'e,

Tıp Fakültesi sıralarından bu yana her anımda yanımda olan ve bu zorlu süreçte bütün duyguları benimle birlikte yaşayan, kahrımı çeken, her zaman desteğiyle yanımda duran, her yorulduğumda beni motive edip yola devam etmemi sağlayan canım eşim Nejdet AKTAŞ'a,

Beni bu günlere getiren, varlıklarından güç kazandığım, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bu zorlu süreci bitirmemin arkasındaki gizli kahramanlar diyebileceğim sevgili annem Sabriye CEYLAN, babam Atila İzzet CEYLAN, abim Hasan CEYLAN ve onun tatlı eşi Tuğçe CEYLAN, çok sevdiğim yeğenlerim Hasan Efe CEYLAN ve Ege CEYLAN'a

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Doğancan YILMAZ, Dr. Ahmet Faik Cem ÖKCESİZ ve Dr. Alihan BİLGİN başta olmak üzere tüm değerli hekim arkadaşlarıma hayatıma kattıkları güzellikler için içtenlikle teşekkür ederim.

Zonguldak 2024

Dr. Huriye Ashı AKTAŞ

ÖZET

Huriye Aslı AKTAŞ, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Erişkin Hastalarda FMF Gen Mutasyonu Sıklığı ve Klinik Önemi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2024

Amaç: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) içeren idiopatik, kronik, relaps ve remisyon dönemleriyle seyreden intestinal mukozanın kontrolsüz inflamasyonudur. Çalışmamızda İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanısı olan erişkin hastalarda MEFV gen mutasyonları sıklığı ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı klinik seyri üzerine etkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne Ocak 2002-Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaşın üzerindeki, ÜK veya CH tanısı konulan ve FMF hastalığı taranması için MEFV gen mutasyonu testi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların laboratuvar, kolonoskopi, semptom ve aktivite bilgileri hastane veri sisteminden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya MEFV gen mutasyonu testi bakılan toplam 89 hasta (44 ÜK, 45 CH) dahil edilmiştir. İBH tanılı 89 hastanın 35inde (%39,3) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 35 İBH tanılı hastaların 12'si (%13,4) FMF hastası, 23'ü (%25,8) FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır.

ÜK ve CH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında çalışmamızda CH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu daha sık görülse de aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda MEFV gen mutasyon mevcudiyetinin ve mutasyon alt tip farklılıklarının anlamlı klinik ve laboratuvar farklılığa yol açtığı saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu görülme sıklığı Türk Toplumundaki MEFV gen mutasyonu görülme sıklığından fazla bulunsa da kontrol grubumuz olmadığından istatistiksel ilişki değerlendirilememiştir.

Literatürdeki veriler ile birlikte değerlendirildiğinde MEFV gen mutasyonu İBH tanılı hastalarda topluma göre daha sık saptandığı düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda İBH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyon varlığının kliniğe yansımaları

arasında ortak sonuçlara varılamasa da çalışmamızda MEFV gen mutasyon mevcudiyetinin anlamlı klinik ve laboratuvar farklılığa yol açtığı saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, FMF, MEFV gen mutasyonu, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı



ABSTRACT

Huriye Ashi AKTAŞ, Adult Disease with inflammatory Bowel Disease Frequency and Clinical Significance of FMF Gene Mutation in Adult Patients with, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Medicine, Zonguldak, 2024.

Aim: Inflammatory Bowel Disease is an idiopathic, chronic, uncontrolled inflammation of the intestinal mucosa with periods of relapse and remission, including Ulcerative Colitis and Crohn's disease. Our study aimed to investigate the frequency of MEFV gene mutations in adult patients diagnosed with Inflammatory Bowel Disease and their effect on the clinical course of Inflammatory Bowel Disease.

Method: Patients who applied to Zonguldak Bülent Ecevit University (ZBEÜ) Faculty of Medicine Hospital Gastroenterology Polyclinic between January 2002 and December 2023, were over 18 years old, were diagnosed with UC or CD, and had MEFV gene mutation testing performed to screen for FMF disease were included in the study. Laboratory, colonoscopy, symptom, and activity information of the patients were evaluated retrospectively from the hospital data system.

Results: A total of 89 patients (44 UC, 45 CD) who were tested for MEFV gene mutation were included in the study. MEFV gene mutation was detected in 35 (39.3%) of 89 patients diagnosed with IBD. Of the 35 IBD patients with MEFV gene mutation, 12 (13.4%) were found to be FMF patients and 23 (25.8%) were FMF carriers. When patients diagnosed with UC and CD were compared in terms of the frequency of MEFV gene mutation, although MEFV gene mutation was more common in patients diagnosed with CD in our study, no statistical difference was detected between them. In our study, the presence of MEFV gene mutation and mutation subtype differences were not found to cause significant clinical and laboratory differences.

Conclusion: Although the frequency of MEFV gene mutation in patients diagnosed with IBD in our study was found to be higher than the frequency of MEFV gene mutation in the Turkish Society, the statistical relationship could not be evaluated because we did not have a control group. When evaluated together with the data in

the literature, it can be thought that MEFV gene mutation is detected more frequently in patients diagnosed with IBD than in the general population. Although studies have not been able to reach common conclusions regarding the clinical reflection of the presence of MEFV gene mutation in patients diagnosed with IBD, in our study it was not determined that the presence of MEFV gene mutation caused a significant clinical and laboratory difference.

Keywords: Inflammatory bowel disease, FMF, MEFV gene mutation, Ulcerative Colitis, Crohn Disease.



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	2
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji	4
2.1.2.1. Çevresel Faktörler	5
2.1.2.2. Genetik Faktörler	6
2.1.2.3. Enfeksiyöz Faktörler	7
2.1.2.4. İmmünolojik Faktörler	7
2.1.3. Patoloji	9
2.1.3.1. Ülseratif Kolit	9
2.1.3.2. Crohn Hastalığı	10
2.1.4. Klinik	11
2.1.4.1. Ülseratif Kolit	11
2.1.4.1.1. Ülseratif Kolitte Kolonoskopi Bulgularına Göre Şiddet Sınıflandırması	13
2.1.4.1.2. Ülseratif Kolit Şiddetini Belirlemek İçin Kullanılan Mayo Skorlama Sistemi	14
2.1.4.2. Crohn Hastalığı	15
2.1.4.2.1. Crohn Hastalığı Klinik Tipleri	15
2.1.4.2.2. Crohn Hastalığı Aktivitesi	17
2.1.5. Ekstraintestinal Bulgular	19
2.1.6. Laboratuvar	20

2.1.7. Tanı Yöntemleri	21
2.1.7.1. Endoskopik Yöntemler	21
2.1.7.2. Görüntüleme Çalışmaları	22
2.1.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Komplikasyonları	23
2.1.8.1. İntestinal Komplikasyonlar	23
2.1.8.1.1. Ülseratif Kolit Komplikasyonları	23
2.1.8.1.2. Crohn Hastalığı Komplikasyonları	24
2.1.8.2. Ekstraintestinal Komplikasyonlar	26
2.1.9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi	26
2.1.9.1. Medikal Tedavi	26
2.1.9.1.1. Amino salisilik asit (5-ASA)	27
2.1.9.1.2. Kortikosteroidler	28
2.1.9.1.3. İmmüsupresif Ajanlar	29
2.1.9.1.4. Biyolojik Ajanlar (Monoklonal Antikorlar)	32
2.1.9.1.5. Antibiyotik Tedavisi	35
2.1.9.2. Cerrahi Tedavi	35
2.2. Ailevi Akdeniz Ateşi	35
2.2.1. Tanım	35
2.2.2. Epidemiyoloji	36
2.2.3. Genetik	36
2.2.4. Patogenez	37
2.2.5. Klinik	38
2.2.6. Ailesel Akdeniz Ateşi İçin Tanı Kriterleri	40
2.2.7. Tedavi	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Hasta Seçimi	41
3.2. Çalışma Tasarımı ve Yöntemi	41
3.3. Dışlama Kriterleri	41
3.4. İstatistiksel Analiz	42
3.5. Etik Kurul ve Kurum İzinleri Etik Kurul Onayı	42
3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	42

3.7. Araştırma Ön Denemesi	42
4. BULGULAR	44
5. TARTIşMA VE SONUÇ	49
6. KAYNAKÇA	56
7. EKLER	76
EK-1: Etik Kurul Onayı	76



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge /Kısaltma	Açıklamalar
5-ASA	5-aminosalisilik asit
ADA	Adalimuma
ASC	Apoptosis-associated speck like protein containing
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor
AZA	Azatiopurin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	Crohn hastalığı aktivite indeksi
CH	Crohn hastalığı
CRP	C reaktif protein
CZP	Certolizumab Pegol
DMARDS	Hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
GIS	Gastrointestinal Sistem
IBD	İnflamatuvar bowel disease
IFN	Interferon
IFX	İnfliksımab
IL	İnterlokın
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
MEFV	Mediterranean Fever
MMF	Mikofenolat Mofetil
MR	Manyetik Rezonans
MRE	Manyetik rezonans enterografi
NOD	Nucleotide-binding oligomerisation domain
NOD2	Nukleotid binding oligomerization domain 2
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OKS	Oral kontraseptif
P-ANCA	Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar
PNL	Polimorfonükleer lökosit

PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
AS	Ankilozan Spondilit
RA	Romatoid Artrit
İBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
SS	Standart sapma
TGF	Transforming giving factor
TGF	Transforming growth factor
Th	T helper
TLR	Toll-like reseptör
TNF-a	Tumor nekroz faktoru a
ÜK	Ülseratif kolit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Ülseratif kolit truelove ve witts klinik aktivite kriterleri	13
2	Ülseratif kolitte kolonoskopi bulgularına göre şiddet sınıflandırması	14
3	Mayo skarlama sistemi	14
4	Klinik aktivite indeksi – rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	15
5	Montreal sınıflaması	16
6	Crohn hastalığında harvey – bradshaw indeksi	18
7	Chron hastalık aktivite indeksi (CDAI)	18
8	Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri	40
9	İBH tanılı hastalarda demografik özellikler	44
10	İBH tanılı hastalarda FMF hastalık oranı	44
11	İBH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyon tiplerinin dağılımı	45
12	İBH tanılı hastalarda görülen ekstra intestinal komplikasyonlar	46
13	İBH, ÜK, CH tanılı hastalarda FMF varlığının laboratuvar değerlerine etkisi (Ortalama $\pm$ S.sapma)	46
14	MEFV gen mutasyonu -/+ İBH tanılılarda hastalık aktivitesine göre karşılaştırılması	47
15	Saptanan MEFV gen mutasyonu tipine göre İBH tanılılarda hastalık aktivitesine göre karşılaştırılması (hafif, orta, şiddetli)	48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn Hastalığı (CH), Ülseratif Kolit (ÜK) ve sınıflandırılmamış İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IC) daha önceki adıyla belirsiz kolit, hasarlı epitel bariyeri, doğuştan gelen immün yanıtlardaki kusurlar ve ayrıca adaptif bağışıklığın düzensizliği ile karakterize bozukluklardır ve topluca inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) olarak adlandırılır (1). İBH patogenezi karmaşık genetik yatkınlığa atfedilir; bunun yanı sıra, NOD2 ve IL23R genlerinde olduğu gibi köklü ilişkiler, gözlemlenen genetik varyansı yalnızca kısmen açıklayabilir.

Tekrarlayan ateş, serozit ve deri döküntüsü atakları ile ortaya çıkan kalıtsal otoinflamatuvar bir hastalık olan Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), MEFV (Mediterranean Fever) genindeki mutasyonlara bağlanmaktadır. MEFV tarafından kodlanan protein pirin alanının, kaspaz-1 ve substratı pro-IL-1 β dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar bileşenlerin aktivitesini etkileşime soktuğu ve modüle ettiği bildirilmiştir (2). Pirin ayrıca, pro-kaspaz 1 (4) gibi inflamatuvar temel bileşenlerinin seçici otofajik bozunmasına katkıda bulunan bir otofaji reseptörü olarak rol oynarken, düzensiz otofaji İBH patogenezi ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (5,6).

Hem ÜK hem de FMF'in ortak klinik ve patogenetik özellikleri, MEFV'nin ürünleri olan pirinin aynı sinyal yolunda bir arada bulunması göz önüne alındığında, ÜK ve CH' nın duyarlılığının bir kısmının MEFV'deki mutasyonlara atfedilebileceği hipotezi öne sürülmüştür (7,8).

FMF ve İBH beraber seyri özellikle son yıllarda üzerinde durulan güncel konulardan birisidir. İBH' nın, FMF hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü, İBH'ya yatkınlık yapan gen (NOD2/CARD15) ve MEFV geni arasında fonksiyonel benzerlikler olduğu bildirilmiştir. Her iki gende aynı ölüm alanı içeren protein ailesinden (Death domain containing protein family) gelir (3).

İBH tanısı aldıktan sonra hastalığın beklenildiği gibi seyir göstermemesi, tedaviyle klinik de düzelme gözlenmemesi, ateş, eklem ağrısı, karın ağrısının da belirtilere eşlik etmesi durumlarında ilk başta FMF başta olmak üzere diğer inflamatuvar hastalıkların İBH ile beraber gözlenebileceği akla getirilmelidir (9). Bu çalışmanın amacı İBH tanısı olan erişkin hastalarda MEFV gen mutasyonları sıklığı ve İBH'nın klinik seyrine etkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İBH, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde çeşitli antijenlere veya çevresel etkenlere karşı aşırı immün yanıtla karakterize olan, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli bir grup inflamatuvar hastalıktır. İBH, ÜK ve CH olmak üzere 2 ana tip altında incelenir (10). Bu hastalıklar remisyon (belirtisiz) ve aktivasyon (semptomların şiddetlenmesi) dönemleriyle seyrederler ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilirler. Bu hastalıkların kesin tanısı için klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerin bir arada bulunması gereklidir, herhangi bir belirti tek başına kesin bir teşhis sağlamaz. Histopatolojik tanı doğrulaması sonrası hastalar takip ve tedavi altına alınır.

ÜK, kolon mukozasına sınırlı ve kolonik mukozanın tüm segmentlerini tutan, yaygın yüzeysel hasarla karakterize bir hastalıktır. CH ise gastrointestinal sistemi (GIS) ağız mukozasından başlayıp rektuma kadar atlayıcı bir tarzda etkileyen ve mukozaları transmural düzeyde etkileyen bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Transmural etki, bağırsak duvarının tüm katmanlarını içeren bir inflamasyon sürecini ifade eder. Her iki hastalık, yineleyen akut atak dönemleri ve dönemsel remisyonlar gösterir. Bu dönemlerde hastalarda semptomların şiddeti değişebilir ve remisyon dönemlerinde semptomlar hafifleyebilir veya tamamen ortadan kaybolabilir. İBH, sadece bağırsak sistemini etkileyen bir hastalık değildir, bazen sistemik etkiler de gösterebilirler (11).

Teşhis, bağırsak duvarında deformasyonlar ve akut inflamatuvar hücre varlığına dayanmaktadır. Ayrıca, normal bağırsaklarda herhangi bir tanısal anormallik bulunmamasına rağmen kronik inflamasyon mevcut olabilir. İBH ile normal bağırsaklardaki inflamatuvar yanıt arasındaki fark, İBH’da inflamasyonun sürekli devam etmesidir. Sağlıklı bağırsaklarda, bir patojenle karşılaşılması durumunda inflamasyon oluşabilir ve patojen bağırsaktan uzaklaştırıldığında inflamatuvar yanıt sonlanır. Ancak İBH tanılı bireylerde, inflamasyon durumu süreklilik gösterir. Mukozal immün yanıt daima devam eder ve bağırsakta kronik inflamasyon hiç sonlanmaz. ÜK ve CH ise genellikle klinik, anatomik ve histolojik bulgular açısından

birbirinden belirgin şekilde farklılık gösterir. Tanı koyarken kolonoskopik görüntülemeler ve patoloji sonucu yardımcı olur. Ancak, bu iki hastalığı kesin olarak ayırt etmek için bir altın standart yöntem henüz mevcut değildir (12). Bazen İBH kökenli olduğu düşünülen komplikasyonlar da ayırıcı tanıda zorlayıcı olabilir. Bu tür hastalığın kesin kaynağını belirlemek zor olduğunda IC tanısı konulabilir.

CH, farklı bölgelerde görünen birçok farklı tutulum şekli gösterebilir (13). Farklı tutulum bölgeleri, tanı koymayı ve tedaviyi daha karmaşık hale getirebilir. Tüm kolonu etkileyen hastaların küçük bir bölümünde, terminal ileum inflamasyonu olarak adlandırılan “backwash ileitis” görülebilir (14). Bu, ÜK’in genellikle belirli bir kolon bölgesine sınırlı olduğunu, bazı durumlarda daha yaygın tutulum gösterebileceğini gösterir.

2.1.1. Epidemiyoloji

İBH prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik gösterebilir. Küresel olarak ise bu hastalıkların arttığı bilinmektedir. Değişen yaşam tarzı ve tanı koyabilmek için zaman içinde tıbbi kaynaklara ulaşılabilirliğinin artışı prevalansın artışında etkili olabilir. 1990 yılında dünya genelinde İBH tanılı hasta sayısı 3,7 milyonken, 2017’de bu sayı 6,8 milyona yükselmiştir (15). Artışın nedenleri tam olarak anlaşılamamış olsa da, çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Türkiye’de İBH Derneği veri tabanına göre CH prevalansı 0.047, ÜK prevalansı ise 0.079 olarak kaydedilmiştir (16).

İBH’nın artan prevalansının, sanayileşme ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup, İBH en sık Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’da görülmektedir (17,18). İncelenen verilere göre, CH insidansı zaman içinde hafif bir artış göstermesine rağmen, ÜK prevalansı CH’den biraz daha yüksek seyretmektedir. ÜK’in kuzey Amerika’daki insidansı 100.000 kişide 2,2-14,3 olarak hesaplanmış iken, prevalansı 100.000 kişide 37-246 saptanmıştır. CH’nın kuzey Amerika’daki insidansı 100.000 kişide 3,1-14,6, prevalansı ise 100.000 kişide 26-199 olarak hesaplanmıştır. Bu istatistikler, bu bölgelerde İBH’nın yaygın bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir ve İBH ile ilgili faktörlerin daha fazla araştırılmasının önemli olduğunu vurgular. Asya’da İBH

insidansının arttığını gösteren son çalışmalar, dikkate değer bir gelişmeyi işaret etmektedir. İBH tanılı hasta 30 yıl önce Asya kıtasında hemen hemen yokken, artık görülmeye başlanması; değişen hayat tarzı, beslenme düzeni, sanayileşme, fazla miktarda antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19). Güney Asya'dan Birleşik Krallığa göç edenler üzerinde yapılan çalışmalarda, İBH prevalansının ikinci kuşakta muhtemelen çevresel faktörlerin etkisiyle arttığı bildirilmiştir. İBH, her yaşta görülebilir, ancak en sık olarak ergenlik sonrası ve erişkin yaşlarda tanı alır (20). İBH tanısı alanlar en sık 3. dekatta ortaya çıkar. Tanı alma yaşı 7.-8. Dekatta ikinci bir pik gösterse de bu ikinci pikte yeni tanı ilk pik kadar sık görülmez. Hastalığın görülme sıklığı daha düşüktür (21).

İBH tanısı ilk pikini yaptığı erken yaşta görüldüğünde genetik faktörlerin, ikinci pikini yaptığı geç yaşlarda görüldüğünde ise çevresel faktörlerin daha belirgin rol oynadığı düşünülmektedir (22).

İBH her iki cinsiyette de yaklaşık eşit oranlarda görülmesi beklenir. Şehirde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlara göre İBH tanısı daha fazla görülür (23). Bu duruma yaşam tarzı, stres, hastaneye erişimde kolaylık sebep olarak düşünülür. Türkiye'nin Trakya bölgesinde ÜK'in kırsal kesimdeki prevalansı 2.18/100.000 iken, şehir kesiminde ise 5.87/100.000 olarak belirlenmiştir (24).

Sosyoekonomik durumu iyi olan, sedanter yaşam tarzına sahip ve kapalı ortamlarda çalışan bireylerde İBH'nın, açık havada bedensel güç gerektiren işlerde çalışanlara göre daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Epidemiyolojik verilere göre, İBH'nın etyopatogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı söylenebilir (23).

2.1.2. Etiyoloji

İBH etiolojisinde 4 temel sebep yer almaktadır. Bu sebepler; bozulmuş immün yanıt mekanizmaları, genetik predispozisyon, enfeksiyöz faktörler, çevresel faktörlerdir (25, 26, 27).

İBH'da immün yanıtı sebep olan mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Birçok mekanizma öne sürülmüş fakat hiçbirisi esas sorumlu mekanizmadan sorumlu

tutulamamıştır. Tetikleyici faktör ne olursa olsun, bağışıklık sisteminin uygunsuz aktivasyonu, bağırsak yolunda sürekli akut ve kronik inflamasyona yol açmaktadır.

2.1.2.1. Çevresel Faktörler

İBH'nın genetik olarak duyarlı bireylerde, çeşitli antijenlere veya çevresel faktörlere maruz kalmanın hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceği ve alevlenme ile remisyon dönemlerinin de bu faktörlerle ilişkili olabileceği desteklenmektedir (25). Genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin İBH üzerindeki etkilerini göstermek amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaktadır ve devam etmektedir.

Bu faktörler arasında diyet alışkanlıkları, meslek, sigara kullanımı, çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, prenatal etkiler, oral kontraseptifler (OKS), yetersiz anne sütü alımı, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, hijyen koşulları, enfeksiyonlar ve psikolojik faktörler İBH'nın ortaya çıkmasına veya var olan hastalığın şiddetlenmesine katkıda bulunabilir (14).

ÜK için sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük risk olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kullanılan sigara miktarının artması da aynı oranda ÜK riskini aynı oranda azaltmaktadır. Nikotinin Th2 fonksiyonlarını inhibe ettiği kabul edilmektedir. Sigara içiminin hücrel ve humoral immün sistem üzerinde etkili olduğu ve kolondaki mukus salgısını artırdığı gösterilmiştir. Sigara içimi CH'de ise ÜK'deki koruyucu etkinin aksine risk faktörü olarak kabul edilir (28). Sigara ÜK için koruyucu faktör kabul edilirken, CH için risk faktörü kabul edilir.

İBH ile ilişkisi net olarak kanıtlanamasa da rafine şeker ve yağda kızartılmış yiyecekleri sık tüketen bireylerin İBH gelişme riskinin arttığına ve İBH tanısı olanlarda atak sayısında artışa neden olduğuna dair yayınlar mevcuttur (29,30). Omega 3 yağ asitleri ve sebze ağırlıklı beslenenlerde CH gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir (31,32).

Apendektomi, sigara içenler için ÜK için koruyucu faktör kabul edilirken, CH durumunda ise apendektominin riski arttırabileceği öne sürülmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve probiyotikler, İBH tanılı bazı hastalarda yararlı olabilir (33).

Nonstreoid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı İBH atak sıklığını artırabilir. OKS kullanımının İBH riskini artırıcı etkisi olduğunu savunan çalışmalar olsa da kesinliği henüz kanıtlanmamıştır (34).

Stresin İBH'yı tetikleyebileceği düşünülse de, klinik hastalık aktivitesini şiddetlendirebileceği ve hastalık oluşumuyla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, kısa dönem stresle doğrudan ilişkilendirilememiştir (35).

2.1.2.2. Genetik Faktörler

İBH tanılı hastalarda hastalığın ortaya çıkması için genetik faktörlerin önemli olduğu kabul görmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, İBH olan bireylerin birinci derece akrabalarında ÜK sıklığının %5,7 ile %15,5, CH sıklığının %10,9 ve İBH sıklığının ise %5 ile %20 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (36).

Ailede İBH tanılı bireylerin bulunması, İBH gelişme riskinin birinci derece yakınlarında 4 ile 20 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (37). CH için kromozom 16'da, ÜK ve CH için ise kromozom 3, 6, 7 ve 12'de hastalığa yatkınlık lokuslarının bulunduğu belirtilmiş, ayrıca insan lökosit antijeni (HLA) ve sitokin genlerindeki (TNFalfa, IL-1ra) polimorfizmin önemi vurgulanmıştır (38). İBH insidansı, tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda CH'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Monozigot ikizlerde ise İBH insidansının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (39, 40).

HLA-DRB1/dQw5'in CH için yatkınlık oluşturduğu bilinirken, HLA-DR2'nin ÜK için önemli bir yatkınlık faktörü olduğu kabul edilmektedir. İBH'nın sorumlu olduğu bir gen olan IBD1 lokusu, 16. kromozomun perisentromik bölgesinde tanımlanmıştır. Bu gen, makrofajlarda bulunan ve NOD2/CARD15 olarak adlandırılan sitoplazmik bir protein kodlar. NOD2/CARD15 proteinin makrofajlar üzerinde bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir reseptör gibi davrandığı ve hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir. NOD2'deki mutasyonlar, CH vakalarının % 15-30'u arasında görülmektedir (41,42). Varyant NOD2 homozigot kişilerde CH'ye yakalanma riskinin 20 kat arttığı bilinmektedir (43). Ancak NOD2/CARD15 varyantının farklı toplumlarda her zaman hastalığa sebep olmadığını gösteren çalışmalar da

bulunmaktadır (44). Kromozom 16'daki hassasiyet genleri ayrıca hücre adezyonu ve interlökin-4 (IL-4) reseptörleri ile ilgili genleri içermektedir (45).

İBH genetik çalışmaları, CH ve ÜK için ortak bir yolak olarak TH17/IL23 yolakları belirlemiştir. Ayrıca, İBH tanılı hastalarda TLR-4 geninin polimorfizminin, doğuştan gelen immünite defektine ve mikrobik ajanların tanınmasını bozabileceğini ve buna karşı oluşturulacak cevabın etkilenebileceğini göstermiştir. XBP-1 genomunda varyasyonların çeşitli hücrel stres sinyallerine cevapta bozulmaya neden olabileceği belirtilmiştir (46,47).

2.1.2.3. Enfeksiyöz Faktörler

Hastalığın etyolojik nedeni olarak kabul edilebilecek özellikli bir enfeksiyon ajanı tanımlanamamasına rağmen; etyolojide rol oynayabileceği düşünülen bazı mikroorganizmalar tespit edilmiştir. Genel olarak, Mycobacterium paratuberculosis (48), Escherichia coli (E. coli) (49), Pseudomonas türleri (50), Listeria monocytogenes, Mycoplasma türleri, Coxiella türleri, Streptococcus türleri, Chlamydia türleri (51,52), Helicobacter pylori, Yersinia pseudotuberculosis, Saccharomyces cerevisiae (53,54) gibi enfeksiyöz ajanlar İBH gelişiminden sorumlu tutulan bazı mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar direkt ya da indirekt etki gösterebilirler. İndirekt etki; mikroorganizmaların salgıladıkları enzimler, toksinler ya da kendilerine karşı üretilen sitokinler nedeniyle olmaktadır (55, 56, 57).

2.1.2.4. İmmünolojik Faktörler

İBH'de, humoral ve hücrel immün sistem aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İBH'li bireylerde, luminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak yatkın kişilerde mukozal bariyeri aşarak inflamasyonu başlatabilirler. Altta yatan neden farklı olsa da, kolonik hasara karşı verilen organ yanıtı hep aynı şekildedir (58).

İBH'nın temel patofizyolojik mekanizması, Th1 ve Th2 hücre lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluğa veya proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge kaybına dayanır. (proinflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-2,

IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, INF-gamma, TxA2, LTB4. Antiinflamatuvar sitokinler; IL-1a, TNF bağlayıcı proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2). İBH'de bu denge genellikle proinflamatuvar Th1 sitokinlerin lehine bozulmuştur. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta aşırı olarak artar ve bu yanıtın devamlılığını sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Öte yandan, CH durumunda Th1 lenfositler aktive olur ve IL-2 ile INF-gamma üretimi artar. ÜK varlığında ise Th2 lenfositlerin aktive olduğu ve IL-4 ile IL-10 üretiminin arttığı bilinmektedir (59).

İBH'da bağırsak epiteli, antijen sunan hücre olarak işlev görür ve bu süreçte MHC aracılığıyla antijenleri T hücrelerine sunar. Ancak, sağlıklı bireylerde görülen T hücre toleransı yerine, İBH'da T hücrelerinin aktivasyonu gözlenir. Aktive olmuş fagositler, kompleman hücreleri ve lenfositler, hücre nekrozu ve matriks proteini hasarına yol açarak ödeme neden olabilir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisi gibi değişikliklere neden olabilir. Lökotrien B4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarımı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, proteinler, karbonhidratlar, hyalüronik asit, müsin ve lipid peroksidasyonu ürünleri oluşturabilir. Makrofaj ve nötrofiller tarafından üretilen nitrik oksid (NO) de doku hasarına katkıda bulunabilir. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO üretimini indükleyebilir; NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurabilir ve DNA sentezini inhibe edebilir. Bu süreçlerin sonucunda, sitokinler ve büyüme faktörleri mezenkim hücre proliferasyonunu artırabilir ve kollajen sentezini uyarabilir, bu da fibrozis gelişimine yol açabilir (60,61).

İBH'da enterik inflamasyon ve toksinlerin etkisiyle nonspesifik bağırsak inflamasyonu meydana gelir. Bu süreçte, mukozal geçirgenlik artar ve toksik bakteriyel ürünler gibi zararlı maddeler emilebilir. Bu durum, lokal doku hasarı yanıtını tetikler. Genellikle, genetik yatkınlığı olmayan bireylerde, inflamatuvar yanıt bu hasarı önler ve mukozal defekt düzelir. Ancak, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bu baskılanma yeterli olmaz ve inflamatuvar cevap artar. Bu durumda immün sistem aktifleşir ve mukozadaki inflamatuvar süreç kronikleşir, sonuç olarak, kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişebilir (62). İBH'nın etkilediği terminal ileum ve kolon bölgelerinde bağırsak lümenindeki bakterilerin rolü önemlidir. İBH aktif olduğu dönemde, nötrofil ve monosit gibi immün hücrelerin sayıları kanda ve

inflamasyonlu dokularda artar. Fagositik PMNL hücrelerinden güçlü proinflamatuvar mediyatörler salgılanır (63). İBH’da görülen hasarların en etkili mekanizmalarından biri, bağırsak epitel geçirgenliğinin artmasıdır. Normal koşullarda bu bariyeri geçemeyen antijenler ve proinflamatuvar hücreler artan geçirgenlik nedeniyle bağırsak epitelini aşabilirler. Bu durum, hastalığın belirtilerini ve hastalık sürecinin devamlılığını destekler.

2.1.3. Patoloji

Her iki hastalıkta da ortak görülen; akut ve kronik inflamasyonlarla bağırsak duvarı infiltrasyonudur. ÜK ve CH arasında histopatolojik inceleme ile ayrım yapılabilir; ancak herhangi bir durumda görülen patolojik tablo ile her iki hastalık ayrımı yapılamayabilir veya infeksiyöz kolit, iskemik kolit gibi hastalıklardan ayrım yapılamayabilir. Çoğu belirtilerin benzer olması nedeniyle histopatolojik tanı dışında kesin ayrımını yapmak çok zordur. Hastalık aktivitesinin patolojik değerlendirmesi, klinik ve endoskopik değerlendirme arasında benzerlik göstermeyebilir (64).

2.1.3.1. Ülseratif Kolit

ÜK’de tutulum sadece kolonun mukoza ve submukoza tabakalarını etkiler. İnflamasyon sadece bu tabakalarda beklenir, kolonun diğer tabaklarına ilerlemez. Ancak şiddetli vakalarda, transmural tutulum görülmesi beklenebilir ve bu durum CH’deki tutulum ile karıştırılarak hastaya yanlış tanı konmasına sebep olabilir. ÜK’de tutulum devamlı ve simetrik şekilde görülür (64). ÜK’de tutulum genellikle rektumdan başlar ve kolonun diğer segmentlerine yayılabilir. Tutulum şekilleri şunlardır: Sadece rektum (proktit), proksimal sigmoid kolon (proktosigmoid), splenik fleksuraya kadar olan sol kolon tutulumu, transvers kolon (yaygın tutulum) veya çekuma kadar tüm kolon (pankolit). Hastaların yaklaşık yarısında proktit veya proktosigmoidit görülmesi beklenir, kalan % 20’de pankolit, % 30-40’da ise sol kolon tutulumu görülmektedir (62, 65, 66). Pankolitli hastaların %18’ inde terminal ileumda “backwash ileitis” olarak adlandırılan inflamasyon görülebilir (67). Uzun süreli hastalıkta, kolon mukozasında displastik değişiklikler gelişirse bu durum süreç

içinde kolon kanseri riskini artırabilir (68). Kolon kanserinden korunmak veya hastaların erken tanı almalarını sağlamak amacıyla hastalar belli aralıklarla kolonoskopik takip altında olmalıdır.

Aktif ÜK varlığında mukoza ve submukozadaki nötrofiller ile kript lümenlerindeki nötrofil kümeleri (kript abseleri) belirginleşir. Kript abseleri, ÜK'e spesifik olması sebebiyle ÜK ve CH arasındaki ayırıcı özelliklerden biridir. ÜK'in aktif döneminde kolon mukozası hiperemik, konjesyonlu ve granüler bir görünüm sergiler. Vaskülarizasyon artmış ve dokunmaya hassas olabilir, bu nedenle kanamaya yatkındır. Goblet hücre kaybı gözlemlenir ve haustra adı verilen kolonun katlanmaları silinmiş durumdadır (68).

Hastalığın kronik döneminde, mukozada rejenerasyon ve proliferasyon sonucu lümen içinde oluşan polip benzeri yapılar bulunur. Bu yapılar psödopolip olarak adlandırılır. Psödopolip sayısı rektumdan proksimale doğru artar. Psödopolipler ÜK'in lokal komplikasyonlarından (68).

2.1.3.2. Crohn Hastalığı

CH; gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar herhangi bir kısmını tutabilen kronik granüloamatöz inflamatuvar bir hastalıktır. CH'de en sık tutulum terminal ileum ve sağ kolonda (ileokolit) görülür. Hastalığın %15-20'sinde sadece ince bağırsak, %20'sinde ise sadece kolon tutulumu gözlemlenebilir. İnflamasyon bağırsak duvarının tüm katlarını tutabilir ve çevredeki mezenteri ve lenf bezlerini de içerebilir. CH'nin bir özelliği de aralıklarla sağlam bağırsak segmentleri bırakarak segmenter tutulum göstermesidir. Bu segmenter lezyonlar zamanla bağırsakta kısalma ve darlık oluşumuna neden olabilir. CH'de beklenen en erken lezyonlar, ince bağırsakta peyer yamaları ve kolonda lenfoid kümeler üzerinde oluşan aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe bu ülserler genişleyerek yıldız şeklini alabilir. Geride kalan ülcersiz sağlam mukoza alanları 'kaldırım taşı' görüntüsü oluşturabilir. Fissürler, ülser tabanından başlayarak muskularis propria katmanından serozaya kadar yayılabilir. Bu ülserler bağırsak duvarını penetre ederse, abse ve fistül gelişimine sebep olabilir (62, 69, 70). ÜK ve CH'de tutulum bölgesi ve tutulum şekline göre ayırım yapılabilir.

2.1.4. Klinik

2.1.4.1. Ülseratif Kolit

ÜK; akut alevlenmelerle karakterize edilen kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Hastalık genellikle 20-40 yaş arasında tanı konur (71).

ÜK'de belirtiler; hastalığın tutulum bölgesi ve inflamasyonun şiddetine göre değişiklik gösterir. Zaman zaman remisyon dönemlerinde belirti göstermeden seyreder, kimi zamanda aktif döneminde şiddetli klinik belirtilerle seyreder. Bağırsak hareketleri artar, ancak rektumun inflamasyonu nedeniyle dışkı yoğunluğu azalabilir. Fekal inkontinans ve aniden tuvalete gitme ihtiyacı hastanın günlük yaşamını olumsuz etkileyebilir (72). Bu durum hastanın hayat kalitesini bozabilir.

Kolonun tümü veya büyük bir kısmı tutulan hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik bulgular daha sık görülür, genellikle alt kadranda karın ağrısı da olabilir. Bazı durumlarda rektumda da ağrı hissedilebilir. Sadece rektal tutulumu olan hastalarda ise rektal kanama, acil tuvalet ihtiyacı (tenesmus) ve nadiren karın ağrısı görülmesi beklenir. Özellikle yaşlı hastalarda bazı durumlarda diyare yerine konstipasyon görülebilir; bu durum rektal spazmın gaita geçişini engellemesinden kaynaklanabilir (73). Hastaların çoğu ishal şikâyeti nedeniyle başvururken sık görülmese de kabızlıkla da gelen hastalar da görülebilir.

ÜK'de en sık görülmesi beklenen klinik bulgu rektal kanamadır, gaita ve mukus birbiriyle karışık halde tarif edilir. ÜK'in aktif döneminde ve kolonun proksimaline kadar tutulan hastalık durumunda kanlı diyare ortaya çıkabilir. Ancak, proktit ve proktosigmoid tutulumlu ÜK hastalarının %30'unda konstipasyon varlığında rektal kanama başlıca belirti olabilir (74). Ülseratif proktit, ÜK'in en hafif formudur ve hastaların yaklaşık %25-30'unda gözlenir. İzole rektum tutulumlu hastalarda genellikle sistemik bulgular görülebilir, ancak cilt ve eklem bulguları bazen ortaya çıkabilir. Rektal tutulumlu hastalarda rektal kanama, mukus ve tenesmus sık görülen belirtilerdir. Genellikle tutulum rektumdan ileriye gitmez, ancak hastaların bir kısmında inflamasyon proksimal bölgelere de yayılabilir ve proksimale kadar tutulum gösteren hastaların %20'sinde hastalığın ilerleyen dönemlerinde kolektomi gerekebilir (75, 76).

Proktosigmoidit (Sol taraflı kolit) ÜK hastalarının %40'ında görülen bir alt tipidir. Bu gruptaki hastalarda tenesmus, rektal aciliyet hissi, rektal kanama, bağırsak hareketlerinde değişikliklere bağlı olarak konstipasyon veya diyare gibi durumlar sık görülür. Karın sol alt kısmında ağrı da sık yaşanan belirtilerdendir.

Kolonun tümünü etkileyen durumlarda ise pankolit denir. En kötü klinikle seyri beklenen tutulum tipidir. Bu durumda kolonun absorpsiyon kapasitesi azaldığı için hastalarda ishal, kanama, rektal aciliyet hissi ve tenesmus belirtileri ortaya çıkar. Ayrıca hastalarda karında ağrı hissi, kilo kaybı gibi belirtiler de sık görülebilir. Bağırsak dışı şikâyetler ve demir, folat, B12 gibi vitamin eksiklikleri de gözlenebilir (77).

Pankolit vakalarında görülen toksik megakolon, ÜK'in en ciddi formudur. Bu durumda hastalarda ateş, halsizlik, karın ağrısı, kramp ve karın bölgesinde hassasiyet gibi belirtiler ortaya çıkabilir. İnflamasyonun kolonun mukozasından kas tabakasına kadar ilerlemesi nedeniyle, kas tabakasındaki inflamasyon kolonun sirküler kaslarında felce neden olabilir ve bu durum kolon duvarındaki gerilimi artırabilir (78).

Tedavi ile hastalarda genellikle belirtiler kısa sürede düzelir, ancak tedavi kesildiğinde belirtilerin %90'ında tekrar görülmeye başlanabilir. ÜK hastaları belirtilerine göre farklı gruplara ayrılır: Hafif grup: Dışkılama ihtiyacı az ve günde 4'ten az defekasyon görülen, kramp tariflemeyen hastalar olarak tanımlanır. Gün içindeki ilk defekasyondan sonra genellikle başka şikâyetleri olmaz. Orta grup: Acil tuvalet ihtiyacı hissi ve günde 4-8 kez defekasyona çıkan hastalar olarak tanımlanır. Bu hastalar sabah uyandıklarında ve yemek sonrası dışkılama ihtiyacı hissederler. Gaitada kan ve yoğun mukus bulunabilir. Gece uykudan dışkılama ihtiyacı nedeniyle uyanma durumu yaşayabilirler, bu da hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ağır grup: Günde 8'den fazla defekasyon, gece uykudan dışkılama ihtiyacı nedeniyle uyanma, dışkıyı tutamama, tenesmus gibi belirtiler gösteren hastalar ağır grup olarak tanımlanır. Bu hastalarda ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik belirtiler de görülebilir.

Günde 8'den çok defekasyon, gece uykudan uyandıran dışkılama ihtiyacı, tenesmus ve dışkıyı tutamama, ateş, terleme, halsizlik ve kilo kaybı ağır grup olarak tanımlanır (77,79).

Günde 10 veya daha fazla defekasyon ihtiyacı hisseden hastalar fulminan kolit olarak tanımlanır. Daha nadir olarak görülse de yaşamı tehdit edebilir. Bu hastalarda gece tuvalet ihtiyacı, karın ağrısı ve tenesmus, karında şişkinlik ve gerginlik hissi, yüksek ateş ve hipotansiyon gibi belirtiler görülebilir. İlaç tedavisi ile hastaların %90'ı hastalığı kontrol altına alarak yaşamını sürdürebilir. %10'unda ilk senede hastalarda operasyon ihtiyacı olabilir. Mortalite oranı toplumdan farklı değildir (80).

Tablo 1: Ülseratif kolit truelove ve witts klinik aktivite kriterleri

Semptom	Hafif	Orta	Şiddetli
İshal sayısı/gün	<4	>4	>6
Dışkıda kan	Az	Orta	Çok
Ateş	<37.5	<=37.5	>37.8
Taşikardi	<90	<=90	>90
Hemoglobin (gr/dl)	>11.5	>=10.5	<10.5
Sedimentasyon (mm/saat) veya Crp (mg/l)	<20 Normal	<=30 <=30	>30 >30

2.1.4.1.1. Ülseratif Kolitte Kolonoskopi Bulgularına Göre Şiddet Sınıflandırması

A) Hafif: Kolonoskopi sırasında inflamasyon nedeniyle mukozada belirgin bir vasküler görünüm gözlenmez. Ancak hiperemi, ince granüler yapı, fragilite (dokunmaya hassas olma), peteşiyel kanamalar ve küçük ülserasyonlar mevcuttur.

B) Orta ve ağır şiddette: Kolonoskopi sırasında daha kaba granülasyon dokusu, artmış inflamasyon belirtileri, yaygın kanama alanları, geniş ve derin ülserasyonlar ve soyulmuş mukoza görülür. Hastalık kronikleştikçe psödopolip adı verilen mukozanın rejenerasyonu sonucu polip benzeri yapılar oluşabilir. Epitel hücrelerinde displazi görülebilir. İlerleyen dönemde maligniteye seyri açısından dikkatli olunmalıdır.

C) Remisyon: Kolonoskopi bulguları genellikle normal ve atrofik bir görünüme sahiptir. Bu dönemde inflamasyon belirtileri azalmış veya tamamen ortadan kalkmıştır. Mukoza nerdeyse tamamen düzgün ve sağlıklı bir görünüm sergiler. Bu durum, hastalık belirtilerinin kontrol altına alındığını ve geçici olarakta olsa bağırsak dokusunun iyileştiğini gösterir.

2.1.4.1.2. Ülseratif Kolit Şiddetini Belirlemek İçin Kullanılan Mayo Skorlama Sistemi

Mayo skoru hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın görülmesi için kullanılır.

Tablo 2: Ülseratif kolitte kolonoskopi bulgularına göre şiddet sınıflandırması

Mayo endoskopi skoru	Endoskopi bulguları
0 (normal)	Normal mukoza veya inaktif hastalık
1 (hafif aktiviteli hastalık)	Eritem, vasküler paternin azalması, hafif frajilite
2 (orta aktiviteli hastalık)	Belirgin eritem, kaybolmuş vasküler patern, frajilite, erozyonlar
3 (ciddi aktiviteli hastalık)	Spontan kanama, ülserler

Tablo 3: Mayo skorlama sistemi

<u>Gaita sıklığı</u>	0=normal sıklıkta defekasyon 1=normalden 1-2 fazla defekasyon 2=normalden 3-4 fazla defekasyon 3=normalden 5 veya >defekasyon
<u>Subskor:0-3</u>	
<u>Rektal kanama</u>	0=kan yok 1=yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan 2=gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi 3=sadece kan görülmesi
<u>Subskor:0-3</u>	
<u>Endoskopi bulguları</u>	0=normal veya inaktif hastalık 1=hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif fraajilite) 2=orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar) 3=ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)
<u>Klinisyenin global değerlendirmesi</u>	0=normal 1=hafif aktiviteli hastalık 2=orta aktiviteli hastalık 3=ağır aktiviteli hastalık
<u>Subskor:0-3</u>	

Tablo 4: Klinik aktivite indeksi – rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi

GRANÜLASYON	Yok	0
	Var	2
VASKÜLARİTE	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
FRAJİLİTE	Yok	0
	Dokunma İle	2
	Spontan	4
MUKOZAL HASAR (mukus, fibrin, eksüda, Erozyon, Ülser)	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

2.1.4.2. Crohn Hastalığı

CH; klinik olarak; inflammatuar, obstrüktif (stenoza) ve penetran (fistülizan) tip olmak üzere 3 tipte görülebilir (81). Başlangıçta olmasa da zamanla hastaların çoğunluğu, obstrüktif ve penetran tipe doğru ilerler (82). Hastalığın tanımlanmasında, prognozunu tahmin edebilmek ve tedaviyi düzenleyebilmek amacıyla günümüzde Montreal sınıflaması kullanılmaktadır (tablo 5).

2.1.4.2.1. Crohn Hastalığı Klinik Tipleri

İnflammatuar Crohn: İnflammatuar CH’de, bağırsak duvarının tüm katmanları inflamasyon ile etkilenebilir, ancak bu formda penetrasyon veya tıkanıklık belirtileri nadiren görülür. İshal, karın ağrısı ve ateş gibi belirtiler hastalığın ana belirtileridir.

Penetran-fistülizan Crohn: Penetran-fistülizan CH’de intraabdominal kitleler, abse ve fistüller sık görülen bulgulardır. İmmün sistemin aşırı aktivasyonu sonucunda doku yıkımı oluşur, bu da sinüs kanallarının ve sonuç olarak komşu dokulara penetrasyonun gelişmesine yol açar. Bu durumda, gastrointestinal sistem segmentleri arasında fistüller oluşabilir; bunlar enteroenterik, enterokolonik ve kolokolonik fistüller şeklinde olabilir. Ayrıca rektovajinal, enterovezikal ve kolovezikal fistüller de meydana gelebilir. Örneğin, ileumdan retroperitona açılan bir fistül psoas kasını etkileyebilir ve psoas absesi oluşturabilir. Bu durum karın ağrısı

ile birlikte kalça, uyluk ve dizlere doğru yayılabilen semptomlara neden olabilir. Enterokutanöz fistüller ise genellikle önceki ameliyat skarları bölgesinde gelişir (83). İnflamasyon, çevre dokulara ve organlara yayılarak orada kapalı bir abse oluşumuna yol açabilir. CH hastalarının yaklaşık olarak 1/4'ünde hayatlarının herhangi bir döneminde intraabdominal abse gelişebilir. Abse belirtileri arasında dalgalı ateş, karın ağrısı ve palpabl karın kitleleri bulunabilir. Perforasyon riski yüksektir ve oluşursa peritonit gibi ciddi durumlarla sonuçlanabilir, bu da hayati tehlike oluşturabilir (83).

Obstrüktif-Stenozan Crohn: Obstrüktif-Stenozan CH'de, hastalığın erken evrelerinde aktif inflamasyon nedeniyle oluşan ödem ve spazm, bağırsakta obstrüksiyona yol açabilir. Bu durum, radyolojik görüntülemeye ip benzeri bir belirti olarak gözlenebilir. Uzun süreli inflamasyon sonucunda bağırsağın herhangi bir segmentinde fibroze bağlı olarak obstrüksiyon gelişebilir. Bu tür hastalarda postprandiyal ağrı, şişkinlik ve kusma gibi belirtiler sıkça görülür. Fibrostenoza bağlı darlıklar zamanla tam obstrüksiyona kadar ilerleyebilir (83).

Tablo 5: Montreal sınıflaması

Tanı yaşı (A)	A1:<16 YAŞ	A2:17-40 YAŞ	A3:>40 YAŞ	
Tutulum yeri (L)	L1:terminal ileum	L2:kolon	L3:ileokolonik	L4:izole üst kıs
Davranış (B)	B1:non striktüran, non penetran	B2:striktüran	B3:penetran	

CH'de en sık görülen klinik belirtiler; karın ağrısı ve ishaldir. Belirtiler inflamasyonun şiddetine, tutulan organlara, hastalığın lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir. CH'nda karın ağrısı genellikle subrapubik bölge ve sağ alt kadranda olur. Karın ağrısının tipi hastalığın tutulum yerine göre değişiklik gösterebilir. Ara sıra karın ağrısına bulantı ve kusma da eşlik edebilir. Sebebiyse bağırsak striktürlerinin kısmi veya tam obstrüksiyonudur (84,85).

Sıklıkla CH'de belirtiler tanı almadan çok önce başlamıştır. Karın ağrısı, aralıklı ishal atakları, kilo kaybı, ateş ve taşikardi (86). Kolon tutulumunun baskın olduğu durumlarda rektal kanama, toksik megakolon ve perianal fistül gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Üst gastrointestinal sistem etkilendiğinde ise erken doyma hissi, bulantı, kusma, üst karın ağrısı ve disfaji görülebilir. Oral alım azalması ve

malabsorbsiyona bağı kilo kaybı yaşanabilir. Striktür, abse ve fistüller CH'nda gözlenmesi beklenen komplikasyonlardır (87).

Diyare hastaların %70'inde görülür. İleal tutulum hâkim ise gaita yoğunluğu yüksektir. Steatore görülebilir. Tenesmus görülmesi beklenmez. Rektal tutulum ön planda ise gaitanın kanlı, mukuslu ve daha az hacimli olması beklenir. Klinikte diyarenin hâkim olduğu diğer bir hastalık olan irritabl bağırsak sendromu (İBS) ile CH ayırıcı tanısında, geceleri uykudan uyandıran dışkılama ihtiyacının olması CH lehine şüpheyi güçlendirir (88).

CH'de çoğunlukla malnutrisyon ve kilo kaybı ortaya çıkar. İnflamatuar sitokinler ateş, kaşeksi, iştahsızlığa sebep olabilir. Sitokin salınımıyla subfebril düzeyde ateş olması beklenirken; daha yüksek düzeydeki ateş varlığında CH'nın enfektif komplikasyonu akla gelmelidir (89).

CH'nın ilerleyen dönemlerinde inflamasyon varlığı bağırsaklarda daralma ve striktür gelişmesine neden olabilir. Bunların sonucunda obstrüksiyon gelişebilir. Eğer hastalarda fistül oluşursa, sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, diyare, vajinadan gaita gelmesi gibi semptomlar görülebilir. Perianal abse, anal kanalda darlık, skin tag, fistül ağzı ve fissürler perianal bölge muayenesinde saptanabilir (90, 91).

2.1.4.2.2. Crohn Hastalığı Aktivitesi

CH tanılı hastalarda tedavi yeterliliğinin izlenmesi için çeşitli skorlama sistemleri kullanılır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar şunlardır: Harvey Bradshaw İndeksi ve Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (92,93). Bu skorlama sistemleri, hastanın semptomlarını değerlendirerek hastalığın aktivite düzeyini belirlemeye yardımcı olur. Ayrıca, hastalık aktivitesinin biyolojik göstergeleri olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları da kullanılabilir. Ancak bu göstergelerin sensitivite ve spesifiteleri bazen düşük olabilir (94).

Diğer bir yaklaşım ise endoskopik bulguların ve perianal hastalığın varlığına göre hastalığın aktivitesini değerlendirmektir (95,96).

Tablo 6: Crohn hastalığında Harvey Bradshaw indeksi

1.Genel iyilik hali (0:çok iyi, 1:orta, 2:zayıf, 3:çok zayıf, 4:çok kötü)
2. Karın ağrısı (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:ciddi)
3.Günlük sıvı dışkılama sayısı Her bir dışkılama 1 puan
4. Abdominal kitle (0:yok, 1:şüpheli, 2:kesin, 3:kesin ve hassas)
5. Komplikasyonlardan her biri için 1 puan (artralji, üveit, e.nodosum, aftöz ülser, P. Gangrenozum, anal fissür, yeni fistül, abse)

Tablo 7: Chron hastalık aktivite indeksi (CDAI)

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör ağırlık katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilecek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0:iyi, 4:çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0:yok, 2:şüpheli, 5:kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47, kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

2.1.5. Ekstraintestinal Bulgular

İBH, kolon tutulumu haricinde diğer organ sistemlerinde de tutulum gösterebilir. En sık rastlanan ekstraintestinal bulguları arasında kolitik artrit ve ankilozan spondilit (AS) bulunur. İBH tanılı hastalarda hastalık medikal veya cerrahi olarak kontrol altında tutulsa da AS'in klinik seyrine etki etmez.

Hastaların yaklaşık %20'sinde sinoviyal destrüksiyonsuz periferik artrit gözlenebilir. Bu tür periferik artritler genellikle diz, dirsek, el bileği gibi büyük eklemleri etkiler. Ancak kalıcı deformite gelişmez.

Hastalarda %4-10 arasında oftalmolojik tutulum gözlenir. En sık bulanık görme ve fotofobi şikâyetleri ile başvuru olur. En sık blefarit ve konjunktivit şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum gibi dermatolojik bulgular hastalık aktivitesiyle koreledir. %10 oranında gözlenirler.

Hepatobiliyer tutulumda primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer, perikolanjit, kolelithiasis, hepatik abse, portal ven trombozu, granülomatöz hepatit gibi tutulumlar görülebilmektedir. Hastalık seyri inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivitesinden bağımsızdır. İBH'nın en sık görülen hepatik komplikasyonu PSK'dir. PSK tanısı konan hastaların %75-80'inde İBH tanısı konmuştur (97, 98, 99).

İBH'da renal ve genitoüriner sistemde çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bunlar arasında hidronefroz, nefrotik sendrom, üreter obstrüksiyonu, enterovezikal ve enterovajinal fistüller, tubulointerstisyel nefrit, böbrek taşları, amiloidoz ve glomerulonefrit bulunmaktadır.

Ayrıca, İBH'da akut pankreatit, bronşiolit, akut laringotrakeit, pulmoner fibrozis, tromboflebit, tromboembolik olaylar, trombositopenik purpura, arteriyel oklüzyonlar, perikardit, büyüme geriliği, miyelopati, miyastenia gravis, serebrovasküler bozukluklar gibi çeşitli sağlık sorunları yer alır. İBH, sadece bağırsakları değil, vücudun farklı sistemlerini de etkileyebilen bir hastalıktır.

İBH'da osteopeni, osteoporoz, femur başı aseptik nekrozu gibi kemik anomalileri de görülebilir. Osteopeni İBH'na bağlı olarak gelişebileceği gibi kortikosteroid kullanımına sekonder olarak da gözlenebilir. Femur başı aseptik nekrozu da etiyolojisi belirlenemeyen kortikosteroid kullanımıyla ilişkilendirilmiş bir tablodur (100, 101). İBH için kolon ve terminal ileum haricinde diğer GIS organları, genitoüriner sistem, kemik, göz, cilt, eklem tutulumlarından da bahsedebiliriz.

2.1.6. Laboratuvar

İBH'da tanı sadece laboratuvar testleriyle konulamaz fakat tanıyı tamamlamak ve komplikasyonları değerlendirme açısından laboratuvar testleri faydalıdır. Başlangıçta bakılması gereken parametreler arasında; tam kan sayımı, CRP, ESR, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, D vitamin düzeyi, serum elektrolitleri, serum ferritin, vitamin B12 düzeyleri bakılmalıdır (102,103). CRP karaciğerden sentezlenen, akut inflamasyonu gösteren bir belirteçtir. İBH tanılı hastalarda tarama ve takipte önemlidir (104). ESR İBH tanılı hastaları İBS'li hastalardan ayırmada faydanı olabilir (105). CRP düzeyinin CH'de hastalık aktivitesiyle korele olduğu gözlenmiştir (106). Hafif inflamasyonlu seyreden CH'de %40'ından fazlasında ESR ve CRP'nin normal bulunması kullanımını kısıtlamaktadır (107).

Tanı sırasında hastadan enfeksiyöz etkenler dışlanmalıdır. Bu nedenle gaita incelenmesi bakılmalıdır. C.difficile, salmonella, shigella, campylobakter, yersinia, E. Coli 0157: H7 bakılmalıdır (108,109).

İBH ve İBS ayırımında fekal kalprotektin, laktoferrin gibi intestinal inflamasyon belirteçleri de fayda sağlar (108,110). Fekal kalprotektin düzeyi hastalığın endoskopik ve histolojik aktivasyonu ile korelasyon gösterir (111). Yapılan metaanalizlerde İBH için fekal kalprotektin %90 üzerinde sensitivite ve spesifite göstermiş, endoskopi yapılacak hastaların seçiminde faydalı olabileceği değerlendirilmiştir (110,112).

Yapılan serolojik çalışmalarda antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (pANCA) ve Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) gibi antikorlar pozitif bulunabilir, ancak tanı koyma aşamasında rutin olarak bakılmamaları önerilir (108,113).

2.1.7. Tanı Yöntemleri

2.1.7.1. Endoskopik Yöntemler

İBH şüphesi olan tüm bireylerde tanı için gerekli olan terminal ileumu da kapsayan kolonoskopik inceleme ve biyopsi önerilmektedir. İBH tanısını koymada altın standart tetkik ileokolonoskopidir.

Kolonoskopi sırasında terminal ileumun görülmesi tanı sırasında hastalığın yaygınlığı, şiddetinin gösterilmesi ÜK ve CH arasında ayırım yapılabilmesi için önemlidir. Diğer ayırıcı tanıları dışlamak ve kronik inflamasyonu görmek için biyopsi alınmalıdır. Hastalık şiddeti fazla bireylerde perforasyon riski yüksek olduğundan rektosigmoidoskopi ve biyopsi yeterlidir (108,109).

Endoskopik olarak, ÜK hastalarında inflamasyon sıklıkla distal rektumdan başlar, sürekli şekilde devam ederek proksimale yayılım gösterir. ÜK endoskopik bulguları; vaskülaritede azalma, mukozada kırılabilirlik ve kabalaşma, eksuda, ödem, erozyonlar, peteşiye ile şiddetli hastalıkta derin ülserler, spontan kanama alanlarının varlığıdır. Kanser öncüsü olmayan psödopolipler görülebilir. Tutulan alan ile tutulmayan alan arası keskin sınırlarla ayrılır. Hastada eğer üst gastrointestinal sisteme ait belirti yoksa rutin üst gıç endoskopik inceleme önerilmemektedir (109).

Biyopside; kript apsesi, kriptte şekil bozukluğu, dallanma, düzensizlik, kript atrofisi, epitelyal hücre bozuklukları, müsin azalması, paneth hücre metaplazisi ülseratif kolit lehine değerlendirilir. ÜK'te inflamasyon lamina propria hücresel artışı ve eozinofiliyi, bazal plazmositleri, bazal lenfoid agregatları içerir. Bu bulgular ÜK'e özgü olmasa da iki veya daha fazla histolojik özelliğin görülmesi ÜK'i yüksek olasılıkla düşündürür (114, 115).

İleokolonoskopide bütün kolon duvarını kapsayan transmural ülserler, lineer ülserler, kaldırım taşı manzarası, atlamalı lezyonlar, darlıklar CH lehine bulgulardır. İnflame dokuya bitişik normal vasküler alanlar, normal görünümlü rektal mukoza, kolon inflamasyonu olmadan terminal ileum inflamasyonu görülmesi yine CH lehinedir. Biyopside transmural inflamasyon, granülom yapısı, tutulumun atlamalı oluşu CH'nın özelliğidir (116).

2.1.7.2. Görüntüleme Çalışmaları

CH hastalarında inflamasyon atlamalı tutulum göstermesi sebebiyle hastaların bir kısmında inflame bağırsak ansları endoskopi cihazıyla görüntülenemez (108,117). Ayrıca, CH'nın stenozlar veya enterik fistüller gibi komplikasyonları en iyi ince bağırsak görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilir. Bu nedenle, CH şüphesi olan bireylerde öncelikli tercih edilmesi gereken tanısal işlemler arasında ince bağırsak görüntülemesi bulunur (108).

Baryumlu ince bağırsak incelemesi, hastalığın anatomik yerleşimini ve aktif inflamasyonun belirtilerini gösterebilir. Ayrıca, bu yöntem fistül, sinüs traktı ve striktür gibi transmural geç görülen komplikasyonları tanımlamak için faydalı olabilir (118). Ayrıca, erken komplikasyonlar arasında aftöz ülserlerin ve kalınlaşmış mukozal villüslerin sıkça görüldüğü bilinmektedir. Baryumlu incelemede sıklıkla ortaya çıkan klasik 'ip belirtisi', CH'ye özgü bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. Geç lezyonlarda ise kaldırım taşı benzeri görünümler saptanabilir (119).

Bilgisayarlı tomografi (BT), CH'nın komplikasyonlarını göstermede yüksek bir hassasiyetle (%90) tanımlanmıştır (120). Özellikle, lümen dışında ortaya çıkan bulguların tespitinde BT önemli bir rol oynar (121). Yapılan bir çalışmada BT ve manyetik rezonans enterografinin (MRE) ikisi de hastalık yerini, duvar kalınlığında artışı, büyümüş lenf nodlarını, etraf yağ dokuyu göstermekte benzer doğrulukta olduğu bulunmuştur. Bu nedenle hastalarda öncelikli olarak radyasyondan kaçınmak amacıyla benzer tanısal doğruluk gösteren BTE (Bilgisayarlı tomografi enterografi) yerine MRE tercih edilmesi önerilmektedir (122,123).

Endoskopik ultrasonografi ve MR görüntüleme perianal, pelvik bölge hastalıklarını doğrulamada benzer doğruluk oranına sahiptir. Klinikte tanı koymada yapılması önerilir (99).

ÜK'de kolonoskopik işlemde terminal ileumu normal görünen hastalarda rutin olarak BT ve MR görüntüleme yapılması önerilmemektedir (109).

2.1.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Komplikasyonları

İntestinal ve ekstraintestinal komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. İBH'nin yönetiminde komplikasyonların erken tanınması ve komplikasyonlara yönelik uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmada ve sağkalımı artırmada önemli yer tutar. Her hasta kendi içinde ele alınmalı ve hastaya yönelik bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Bu hastalarda uzun dönemde takip sağlanmalıdır.

2.1.8.1. İntestinal Komplikasyonlar

2.1.8.1.1. Ülseratif Kolit Komplikasyonları

Striktür: İBH'de striktür gelişimi, hastalığın kronik seyriyle ilişkilidir. Müsküler tabakanın kalınlaşması ve hipertrofisi sonucunda oluşabilir. Hastalığın remisyon süresi ne kadar uzunsa striktür gelişimi kadar geç ve az oranda görülür. ÜK 'de striktürler genellikle benign seyir gösterse de striktürlerin malignite riski de göz ardı edilmemelidir (124,125). Bu nedenle kolonoskopik biyopsi ile takip edilerek malignite riski açısından takip edilmelidir. Kolonoskopi sırasında birçok farklı yerden biyopsiler alınmalıdır. Bazı durumlarda, karsinoma mukoza biyopsilerinde saptanamayabilir. Bazı durumlarda, striktürün cerrahi rezeksiyonu düşünülebilir (126, 127).

Perforasyon: İBH tanısı konmuş hastalarda perforasyon acil cerrahi gerektiren ciddi bir durumdur. ÜK hastalarında yaklaşık %2 oranında serbest perforasyon gelişebilir ve bu durum genellikle toksik megakolon ile ilişkilendirilir (128). Toksik megakolon olmadan da seyrek de olsa perforasyon gelişme riski vardır (129). Eğer hastada perforasyon şüphesi varsa hasta düz karın grafisi çekilerek takip edilmeli, gerekirse belli aralıklarla tekrarlanmalıdır (130). Tanı doğrulandıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalı ve gerektiğinde tedaviye steroid eklenmesi akılda tutulmalıdır (131).

Toksik megakolon: Toksik megakolon, yaşamı tehdit eden bir İBH komplikasyonudur. Radyografik olarak 6 cm'den daha fazla dilatasyonun yanı sıra

sistemik toksisite bulgularının olduğu bir durumu ifade eder (132). Kolonda segmental veya total dilatasyon, ateş, lökositoz ve akut karın bulguları mevcutsa, toksik megakolon düşünülmelidir. Bu belirtiler hastalığın ilk bulgusu olabilir. (133). ÜK hastalarında toksik megakolon gelişme insidansı genellikle %10 civarındadır (134).

Hastalık genellikle pankolit adı verilen tüm kolonu içine alan bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. Şiddetli kanlı ishal en sık ortaya çıkan belirtidir (135). Muayenede taşikardi, ateş, postural hipotansiyon, karında distansiyon ve peritonit bulguları saptanabilir. Karın palpasyonla hassastır ve bağırsak sesleri azalmıştır. Yüksek doz steroidler veya analjezik kullanımı, toksik megakolon belirtilerini baskılayabilir (136). Tanıda sol kolon görüntülemesi yeterli veriyi sağlamaktadır.

Proksimale yönelik kolonoskopik inceleme, toksik megakolon ve perforasyon riskini arttırabileceğinden, kolonoskopik tanıya gerek görülmez (137).

Kolon Kanseri: Uzun süreli İBH vakalarında kolon kanseri riski artmıştır. Bu nedenle, düzenli aralıklarla kolonoskopik inceleme yapılmalı ve multipl biyopsiler alınmalıdır. Erken tanı ve tedavi, bu komplikasyonun önlenmesinde kritik öneme sahiptir (129).

2.1.8.1.2. Crohn Hastalığı Komplikasyonları

CH'nda, ÜK olan hastalara kıyasla komplikasyonlar daha sık görülür. Bu durum, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. CH tanısı konulmuş hastaların takibi sırasında, mukoza üzerinde fissürler, abse ve fistüller gibi sık görülen komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar, birçok hastada cerrahi müdahale gerektirebilir. Bu nedenle, CH tanılı hastaların düzenli olarak takip edilmesi ve değerlendirilmesi önemlidir. Bu sayede olası komplikasyonlar erken tespit edilebilir ve uygun tedavi planları belirlenebilir (138).

Abse ve Fistül: CH'de abse gelişimi hemen hemen her 5 hastanın 1'inde görülebilir (138). Klinik olarak ateş, lökositoz, karın ağrısı gibi belirtiler gözlemlenebilir. İnflamasyon, komşu organ duvarına ilerlediğinde veya dışarı çıktığında fistüller oluşabilir. CH'da çoğunlukla enterokütan veya enteroenterik fistüller (%20-40 oranında)

görlür. Fistül tedavisinde total parenteral beslenme ve immünomodülatör tedavilerden biri olan infliksimab gibi yöntemler etkili olabilir (138).

Perianal Hastalık: Perianal hastalık CH'nın tedavisi zor bir komplikasyonudur. Anal kanalda bulunan ülserler genellikle fistüllerle sonuçlanabilir. Fistül ağzı en sık perianal ciltte görölse de, vulva, skrotum veya kasık gibi bölgelerde de olabilir. Fistüllerin drene edilememesi durumunda perianal abse gelişebilir. Tedavi hedefi, lokal semptomların iyileştirilmesi ve en önemlisi sfinkterin korunmasıdır. Tedavi edilmemiş perianal hastalık durumunda sfinkter fonksiyonu bozulabilir ve fekal inkontinans gelişebilir (138).

Obstrüksiyon: Obstrüksiyon genellikle ince bağırsakta ortaya çıkar. İnce bağırsak obstrüksiyonu, inflamasyona bağı kalınlaşma, kas dokusunun artması, striktürler nedeniyle ortaya çıkar. Obstrüksiyon durumunda yemek sonrası kramp tarzında karın ağrısı ve kusma sık görülen belirtilerdir. Ağrı genellikle açlıkla azalır (139).

Perforasyon: Perforasyon İBH tanısı konmuş hastalar için önemli bir akut cerrahi acil durumdur. Genellikle ÜK hastalarında daha sık görölmesi beklenir.

Kolon Kanseri: CH'de kolon kanseri gelişme riski genel nüfusa göre artmıştır ve bu malignite riski nedeniyle yıllık kolonoskopi ile takip edilmelidir. CH'de Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma gibi diğerkanser türlerinin gelişme riski de artmıştır (140).

Malnütrisyon: Hastalığın en önemli komplikasyonu malnütrisyonudur. Bağırsaktan salgılanan TNF alfa, anoreksi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın etkilediğı bölgeye bağı olarak emilim bozuklukları gelişebilir; özellikle sık olarak etkilenen ileal bölgedeki enflamasyona bağı olarak safra asit malabsorbsiyonu ortaya çıkabilir. İnflamasyonun artmasıyla birlikte enerji harcanmasında artış meydana gelir ve bu anoreksi ile sonuçlanan malnütrisyonu neden olabilir (141). İnflamatuvar sitokinler, düşük kalori alımı, gaitadan kayıplar, steroidlerin kullanımı İBH tanılı hastalarda kaşeksiye gidecek derecede ciddi şekilde etkileyebilir (142).

2.1.8.2. Ekstraintestinal Komplikasyonlar

Ekstraintestinal komplikasyonlar hem ÜK hem CH'da görülebilir. Ancak özellikle pankolitte ve şiddetli seyirli olgularda daha sık gözlenirler (129).

2.1.9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

İBH'nda tedavideki asıl amaç; hastalık semptomlarını azaltmak veya ortadan kaldırmaktır. Bununla birlikte, mümkün olduğunca cerrahi tedaviden kaçınılması da hedeflenir (143).

Hastanın klinik semptomları ve yapılan tetkiklerle inflamasyonun şiddeti ve hastalığın tutulum alanları belirlenebilir. Tedavi tercihinde bu kriterler göz önünde tutulur. Hastanın hangi tedaviye nasıl yanıt verdiğini değerlendirmek de önemlidir (144).

2.1.9.1. Medikal Tedavi

İBH medikal tedavisinde; aminosalisilik asit, kortikosteroid, antibiyotikler, immunsupresif ajanlar ve destekleyici ilaçlar tercih edilir (145).

Tedavide amaç; remisyonu sağlamak ve remisyonu devam ettirmektir. Tedavi yaklaşımında, semptomları hafifletmek veya ortadan kaldırmak için yeterli zaman olduğu düşünülen durumlarda, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemeyen, ancak etkili olan en az toksik tedaviler tercih edilir. Bu yaklaşım, "step-up" tedavisi olarak adlandırılır ve daha güçlü ancak daha toksik olan tedavilere geçiş aşamalı olarak gerçekleştirilir. Ayrıca şiddetli hastalık aktivitesinde, hem indüksiyon hem de remisyon dönemlerinde, anti-TNF gibi etkili tedavilerle 'top-down' yaklaşım tercih edilir. Bu yaklaşım, hastalığın tedavisine daha güçlü ve etkili bir şekilde başlanmasını ve potansiyel olarak uzun vadeli komplikasyonların önlenmesini amaçlar. Daha agresif bir tedavi yaklaşımında, hastalığın erken dönemlerinde anti-TNF ile azatiyoprin kombinasyonu tercih edilmelidir, özellikle kötü prognoz belirtileri taşıyan veya hastalığın hızla ilerleyeceği öngörülen durumlarda veya şiddetli veya kompleks perianal fistül varlığında ilk tercih olarak kullanılmalıdır.

Günümüzde tercih edilen tedavi yaklaşımı, kötü prognoz belirtilerinin olmadığı durumlarda veya istenen yanıtın beklenen sürede elde edilemediği durumlarda, tedaviyi hızlandırılmış bir ‘step-up’ yaklaşımına geçmektir (146).

2.1.9.1.1. Amino salisilik asit (5-ASA)

Hafif ve orta dereceli İBH vakalarında, ilk tedavi seçeneği olarak en sık tercih edilen ilaçlar genellikle 5-ASA türevleridir (147,148). 5-ASA’nın minimum sistemik emilim ve maksimum topikal etkiyi hedefleyen çeşitli yeni preparatları mevcuttur. Rektal jeller, köpükler ve lavmanlar, özellikle aktif proktosigmoidit ve sol tarafı etkileyen kolitte maksimum topikal etki sağlamak için tercih edilir. Bu preparatlar, topikal mesalaminin etkili bir şekilde uygulanmasını sağlar ve semptomların kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Topikal tedavi tercihi hastanın rektal tedaviyi tolere edebilme oranı, uygulamanın konforsuzluğu, sızıntı gibi sebepler nedeniyle klinik düzelmede oral aminosalisilatlarla üstün olduğunu gösteren çalışmalara rağmen, tedavi planı genellikle hasta tercihi göz önünde bulundurularak seçilir. Hastaların genellikle rektal tedaviye oranla oral tedaviyi tercih ettikleri görülmüştür (149). 5-ASA’nın etkisi, kolonik mukozaya doğrudan uygulandığı için en etkili kullanım yolu rektal uygulamalardır. İlaçların etkinliği kullanım yollarına göre değişiklik gösterebilir.

Rektal uygulamalarda ilaç doğrudan rektum, sigmoid kolon ve sol kolona ulaşabilir. Rektal uygulamalar, kolonik mukozaya direkt olarak etki ederek lokal olarak etkin olabilirler

Oral yoldan alınan 5-ASA preparatları ise ilacın ince bağırsaktan emilmesi ve kalın bağırsağa yeterli konsantrasyonda ulaşması konusunda bazı zorluklar yaşayabilir. Bu nedenle, 5-ASA preparatları genellikle İBH’nın daha proksimal bölgelerinde etkili olmayabilir (150).

Yapılan çalışmalar, 5-ASA’ların, CH’nın remisyonunu indüklemeye ve nükslerini önlemeye plaseboya göre belirgin bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir. Sonuç olarak 5-ASA’ların CH tedavisindeki önemi azalmıştır (151). Günümüzde 5-ASA’lar hafiften orta şiddette kadar olan CH’nın tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (152,153).

Hafiften orta şiddete kadar olan ÜK tedavisinde, genellikle günlük 2,4 gram dozaj önerilir. Ancak, hastalar düşük doza yanıt vermezse, en fazla günlük 4,8 gram doza kadar artış yapılabilir (154,155).

2.1.9.1.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, tek başına veya uygun bir mesalamin formülasyonu ile kombine olarak kullanılabilirler. Eğer 5-ASA tedavisi ile 3-4 hafta içinde yeterli yanıt alınamazsa, genellikle tedaviye 40 mg/gün oral prednizon başlanır. Başlangıç dozu genellikle 40-60 mg/gün şeklindedir (156). Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon dozu genellikle kademeli olarak azaltılır (157).

İBH tanısı konmuş hastalarda steroid tedavisi 3 gruba ayrılır: steroide yanıtlı, steroid bağımlı ve steroid yanıtızsız. Steroide yanıtlı hastalarda, tedavi başladıktan sonra belirtiler genellikle 1-2 hafta içinde geriler. Sonrasında ilaç dozu azaltıldığında veya steroid tedavisi kesildiğinde, hasta iyilik haline devam eder. Steroid bağımlı grupta ise glukokortikoidlere yanıt verirler; ancak doz düşürüldüğünde belirtiler nüks eder (158). Steroide yanıtızsız grup, yüksek doz steroid tedavisi ile klinik düzelme sağlayamaz. Bu gruptaki hastaların yaklaşık %40'ı steroide yanıtlı, %30-40'ı steroid bağımlı iken, %15-20'si steroide yanıtızsız seyreder. Steroid bağımlı hastalarda belirtileri kontrol altına alabilmek için uzun süre steroid tedavisi devam edilir. Ancak steroid tedavisi remisyonu sürdürmede etkili değildir. Steroid tedavisi acil durumlarda intravenöz olarak da uygulanabilir. İntravenöz tedavi genellikle 8-10 gün arası uygulanır ve maksimum faydayı sağlar. Semptomlar gerilemeye başladıktan sonra 15-20 mg/gün doza düşene kadar her hafta 5-10 mg doz azaltılarak devam edilir. Bu doz haftalık 2,5-5 mg azaltılarak ilaç kesilene kadar devam eder. Kortikosteroidlerin yan etkisi de göz önünde bulundurularak belirtiler geriledikten sonra amaç en kısa sürede kortikosteroid tedavisini sonlandırmaktır (159). Steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda siklosporin veya anti-TNF ilaç tedavisine geçilmelidir (160).

Klinik remisyona sağlanan steroid tedavisi sonlanan hastalarda tedaviye 5-ASA ile devam edilmelidir. Rekrater CH varlığında alternatif olarak uzun süreli steroid tedavisi kullanılabilir. Steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tedaviye

immunomodulator ajan eklenmesi önerilir. Eğer immunomodulator ajanlardan da yeterli yanıt vermezse, tedaviye anti-TNF ve siklosporin gibi ilaçlar eklenmelidir. Bu tedavi seçeneklerine rağmen yeterli yanıt alınamazsa, cerrahi tedavi düşünülebilir (157).

CH’de, budesonidin kısa süreli kullanımının prednizon ile benzer etkilere sahip olduğu ve mesalamin tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (161). Budesonid, prednizon gibi kortikosteroidlerin bir türevidir ancak sistemik dolaşıma daha az geçiş yapar. Bu özelliği nedeniyle sistemik yan etkileri daha azdır. Özellikle CH’nın hafif veya orta şiddetteki akut alevlenmelerinde kullanılabilir. Günlük 9 mg dozunda 10-12 hafta süreyle kullanımı uygun olabilir (162).

Budesonidin mesalamin tedavisine göre daha etkili olduğu bulguları vardır. Mesalamin 5-ASA grubuna ait bir ilaçtır ve CH’nın tedavisinde hafif vakalarda kullanılır. Ancak, orta veya şiddetli alevlenmelerde etkisi sınırlı kalabilir (163).

Bazı hastalar steroid tedavisine yanıt vermez veya steroid bağımlılığı gelişebilir. Bu durumda hastalarda genellikle daha güçlü immünsupresif veya biyolojik ajanlarla tedavi denenir.

ÜK tanısı konmuş ve proktosigmoiditi olan hastalarda kortikosteroid enemalar fayda sağlayabilir. Bu enemalar, ilacın doğrudan kolonik mukozaya uygulanmasını sağlar ve sistemik yan etkileri azaltır. Ancak uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır çünkü sistemik yan etkiler ve adrenal baskılanma gibi riskler taşırlar (164).

Budesonid İBH tedavisinde kısa süreli kullanımda etkili bir seçenek olabilir, özellikle de hafif veya orta şiddetteki akut alevlenmelerde. Ancak, remisyon sürdürmede hala tercih edilmez ve daha ciddi vakalarda diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

2.1.9.1.3. İmmünsupresif Ajanlar

İmmünsupresif ilaçlar, 5-ASA ve kortikosteroid tedavisiyle kontrol altına alınamayan İBH tanılı hastalarda tercih edilecek alternatif tedavi seçeneğidir. İmmünsupresif ajanlar, uzun süreli kortikosteroid tedavisine kıyasla genellikle daha güvenilir ve daha iyi tolere edilir. Ancak, bu ajanlar cerrahi aday olan veya takip sürecinde düzenli kontrole gelmeyen hastalar için uygun değildir (165).

Azatiyoprin ve 6- merkaptopürin

6-merkaptopürin ve ön ilacı azatiyoprin İBH tanılı hastalarda steroidsiz remisyon sürdürülmesi için immunomodülatör tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir (166).

Azatiyoprin ve 6-MP, CH ve ÜK tedavisinde eşit derecede etkili olduğu düşünülen immünsüpresif ajanlardır. Her 2 hastalıkta da remisyon sağlamak için etkili bir şekilde kullanılabilirler. Vücutta immün yanıtı baskılayarak çalışırlar. Bu ilaçlar, DNA sentezini inhibe ederek ve lenfositlerin proliferasyonunu engelleyerek immün sistemi modüle ederler.

Azatiyoprin ve 6-MP'nin başlangıç dozu genellikle 50 mg/gün olarak belirlenir. Tedavinin etkinliği veya tolerabilitesine göre dozlar artırılabilir veya azaltılabilir. Tedavinin başlangıç aşamasında aktif dönemde olan hastalar için 2 haftada bir, idame tedavisi alan hastalar için ise 3 ayda bir tam kan sayımı yapılması önerilir (167). Bu takipler lökopeni gibi ilgili yan etkilerin erken tespitini gözden kaçırmamak için önemlidir.

Tedavinin başarısı, hastanın semptomlarının azaltılması ve inflamasyon belirteçlerinin düşmesi ile değerlendirilir. Uzun dönemde remisyonu sürdürmek için düzenli takip ve uygun doz ayarlamaları önemlidir.

Sonuç olarak, azatiyoprin ve 6-MP, İBH tedavisinde steroidlere alternatif olarak kullanılan ve remisyonun sürdürülmesinde etkili olan immünsüpresif ajanlardır. Tedavi kararında her hasta bireyselleştirilerek ele alınmalıdır.

Metotreksat

Metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir ve bu nedenle hücrelerin DNA sentezini engeller. Ayrıca adenoazin miktarını artırarak interlökin-1'in inhibisyonunu sağlar ve T hücre fonksiyonunu baskılayabilir.

MTX, refrakter veya steroid bağımlı CH'nin tedavisinde hem indüksiyon hem de idame tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (168). Parenteral formu tercih edilen bir yöntemdir.

ÜK’de MTX kullanımının yararları konusunda daha sınırlı veri bulunmaktadır. Ancak bazı durumlarda yine de kullanılabilir. Genellikle kullanılan dozlar haftada bir 15-25 mg arasındadır (168).

MTX’in en sık görülen yan etkileri arasında bulantı bulunur. Bulantı şikayeti olan hastalara folat başlanarak bu yan etki engellenir. Daha ciddi yan etkiler arasında Lökopeni, hepatotoksisite, hipersensitivite pnömonisi yer alır. Ancak sık görülmesi beklenmez. Bunlar nadir görülen yan etkilerdir, ancak tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır.

MTX teratojeniktir, bu nedenle gebelerde veya gebelik planlayan kadınlarda kesinlikle kullanılmamalıdır (168). Tedavi sırasında gebelik riski olan kadınlara doğum kontrolü önerilir.

MTX kullanımında hastanın düzenli kan testleriyle takibi önemlidir. Sonuç olarak İBH tedavisinde etkili bir seçenek olsa da yan etkiler göz önünde bulundurularak bu süreç yönetilmeli, tedavisi dikkatle planlanmalıdır.

Siklosporin – Kalsinörin inhibitörü

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörü olarak bilinir ve İBH tedavisinde kullanımıyla ilgili bilgiler sınırlıdır. Refrakter ÜK durumlarında remisyon sağlama konusunda etkili olabileceği gözlemlenmiştir. Ancak CH için kullanımının etkinliği henüz netleştirilememiştir (169). Oral siklosporin, steroid tedavisine yanıt vermeyen akut durumlarda ve azotiyoprin devam tedavilerine geçişte bir köprü olarak kullanılabilir.

Siklosporin, İBH tedavisinde özellikle remisyonu sağlamada ve kolektomi süresini geciktirmek amacıyla kullanılan bir ilaçtır (170). Bunun haricinde akut şiddetli atakların tedavisinde de kullanılır. Ancak uzun dönemde cerrahiye gidişatı azaltma konusunda etkinliği kısıtlıdır ve bazı hastalarda uzun vadede etkinlik sağlayamaz (171). Siklosporin terapötik (tedavi edici) ve toksik (zarar verici) düzeyleri birbirine çok yakındır. bu nedenle, hastaların kan düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir. Doz ayarlaması bu kontroller sonucunda yapılır (170).

Siklosporinin yan etkileri arasında nefrotoksisite, hipertansiyon, baş ağrısı, titreme gibi belirtiler yer alabilir.

Takrolimus

İBH tedavisinde kullanılan bir başka immünmodülatör ilaçtır. Siklosporine benzer şekilde etkisini gösterir. Bazı durumlarda alternatif tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir.

Mikofenolat Mofetil (MMF)

Azatiyoprin veya 6-MP'ye tolerans gösteremeyen veya bu ilaçların yeterince faydalı olmadığı fistülizan CH tanılı hastalarda kullanılabilir (172).

2.1.9.1.4. Biyolojik Ajanlar (Monoklonal Antikorlar)

İBH tedavisindeki en önemli ilerlemelerden biri, biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle sağlanmıştır. Bu ilaçlar, inflamatuvar immün faktör TNF-alfa'yı hedefler ve bağırsakta meydana gelen iltihabı azaltır (164).

İnfliximab

İnfliximab (IFX), İBH tedavisinde kullanılan bir kimerik monoklonal antikordur. IFX, TNF-alfa adı verilen sitokine karşı etkilidir (173). Bağırsaklarda TNF-alfa etkisini nötralize ederek, inflamasyonun azaltılmasına ve bu yolla İBH semptomlarını kontrol altında tutmaya yardımcı olur.

IFX, orta ve şiddetli CH'nın çoğunda akut alevlenmeleri azaltabilir. Özellikle CH'de ilişkili enterokutanöz fistüllerin kapanmasına yardımcı olabilir (174). IFX yapılan çalışmalarda tedavinin yaklaşık 3. ayında fistüllerin kapanması gözlenmiştir (175).

Konvansiyonel tedavilere direnç gösteren orta-şiddetli ÜK hastalarında da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi grubunda kolektomiye gidiş oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Cerrahiye gereksinimi azalttığı için hastalarda operasyona gidişatı engellemek amacıyla tercih edilebilir.

IFX genellikle başlangıçta 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg dozunda infüzyon şeklinde uygulanır. Ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda idame tedavisine geçilebilir. Bazı durumlarda hastanın yanıtı olumlu olsa da sonrasında tedaviye yanıtı kaybedebilirler. Bu hastalarda dozaj yükseltilmesine gidilebilir.

IFX genellikle güvenli ve tolere edilebilir bir ilaçtır, ancak bazı ciddi yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler arasında tüberküloz gibi, granülomatöz enfeksiyonlar gibi enfeksiyon riski, hepatit riski, hipersensitivite reaksiyonları ve hematolojik bozukluklar bulunabilir. IFX'a karşı gelişen antikorlar ilacın etkinliğini azaltabilir, bu nedenle antikor gelişimini azaltmak için klinik stratejiler geliştirilmelidir (176).

IFX, şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA sınıf 3 ve 4) kontrendikedir. NYHA sınıf 1 ve sınıf 2'deki hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. İmmünsüpresif ilaçlarla birlikte kullanımının bazı durumlarda Non-Hodgkin Lenfoma riskini artırabileceği konusunda endişeler bulunmaktadır (164,177). IFX, kullanımı öncesi ve kullanımı sırasında hastalar yan etkileri bakımından dikkatlice izlenmelidir. Potansiyel yan etkilerin yönetimi konusunda hassas olunmalıdır.

Adalimumab

Adalimumab (ADA), tam hümanize edilmiş, rekombinant teknoloji ile üretilmiş bir anti-TNF antikorudur. Diğer anti-TNF ilaçlarına göre daha düşük antikor oluşumu potansiyeline sahiptir. Güvenlik profili IFX ile benzerdir. Adalimumab tedavisi, IFX tolere edemeyen orta-şiddetli hastalarda ve IFX'a yanıtını kaybetmiş hastalarda, ayrıca fistüllü olan CH olanlarda remisyon sağlanması ve sürdürülmesinde etkili bulunmuştur (178). Tedavi protokolü genellikle ilk doz olarak 160 mg (1 veya 2 gün arayla), ardından 2 hafta sonra 80 mg (15. gün) şeklinde subkutan olarak uygulanır. Adalimumab kullanan hastaların yaklaşık 1/3'ünde remisyon elde edilmiştir ve IFX'a kıyasla antikor oluşumu daha düşük seviyededir (169). IFX'ın fistül iyileştirici etkisi, adalimumabdan daha güçlüdür.

Adalimumab'ın en sık görülen yan etkileri enjeksiyon bölgesindeki cilt reaksiyonlarıdır. Diğer yaygın yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve bulantı yer alır. Nadiren lenfoma ve sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabileceği rapor edilmiştir. Adalimumab kullanan bazı hastalarda nadiren sistemik lupusu taklit eden semptomlar görülebilir. Bu semptomlar arasında deri döküntüleri, artrit, göğüs ağrısı veya nefes darlığı bulunabilir. Ancak bu lupus benzeri semptomlar genellikle ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra düzelir (179).

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (CZP) bir insan anti-TNF antikoruğun pegile (polietilen gliat) edilmiş Fab parçasıdır. Diğer monoklonal antikorklarda bulunan Fc parçası olmadığından antikor bağımlı hücrese sitotoksisiteye neden olmaz. ÜK ve CH tedavisinde adalimumab ile benzerlik göstermekle birlikte, dünya genelinde kullanımı ve ruhsatlandırılması sınırlıdır. Orta-şiddetli aktiviteli CH ve fistül iyileşmesi üzerine etkinliği sınırlı bulunmuştur (180).

İlacın başlangıç dozu genellikle 400 mg yükleme dozu ile başlar, ardından idame tedavi için her 4 haftada bir 400 mg'lık doz subkutan olarak uygulanır (181).

Certolizumab pegol'un gebelerde plasentadan aktif olarak geçmediği bilinmektedir, ancak diğer anti-TNF ilaçlar olan adalimumab ve IFX gebeliğin 3. trimesterinde veriliş zamanlaması manipüle edilerek yenidoğana geçişini azaltmak mümkündür. Bu nedenle sadece bu farmakokinetik özelliğe dayanarak certolizumab pegol'e geçiş yapmak yerine, gebelik durumu dikkate alınarak doktorun önerilerine uygun bir karar verilmelidir (181).

Vedolizumab

Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikordur. Bu ilaç bağırsakta bulunan lenfositlerin hareketini durdurarak etkisini gösterir. Özellikle alpha-4-beta-7 integrinini seçici olarak hedef almasıyla bilinir.

Enfeksiyon veya malignite riski daha yüksek olan hastalarda (yaşlılar, malignite öyküsü olanlar veya yakın zamanda ciddi enfeksiyon geçirenler) tercih edilen ilaçlar bunlardır (182). Vedolizumab, orta-şiddetli aktif İBH tanısı konmuş hastalarda remisyon indüksiyonunda etkilidir (183).

Vedolizumab'un dozu genellikle 300 mg olarak başlar, ardından her 8 haftada bir intravenöz olarak uygulanmaya devam edilir (183).

Ustekinumab

Ustekinumab, tam insan IgG1 monoklonal antikordur ve CH tanılılarda interlökin IL-12 ve IL-23 aktivitesini bloke ederek etki gösterir.

İndüksiyon dozu hastanın kilosuna göre hesaplanarak intravenöz verilir (6mg/kg), idame dozuna indüksiyondan 8 hafta sonra başlanır ve her 8 haftada bir subkutan yolla 90 mg dozunda uygulanır (184).

2.1.9.1.5. Antibiyotik Tedavisi

İBH tedavisinde Metronidazol, siprofloksasin ve klaritromisin en sık kullanılan antibiyotiklerdir (184). Bu antibiyotikler, İBH tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla birlikte veya fistülizan tip CH, striktürü olan CH, abse tedavisi veya postoperatif CH nüksünü engellemek için profilaktik olarak kullanılabilir.

Antibiyotikler genellikle hafif-orta dereceli CH tanısı konmuş hastalarda remisyon sağlamak için kullanılır. Ayrıca fistüllerin, aşırı bakteri üremesinin, karın abselerinin, anüs ve genital bölge çevresindeki enfeksiyonların tedavisinde de önemlidir. Antibiyotik tedavisini kesmek nüksetmeye sebep olabilir. (164).

2.1.9.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi hasta medikal tedaviye dirençli olduğunda, kanser, displazi veya ekstraintestinal komplikasyon varlığında elektif olarak düşünülebilir. Onun haricinde perforasyon, aşırı kanama, toksik megakolon, fulminan kolit durumlarında acil cerrahi müdahale gereklidir. (72-84 saat içinde medikal tedaviye yanıt alınamaması halinde)

Total kolektomi ÜK'i tamamen sonlandırabilir. Öte yandan CH için cerrahi prosedürler, yan etkileri azaltabilir, semptomları hafifletebilir ve malignitenin ilerlemesini durdurmaya yardımcı olabilir. Ancak, bu hastalığın kesin bir tedavisi maalesef henüz bulunmamaktadır. Tıbbi tedaviye yanıtız durumlar için striktürler, perianal hastalık, fistüller, obstrüksiyonlar, abseler, displazi veya kanserler cerrahi müdahale gerektiren durumlar olarak kabul edilir (164).

2.2. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.2.1. Tanım

MEFV geni, ailesel Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean fever-FMF) ile ilişkilendirilir ve 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alır. Bu gen, 781 aminoasit uzunluğundaki bir protein olan pirini kodlar. Pirin proteini, FMF atakları sırasında inflamasyonun yerinde nörofillerin aktivitesinde rol oynar ve inflamasyonun inhibisyonunda önemli bir işlev görür (185, 186). Yine de FMF'in kesin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

2.2.2. Epidemiyoloji

FMF Türkiye'de FMF'in görülme sıklığı 1/1000 olduğu bilinmektedir. Taşıyıcılık oranı ise farklı araştırmalarda %15 ila 34 arasında değişmektedir. Bu demek oluyor ki, ülkemizde her 5 kişiden biri FMF taşıyıcısıdır. FMF sıklığı her ülkede farklı sıklıkta görülür. FMF klinik olarak kısa süreli ve tekrarlayan belirtilerle seyreder. Tipik belirtileri arasında karın ağrısı ve ateş yer alırken, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve deri döküntüleri de FMF hastalığıyla ilişkili olabilir. Hastalığın seyri, mutasyon tiplerine, etnik kökene, kolşisin kullanımına, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterebilir. FMF'in en ciddi komplikasyonlarından biri amiloidoz gelişmesidir (187,188). Amiloidoz, vücudun çeşitli organlarında amiloid adı verilen anormal proteinlerin birikmesine neden olan bir durumdur ve tedavi edilmezse organ fonksiyonlarını ciddi şekilde etkileyebilir. FMF yönetiminde, erken tanı ve uygun tedavi ile belirtilerin kontrol altında tutulması önemlidir.

2.2.3. Genetik

FMF geni, 10 ekzondan oluşan ve yaklaşık 14 Kb genomik DNA'yı kaplayan bir gen olarak bilinmektedir. FMF ile ilişkili mutasyonlar 1997 yılından itibaren literatürde yer almaya başlamış olup, şu ana kadar yaklaşık olarak FMF geniyle ilgili literatürde yaklaşık 40 farklı mutasyon belirlenmiştir. Bu mutasyonların çoğunluğu

missens mutasyonlardır, ancak nonsens ve delesyon mutasyonları da mevcuttur. FMF genindeki mutasyonların büyük bir kısmı özellikle ekson 10 içinde küçük bir alanda sınırlıdır (189, 190). En yaygın görülen mutasyonlar arasında M694V, E148Q, M694I, M680I, V726A bulunmaktadır. M694V mutasyonu, gruplara göre farklılık göstermekle birlikte çeşitli etnik gruplarda en sık görülen mutasyondur. Örneğin, V726A mutasyonu genellikle Aşkenazi ve Irak Yahudileri, Dürziler ve Ermeniler arasında, M680I mutasyonu ise Ermeniler ve Türkler arasında sık görülür. FMF'in fenotipi mutasyon türüne göre değişebilir. M694V mutasyonu genellikle homozigot durumda şiddetli fenotiplerle ilişkilendirilirken, 694 ve 680 kodonlarında başka mutasyonlar bulunan hastalar da ciddi belirtiler gösterebilirler. V726A mutasyonu genellikle FMF hastalarında daha hafif bir fenotiple ilişkilendirilmiştir, ancak bazı vakalarda renal amiloidoz gelişimi de görülebilir. MEFV geni, Fransız ve uluslararası konsorsiyumlar tarafından sırasıyla pirin ve marenostrin olarak adlandırılan bir proteini kodlar. Bu proteinin işlevi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, sitoplazmada mikrotübüller ve aktin filamentleri ile birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir. PYD (Pirin Alanı) adı verilen bir ölüm alanı içeren bu protein, genellikle apoptoz ile ilişkilendirilmiştir. FMF'nin klinik özellikleri üzerinde değiştirici etkileri olan bazı genler incelenmiştir. Örneğin, serum amiloid A veya SAA1 geninin alfa/alfa genotipi, özellikle M694V mutasyonu için homozigot olan hastalarda artmış amiloidoz riski ile ilişkilendirilmiştir; MICA (Major Histocompatibility Complex, MHC sınıf-I-zincirle ilişkili tip A) geninin ise hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceği ancak klinik belirtiler üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığı görülmüştür.

2.2.4. Patogenez

FMF hastalığının patogenezi, MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda oluşan pirin proteinindeki hasarlar üzerinden anlaşılmaktadır. Normal koşullarda pirin proteininin, özellikle FMF ataklarında ve pirin fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı kabul edilir. Pirin, myeloid/monositik hücrelerde bulunur ve hücre iskeletindeki aktin ve mikrotübüller üzerinde lokalize olarak nötrofil aktivasyonunu düzenleyici bir rol oynar. MEFV genindeki mutasyonlar genellikle nokta

mutasyonları şeklindedir ve bu mutasyonlar özellikle pirinin B30.2 domaininde sık görülür. B30.2 domaini, pirinin ASC (Apoptosis-associated speck like protein containing) proteinine bağlanma yeteneğini etkileyen kritik bir yapıdır (182). Günümüzde, FMF hastalığının patogeneğinde mutant pirinin proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını baskılayarak rol aldığı düşünülmektedir. Bu mekanizmada, pirin normalde ASC proteinine bağlanarak kaspaz-1 rekabet eder. ASC proteininin nötrofil inflamasyonu ve apoptozisi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir; inflamazom adı verilen kompleks, proinflamatuvar sitokinlerin varlığında pro-kaspaz-1'i aktive ederek ateş ve inflamasyon oluşumundan sorumlu aktif forma dönüştürür. Normal pirin, antiinflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla ASC'ye bağlanarak prokaspaz-1'in aktifleşmesini ve IL-1 β salınımını engeller. Ancak mutant pirin, ASC'ye bağlanma yeteneğini kaybettiği için bu antiinflamatuvar rolü yerine getiremez (191). Bu durum, hücrelerde proinflamatuvar süreçlerin artmasına ve FMF atağının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Pirin proteinin etkilerinin yanı sıra FMF'in etyopatogeneğinde başka hipotezler de düşünülmektedir. Bunlar arasında şunlar yer almaktadır:

C5a inhibitör eksikliği: Bu durumda C5a'nın nötrofiller üzerindeki güçlü kemotaktik etkisi baskılanamaz, bu da inflamasyonu artırarak FMF ataklarına katkıda bulunabilir.

Yağ metabolizmasındaki bozukluklar: Oksidan maddelerin artan üretimi ve bu maddelerin hücre membranlarına zarar vermesi sonucunda FMF atakları oluşabilir.

Katekolamin metabolizmasında bozukluk: Bu durum, sinir sistemi aktivasyonunu etkileyerek inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir.

Fosfolipaz-A2 enzim inhibisyonunda görev alan lipokortin eksikliği: Bu mekanizma, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bozukluklar nedeniyle FMF ataklarına katkıda bulunabilir (192).

Ayrıca, FMF hastalarının periton sıvısı anormal derecede düşük seviyelerde kompleman parçası C5a ve interlökin-8 inhibitörü içerir. C5a'ya verilen inflamatuvar yanıtın baskılanmaması, tipik inflamatuvar FMF krizlerini açıklayabilir. FMF'den sorumlu MEFV gen mutasyonu varlığının inflamasyonu arttırdığı, RA ve ÜK gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık seyrini ciddi olarak etkilediği gösterilmiştir (193, 194).

2.2.5. Klinik

FMF, tekrarlayan ve kısa süreli karın ağrısı ile seyreden, hastalığın ilerleyen evrelerinde amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ülkemizde önemli sayıda FMF tanılı hasta bulunmaktadır. Hastalığın belirtileri genellikle 20 yaşından önce başlar ancak başlangıç yaşı bireyden bireye değişebilir (195). Tanı genellikle hastaneye başvuru sonrası genetik testlerle konulabilir. Ancak şikâyetler nonspesifik olup birçok hastalıkta da görülebileceği için tanı süresi bazı durumlarda gecikebilir.

FMF krizleri, polimorfonükleer lökositlerin inflamasyon bölgelerine yoğun akışı ile karakterizedir. Bu krizler genellikle periton, plevra, sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonuna bağlı olarak yüksek ateş ve serozit bulguları ile ortaya çıkar (196, 197). Bu grup Fenotip I olarak bilinir ve ataklar arasındaki süreler düzensiz olabilir; genellikle haftada bir ile 3-4 ayda bir arasında değişirken, nadiren 1-2 yılda bir de gelişebilir (198). Her atak aynı klinik belirtilerle ortaya çıkabilir ancak bazı ataklarda farklı semptomlar da görülebilir. FMF atakları ani başlar, genellikle 6-96 saat sürer ve kendiliğinden gerileyebilir (197). Şikâyetlerin 4-5 günden uzun sürmesi FMF krizi tanısını sorgulamayı gerektirir. FMF atakları, stres, adet döngüsü, gebelik, ağır egzersiz gibi faktörler tarafından tetiklenebilir. Atak dışı dönemlerde ise nadir olarak tekrarlayan oral aftlar ve yorgunluk hissi gibi belirtiler görülebilir. Bu durum fenotip II olarak adlandırılır ve bu grupta AA tipi amiloidoza bağlı nefropati riski artar.

FMF hastalarının hemen hemen hepsinde görülen ve esas tanıyı koyduran klinik belirti tekrarlayan karın ağrısıdır. Ağrı başlangıçta belirli bir bölgede başlayabilir ancak kısa sürede tüm karın bölgesine yayılabilir. Karın muayenesinde hassasiyet saptanabilir. FMF atağı sırasında kabızlık tarif eden hastaların atak sonunda ise 1/3'ünde ishal başlayabilir. FMF'e bağlı karın ağrısı sıklıkla akut apandisit ile karışabilir; bu nedenle acil başvurularda apandisit şüphesi FMF tanısından uzaklaştırabilir. Türk FMF çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, FMF hastalarının %19'una apandektomi yapıldığı gösterilmiştir (196). Elektif apandektomi, acil operasyon gereksinimini ve yanlış tanı riskini önleyebilmesine rağmen bazı klinisyenler tarafından önerilmez (195, 197).

FMF hastalarının tedavisinde ömür boyu düzenli olarak mutlaka kullanmaları gerekli ilaç kolşisinidir. Kolşisin, hastalık krizlerinin sıklığını ve krizlerin şiddetini azaltır. Uzun dönemde korkulan komplikasyonu olan renal amiloidozu önler (197).

2.2.6. Ailesel Akdeniz Ateşi İçin Tanı Kriterleri

Tablo 8: Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri

Majör ölçütler	Minör ölçütler
Peritonit (genelleştirilmiş)	Bir veya daha fazla siteyi etkileyen tamamlanmamış saldırılar -karın -akciğerler -eklemler
Plörezi (tek taraflı) veya perikardit	Efora bağlı bacak ağrısı
Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	Kolşisine yanıt
İzole ateş	
***koltuk altı sıcaklığı >38°C, süre 12–72 saat ve ≥ üç atak	

**Tanı en az bir majör ölçüt veya en az iki minör ölçüt gerektirir.

2.2.7. Tedavi

FMF hastalığının tedavisinde ateş ve atakların yönetiminde NSAİİ kullanımı önerilmektedir. Ancak, FMF tedavisinde temel ilaç olan kolşisinin düzenli kullanımı önemlidir. Erişkinlerde genellikle 1,5-2 mg/gün dozunda kullanılan kolşisin, hastalığın semptomlarını kontrol altına almak için etkilidir. Kolşisinin 1 mg/gün dozunda kullanılması, renal amiloidoz gelişimini önleyebilir (199,200). Bu nedenle, hastaların ömür boyu düzenli olarak kolşisin kullanmaları önerilir.

Kolşisin kullanımında görülebilecek en sık yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgilidir. İshal, bulantı ve kusma gibi yan etkiler sıkça görülebilir. Bu yan etkiler genellikle dozun azaltılması veya tedaviye ara verilmesiyle yönetilebilir. FMF hastalığı ilerlediğinde, özellikle amiloidozla bağlı son dönem böbrek hastalığı gelişebilir. Bu durumda, böbrek fonksiyonlarının yetersizleşmesiyle transplantasyon gerekebilir. Amiloidozla bağlı son dönem böbrek hastalığında yapılan böbrek

transplantasyonu sonuçları, diğ er b b rek hastalıklarıyla benzer şekilde değerlendirilir ve uygun hastalarda başarılı sonuçlar elde edilebilir (201).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Hasta Seçimi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne Ocak 2002-Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaşın üzerindeki, ÜK veya CH tanısı konulan ve FMF hastalığı taranması için MEFV gen mutasyonu testi yapılmış olan 89 hasta bu çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların verileri hastane veri sisteminden ilgili üniversitenin etik kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda retrospektif olarak taranarak araştırmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Tasarımı ve Yöntemi

Çalışmamız hastanemiz Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran hastaların hasta dosyalarındaki demografik özellikleri, laboratuvar, kolonoskopi sonuçları, belirti ve aktivite kriterleri retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

Çalışmada hastanemiz laboratuvarının referans aralığına göre değerlendirme yapılmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, MEFV gen mutasyon testi, lökosit, hemoglobin, trombosit, crp ve sedimantasyon değerleri açısından değerlendirilmiştir. MEFV gen mutasyon varlığına göre hastalar FMF hastası, FMF taşıyıcısı ve FMF olmayanlar olarak sınıflandırılmıştır. Mutasyon taraması için hastaların periferik venöz tam kan örnekleri kullanılmıştır. MEFV geni ile ilişkili 17 mutasyonun taranması için ters hibridizasyon yöntemini temel alan FMF strip assay kiti (ViennaLab Labordiagnostica) kullanılmıştır. Çalışma retrospektif araştırmadır.

3.3. Dışlama Kriterleri

Hastanemizde tanı konulmamış olan, 18 yaşın altındaki hastalar ve kolonoskopi ve MEFV gen mutasyon testi sonuçları mevcut olmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi IBM SPSS 21.0 programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Nitel veriler özetlenirken sıklık ve yüzdelik değerleri, nicel veriler özetlenirken ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum istatistikleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki analizi için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bağımsız İki Oran testi ile değişken düzeylerinde oransal farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Ölçümler arası anlamlı farklılık olup olmadığının tespiti için öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren verilerde t testi ile normal dağılım göstermeyen verilerde ise non-parametrik Mann Whitney U testi ile analizler gerçekleştirilmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

3.5. Etik Kurul ve Kurum İzinleri Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınan onayla yapılmıştır (Etik Kurul Karar No: 2023/06). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış olup, hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler ne araştırma raporunda ne de üçüncü şahıs veya kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma, tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Tüm kırtasiye giderleri tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır ve çalışma için ek bir bütçe ayrılmamıştır.

3.7. Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması nedeniyle ön deneme yapılmamıştır. Ancak hastane kayıt sistemi ve hasta kayıtlarına erişim konuları,

araştırmanın kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman ğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmaya 18-85 yaş arası 44'ü ÜK hastası (K:26, E:18) ve 45'i CH hastası (K:16, E:29) olmak üzere toplam 89 hasta dahil edildi. Hastalara ait yaş ortalaması 41.76 ± 14.60 olarak hesaplandı. Çalışmadaki hastaların 42'si (%47.2) kadın ve 47'si (%52.8) erkek idi (Tablo 9).

Tablo 9: İBH tanılı hastalarda demografik özellikler

	İBH	ÜK	CH
Toplam hasta sayısı (n)	89	44	45
Kadın/Erkek	42/47	26/18	16/29
Yaş (ort. $\pm$ ss)	41.76 ± 14.60	41.64 ± 15.92	41.89 ± 13.36

İBH tanısı alan 89 hastanın 12'sinde (%13,4) FMF hastalığı, 23'ünde (%25,8) ise FMF taşıyıcılığı saptadık. 44 ÜK hastasının 5'inde (%11,3) FMF hastalığı, 10'unda (%22,6) ise FMF taşıyıcılığı saptadık. 45 CH hastasının 7'sinde (%15,5) FMF hastalığı, 13'ünde (%28,8) ise FMF taşıyıcılığı saptadık. CH hastalarında MEFV gen mutasyonu daha sık görülse de aralarında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: İBH tanılı hastalarda FMF hastalık oranı

	İBH n (%)	ÜK n (%)	CH n (%)
Toplam hasta sayısı	89	44	45
FMF hastası	12 (%13,4)	5 (%11,3)	7 (%15,5)
FMF taşıyıcısı	23 (%25,8)	10 (%22,6)	13 (%28,8)
FMF mutasyon saptanmayanlar	54 (%60,6)	29 (%65,9)	25 (%55,5)

Not: Homozigot veya compound heterozigot MEFV gen mutasyonu taşıyanlar hasta, heterozigot MEFV gen mutasyonu taşıyanlar taşıyıcı kabul edilmektedir.

ÜK ve CH tanılı hastalar MEFV gen mutasyon tipleri arasında farklılık açısından değerlendirildiğinde ise ÜK hastalarında en sık mutasyon M694V (%33,3) ve E148Q (%33,3) saptanırken CH olan hastalarda ise en sık mutasyon M694V (%50) ve E148Q (%40) saptanmıştır. İBH tanılı 35 hastada (%39,3) MEFV

mutasyonu, 15 hastada (%42,8) M694V mutasyonu, 13 hastada (%37) E148Q mutasyonu, 4 hastada (%11,4) L110P, 3 hastada (%8,5) M680I, 1'er hastada (%2,8) K695R, G304R, F479L, A744S ve R761H mutasyonu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: İBH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyon tiplerinin dağılımı

Mutasyon Tipleri	İBH n (%)	ÜK n (%)	CH n (%)
M694V	15 (%42,8)	5 (%33,3)	10 (%50)
E148Q	13 (%37)	5 (%33,3)	8 (%40)
L110P	4 (%11,4)	2 (%13,3)	2 (%10)
M680I	3 (%8,5)	1 (%6,6)	2 (%10)
K695R	1 (%2,8)	1 (%6,6)	0
G304R	1 (%2,8)	1 (%6,6)	0
A744S	1 (%2,8)	0	1 (%5)
F479L	1 (%2,8)	1 (%6,6)	0
R761H	1 (%2,8)	1 (%6,6)	0

Not: Çalışılan diğer mutasyonlar çalışmaya katılan hastalarda saptanmadığı için tabloya eklenmemiştir. (E167D, P369S, E148V, V726A, M694I, T267I, P283L, E230K)

Çalışmamızda yer alan İBH tanılı 89 hastanın 3'ünde (%3,4) AS, 1'inde (%1,1) RA ve 1'inde (%1,1) psöriazis eşlik etmektedir. Diğer inflamatuvar hastalıklarla beraber görülen İBH tanılı bu 5 hastanın 4'ünde de MEFV mutasyonu saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: İBH tanılı hastalarda görülen ekstra intestinal komplikasyonlar

Ekstraintestinal komplikasyonlar	ÜK		CH	
	MEFV gen mutasyonu +	MEFV gen mutasyonu –	MEFV gen mutasyonu +	MEFV gen mutasyonu. –
Ankilozan spondilit	1 (%1,1)	1 (%1,1)	0	1 (%1,1)
Romatoid artrit	0	1 (%1,1)	0	0
Psöriazis	0	1 (%1,1)	0	0

Hastalara ait laboratuvar parametreleri lökosit (wbc), hemoglobin (hgb), platelet (plt), c-reaktif protein (CRP) ve sedimantasyon ölçümlerine ait ortalama değerler Tablo 13'de verildi.

Tablo 13: İBH, ÜK, CH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu varlığının laboratuvar değerlerine etkisi (Ortalama±S.sapma)

	İBH		ÜK		CH	
	MEFV gen mutasyonu +	MEFV gen mutasyonu –	MEFV gen mutasyonu +	MEFV gen mutasyonu –	MEFV gen mutasyonu +	MEFV gen mutasyonu –
Lökosit (/mm3)	10,35±(4.53)	8,97±(3.71)	9,97±(4.64)	8,40± (3.81)	10,64± (4.55)	9,64±(3.56)
Hemoglobin (gr/dl)	12,01± (2.27)	12,68±(1.90)	11,97±(2.49)	12,59 ± (2.05)	12,05± (2.15)	12,78±(1.77)
Platelet (x103/mm3)	347,43± (135,69)	307,24±(111,64)	363,07±(153,93)	278,45±(83.13)	335,70±(123,09)	340,64±(131,52)
CRP (mg/l)	50,21 ± (70.42)	36,29± (46.99)	30,87 ± (31.22)	29,60 ± (50.68)	64,73± (87.40)	44,04 ± (41.98)
Sedimentasyon (mm/saat)	38,20± (29.13)	27,89± (23.28)	31,47 ± (28.31)	25,00 ± (21.19)	43,25± (29.42)	31,24 ± (25.52)

Hastalarda ölçülen lökosit (p=0.16), hemoglobin (p=0.961), platelet (p=0.149), CRP (p=0.457), sedimentasyon (p=0.147) değerleri İBH tanılı hastalarda mutasyon taşıyan ve taşımayanlar olarak değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark bulunmadı. ÜK hastalarında lökosit (p=0,097), hemoglobin (p=0,98), platelet (p=0.08), CRP (p=0,18), sedimentasyon (p=0.20) değerleri değerlendirildiğinde mutasyon taşıyan ve taşımayanlar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı. CH hastalarında lökosit (p=0,12), hemoglobin (p=0,852), platelet (p=0,364), sedimentasyon (p=0,174) değerleri değerlendirildiğinde mutasyon taşıyan ve taşımayanlar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı. Mutasyon taşıyan ÜK ve CH hastaları birbirleriyle karşılaştırıldığında lökosit (p=0,084), hemoglobin (p=0,961), platelet (p=0,149), sedimentasyon (p=0,147) değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken CH hastalarında CRP (p=0.042) değerleri ÜK hastalarına göre anlamlı derecede farklı bulundu.

İBH tanılı hastalarda gen mutasyonu taşıyan hastaların 16'sında (%45,7) hafif, 8'inde (%22,8) şiddetli, gen mutasyonu taşımayan hastaların 36'sında (%66,6) hafif, 5'inde (%9,2) şiddetli hastalık aktivitesi görüldü. Gen mutasyonu varlığıyla hastalık şiddeti arasında anlamlı derecede fark bulunmadı (p=0.076, Bağımsız İki Oran Testi) (Tablo-17). Gen mutasyonu taşıyan ÜK hastalarının 10'unda (%22,7) hafif, 4'ünde (%9) orta ve 1'inde (%2,2) şiddetli hastalık aktivitesi gösterdiği görüldü. Mutasyon taşıyan CH hastalarının ise 6'sında (%13,3) hafif, 7'sinde (%15,5) orta ve 7'sinde (%15,5) şiddetli hastalık aktivitesi görüldü. Tanı ile atak şiddeti arasında istatistiksel

açından anlamlı ilişki bulundu ($p=0.030$). (Ki-Kare Testi, $*p<0.05$). CH hastalarında mutasyon varlığında hastalık şiddeti ÜK hastalarından yüksek saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: MEFV gen mutasyonu +/- İBH tanılı hastalarda hastalık aktivitesine göre karşılaştırılması

MEFV gen mutasyonu varlığı	İBH hastalık aktivitesi			ÜK hastalık aktivitesi			CH hastalık aktivitesi		
	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli
MEFV gen mutasyonu + (n:35)	16 (%45,7)	11 (%31,4)	8 (%22,8)	10 (%22,7)	4 (%9)	1 (%2,2)	6 (%13,3)	7 (%15,5)	7 (%15,5)
MEFV gen mutasyonu – (n:54)	36 (%66,6)	13 (%24)	5 (%9,2)	23 (%52)	4 (%9)	2 (%4,5)	13 (%29)	9 (%20)	3 (%6,6)

Mutasyon tiplerine göre hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında mutasyon tipinin hastalık aktivitesine etkisi saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Saptanan MEFV gen mutasyonu tipine göre İBH tanılı hastalarda hastalık aktivitesine göre karşılaştırılması (hafif, orta, şiddetli)

Mutasyon Tipleri	İBH hastalık aktivitesi n (%)			ÜK hastalık aktivitesi n (%)			CH hastalık aktivitesi n (%)		
	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli
M694V	7 (%7,8)	4 (%4,4)	4 (%4,4)	3 (%6,8)	1 (%2,2)	1 (%2,2)	4 (%8,8)	3 (%6,6)	3 (%6,6)
E148Q	4 (%4,4)	4 (%4,4)	5 (%5,6)	3 (%6,8)	2 (%4,5)	0	1 (%2,2)	2 (%4,4)	5 (%11,1)
L110P	2 (%2,2)	1 (%1,1)	1 (%1,1)	2 (%4,5)	0	0	0	1 (%2,2)	1 (%2,2)
M680I	1 (%1,1)	1 (%1,1)	1 (%1,1)	1 (%2,2)	0	0	0	1 (%2,2)	1 (%2,2)
K695R	0	1 (%1,1)	0	0	1 (%2,2)	0	0	0	0
G304R	0	0	1 (%1,1)	0	0	1 (%2,2)	0	0	0
A744S	1 (%1,1)	0	0	0	0	0	1 (%2,2)	0	0
F479L	1 (%1,1)	0	0	1 (%2,2)	0	0	0	0	0
R761H	0	1	0	0	1 (%2,2)	0	0	0	0

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İBH genetik yatkınlığı olan kişilerde bağırsak lümenindeki bakteriyel antijenlerine karşı aşırı mukozal immün cevapla karakterize, multifaktöriyel ve heterojen bir hastalıktır. FMF ise tekrarlayan karın ağrısı ve ateş atakları ile seyreden sık görülen otoinflamatuvar otozomal resesif bir hastalıktır (202,203). FMF ve İBH'nın klinik pratikte karın ağrısı, artralji ve hatta bağırsakta ülserasyonlar gibi bazı semptom ve bulguları ortak olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmada İBH grubunda yer alan ÜK ve CH hastalarında FMF ile ilişkili MEFV gen mutasyon sıklığını ve klinik seyir ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yaptığımız çalışmada İBH tanılı 89 hastanın 35inde (%39,3) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 35 İBH tanılı hastaların 12'si (%13,4) FMF hastası iken 23'ü (%25,8) FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır.

Dünyada Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda FMF prevalansı daha yüksek oranda gözlenmektedir (206). Ülkemizde toplumda FMF hastalığı görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir (207). Taşıyıcılık ise çeşitli araştırmalarda %15-34 arasında değişken oranda rapor edilmiştir (208, 209, 210). Ülkemizde yapılan çalışmalarda tahmini olarak 100.000'in üzerinde FMF hastası yaşamaktadır (208,211).

Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu görülme oranı Türk Toplumundaki MEFV gen mutasyonu görülme oranlarının üzerinde bulunmuştur.

Ülkemizde Yurtçu ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada İBH tanılı 47 hastanın (35'i ÜK, 12'si CH) 9'unda (%19) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 25 sağlıklı kişiden 3'ünde (%12) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 9 İBH hastasının ve kontrol grubunun tamamı FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır. İBH ve kontrol grupları arasında MEFV gen mutasyonu görülme oranları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (218).

Uslu ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada İBH tanılı 33 hastanın (16'sı ÜK, 14'ü CH ve 3'ü IC) 11'inde (%33,3) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 11 İBH hastasının 7'si (%21) FMF hastası

iken 4'u (%12) FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır (213). Uslu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma İBH hastalarında FMF hastalık oranını en yüksek bulan çalışmadır.

Akyüz ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada İBH tanılı 137 hastanın (75'i ÜK ve 62'si CH) 36'sında (%25,5) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 101 sağlıklı kişinin 10'unda (%9,9) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 36 İBH hastasının 6'sı (%4,3) FMF hastası iken 30'u (%21,8) FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ise 2'si (%1,9) FMF hastası iken 8'i (%7,9) FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır. İBH hastalarında MEFV gen mutasyon sıklığı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (212).

Şahin ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada İBH tanılı 100 hastanın (55'i ÜK ve 45'i CH) 20'sinde (%20) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır (214). Kontrol grubunda ise 60 sağlıklı kişiden 9'unda (%15) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 20 İBH hastasının 4'ü (%4) FMF hastası iken 16'sı (%16) FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ise tamamı (%15) FMF taşıyıcısı olarak saptanmıştır. İBH ve kontrol grupları arasında MEFV gen mutasyonu görülme oranları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (214).

İBH hastalarında MEFV gen mutasyon sıklığını araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunsa da bizim çalışmamızda da saptadığımız üzere literatürdeki çalışmaların büyük kısmında İBH hastalarında MEFV gen mutasyonu daha sık saptanmıştır.

ÜK ve CH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu görülme sıklığı açısından farklılık var mıdır diye bakıldığında ise çalışmamızda 44 ÜK hastasının 15'inde (%34) MEFV gen mutasyonu saptanırken 45 CH hastasının 20'sinde (%44,4) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. CH hastalarında MEFV gen mutasyonu daha sık görülse de aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır. MEFV gen mutasyonu olan 15 ÜK hastasının 5'i (%11,3) FMF hastası iken MEFV gen mutasyonu olan 20 CH hastasının ise 7'si (%15,5) FMF hastası olarak saptanmıştır.

Yurtçu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 35 ÜK hastasının 8'inde (%22,8) MEFV gen mutasyonu saptanırken 12 CH hastasının 1'inde (%8,3) MEFV

gen mutasyonu saptanmıştır. ÜK hastalarında MEFV gen mutasyonu CH hastalarına göre daha sık bulunmuştur (218) .

Uslu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 16 ÜK hastasının 3'ünde (%18,7) MEFV gen mutasyonu saptanırken 14 CH hastasının 5'inde (%35,7) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. CH hastalarında MEFV gen mutasyonu ÜK hastalarına göre daha sık bulunmuştur. MEFV gen mutasyonu olan 3 ÜK hastasının 1'i (%6,2) FMF hastası iken MEFV gen mutasyonu olan 5 CH hastasının ise 4'ü (%28,5) FMF hastası olarak saptanmıştır (213).

Akyüz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 75 ÜK hastasının 21'inde (%28) MEFV gen mutasyonu saptanırken 62 CH hastasının 15'inde (%24) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. ÜK hastalarında MEFV gen mutasyonu daha sık görülse de aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır. MEFV gen mutasyonu olan 21 ÜK hastasının 3'ü (%4) FMF hastası iken MEFV gen mutasyonu olan 15 CH hastasının ise 3'ü (%4,8) FMF hastası olarak saptanmıştır (217).

Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 55 ÜK hastasının 8'inde (%14,5) MEFV gen mutasyonu saptanırken 45 CH hastasının 12'sinde (%26,7) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır (214). CH hastalarında MEFV gen mutasyonu ÜK hastalarına göre daha sık bulunmuştur. MEFV gen mutasyonu olan 8 ÜK hastasının arasında FMF hastası saptanmamıştır. MEFV gen mutasyonu olan 12 CH hastasının ise 4'ü (%8,8) FMF hastası olarak saptanmıştır (214).

Yıldırım ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada 54 ÜK hastasının 19'unda (%35) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan 19 ÜK hastasının 3'ü (%5,5) FMF hastası olarak saptanmıştır (216).

Fıdder ve arkadaşları tarafından 2005 yılında İsrail'de yapılan çalışmada 105 CH hastasının 18'inde (%17,1) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır (205). MEFV gen mutasyonu olan 18 CH hastasının 5'i (%4,7) FMF hastası olarak saptanmıştır (205).

Karban ve arkadaşları tarafından 2005 yılında İsrail'de yapılan diğer bir çalışmada ise CH tanılı 209 hastanın 47'sinde (%22) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 480 sağlıklı kişiden 65'inde (%13,5) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. CH hastaları ve kontrol grupları arasında MEFV gen mutasyonu görülme oranları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (215).

ÜK ve CH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında çalışmamızda CH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonu daha sık görülse de aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır. Literatürde farklı çalışmalarda ÜK ve CH tanılılardaki MEFV gen mutasyonu görülme oranlarında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Türk FMF çalışma grubunun ortak klinik özellikler gösteren (peritonit, ateş, artrit, plörit, miyalji) 2838 hasta üzerinde yaptığı çok merkezli çalışmada 1090 hastada (%38,4) MEFV gen mutasyon pozitifliği bulunmuştur. Çalışmada toplamda 9 MEFV gen mutasyon tipi (M694V, M680I ve V726A, E148Q, M694I, R761H, K695R, E148V ve P369S) analiz edilmiştir (208). Çalışmada M694V mutasyonu 560 (%51,4) hastada, E148Q mutasyonu 180 (%16,4) hastada, M680I mutasyonu 157 (%14,4) hastada, saptanırken V726A mutasyonu ise 94 (%8,6) hastada saptanmıştır. Diğer 5 mutasyon tipi çok az sayıda tespit edilmiştir. Belirttiklerine göre bu çalışma şuana kadar bir ülkeden en büyük FMF populasyonu ile yapılan çalışma olmuştur (208). Sağlıklı bireyler arasında MEFV gen mutasyon dağılımı hastalarda bulunandan önemli ölçüde farklı bulunduğunu belirtmişlerdir (220).

Türk toplumunda MEFV gen mutasyon sıklığı değerlendiren çalışmalarda sağlıklı bireyler arasında MEFV gen mutasyonu sıklığı %20 bulunmuştur. En yaygın 4 MEFV gen mutasyonunun dağılımı; E148Q (%54), M680I (%22), M694V (%15), V726A (%9) olarak saptanmıştır (217,208, 220).

Çalışmamızda MEFV gen mutasyonu saptanan İBH hastalarında MEFV gen mutasyon tiplerinin dağılımı da incelenmiştir. Çalışmamızda toplamda 17 MEFV gen mutasyon tipi (E148Q, M694V, L110P, F479L, E167D, R761H, M680I, K695R, G304R, P369S, A744S, E148V, V726A, M694I, T267I, P283L, E230K) analiz edilmiştir.

Çalışmamızda MEFV mutasyonu olan İBH'lı 35 hastanın 15'inde (%42,8) M694V, 13'ünde (%37) E148Q, 4 ünde (%11,4) L110P, 3'ünde (%8,5) M680I, birer hastada ise (%2,8) K695R, G304R, F479L, R761H, A744S mutasyonları saptanmıştır. Çalışmamızda MEFV mutasyonu olan hastalar göz önüne alındığında M694V mutasyonuna en fazla rastlanırken bunu sırası ile E148Q, L110P, M680I izlemektedir.

ÜK ve CH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyon tipleri arasında farklılık açısından değerlendirildiğinde ise ÜK hastalarında ise en sık mutasyon M694V (%33,3) ve E148Q (%33,3) saptanırken CH hastalarında ise en sık mutasyon M694V (%50) ve E148Q (%40) bulunmuştur.

Beşer ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada 53 (35'i ÜK, 18'i CH) İBH hastası içeren çalışmada 4 MEFV gen mutasyon tipi (M694V, K695R, M680I, R202Q) analiz edilmiştir. Mutasyon saptanan 14 İBH (%26,6) hastasında en sık MEFV gen mutasyon tipi M694V (%50) saptanırken ikinci sıklıkta K695R (%21,4) saptanmıştır (219). Beşer ve arkadaşlarının çalışmasında CH ve ÜK'deki mutasyon tipleri ayrı ayrı belirtilmemiştir.

Şahin ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları 100 İBH hastası (55'i ÜK, 45'i CH) içeren çalışmada 8 MEFV gen mutasyon tipi (E148Q, M694V, V726A, R761H, M680I, K695R, R628K, M694I) analiz edilmiştir. İBH hastalarında en sık MEFV gen mutasyon tipi M694V (%30) ve E148Q (%30) mutasyonu bulunmuştur (214). ÜK ve CH tanılı hastalar ayrı ayrı MEFV gen mutasyon tipleri arasındaki farklılık açısından değerlendirildiğinde MEFV gen mutasyonu saptanan 8 ÜK (%14,5) hastasında en sık mutasyon E148Q (%50), 2.sırada ise M694V (%12,5), V726A (%12,5), K695R (%12,5), R628K (%12,5) eşit oranda bulunmuştur. MEFV gen mutasyonu saptanan 12 CH (%26,6) hastasında ise en sık mutasyon M694V (%41,6), 2.sırada ise E148Q (%16,6) ve V726A (%16,6) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise MEFV gen mutasyonu saptanan 9 (%15) olguda en sık mutasyon M694V (%33), E148Q (%33), M680I (%33) bulunmuştur (214).

Fidder ve arkadaşlarının 2005 yılında İsrail'de yaptıkları çalışmada 105 CH hastası içeren çalışmada 18'inde (%17,1) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Çalışmada 3 MEFV gen mutasyon tipi (E148Q, M694V, V726A) analiz edilmiştir. MEFV gen mutasyonu saptanan CH hastalarında en sık mutasyon E148Q (%46), 2.sırada M694V (%30) bulunmuştur. Toplumdaki Aşkenazi ve Irak kökenli Yahudiler arasında beklenen taşıyıcılık oranı %14-29 değişmekte olup CH tanılı hastalardaki taşıyıcılık oranı toplumdaki orandan düşük bulunmuştur (205).

Yıldırım ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada 54 ÜK hastasının 19'unda (%35) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Çalışmada 10 MEFV gen mutasyon tipi (E148Q, M694V, M680I, K695R, M694I, V726A, A744S, R761H,

P369S, F479L) analiz edilmiştir. MEFV gen mutasyonu pozitif çıkan 19 hasta değerlendirildiğinde en sık MEFV gen mutasyon tipi olarak E148Q (%42,1), 2. sıklıkta ise M694V (%15,7) ve V726A (%15,7) bulunmuştur (216).

Çalışmamızda İBH tanılı hastalarda M694V ve E148Q gen mutasyonları en sık saptanan mutasyon olup, Türk toplumundaki sık görülen mutasyon tipleri ile uyumlu bulunmuştur. ÜK ve CH hastalarında görülen MEFV gen mutasyon tipleri arasında da belirgin farklılık saptanmamıştır. Literatürde bulunan diğer çalışmalarda da bazı çelişkili sonuçlar olmakla birlikte İBH hastalarında toplumda sık görülen MEFV gen mutasyon tipleri saptanmıştır.

Literatürde İBH hastalarında bulunan MEFV gen mutasyon tipinin klinik üzerine etkisini araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Giaglis ve arkadaşlarının 2006 yılında Yunanistan da yaptığı çalışmada 25 ÜK tanılı hastanın 7'sinde (%28) MEFV gen mutasyonu saptanmıştır (9). MEFV mutasyonu olan ÜK'li 7 hastanın 4'ünde (%16) artrit saptanırken; MEFV mutasyonu olmayan hiçbir ÜK'li hastada artrit saptanmamıştır (204).

Karban ve arkadaşlarının çalışmalarında perianal fistülü bulunan CH tanılı 209 hastada E148Q mutasyon sıklığı saptamışlardır. E148Q mutasyon varlığı ve perianal fistül arasındaki ilişkinin varlığının ispatı için daha fazla çalışmayla değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (215).

Yıldırım ve arkadaşları çalışmalarında kolektomili ÜK tanılı 54 hastada yüksek oranda E148Q pozitifliği saptamışlardır. E148Q mutasyon mevcudiyetinin yüksek CRP seviyeleriyle ilişkili olduğu (216) ve CH'nda perianal tutulumda sık görüldüğü bildirilmiştir (221). Çalışmalarında gen mutasyonu saptanan hastalar değerlendirilirken en sık saptanan E148Q, M694V ve V726A mutasyonu pozitif hastaların ayrı ayrı incelenmesini yaptıklarında M694V ve V726A mutasyon mevcudiyetinin anlamlı klinik ve laboratuvar farklılığa yol açtığını saptamamışlardır (216).

Çalışmamızda yer alan İBH tanılı 89 hastanın 3'ünde (%3,4) AS, 1'inde (%1,1) RA ve 1'inde (%1,1) psöriazis eşlik etmektedir. Ekstraintestinal bulguların görüldüğü bu İBH tanılı 5 hastanın 4'ünde de MEFV mutasyonu saptanmamıştır. 1'inde mutasyon saptanmıştır. İBH tanılı hastalarda FMF hastalığı dışında da diğer inflamatuvar hastalıklarda artış olabileceğini düşündüren çalışmalar devam

etmektedir. Ancak bizim çalışmamızda bunu düşündüröcek sonuçlara ulaşılammıştır. Ayrıca çalışmamızda MEFV gen mutasyon varlığı ve alt tipleri ile klinik arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda MEFV gen mutasyonu taşıyan ve taşımayanlarda lökosit, hemoglobin, platelet, sedimantasyon ve CRP'den oluşan akut faz reaktanları arasındaki ilişki araştırılmıştır, ancak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Mutasyon taşıyan CH ve ÜK hastaları birbirleriyle karşılaştırıldığında ise CH hastalarında CRP değerleri ÜK hastalarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda MEFV gen mutasyon mevcudiyetinin ve mutasyan alt tip farklılıklarının anlamlı klinik ve laboratuvar farklılığa yol açtığı saptanmamıştır. Bu durumun vaka sayısının azlığı yanında belki de gen mutasyonu saptanan İBH tanılı hastaların yaklaşık 1/4'ünün steroid veya immün supressif tedavi, tamamına yakınının da mesalazin tedavisi kullanımıyla ilişkili olabileceği akla getirilebilir.

Elde edilen bulgular ve literatürdeki çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde MEFV gen mutasyon pozitifliği İBH tanılı hastalarda topluma göre daha sık saptandığı düşünülebilir, fakat İBH ve MEFV gen mutasyonu arasındaki ilişkinin kesinliği için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda İBH tanılı hastalarda MEFV gen mutasyon tiplerinin görülme sıklığı ve kliniğe yansması arasında ortak sonuçlara varılamamıştır. Sonuç olarak özellikle tedaviye dirençli İBH hastalarında ülkemizde yüksek prevalansa sahip olan MEFV gen mutasyon pozitifliği olasılığının dışlanması gerektiğini akla getirebiliriz. Saptanan mutasyon tipine göre klinik gidişat hakkında net sonuçlara varılabilmesi için daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.KAYNAKÇA

1. Vasileios P. P, Christina A, Konstantinos R, Panagiotis S, MEFV Mutations in IBD Patients: A Systematic Review and Meta- analysis Article in Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD · February 2022 DOI: 10.15403/jgld-4070
2. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:9982–9987. doi:10.1073/pnas.0602081103
3. Fidder H, Chowers Y, Ackerman Z, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2005;100:338-343.
4. Kimura T, Jain A, Choi SW, et al. TRIM-mediated precision autophagy targets cytoplasmic regulators of innate immunity. J Cell Biol 2015;210:973–989. doi:10.1083/jcb.201503023
5. Angelidou I, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/Autophagy Pathway Is Associated with Neutrophil-Driven IL-1 β Inflammatory Response in Active Ulcerative Colitis. J Immunol 2018;200:3950–3961. doi:10.4049/jimmunol.1701643
6. Hooper KM, Barlow PG, Stevens C, Henderson P. Inflammatory Bowel Disease Drugs: A Focus on Autophagy. J Crohns Colitis 2017;11:118– 127. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw127
7. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet 2017;389:1756–1770. doi:10.1016/S0140- 6736 (16)32126-2
8. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med 2006;3:e297. doi:10.1371/journal. pmed.0030297
9. Beşer OF, Kasapçopur O, Cokuğraş FC, Kutlu T, Arısoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Me- diterranean fever in Turkish children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 498-502.
10. Riegler G, Arimoli A, Esposito P. Clinical evolution in an outpatient series with indetermine colitis. Dis Colon Rectum 1997;40:437-439.

11. Kalkan Ç, Törüner M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Striktürler. Güncel gastroenteroloji. 2013;17 (4):302–6.
12. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflammatory Bowel Diseases. 2006;12 (1): S3–9.
13. Özer Ğ, Kayaalp C. Perianal Crohn Hastalığı. güncel gastroenteroloji. 2003;7 (4):266–72.
14. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. Vol. 105, American Journal of Gastroenterology. 2010;105 (3):501-23
15. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5 (1):17–30.
16. Dağlı Ü. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının Epidemiyolojisi. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları derneğinin el kitabı; 2006. s. 3-10.
17. Calkins BM, Mendeloff AI. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Epidemiol Rev. 1986;8 (1):60–91.
18. Russel MGVM, Stockbrügger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. Scand J Gastroenterol. 1996;31 (5):417–27.
19. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017 Dec 23;390 (10114):2769–78.
20. Loftus E V, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin. 2002;31 (1):1–20.
21. Kirsner Jb. overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. in: haubrich ws, schaffner f, berk je, eds. bockus gastroenterology. vol:2 5 th ed., philedelphia: wb saunders company, 1995:1293-1317.
22. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. Scand J Gastroenterol 1990;25:890-6.

23. Natalie A Molodecky, Ing Shian Soon, Doreen M Rabi et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 2012;142
24. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, ümit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31: 141-8.
25. Kirsner JB, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease Bockus *Gastroenterology* 1995:1293-317
26. Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD. Toothpaste, worms, and refrigerators. *J Clin Gastroenterol* 2005;39 (4 Supp 2):59-65.
27. Stefanelli T, Malesci A, Repici A, Vetrano S, Danese S. New insights into inflammatory bowel disease pathophysiology: paving the way for novel therapeutic targets. *Curr Drug Targets* 2008;9 (5):413-8.
28. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991;36 (8):1147-1150.
29. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:47.
30. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154.
31. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1008.
32. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53:1479
33. Ohkusa T, Sato N. Antibacterial and antimicrobial treatment for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:340-51
34. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668-673
35. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-1220

36. Kantarçeken B, inflamatuvar barsak hastalarında etiyopatogenez, Türkiye klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2012;5 (3):17-25
37. Duerr H. R. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology Clinics of North
- 38- Jean-Pierre Hugot, Judy H Cho: Update on genetics of inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterology 2002;18:410-415.
39. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn disease in the Netherlands and a review of the Literature. Gastroenterology 1984; 86: 449.
40. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. Gut 1998; 29: 990-96.
41. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2002;122:867-874
42. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001;411:603-606.
43. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 gene mutational analysis and genotype phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet 2002;70:845-57.
44. Zouiten -Mekki L, Zaouali H, Boubaker J, et al. CARD15 / NOD2 in a Tunisian population with Crohn's disease. Digest Disease and Sciences 2005;50:130-5.
45. Hugot J, Laurent -Puig, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome. Nature 1996;379:821-3.
46. Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 Pathways and Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Disease. 2009;15 (7):1090–1100.
47. Alexandra I, Thompson MBCHB, Charlie W. Lees. Genetics of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2011; 17; 831-848.
48. Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31:41–62.
49. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease, Gastroenterology 2004;127 (2):412-21.

50. Graham DY, Yoshimura HH, Estes MK. DNA hybridization studies of the association of *Pseudomonas maltophilia* with inflammatory bowel diseases, *J Lab Clin Med* 1983;101 (6):940-54.
51. Liu Y, van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF. Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's disease, *Gastroenterology* 1995;108 (5):1396-404.
52. Kangro HO, Chong SK, Hardiman A, Heath RB, Walker-Smith JA. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 1990;98 (3):549-53.
53. Puspok A, Dejaco C, Oberhuber G, Waldhor T, Hirschl AM, Vogelsang H, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on the phenotype of Crohn's disease, *Am J Gastroenterol* 1999;94 (11):3239-44.
54. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease, *BMJ* 1988;297 (6656):1105-6.
55. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler) İç Hastalıkları Güneş Kitapevi Ltd. Şti Ankara. 2003;2:2442-3.
56. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut*. 2001;49 (6):755-7.
57. Lavy A, Broide E, Reif S, Keter D, Niv Y, Odes S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study. *Digestive and Liver Disease*. 2001;33 (6):472-6.
58. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;344:859-861
59. Williams J.G, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990;31:187-193.
60. Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992;102:1620.

61. Caradonna L, Amati L, Lella P. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95 (6):1495-502.
62. Tözün N, Atuç Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461.
63. Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003;98:520
64. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987
65. Hamilton SR, Morson BC. Ulcerative Colitis. Pathology. In: Haubrich W, Schafliher F, Berk JE, Eds. *Bockus Gastroenterology*. Vol:2 5 th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:1326-37.
66. Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2nd Ed., Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1748-1806.
67. Kaymakoglu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Ökten A (Ed). *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.189-211.
68. Tözün N, Atuç Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461
69. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61.
70. Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Ed., Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:861-869.
71. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroidrefractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35 (2):275-83.
72. Giaffar MH, Clark KA, Holdsworth CD. ASCA in patients with Crohn's disease and their possible pathogenetic importance. *Gut* 1992;33:1071-1075.

73. Aktan H, İltihabi Barsak Hastalığı. In: Aktan H, Aktan B, Alptuna E, Atmaca NS, Eds. Gastroenteroloji. 1. baskı, Ankara: Makro Yayıncılık, 1988:178-190
74. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut 1988;29 (3):342-5.
75. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. Am J Gastroenterol. 1999;94 (6):1564-9.
76. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2000;95 (11):3184-8.
77. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci. 1993;38 (6):1137-46.
78. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. Am J Gastroenterol. 2003;98 (11):2363-71.
77. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci. 1993;38 (6):1137-46.
79. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. 1994;107 (1):3-11.
80. Demir N, Erzin Y.Z. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. güncel gastroenteroloji. 2014;18 (4):423-39.
81. Lichtenstein, G.R., et al., Management of Crohn's disease in adults. American Journal of Gastroenterology, 2009. 104 (2): p. 465-483.
82. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. The Lancet, 2007. 369 (9573): p. 1641-1657.
83. Sands BE; Crohn's Disease. Feldman M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eighth ed. Saunders: 2006:2459-2498.

84. J. Torres, S. Mehandru, J. F. Colombel, and L. Peyrin-Biroulet, "Crohn's disease," *Lancet*, vol. 389, no. 10080, pp. 1741–1755, 2017.
85. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126 (6):1518-32.
86. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
87. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, Crohn's disease. *Lancet*, 2012. 380 (9853): p. 1590-605.
88. Loftus EV, Schonfeld P, et al. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population based patient cohorts from North America ,a systemic review. *Aliment pharmacol ther*. 2002;16:51-60.
89. Ahluwalia B, Magnusson MK, Ohman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:1185–93.
90. Schwartz DA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875.
91. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D editörlüğünde. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. Tasarım Ofset, İstanbul, 2003. Sayfa 583-90.
92. Harvey RF, Bradshaw JM: A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
93. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
94. Sands BE; Crohn's Disease. In: Feldman M. Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, Eighth ed. Saunders: 2006:2459-98.
95. Mary JY, Modigliani R: Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Gut* 1989;30:983-9.

96. Allan A, Linares L, Spooner HA, et al. Clinical index to quantitate symptoms of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:656-61.
97. Broome, U. and A. Bergquist, Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis*, 2006. 26 (1): p. 31-41.
98. Edward V, Loftus, Jr. William, Sandborn J. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 1997;3 (4):288-302.
99. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79:200-206.
100. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300 (2):191- 201.
101. Aloï M, Cucchiara S. Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13 Suppl 1:23-32.
102. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases* 2015;21 (11):2708-2717.
103. Gasche C, Lomer M, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53 (8):1190-1197.
104. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2004;10 (5):661-665.
105. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110 (3):444-54. (In eng). DOI: 10.1038/ajg.2015.6.
106. Fagan E, Dyck R, Maton P, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *European journal of clinical investigation* 1982;12 (4):351-359.
107. Turner D, Mack DR, Hyams J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011;5 (5):423-429.

108. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG 2018;113 (4):481-517.
109. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG 2019;114 (3):384-413. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152.
110. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol 2015;110 (3):444-54. (In eng). DOI: 10.1038/ajg.2015.6.
111. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases 2006;12 (6):524-534. DOI: 10.1097/00054725-200606000-00013.
112. van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. Bmj 2010;341:c3369. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.c3369.
113. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2016;22 (3):1304-10. (In eng). DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1304.
114. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. J Clin Pathol 1997;50 (2):93-105. (In eng). DOI: 10.1136/jcp.50.2.93.
115. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2007;133 (5):1670-89. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.001.
116. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. Gastrointestinal Endoscopy 1984;30 (3):167-172.

117. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Jr., et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10 (11):1253-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.026.
118. Sands BE; Crohn's Disease. Feldman M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eighth ed. Saunders: 2006:2459-2498
119. Scotinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG: Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:391.
120. Solem CA, Loftus Jr EV, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointestinal endoscopy* 2008;68 (2):255-266.
121. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH: CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:3.
122. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *American Journal of Roentgenology* 2009;193 (1):113-121.
123. Church PC, Turner D, Feldman BM, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41 (2):153-66. (In eng). DOI: 10.1111/apt.13024.
124. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003;52:552-7
125. Blonski W, Buchner MA, Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:346-57.
126. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, 21-23 June, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.
127. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320-7

128. Keighley MRB. Acute fulminating colitis and emergency colectomy. In: Keighley MRB, Williams NS editors. Surgery of the anus, rectum and colon. London: WB Saunders, 1993:1379-97
129. Friedman S. Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. 2 nd ed. Edited by Scott L. Friedman, United States of America. Mc Graw Hill: 2003; 111-5.
130. Nordlinger B, Saint-Marc O. Free perforation. In: Michelassi F, Milsom JW, editors. Operative strategies in inflammatory bowel disease. New York: Springer-Verlag, 1999: 369-373.
131. Kahng KU, Roslyn JJ. Surgical treatment of Inflammatory bowel disease. Med Clin North Am 1994;78:1427-41.
132. Marshak RH, Lester LJ. Megacolon, a complication of ulcerative colitis. Gastroenterology 1950;16:768-72.
133. Marion JF, Present DH. The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:831-5.
134. Grieco MB, Bordan DL, Geiss AC, Beil AR Jr. Toxic megacolon complicating Crohn's colitis. Ann Surg 1980;191:75-80. 5
135. Trudel JL, Deschênes M, Mayrand S, Barkun AN. Toxic megacolon complicating pseudomebranous enterocolitis. Dis Colon Rectum 1995;38:103-8
136. Autenrieth D, Baumgart D. Toxic megacolon. Inflamm Bowel Dis 2012;18:584-91.
137. Strong SA. Management of acute colitis and toxic megacolon. Clin Colon Rectal Surg 2010;23:274-84.
138. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. Gastrointestinal and Liver Disease. Vol:2 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61.
139. Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T, Ed. Textbook of Gastroenterology. Vol:2 2 nd Ed. Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1588-1645.
140. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed., USA: McGraw-Hill Companies, 2005:1776-1788.

141. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 79-94. (Abstract) / (PDF)
142. Palder SB, Shandling B, Bilik R, et al. Perianal complications of pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 513-5. (Abstract)
143. Ng SC, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15 (6):935–50.
144. Wheeler JG, Slack NF, Duncan A, Whitehead PJ, Russell G, Harvey RF. The diagnosis of intra-abdominal abscesses in patients with severe Crohn's disease. *QJM An Int J Med*. 1992;82 (2):159–67.
145. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12 (2):113.
146. Konduk BT, Gülşen MT. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İmmünsüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanır? *Güncel gastroenteroloji*. 2017;21 (4):317–27.
147. Powell-Tuck J, Bown RL, Chambers TJ, Lennard-Jones JE. A controlled trial of alternate day prednisolone as a maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Digestion*. 1981;22 (5):263–70.
148. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet*. 1962;279 (7239):1094–6.
149. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin*. 2010;39 (3):559–99.
150. Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47 (3):410–4.
151. Franchis, R.D., et al., Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 1997. 11 (5): p. 845-852.

152. Ahluwalia B, Magnusson MK, Ohman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:1185–93.
153. Carter, M.J., A.J. Lobo, and S.P. Travis, Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2004. 53 (suppl 5): p. v1-v16.
154. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, Archambault A, Yacyshyn B, Yeh C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared with 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21 (12):827–34.
155. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2005;100 (11):2478–85.
156. Bello C, Goldstein F, Thornton JJ. Alternate-day prednisone treatment and treatment maintenance in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol (Springer Nature)*. 1991;86 (4).
157. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5- aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-9.
158. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125 (2):320–7.
159. Faubion Jr WA, Loftus Jr E V, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a populationbased study. *Gastroenterology*. 2001;121 (2):255–60.
160. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Disease* 2006; 12: 3-9.

161. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterology* 2002; 97: 1748-54.
162. Hofer KN. Oral budesonide in the management of Crohn's disease. *Ann Pharmacother*. 2003;37 (10):1457–64.
163. Farrell RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Cherikuri A, O'Toole D, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology*. 2000;118 (2):279–88.
164. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Reports*. 2011;63 (3):629–42.
165. Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB. The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4 (1):29–39.
166. azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: Pharmacology, efficacy, and safety. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00344-1](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00344-1)
167. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, Present D, Peppercorn M. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial. *Gastroenterology*. 1998; (114):A1011.
168. Feagan BG, Alfadhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 407-20, xi
169. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, de Muckadell OS, Williams N, MacDonald AS, Tanton R, Molina F, Campanini MC. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 845-850
170. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-1592
171. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330 (26):1841–5.

172. Hanauer SB, Baert F. Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am.* 1994;78 (6):1413–26.
173. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-135.
174. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340 (18):1398–405.
175. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
176. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124 (4):917–24.
177. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer.* 1985;56 (12):2914–21.
178. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33
179. Panaccione R, Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'haens GR, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31 (12):1296–309.
180. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 185-193

181. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357 (3):228–38.
182. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6 (12):1370–7.
183. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369 (8):711–21.
184. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut.* 1991;32 (9):1071–5.
185. Konstantopoulos K, Kanta A, Deltas C, Atamian V, Mavrogianni D, Tzioufas AG, Kollainis I, Ritis K, Moutsopoulos HM. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. *Ann Rheum Dis* 2003;62:479–481.
186. Güran Ş, Gök F, Erdem H, Erdil A, Yakıcıer C, Dursun A, Orkunoğlu FE, İmirzalıoğlu N. Ailesel Akdeniz Ateşi-“Familial Mediterranean Fever-FMF” düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. *Moleküler Tanı Dergisi.* 2003;1:42-4
187. Akar N, Misiroğlu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tumer N, Akcakus M, Tastan H, Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mut.* 2000; 15:118-9
188. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25:255-9
189. Timmann C, Muntau B, Kuhne K, Gelhaus A, horstmann RD. Two novel mutations R653H and E230K in the Mediterranean fever gene associated with disease. *Mutat Res* 2001;8:235-9.
190. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A, Zonios D, Tzoanopoulos D, Deltas CC, Rafail S, Mean R, Papadopoulos V, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Kartalis G. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the

- gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:438–43.
191. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003;11:591-604.
192. Doganavsargil E, Keser G., Gümüüşdiş G. Ailesel Akdeniz atesi. *Klinik romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası;1999.s.467-74.
193. Sönmez Ö. Tanrıverdi Ö. Olası Bir İlişki: Ülseratif Kolit ve Ailevi Akdeniz Ateşi - Olgu Sunumu, Haseki Tıp Bülteni 2010; 48: 53-5
194. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jul;9 (7):553-5.
195. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43 (2):227-53.
196. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84 (1):1-11.
197. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006 Apr;26 (6):489-96.
198. Ben-Chetrit E, Levy M. 1998. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351 (9103),659-664.
199. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27 (2):92-7. Review
200. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314 (16):1001-5
201. Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, Mohamed NA, Sheashaa HA, Ghoneim MA. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42 (2):370-5
202. DK Podolsky, "İnflamatuvar bağırsak hastalığı", *The New England Journal of Medicine* , Cilt. 347, hayır. 6, s. 417–429, 2002.

203. JP Hugot, M. Chamaillard, H. Zouali ve diğeri, "NOD2 lösin açısından zengin tekrar varyantlarının Crohn hastalığına duyarlılıkla ilişkisi", *Nature*, cilt. 411, hayır. 6837, s. 599–603, 2001.
204. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sidiropoulos P, Rafail S 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.
205. Fidler H, Chowers Y, Ackerman Z, et al. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:338-343
206. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (10): 1447– 53.
207. Renal AA amiloidozu: sunum, tanı ve güncel tedavi se enekleri: bir inceleme Karam, S., Haidous, M., Royal, V., Leung, N.
208. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84 (1): 1–11.
209. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
210. Bakkalo lu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:853-9.
211. Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (4 suppl 34): 527–30.
212. Akyuz F, Besisik F, Ustek D, et al. Association of the MEFV gene variations with inflammatory bowel disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Mar;47 (3):e23-7
213. Uslu N, Y ce A, Demir H, Saltık-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E et al. The Association of Inflammatory Bowel Disease and Mediterranean Fever Gene (MEFV) Mutations in Turkish Children. *Dig Dis Sci* 2010;55:3488-94.

214. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Hastalarda *MEFV* Gen Mutasyonunun Klinik Etkileri ve Sıklığının Değerlendirilmesi S. Sahin, D. Gulec, S. Günay, ve C. Çekiç
215. Karban A, Dagan E, Eliakim R, Herman A, Nesher S, Weiss B, Berkowitz D, Shamir R, Gershoni-Baruch R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in patients with Crohn's disease. *Genes Immun.* 2005;6 (2):134-9
216. Ülseratif Kolit hastalarında FMF gen mutasyonu sıklığı ve hastalığın seyrine etkisi B. Yıldırım
217. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25:255-9.
218. Detection of MEFV Gene Mutations in Patients with Inflammatory Bowel Disease
Authors: Erkan Yurtcu, Hale Gokcan, Ugur Yilmaz, and Feride Iffet Sahin
Authors Info & Affiliations Publication: Genetic Testing and Molecular Biomarkers <https://doi.org/10.1089/gtmb.2008.0094>
219. Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı Türk çocuklarında ailevi Akdeniz ateşi birlikteliği Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease Ömer Faruk Beşer, Fügen Çullu Çokuğraş, Tufan Kutlu, Ethem Erginöz, Didem Gülcü, Özgür Kasapçopur, Tülay Erkan
220. Ailesel Akdeniz Ateşinin mutasyon sıklığı ve Türk toplumunda yüksek taşıyıcılık oranına ilişkin kanıtlar Engin Yılmaz, Seza Özen, Banu Balcı, Kısa raporYayınlanan:18 Temmuz 2001 *Avrupa İnsan Genetiği Dergisi* hacim 9, sayfa553–555 (2001)
221. Karban A, Dagan E, Eliakim R, Herman A, Nesher S, Weiss B, Berkowitz D, Shamir R, Gershoni-Baruch R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in patients with Crohn's disease. *Genes Immun.* 2005;6 (2):134-9

7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

	T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
TOPLANTI TARİHİ	: 22/03/2023
TOPLANTI NO	: 2023/06
KARARLAR :	
13-	Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Selim AYDEMİR'in sorumluluğunda yürütülecek olan "İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Erişkin Hastalarda FMF Gen Mutasyonu Sıklığı ve Klinik Önemi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,
Oy birliği ile karar verilmiştir.	
A S L I Ç İ B İ D İ R	
Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı	