

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA
ENTAMOEBA HİSTOLYTİCA VE
CYTOMEGALOVİRUS ENFEKSİYONU
GÖRÜLME SIKLIĞI**

DR.SERAY ÇIRKIN KORGAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA
ENTAMOEBA HİSTOLYTİCA VE
CYTOMEGALOVİRUS ENFEKSİYONU
GÖRÜLME SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

DR.SERAY ÇIRKIN KORGAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HALE AKPINAR

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	7
2.1.1. Giriş.....	7
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Etiyoloji.....	8
2.1.4. Ülseratif Kolit	9
2.1.5. Crohn Hastalığı	18
2.2. Cytomegalovirus	27
2.3. Entamoeba Hystolitica	30
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR.....	60

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1-** Ülseratif Kolitte Montreal Sınıflaması
- Tablo 2-** Montreal Ülseratif Kolit Şiddetinin Sınıflandırılması
- Tablo 3-** Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması
- Tablo 4-** Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması
- Tablo 5-** İBH’da CMV Koliti Tanı Yöntemleri
- Tablo 6-** CMV Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri Ve Karakteristikleri
- Tablo 7-** E.Histolytica Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri Ve Karakteristikleri
- Tablo 8-** CMV İçin Tanı Metodları
- Tablo 9-** CMV Pozitif Hastalara Eşlik Eden Bulgular
- Tablo 10-** CMV Pozitif Hastalarda İBH Atak Açısından Değerlendirme
- Tablo 11-** E. histolytica Pozitif Hastalarda İBH Atak Açısından Değerlendirme
- Tablo 12-** CMV Pozitif Hastaların İBH Tedavileri
- Tablo 13-** E.histolytica Pozitif Hastaların İBH Tedavileri
- Tablo 14-** Anti-Viral Tedavi Alan CMV Pozitif Hastaların Analizi
- Tablo 15-** Anti-Viral Tedavi Alan CMV Pozitif Hastaların Tanı Alma Yöntemleri
- Tablo 16-** Anti-Viral Tedavi Alan Hastalarda Klinik Yanıt Değerlendirilmesi
- Tablo 17-** Anti-Viral Tedavi Alan Hastalarda Tedavi Sonrası Değerlendirme
- Tablo 18-** E. histolytica Pozitif Hastaların Metronidazol İle Tedavisi Ve Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirmeleri

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1-** ÜK Hastalık Tutulum Derecesi

KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

ÜK: Ülseratif Kolit

CH: Crohn Hastalığı

CRP: C-Reaktif Protein

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

5-ASA: 5-Aminosalisilik asit

IFX: İnfliksımab

CDAI: Crohn Hastalık Aktivite İndeksi

HBI: Harvey-Bradshaw İndeksi

CMV: Cytomegalovirüs

DNA: Deoksiribo nükleik Asit

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İHK: İmmunhistokimya

Gİ: Gastrointestinal

GİS: Gastrointestinal Sistem

NSAİİ: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç

KRK: Kolorektal kanser

Anti-TNF: Anti-Tümör Nekrozis Faktör

P-ANCA: Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikorları

ECCO: Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve Avrupa Crohn & Kolit Organizasyonu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin oluşturulması, yürütülmesi ve tamamlanmasında her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Prof. Dr. Hale AKPINAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteklerini her zaman hissettiğim AD Başkanı Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR'a, bir önceki AD Başkanı Prof. Dr. Fatoş ÖNEN'e, İç Hastalıkları AD'nın tüm Öğretim Üyeleri ve Uzmanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel anılar biriktirdiğim sevgili eş kıdemlerime,

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım babam, annem ve kardeşime,

Varlığıyla bana her zaman güç veren sevgili eşim Dr. Birkan KORGAN'a

Bu zorlu dönemimizde hayatımıza renk katan canım kızım Doğa'ya

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Seray ÇIRKIN KORGAN

ÖZET

Amaç: İBH teşhisi ve yönetimi, bazı enfeksiyonların İBH'nı taklit edebileceği ve yanlış tanıya götürebileceği için zor olabilir. Akut ameboik kolit inflamatuvar barsak hastalığını taklit edebilir veya İBH üzerine de eklenebilir semptomların daha da kötüleşmesine sebep olabilir.¹ Çeşitli çalışmalarda viral enfeksiyonların, özellikle de cytomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun, inflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıcı ve şiddetlenmesiyle ilişkili olduğu, kötü prognozu işaret ettiği, toksik megakolon prevalansını ve cerrahi müdahale risklerini arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada amacımız merkezimizdeki İBH tanılı hastalarda Entamoeba histolytica ve CMV enfeksiyonunun görülme sıklığını saptamak, aktivasyon ve hastalık progresyonundaki rollerini göstermek ve saptanan veriler doğrultusunda klinik pratik yaklaşımımızı gözden geçirip literature katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında İBH tanısı olup, poliklinik başvurusu olan veya servis yatışı yapılan 769 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler, klinik veriler (Dışkı sayısı, vücut ısısında yükselme öyküsü), laboratuvar incelemeleri (CRP, lökosit değeri, Plazmada CMV-DNA PCR), dışkı incelemeleri (Dışkı direk bakısı ve kültürü, dışkıda E.histolytica adezin antijeni), abdomen görüntülemesi, kolon biyopsi örnekleri (Histopatolojik inceleme, İHK ile CMV varlığı) değerlendirilmiştir.

Bulgular: CMV'si pozitif 61 (%14.15) hasta bulunmaktadır. Altmış bir hastanın 37 (%60.7) tanesi ÜK tanılı, 24 tanesi (%39.3) CH tanısı ile izlenmektedir. Hastaların %70.5'i CMV pozitifliği saptandığı dönemde immünsupresif tedavi ile izlenmektedir. CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda immünsupresif tedavi kullanımı ÜK tanılı hastalara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur. (p=0.019) (Crohn tanılı hastalarda %87.5, ÜK tanılı hastalarda %59.5 oranı ile). Hastaların %16.4'ünün geçirilmiş cerrahi öyküsü bulunmaktadır. Bu hastaların %30'u ÜK, %70'i Crohn tanılıdır. Cerrahi öyküsü Crohn tanılı hastalarda daha fazladır. (p=0.04) CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda ÜK tanılı

hastalara göre daha fazla infliksimab kullanımı olduğu görülmüştür. (p=0.02) Hastaların %41'i azatiyoprin tedavisi almaktadır.

E. Histolytica pozitifliği hastaların % 5.8'inde saptanmıştır. E. histolytica pozitif 60.9'u ÜK, %39.1'i Crohn tanılıdır.

Sonuç: CMV enfeksiyonu büyük oranda ÜK'li hastalarda görülür. CMV pozitif hastaların çoğu immunsupresif ilaçlar ile tedavi edilmektedir ve CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda immunsupresif tedavi kullanımı ÜK tanılı hastalara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur. (p=0.019) Hastalar immunsupresif tedavilerden en yüksek oranda azatiyopirin ile izlenmektedirler, azatiyoprini kortikosteroid kullanımı izlemektedir. CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre daha fazla infliksimab kullanımı olduğu görülmüştür. (p=0.02) Geçirilmiş cerrahi öyküsü Crohn tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre daha fazladır. (p=0.04)

İBH'da hastalığı taklit edebilecek ve hastalık seyrini olumsuz etkileyecek CMV ve E.histolytica gibi enfeksiyonların saptanması önemlidir. Tanı ve tedavi açısından belirlenecek standartlar, bu konuda yapılacak araştırmalar ve klinik uygulamalara kılavuz olması açısından gerekmektedir.

SUMMARY

Objective: Diagnosis and management of IBD can be difficult, as some infections may mimic IBD and lead to misdiagnosis. Acute amebic colitis may mimic inflammatory bowel disease or may be added to IBD and cause symptoms to worsen.¹ Several studies have reported that viral infections, particularly cytomegalovirus (CMV) infection, are associated with the onset and aggravation of inflammatory bowel disease, indicating poor prognosis, increasing the prevalence of toxic megacolon and increasing the risk of surgical intervention. The aim of this study was to determine the incidence of *Entamoeba histolytica* and CMV infection in IBD patients in our center, to show their role in activation and disease progression, and to review our clinical practice approach and contribute to the literature.

Materials and methods: Between January 2014 and December 2017, 769 patients diagnosed as IBD in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology were included in this study. Demographic data of patients, clinical data (Stool number, history of rise in body temperature), laboratory results (CRP, leukocyte value, CMV-DNA PCR in plasma), stool examinations (Stool direct examination and culture, stool *E.histolytica* adhesin antigen), abdomen imaging, colon biopsy specimens (Histopathological examination, presence of CMV by IHC) were evaluated.

Results: There were 61 (14.15%) CMV positive patients. Of the 61 patients, 37 (60.7%) were diagnosed with UC and 24 (39.3%) were diagnosed with CD. 70.5% of the patients were followed up with immunosuppressive therapy when CMV positivity was detected. The use of immunosuppressive therapy was significantly higher in patients with CMV-positive Crohn's disease compared to patients with UC. ($p = 0.019$) (87.5% in patients with Crohn's disease and 59.5% in patients with UC). 16.4% of the patients had a previous surgical history. 30% of these patients are diagnosed with UC and 70% with Crohn's disease. Surgical history is higher in patients with Crohn's disease. ($p =$

0.04) It was seen that infliximab use was higher in CMV positive CD patients than UC patients. ($p = 0.02$) 41% of the patients received azathioprine treatment.

E. Histolytica positivity was found in 5.8% of the patients. E. histolytica positive 60.9 UC, 39.1% CD.

Conclusion: CMV infection is mostly seen in patients with UC. Most CMV-positive patients are treated with immunosuppressive drugs, and the use of immunosuppressive therapy was significantly higher in patients with CMV-positive CD than patients with UC. Patients were followed up with azathioprine at the highest rate among immunosuppressive therapies, whereas azathioprine was followed by corticosteroid use ($p = 0.019$). Patients with CMV positive CD had more infliximab use than UC patients. ($p = 0.02$) Previous surgical history was higher in patients with Crohn's disease than patients with UC. ($P = 0.04$)

It is important to detect infections such as CMV and E. histolytica in IBD, which may mimic the disease and adversely affect the course of the disease. The standards to be determined in terms of diagnosis and treatment are necessary to guide the researches and clinical applications.

GİRİŞ VE AMAC

İBH, genetik olarak yatkın bireyde çevresel faktörler (örn. sigara), konak faktörlerinin (örn.intestinal epitelyal hücre bariyer fonksiyonu, doğal ve edinsel immün fonksiyon) birlikte neden olduğu, mikrobiyotaya karşı disregüle immün yanıt sonucu geliştiğine inanılan kronik inflamatuvar hastalıklardır. ÜK ve CH, İBH'nın iki alt tipidir. Ataklar ve remisyonlar ile seyrederekler. ÜK, kolon mukozasında diffüz inflamasyon ile karakterizedir ve gelişmekte olan bölgelerde 5.3-63.6/100000, gelişmiş bölgelerde 37.5-238/100000 sıklıkta görülmektedir.² CH, Gİ kanalın herhangi bir yerinde görülebilen bir hastalıktır ve Asya ülkelerinde artan bir insidansa sahiptir.³

İBH atak dönemlerinde kanlı-mukuslu ishal, hematokezya, karın ağrısı, ateş görülebilir. Araya giren bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlar, NSAİİ (non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar) ve antibiyotik gibi ilaçlar, tedaviye uyumsuzluk atakları tetikleyebilir.

İBH teşhisi ve yönetimi, bazı enfeksiyonların İBH'nı taklit edebileceği ve yanlış tanıya götürebileceği için zor olabilir. Akut ameboik kolit, inflamatuvar bağırsak hastalığını taklit edebilir veya İBH üzerine eklenip semptomların daha da kötüleşmesine sebep olabilir.¹

Çeşitli çalışmalarda viral enfeksiyonların, özellikle de cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun, inflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıcı ve şiddetlenmesiyle ilişkili olduğu, kötü prognozu işaret ettiği, toksik megakolon prevalansını ve cerrahi müdahale risklerini arttırdığı bildirilmiştir.⁴⁻⁵ Biriken kanıtlar, İBH tanılı ve steroid refrakter hastalarda CMV enfeksiyonunun daha yaygın olduğunu göstermektedir.⁶

İBH tanılı hastalar akut atak ile geldiklerinde verilen ve verilecek immunsupresif tedaviler öncesi, aktivasyonu tetikleyebilecek veya taklit edebilecek parazit, virüs ve bakteri enfeksiyonları açısından gerekli tetkikler yapılmalıdır. Yapılan araştırmalarda uygulanan immunsupresif ilaçların doz ve sayısını arttırmadan önce, steroid dirençli veya steroid bağımlı İBH olan hastaların CMV enfeksiyonu açısından taranması önerilmektedir.⁷⁻⁸ Kortikosteroidlerin, immunsupresif ilaçların ve biyolojik ajanların

artan kullanımı nedeniyle amebiazis dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyon riski İBH'na sahip bireylerde daha yüksektir.⁹

Sonuç olarak CMV ve E.histolytica enfeksiyonlarının İBH seyrinde görülme sıklığı hastalık prognozu ile ilişkilidir. Bu çalışmada amacımız merkezimizdeki İBH tanılı hastalarda E.histolytica ve CMV enfeksiyonunun görülme sıklığını saptamak, aktivasyon ve hastalık progresyonundaki rollerini göstermek ve bu veriler doğrultusunda klinik pratik yaklaşımımızı gözden geçirip literature katkıda bulunmaktır. Bu amaçla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında İBH tanısı olan hastalar değerlendirilmiş; dışkı kültür ve direk bakı, dışkıda E.histolytica antijeni, kanda CMV-DNA, doku örneklerinde CMV varlığı taranmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

2.1.1.Giriş

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), temel olarak iki ayrı hastalığı kapsamaktadır: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). İki hastalık da ataklar ve remisyonlar ile seyreder. CH, ağızdan anüse kadar, gastrointestinal traktüsün herhangi bir yerinde görülebilen bir hastalık iken; ÜK, kolon ve rektum mukozasında diffüz inflamasyon ile karakterizedir. Kronik kanlı- mukuslu ishal ile başvurabilirler ve atak dönemlerinde kanlı-mukuslu ishal, hematokezya, karın ağrısı, ateş görülebilir. Her iki hastalık da artrit, dermatolojik semptomlar, böbrek taşları, osteopeni veya osteoporoz, vitamin eksiklikleri ve primer sklerozan kolanjit gibi karaciğer hastalıkları şeklinde ekstraintestinal belirtilerle ilişkili olabilirler.

2.1.2.Epidemiyoloji

Dünya genelinde hem erişkin hem de pediatrik popülasyonlarda İBH insidansı ve prevalansı son birkaç on yılda artmaktadır. ÜK insidansı Kuzey Avrupa'da 24/100.000 vaka ile en yüksektir ; CH insidansı ise 29/100.000 vaka ile Avustralya'da en yüksektir.¹⁰

Güney bölgelere kıyasla Kuzey bölgelerinde hem CH hem de ÜK hastalığı insidansı daha yüksek görülmektedir .¹¹⁻¹² Kuzey Amerika'da İBH insidansı, ÜK için 2.2-19.2/100.000 ve CH için 3.1-20.2/100.000 vaka arasında değişmektedir.¹³⁻¹⁰ İBH gelişmekte olan ülkelerde daha düşük bir prevalansa sahiptir; ülkelerin gelişmişlik düzeyleri arttıkça İBH görülme sıklığı artmaktadır.¹⁰

2.1.3.Etiyoloji

Kesin etiyoloji hala tam olarak bilinmemekle birlikte, son çalışmalarda kişisel genetik duyarlılık, çevre, bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sisteminin birlikte İBH patogeneze katkı sağladığı gösterilmiştir. Etkilenen bir akrabaya sahip olmak İBH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.¹⁴ ÜK ve CH tanılı hastaların akrabaları arasında 8-10 kat daha yüksek İBH riski olduğu ve ikizler arasında uyum olduğu gösterilmiştir.¹⁵ İkiz araştırmaları, CH'da ÜK'den daha güçlü olarak İBH'na genetik yatkınlık için kanıt sağlamıştır. Özellikle İBH için yapılan ikiz ve aile çalışmaları, hasta bir çocuğun kardeşinin, CH geliştirme riskinin 26 kat arttığını ve ÜK durumunda riskin 9 kat arttığını göstermiştir.¹⁶ CH ve ÜK vakaları aynı aile içinde olabileceğinden, bazı genler her iki hastalıkta da ortak olabilir.¹⁷

İBH'nın genetik olarak duyarlı bir hastada çevresel bir faktöre maruz kalmaya veya bağırsak florasındaki değişime bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.¹⁴ Kanıtlar, İBH tanılı hastalarda intestinal mikrobiyotanın hem bileşiminde hem de işlevinde değişiklik olduğunu göstermektedir.

Bağırsak florasının transformasyonuna neden olan diyet değişiklikleri ve antibiyotik kullanımı İBH gelişimine neden olabilecek bazı çevresel faktörlerdir.¹⁸

Sigara içmek, CH riskinin artmasıyla ilişkilidir. 200.000'den fazla kadını içeren bir kohort çalışmasında, hem mevcut hem de eski sigara içenlerin hiç sigara içmeyenlere kıyasla CH geliştirme olasılığı daha yüksek saptanmıştır.¹⁹ Sigara içmek aynı zamanda Crohn hastalığı komplikasyonlarını (örneğin darlık, fistül) ve cerrahi ihtiyacını da arttırmaktadır. Aksine veriler sigara içmenin ÜK risk faktörü olmadığını ve ÜK gelişme riskini azaltabileceğini göstermektedir.²⁰ Ülseratif kolitli hastalarda sigara bırakma, hastalık aktivitesindeki artış ve artmış hastanede yatış riski ile ilişkilidir.

CH ve ÜK başlangıcı her yaşta görülebilmesine rağmen, 2. ve 4. dekat arasında pik yapmaktadır.²¹ Bazı kaynaklarda 5.ve 8. dekat arası ikinci pik ile, bimodal dağılım gösterilemektedir.²²

Cinsiyete göre İBH insidansında küçük farklılıklar bildirilmiştir. Yetişkin başlangıçlı Crohn hastalığında hafif bir kadın baskınlığı görülmektedir, bu da hormonal

faktörlerin hastalıkta rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ülseratif kolitte de hafif bir erkek baskınlığı olabilir.¹³⁻²³ Hastalık insidansını erkekler ve kadınlarda nispeten eşit kabul eden yayınlar da mevcuttur.²¹

2.1.4. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakası ile sınırlı, genellikle rektumu içeren ve kolonun diğer kısımlarını içerecek şekilde proksimal ve sürekli bir şekilde uzanabilen, tekrarlayan enflamasyon atakları ile karakterizedir. Rektal inflamasyonun bir sonucu olarak kolik karın ağrısı, aciliyet hissi, tenezm ve inkontinans vardır.²⁴

2.1.4.1. Klinik

Ülseratif kolit tipik olarak hematokezya, diyare ve karın ağrısı ile ortaya çıkar. İshal genelde kanlı ve mukusludur. Semptomların başlangıcı ani veya kademeli olabilir.²⁵ Semptomların süresi haftalar veya aylarca sürecektir şeklinde değişebilir.

Hastalığın şiddeti, kanlı veya kansız günde dört veya daha az dışkılama ile hafif hastalıktan, şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile günde ondan fazla dışkılama ile ağır hastalığa kadar değişebilir.²⁴ Distal hastalığı olan hastalar, kliniğe kabızlık ile başvurabilirler. İştahsızlık, kilo kaybı, ateş gibi sistemik semptomlar görülebilir.

Kronik hastalık anemisi, kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisine bağlı solukluk, çarpıntı görülebilir.

Uzun süreli ishale bağlı olarak hastalarda kas atrofisi, subkutan yağ doku ve kilo kaybı, hipoalbuminemiye bağlı periferik ödem olabilir.

2.1.4.2.Ekstraintestinal bulgular

İBH esas olarak bağırsakları tutmasına rağmen, hastaların %25-40'ında ekstraintestinal bulgulara neden olur.²⁶ Ekstraintestinal tutulumda en çok eklemler, cilt, gözler ve karaciğer tutulumu görülmesine rağmen, hemen hemen her organda tutulumu neden olabilir. Ekstraintestinal bir organın tutulumunun görülmesi, başka bir ekstraintestinal organ tutulumu görülme riskini artırır.²⁷ Primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit hariç, ekstraintestinal bulgular hastalık aktivitesi ile paralellik gösterme eğilimindedirler. Ekstraintestinal bulguların çoğu, eritema nodosum, artrit, episklerit gibi, altta yatan kolitin tedavisine yanıt verirler.²⁸ Fakat hastaların yaklaşık üçte birinde, ÜK aktif olmadığı zamanlarda bile bulunabilecek ekstraintestinal belirtiler vardır.²⁹

2.1.4.3.Komplikasyonlar

Kanama, fulminan kolit, toksik megakolon, perforasyon ÜK komplikasyonları arasında yer alır. Fulminan kolitli hastalar günde 10 defadan fazla kanlı dışkılama, şiddetli karın ağrısı, distansiyon, ateş gibi sistemik toksisite belirtileri gösterirler ve toksik megakolon ve perforasyon riski taşırlar. Kolon çapının >6cm, çekum çapının >8cm olması, sistemik toksisite bulgularının eşlik etmesi toksik megakolonu göstermektedir. Toksik megakolonun bir sonucu olarak kolon perforasyonu meydana gelebilir. Perforasyon toksik kolon olmadan da barsak duvarında meydana gelen skarlar sonucu meydana gelebilir.

Kolon perforasyonu, masif gastrointestinal kanama, toksik megakolon ülseratif kolitin acil cerrahi endikasyonları arasında yer alır. Acil komplikasyonlar için total kolektomi ve ileostomi yapılır. Rektum genellikle rezeke edilmez.

ÜK tanılı hastalar, kolorektal kanser (KRK) gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Hastalık süresi ve tutulum derecesi, bu riski arttıran en önemli risk faktörleridir. Pankolitli hastalarda, tanının 8.-10. yıllarından sonra KRK riskinin senede % 0.5-1 oranında arttığı gösterilmiştir.³⁰

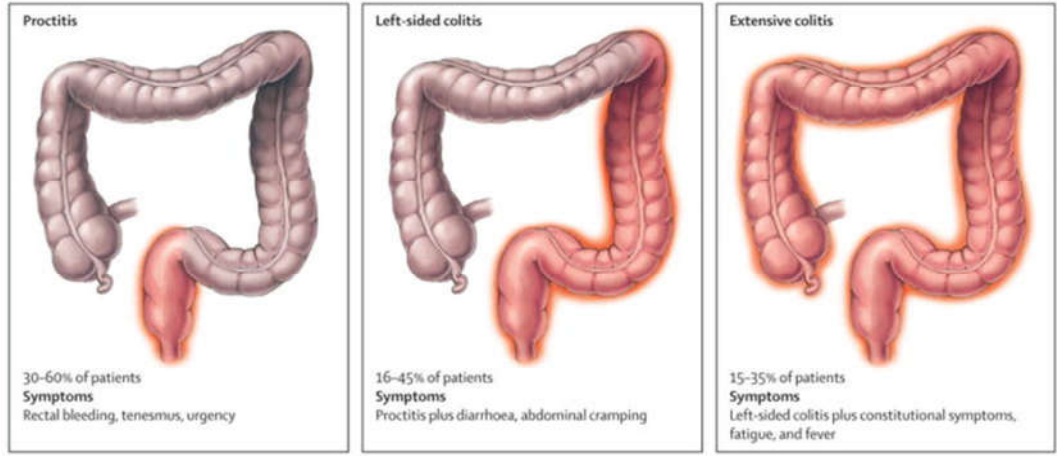
Ülseratif kolitli olgularda tekrarlayan inflamasyon ve kas hipertrofisi benign striktürlere neden olabilir. Striktürler en sık rektosigmoid kolonda görülürler, obstruksiyona neden olabilmektedirler. Kolonoskopik biyopsi ile ispat edilene kadar striktürler malign olarak kabul edilmelidir.³⁰

2.1.4.4.Ülseratif Kolit Tutulum Yeri ve Aktivitesinin Değerlendirilmesi

ÜK tanılı hastalar, tutulum yerine göre proktit, sol kolit ve yaygın kolit (pankolit) olarak Montreal sınıflamasıyla 3 gruba ayrılırlar (Tablo 1). Zamanla hastalık tutulum bölgesi progresyon gösterebilir.

Tablo 1-Ülseratif Kolitte Montreal Sınıflaması

TUTULUM DERECE	ANATOMİ
E1 - Proktit	Tutulum rektumla sınırlı (Rektosigmoid bileşkeye kadar)
E2 - Sol kolit	Splenik fleksuraya kadar distal tutulum
E3 – Yaygın kolit (Pankolit)	Splenik fleksuranın proksimaline uzanım



Şekil 1- ÜK Hastalık Tutulum Derecesi

Hastalık aktivitesinin şiddetinin belirlenmesi, Ülseratif kolitli hastalarda tedaviyi belirlemede önemlidir. Klinik hastalık aktivite indeksleri kullanılarak, hastalık aktivitesinin şiddeti ölçülebilir. ÜK şiddetinin sınıflandırılması için kullanılan Montreal sınıflaması, ishalin sıklığı ve şiddeti, sistemik semptomların varlığı ve laboratuvar anormalliklerinin bulunmasına bağlı olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere ÜK şiddetini sınıflandırır.

Tablo 2- Montreal Ülseratif Kolit Şiddetinin Sınıflandırılması

TUTULUM ŞİDDETİ	TANIM
S1-HAFİF	Günde dört veya daha az kanlı veya kansız dışkılama, sistemik belirti yokluğu ve normal ESH
S2-ORTA	Günde dörtten fazla dışkılama ve eşlik eden hafif sistemik semptomlar
S3-CİDDİ	Günde altıdan fazla dışkılama, nabız ≥ 90 , ateş $\geq 37,5$ °C, ESH $>30\text{mm/s}$, hemoglobin $<10.5\text{ mg/dl}$

2.1.4.5.Tanı

ÜK tanısı, tıbbi öykü ve klinik değerlendirmeye dayanır ve laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik bulgular ile doğrulanır.

Kanlı diyare, karın ağrısı, tenezm gibi klinik semptomları içeren anamnez ve birinci derece akrabalarda İBH aile öyküsü alınmalıdır. Seyahatleri, antibiyotik, NSAİİ dahil ilaç kullanımı, geçirilmiş enfeksiyonlar sorgulanmalıdır.

Fizik muayene: Anemiye bağlı solukluk, karında hassasiyet, rektal muayenede kanama bulguları, kolon dilatasyonunda distansiyon ve perküsyonda timpanizm görülebilir.

Laboratuvar: Laboratuvar değişiklikleri, hastalığa özgü değildir; enflamatuvar süreçleri (CRP ve ESH yüksekliği), malnutrisyona bağlı eksiklikleri (demir eksikliği, anemi) gösterirler. Lökositoz ve trombositoz görülebilir. Hipoalbuminemi, kolektomi sonrası, ciddi hastalıkta görülebilir. Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikorları (p-ANCA), ÜK’te yükselebilir; fakat spesifik değildir ve düşük duyarlılığa sahip olduğu için tanısal bir test olarak önerilmemektedir.³¹

Fekal kalprotektin, mukozal enflamasyonun invazif olmayan bir belirteçidir, yüksek bulunması, hastalığın tanısında yardımcı olabilir.

Görüntüleme: İBH şüphesi olan hastalarda terminal ileumu da içeren kolonoskopi önerilir. ÜK klasik endoskopi bulguları arasında eritem, normal vasküler paternin kaybı, mukozada granülasyon, erozyonlar, fragilite, kanama ve ülserasyonlar görülür.³¹ Psödopolipler, hastaların yaklaşık %20’sinde görülebilirler; fakat hastalığa spesifik değildir. Çapları milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir ve maligniteyi taklit edebilirler; biyopsi ile malign olmadıkları kanıtlanabilir.²⁴

ÜK endoskopik bulguları, anal vergeden başlar ve proksimale doğru uzanır; tutulum sürekli ve çevreseldir. İnflame ve normal mukoza arasında demarkasyon hattı görülebilir; fakat normal görünümlü mukoza alanlarında da histolojik olarak

inflamasyon görülebilir. İnflamatuvar belirtiler mikroskopide görülebileceği için; kolonoskopi esnasında normal görünen alanları da içerecek şekilde altı farklı bölgeden (terminal ileum, asenden, transvers, desenden, sigmoid kolon ve rektum) en az iki biyopsi alınmalıdır.³²

Histolojik olarak ÜK, mukozanın yaygın olarak inflamatuvar hücreler ile infiltrasyonu ile karakterizedir ve plazmositoz, kript distorsiyonu, kript atrofisi, goblet hücrelerinde azalma görülebilir.

Tablo 3-ÜK tanısı

	ÖZELLİKLER
KLİNİK	▪ İshal ▪ Rektal kanama ▪ Karın ağrısı
LABORATUAR	▪ Demir eksikliği anemisi ▪ Trombositoz ▪ Hipoalbuminemi ▪ Fekal kalprotektin ▪ P-ANCA
ENDOSKOPI	▪ Rektumdan başlayıp, proksimale doğru ilerleyen sürekli tutulum ▪ Normal vasküler paternin kaybı ▪ Haustralarda kayıp ▪ Mukozada granülasyon, erozyonlar, fragilite ▪ Psödopolipler
HİSTOLOJİ	▪ Kript distorsiyonu ▪ Kript atrofisi ▪ Goblet hücrelerinde azalma ▪ Plazmositozis (lamina proprianın yaygın plazma hücreleri ile infiltrasyonu)

2.1.4.6.Ayırıcı tanı

Tanı konmadan önce kolitin enfektif, iskemik ve radyasyona bağlı nedenleri değerlendirilmeli ve ekarte edilmelidir. Bakteriler, virüsler, parazitler kolitin enfeksiyöz nedenleri arasında yer alırlar. Olası ÜK olan tüm hastalarda, enterik enfeksiyonları ekarte etmek için dışkı tetkikleri yapılmalıdır. (Dışkı kültürü , Clostridium difficile testi, parazit için dışkı direk bakısı). Enfektif bileşenlerin ÜK etiyojisinde ve aktivasyonunda rol oynadığı kabul edilmektedir.³³ Akut amebik kolit, inflamatuvar barsak hastalığını taklit edebilir veya İBH üzerine de eklenebilir semptomların daha da kötüleşmesine sebep olabilir.¹ Çeşitli çalışmalarda viral enfeksiyonların, özellikle de cytomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun, inflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıcı ve şiddetlenmesiyle ilişkili olduğu, kötü prognozu işaret ettiği, toksik megakolon prevalansını ve cerrahi müdahale risklerini arttırdığı bildirilmiştir.⁴⁻⁵

2.1.4.7.Tedavi

İBH’da tıbbi tedavinin amacı klinik remisyonu sağlamak ve sürdürmek, hastanın yaşam kalitesini arttırmak, komplikasyonları önlemektir. ÜK için tedavi hedefleri semptomatik iyileşme (ishal ve kanamanın tedavisi) ve endoskopik iyileşme olmasına rağmen, histolojik iyileşme remisyonunun önemli bir bileşenidir.³⁴ Medikal tedavide, 5-aminosalisilik asit türevleri, immunmodulator ilaçlar (azatiyoprin, 6-merkaptopürin, methotreksat gibi), kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab, vedolizumab gibi) kullanılmaktadır.

Oral ve Topikal 5-Aminosalisilik Asit

Oral ya da topikal 5-aminosalisilik asit (5-ASA), hafif ve orta dereceli hastalık için başlangıç tedavisidir. Topikal tedavilerden lavmanlar çoğu hastada splenik fleksura ve sigmoid kolon tutulumunda etkili iken, fitillerin etkileri rektum ile sınırlıdır. Oral 5-

ASA'lar daha geniş hastalık tutulumlarında remisyona indüksiyonu ve idamesi için kullanılırlar. Tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra etkisi görülmeye başlar ve topikal kullanıma oral kullanım da eklendiğinde etkinlik artar. Günde 2 ile 3 gram mesalamin dozu çoğu hasta için remisyona korunmasında etkilidir. Yılda 2 den fazla atak geçiren hastalar için 3 gr üzerinde mesalamin gerekebilir.³⁵

Kortikosteroidler

Steroidler, remisyona indüksiyonunda oldukça etkili ilaçlardır; fakat potansiyel yan etkilerinden dolayı idame tedavide kullanımları önerilmemektedir. Remisyona indüksiyonu sağlandıktan sonra doz azaltımı yapılarak kesilmelidirler. Topikal, oral, intravenöz olarak kullanılabilirler. Distal tutulumlu ÜK hastalarında budesonid topikal uygulamada aciliyet hissi, tenezm gibi semptomlarda rahatlama sağlamaktadır. Şiddetli ÜK hastalarında indüksiyon için intravenöz steroid gerekebilir ve çoğunlukla metilprednisolon tercih edilir. Metilprednisolonun 40-60 mg günlük dozları çoğu hastada 3 ile 5 gün içinde klinik semptomlarda iyileşme sağlar. Beş gün içinde yanıt vermeyen hastalar yanıtız olarak kabul edilip anti-TNF ajan ya da siklosporin gibi ikinci basamak tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Tiyopirinler

Azatiyoprin (AZA) ve merkaptopürin, 5-ASA'ya yanıtız ve 5-ASA'yı tolere edemeyen hastalarda kullanılabilirler. Etkileri iki ile üç ay içinde yavaş yavaş artar. Tolere edilebilirlerse 5-ASA ile beraber kullanılmaya devam edilebilirler. 2-3 mg/kg günlük azatiyoprin dozu normal tiyopirin metiltransferaz aktivitesine sahip bireylerde kullanılır. Tiyopirin metiltransferaz aktivitesi bize ilacın ne kadar metabolize olacağını gösterir; enzim aktivitesinde eksiklik ilacın yan etkilerinde artışa neden olacaktır.

Tiyopirin grubu ilaç kullanan hastalar kemik iliği baskılanması ve hepatoksisite açısından takip edilmelidirler. Ayrıca bu ilaçlar diğer immunomodülatörler, biyolojik

ajanlar gibi, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara duyarlılığı arttırırlar. Lenfoma riskinde düşük oranda artış meydana getirebilirler.

Anti-TNF ajanlar

Tek başlarına veya tiyopirinler ile kombine olarak remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde kullanılabilirler. İnfliksimab (IFX) intravenöz olarak, adalimumab ve golimumab subkutan olarak kullanılan anti-TNF ajanlardır. IFX, steroid bağımlı hastalarda tiyopirinlere alternatif olarak kullanılabilir. Konvansiyonel tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda, etkin olduğu gösterilmiştir. IFX, 5 mg/kg dozdan 0, 2 ve 6.haftalarda yükleme sonrası, 8 haftada bir uygulanmaya devam edilmektedir, dozun 10 mg/kg'a çıkarılması ve uygulama aralıklarının sıklaştırılması ilaç etkinliğini artırabilir. IFX ve azatiyoprin beraber uygulanmasının tek başına kullanımlarından daha etkili olduğu gösterilmiştir.³⁶

Anti-TNF ilaç tedavisine başlamadan önce, hastalar tüberküloz ve kronik hepatit B enfeksiyonunu ekarte etmek için test edilmelidirler. Hastalarda akut enfeksiyon, latent tüberküloz, malignite, demiyelizan hastalık, kalp yetmezliği olduğu durumlarda anti-TNF ajanlar kullanılmamalıdır.

Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporinin hastanede yatan ve intravenöz kortikosteroidlere yanıtız vakalarda etkili olduğu bilinmekle birlikte İFX'ın son dönemde siklosporin kadar etkili bulunması ve siklosporinin toksik etkileri nedeniyle; ilaç artık daha az tercih edilir duruma gelmiştir.

Selektif Adezyon Molekölü İnhibitörü

Vedolizumab, anti-TNF ilaç tedavisine yanıtısız, yanıt kaybeden, anti-TNF ilaç tedavisini tolere edemeyen, kortikosteroid bağımlı hastalarda aktif ülseratif kolitte kullanılabilmektedir.

Cerrahi

Cerrahi, toksik megakolon, perforasyon, kanama, kanser ve tedaviye yanıtısız veya steroid bağımlı hastalarda endikedir. Fulminan kolitli hastalarda önerilen hartman poşlu total kolektomidir.

2.1.5.Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, gastrointestinal traktusun, ağızdan anüse, tüm bölgelerini tutabilen, atak ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak atlamalı ve transmural tutulum gösterir. Karın ağrısı, rektal kanama, kilo kaybı, ateş gibi semptomlar hastalığın seyrinde görülebirlirler. Gastrointestinal traktusun her bölgesini tutabildiğinden malabsorbiyon ve buna bağlı görülebilen semptomlar ve bulgular CH’da ÜK’ten daha fazladır.

2.1.5.1.Klinik

Hastalığın klinik tablosu tutulum yerine, hastalık şiddetine ve hastalığın davranışına (striktür, fistül, abse gelişimi gibi) bağlıdır. Kramp tarzında karın ağrısı, CH’nın transmural tutulum yapması ve striktür geliştirmesi sonucu, hastalarda çok yaygındır. İshal, yine yaygın olarak görülen bir diğer semptomdur ve kan eşlik etmeyebilir. Kronik diyare, karın ağrısı, kilo kaybı sık görülen başlangıç semptomlarıdır. Kolon tutulumu olan hastalarda rektal kanama daha sık görülür.

Transmural iltihap sonucu hastalarda abse, fistüller gelişebilir. Fistüller enterovezikal, enterokutanöz, enterovaginal, enteroenterik olabilirler. Bulundukları yere göre semptomlar gösterebilirler. Mesaneye açılımda çoklu organizmalar ile meydana gelen tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına; vaginal açılımda vaginadan dışkı gelmesine; cilt yüzeyine açılımlarında bağırsak içeriğinin cilt yüzeyine çıkışına neden olabilirler. Abse oluşumunda karın ağrısı, ateş ve abse perforasyonu durumunda peritonit bulguları karşımıza çıkabilir.

Malabsorbsiyona bağlı pıhtılaşma anormallikleri, osteomalazi, osteoporoz, kilo kaybı görülebilir.

Diğer gastrointestinal bölgelerin tutulumuna bağlı olarak oral ülserler ve peptik ülser görülebilir; disfaji, bulantı, yemek sonrası kusma gibi semptomlar olabilir.

2.1.5.2.Ekstraintestinal bulgular

CH ve ÜK, benzer ekstraintestinal bulgular gösterirler. Kas eklem tutulumu en sık görülen ekstraintestinal bulgulardır. Periferik veya aksiyal eklem tutulumu görülebilir. Periferik eklem tutulumu genellikle büyük eklemleri tutma eğilimindedir ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Aksiyal eklem tutulumu, ankilozan spondilit, sakroileit şeklinde görülebilir ve hastalık aktivitesinden bağımsızdır.

Ekstraintestinal tutulumda eklemlerden sonra, cilt, gözler ve karaciğer tutulumu görülmesine rağmen, İBH'da hemen hemen her organda tutulum görülebilir. Üveit, iritis, episklerit gibi göz bulguları; piyoderma gangrenosum, eritema nodosum gibi cilt bulguları saptanabilir. Alkalen fosfataz, gamaglutamil transferaz enzim yüksekliği ile primer sklerozan kolanjit saptanabilir.

Kalsiyum ve vitamin-D malabsorbsiyonuna bağlı osteoporoz, vitamin B12 Emilimi eksikliğine bağlı anemi görülebilir.

Hiperkoagülabilitateye eğilim, arteriyel ve venöz trombozlara neden olabilir.

2.1.5.3.Komplikasyonlar

Fistüller, komşu organ veya cilt üzerine açılabilirler; abse ve enflamasyona neden olabilirler. Tedavileri medikal ve cerrahi kombine edilerek yapılır.³⁷ Fistül ağzının obstruksiyonu sonrası abseler görülebilir. Perianal bölgede gelişen abselerde anal-rektal bölgede ağrı, ateş ve absenin cilde drene olması ile akıntı görülebilir. Abse tedavisi için drenaj, antibiyotik tedavisi, cerrahi yapılabilir.

Kolon tutulumlu CH'da, KRK için artan risk mevcuttur ve bu risk kolon tutulumunun yaygınlığı ile ilişkilidir. CH ve ÜK'de KRK görülme sıklığı benzerdir ve uzun süreli hastalık ile ilişkilidir.

2.1.5.4.Crohn hastalığı tutulum yeri ve aktivitesinin değerlendirilmesi

Crohn hastalığının aktivitesini ve şiddetini belirlemek için yaygın olarak kullanılan iki sistem, Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) ve Harvey-Bradshaw İndeksidir (HBI). CDAI, dışkı sayısı, karın ağrısının şiddeti, genel iyilik hali, komplikasyon varlığı, abdominal kitle varlığı, ishal nedeniyle lopermid ya da opiyat kullanımı olması, hematokrit değeri ve vücut ağırlığı değerlendirilerek skor hesaplanır; hesaplanan skora göre remisyonda hastalıktan, ciddi fulminan hastalığa kadar olan yelpazede aktivite belirlenir. HBI'de ise genel iyilik hali, sıvı dışkı sayısı, karın ağrısı, abdominal kitle ve komplikasyonlar değerlendirilerek hastalık aktivitesi belirlenir.

Klinik pratikte ise;

- Spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası görülen asemptomatik hastalığa sahip hastalar, remisyonda
- Ayaktan tedavi edilebilen ve sistemik hastalık belirtileri olmayan hastalar,hafif hastalık
- Ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ve hassasiyet, bulantı ve kusma gibi belirgin semptomları olan hastalar, orta ile şiddetli hastalık

- Kortikosteroidlere veya biyolojik ajanlara rağmen inatçı semptomları; yüksek ateşi, intestinal obstruksiyonu, abse bulgusu, peritonit belirtileri, kaşeksisi olan hastalar, ciddi fulminan hastalık olarak değerlendirilebilirler.³⁸

Montreal sınıflaması, hastaları tanı yaşına, tutulum yerine, hastalık davranışına göre sınıflandırır.

Tablo 4- Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması

	Montreal Sınıflaması
Tanı Yaşı	
• <16 Yaş	A1
• 17-40 Yaş	A2
• >40 Yaş	A3
Tutulum Bölgesi	
• İleum	L1
• Kolon	L2
• İleokolon	L3
• Üst Gastrointestinal Hastalık	L4
Hastalık Davranışı	
• Nonstrikturan,Nonpenetran	B1
• Strikturan	B2
• Penetran	B3
• Perianal Hastalık	P

2.1.5.5.Tanı

Hastalık tanısı, hastalık kliniğinin mevcut olduğu durumlarda endoskopik bulgular ve görüntülemeler ile konur.

Fizik Muayene: Fizik muayene, genellikle nonspesiktir. Karında hassasiyet, enterokutan fistüllerde cilt ağzında fistül yeri ve akıntı, perianal skin tag, striktürel hastalıkta ele gelen kitle saptanabilir. Hastalarda anemiye bağlı solukluk, ekstraartiküler bulgulardan artritler ve cilt bulguları görülebilir.

Laboratuvar: CH düşündüren kliniği ve bulguları olan hastalarda ilk aşama laboratuvar değerlendirmesi, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, ESH, CRP, vitamin B12, demir ve D-vitaminini içermelidir. Bu testler içerisinde anemi, trombositoz, lökositoz, yüksek ESH ve CRP, düşük vitamin ve demir düzeyleri saptanabilir ya da bu testler tamamen normal saptanabilir.

CRP, hastalık aktivitesini izlemek için kullanılan bir biyobelirteçtir, ancak endoskopik bulgularla korelasyonu zayıftır ve hastaların üçte birinde hiçbir zaman artmış konsantrasyonları görülmeyebilir.³⁹

Fekal kalprotektin, intestinal inflamasyonun bir belirtecidir ve konsantrasyonları bağırsaktaki nötrofil infiltrasyonları ile koreledir. CH olan hastalarda, fekal kalprotektin, endoskopik aktivite ile iyi koreledir ve hastalık aktivitesini izlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek, klinik nüksü öngörmek ve postoperatif nüksü öngörmeyi sağlayan yararlı bir biyobelirteçtir.⁴⁰

İshal olması durumunda taze dışkı örneği, kültür, parazit ve C.difficile toksini açısından değerlendirilmelidir.

Görüntüleme: Terminal ileumunda görüntülendiği kolonoskopi CH tanısı için gereklidir. Kolonoskopik görüntülerde, normal mukozal alanlara bitişik ülser alanları ile atlamalı tutulum, aftöz ülserler, kolonun uzun eksenı boyunca izlenebilen ve kaldırım taşı görünümüne neden olan lineer ülserler görülebilir.

Tedavi sonrası mukozal iyileşmenin ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde de kolonoskopi rol alır. Kolorektal kanser ve displazilerin

saptanması, striktür gibi komplikasyonların yönetiminde kolonoskopi önemli bir role sahiptir.³²

Histolojik olarak, fokal ülserasyonlar, akut ve kronik enflamasyon görülür. Patolojide klasik CH bulgusu nonkazeifiye granülomdur; ancak, vakaların % 25'inden azında görülür ve CH'na özgü veya patognomonik değildir.⁴¹ Granülomlar, Yersinia spp., Behçet Sendromu, tüberküloz ve lenfoma gibi diğer hastalıklarda görülebilir. Daha yaygın patolojik bulgular arasında lenfositler, plazma hücreleri, granülositler, kript mimarisinin bozulması, kript apseleri, kript distorsiyonu, kript boylarında kısalma sayılabilir.

Diğer radyolojik görüntülemeler İBH'da komplikasyonların ve hastalık tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. BT, MR ve USG, fistül, abse, perforasyon ve sıvı koleksiyonu gibi komplikasyonları saptaması açısından önemlidir ve bağırsak duvar kalınlığının gösterilmesi konusunda yararlıdır. Kolonoskopi ile erişilemeyen alanlardaki darlıkların uzunluğunun ve yerinin belirlenmesi için de radyolojik görüntüleme yöntemleri faydalıdır. Düz karın grafileri de ileus, barsak dilatasyonları, toksik megakolon ve perforasyonlar ile ilgili bize bilgi verebilir.

2.1.5.6.Ayırıcı Tanı

Karın ağrısı, ishal, rektal kanama gibi semptomlar İBH için spesifik olmayıp geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahiptirler. İshal şikayeti olan hastalarda, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli, Yersinia, parazitler ve amebiyazis dahil enfeksiyöz kolit etkenleri dışlanmalıdır. Tüberküloz ve amebiasis, ileum ve çekum tutulumu ile CH'nı taklit edebilir. Dışkı incelemesi, enfeksiyöz nedenleri değerlendirmek amaçlı yapılmalıdır.

İmmun sistemi baskılanmış hastalarda, CMVenfeksiyonu CH'nı taklit edebilir; endoskopik doku biyopsileri bu hastalarda CMV için incelenmelidir.

NSAİİ'lerin kronik kullanımı erozyonlar, ülserler ve striktürlere neden olabilir.

Karın ağrısı ve ishal, irritabl barsak sendromu ve laktoz intoleransında da görülebilmektedir. Görüntülemeler, dışkı tetkikleri ve süt ve süt ürünleri tüketimi sonrası semptomların olması ile bu durumlar tanınabilir.

2.1.5.7.Tedavi

CH tedavisi, hastalığın şiddetine, tutulum yerine, davranışına (striktür, perforasyon varlığı) bağlıdır. Tıbbi tedavinin amacı, kortikosteroidsiz klinik remisyonu başlatmak ve sürdürmek, komplikasyonları ve ameliyatı önlemek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır.⁴² Tıbbi tedavinin amacı, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan remisyonu sürdürmek olsa da, striktür ve/veya fistülizasyon meydana geldiğinde, cerrahi müdahale gerekebilir. Cerrahi, CH için küratif olmadığı için, birçok hasta yaşamları boyunca birden fazla ameliyat geçireceklerdir.⁴³

5-ASA Türevleri

Genel olarak, çalışmalar mesalaminin CH tedavisinde etkili olmadığını ve kullanılmaması gerektiğini göstermektedir.⁴⁴ ÜK'e benzer görünen hafif kolonik CH'da mesalamin bazı hekimler tarafından kısıtlı verilere rağmen kullanılmaktadır.⁴⁵ Eğer resmiyon indüksiyonu sağlanırsa remisyonu sürdürmek için ilaca devam edilebilir; ancak birkaç hafta sonra etkisiz kalırsa başka tedaviler düşünülmelidir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, genellikle daha hızlı tedavi yanıtı gerektiren orta ile şiddetli CH olan hastalarda ilk tıbbi tedavi için; uzun sürede gelişebilecek yan etkileri nedeniyle, kısa süreli, remisyon indüksiyonunda kullanılırlar.⁴⁶

Atak ile hastaneye yatan hastalara intravenöz glukokortikoid verilmesi tercih edilir. Yanıt alındıktan sonra orale geçilebilir. Aktif mukozal inflamasyonu olan hastalarda oral olarak verilebilir.

İleum ve çekumda salınan enterik kaplı budesonidin, sistemik yan etkisi konvansiyonel glukokortikoidlerden daha az olup, hafif ve orta şiddetteki ileokolonik tutulumlu CH'da etkilidirler. Budesonid, hafif-orta şiddetteki ileoçekal CH'da birinci tercih olarak kullanılabilir.⁴⁴

İmmunmodülatuar İlaçlar

Azatiyoprin (AZA), etkilerinin ortaya çıkması 6 ile 12 hafta sürdüğü için, genellikle remisyon idamesinde kullanılırlar. Bu amaçla verildiğinde AZA doz bağımlı olarak etki etmektedir. Buna göre 2.5 mg/kg/gün dozunda verilen AZA ile idame tedavi başarısı, daha düşük dozlara göre daha uzun sürelidir. Hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavide steroide olan ihtiyacı azaltmaktadır.

Metotreksat (Mtx), AZA/6-MP tedavilerini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilecek tedavi seçeneğidir. Bir diğer tercih nedeni CH'na eşlik eden artropati bulgularının olmasıdır. Remisyonu korumada AZA/6-MP'den daha etkili görünmektedir.⁴⁷

Biyolojik ajanlar

Anti-TNF ajanlar, infliksimab, adalimumab ve sertolizumab pegol, glukokortikoid veya immunsupresif ajan ile yeterli tedaviye yanıt vermeyen orta ile şiddetli aktif CH tedavisinde etkilidirler; glukokortikoidlerin kontraendike olduğu veya kullanılmak istenmediği seçilmiş hastalarda steroid tedavisine alternatif olarak kullanılabilirler. Adalimumab ve sertolizumab, subkutan uygulanırken; infliksimab intravenöz olarak uygulanır.

Anti-TNF ajanlar, perianal fistülün iyileşmesi ve kapatılması için etkilidir. İnfliksımab, randomize kontrollü bir çalışmada perianal hastalığın tedavisinde etkinlik gösteren tek anti-TNF ajan olmuştur.⁴⁸

Adalimumab, FDA tarafından orta ile şiddetli CH'nın tedavisi için onaylanmıştır ve hem biyolojik tedaviye uygun olan hastalarda hem de infliksımaba cevap vermeyen hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁹

Anti-TNF ajanların etkinliğini azaltan nedenlerden birisi de kullanım süresine bağlı olarak gelişen antikorlardır.

TNF-alfa inhibitörlerinin kullanımı, bakteriyel enfeksiyonlar, zoster, tüberküloz ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyon riskinin artmasına neden olmaktadır. Latent tüberküloz reaktivasyon riski nedeniyle bu hastalar önceden değerlendirilmeli ve gerekirse latent tüberküloz için tedavi almalıdırlar. Sitopeni, enjeksiyon yeri reaksiyonu, infüzyon reaksiyonları, hepatotoksisite, hematolojik malignite riskinde artışa neden olabilirler. Akut enfeksiyon, malignite, demiyelizan hastalık, kalp yetmezliği durumunda kullanılmamalıdırlar.

Vedolizumab, hümanize anti-alfa-4-beta-7 integrin monoklonal antikordur, intravenöz olarak kullanılır. Anti-TNF ajanlara karşı veya immunsupresiflere karşı yetersiz cevap veren ya da cevap vermeyen, anti-TNF ajanlara karşı dirençli olan, aşırı aktif CH olan yetişkinlerde, Avrupa İlaç Ajansı ve ABD Gıda İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır.

Ustekinumab, anti-IL-12 ve anti-IL-23 monoklonal antikorudur. İndüksiyon dozu intavenöz olarak, idame dozu ise subkutan olarak verilir. Glukokortikoidler, immunsupresif ajanlar veya anti-TNF ajanların başarısız olduğu, orta ile ciddi derecede aktif CH'da kullanılır.

Cerrahi

CH'da, obstruktif semptomları olan striktüran hastalıkta, enfeksiyöz komplikasyonu olan perianal ve fistülizan hastalıkta, tedaviye yanıtız, steroide bağımlı hastalarda, displazi ve kanser gelişimi durumunda cerrahi operasyon yapılmaktadır.

2.2. Cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV), yetişkinlerin %40-100'ünü etkileyen, herpesviridea ailesinin üyesi bir virüstür. İmmunkompetan konakçıda CMV ile primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Primer enfeksiyon sonrası, virüs endotel hücrelerinde, makrofajlarda veya granülosit kök hücrelerinde latent kalır. Latent dönemde, periyodik reaktivasyonlar görülebilir. Sağlıklı bireyde genellikle semptom oluşturmada gerçekleşir. İmmün dengenin bozulduğu durumlarda CMV, kolit gibi semptomatik son organ tutulumuna yol açabilir.⁵⁰ Bir kişinin PCR veya serolojik analiz ile pozitif olduğu CMV enfeksiyonunu, virüsün önemli klinik semptomlara neden olduğu ve hedef organ hasarı yaptığı CMV kolit veya CMV retinit gibi CMV hastalığından ayırt etmesi önemlidir. CMV hastalığında, ateş, lökopeni, hemofagositoz, pnömoni, hepatit, meningoensefalit de eşlik edebilir.

CMV, gastrointestinal kanalda ağızdan anüse kadar her yerde tutulum yapabilir; en sık tutulum yeri kolondur.⁵¹

İBH'da CMV

İBH' da, hastalık ilişkili tedaviler, nutrisyonel eksiklikler, immün fonksiyon bozukluğu sonucu immunsistem genellikle baskılıdır ve CMV aktif hale gelebilir.

İBH' da CMV hastalığının görülme riski ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, 30 yaşından büyük olmak, immünmodulator tedavi öyküsü, kortikosteroid ve anti-TNF ajanlara refrakter hastalığa sahip olmak, lökosit sayısının 11.000/mL'den az olması ve hastalık süresinin 60 aydan kısa olması CMV için yüksek riskli bulunmuştur.⁵²

İBH, araya giren enfeksiyonlar ile komplike olabilir. CMV ilişkili kolit araya giren enfeksiyöz komplikasyonlardan bir tanesidir. CMV kolitine, kanlı diyare, kramp tarzında karın ağrısı, aciliyet hissi, tenezm ve ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi semptomlar eşlik edebilir. CMV kolitini klinik olarak İBH atağı ile ayırmak güçtür.

Yetişkinlerde yüksek görülme sıklığı, latent enfeksiyon yapması, hastalık görülmeden de viral replikasyonun olması bu ayırımı zorlaştırmaktadır.

CMV süperenfeksiyonu, ciddi kolite progresyona ve immunsupresif tedavi direncine neden olabilir. Bu yüzden steroid ve immunsupresif tedavilere yanıtızsız hastalarda CMV kolitinden şüphelenilmeli ve tetkik edilmelidir.

Kan CMV-DNA PCR, tanısal olabilir; fakat latent enfeksiyon ile aktif hastalığı ayırmak için bir eşik değer tanımlanmamıştır. Aktif CMV koliti, endoskopik biyopsi yöntemi ile alınan kolon dokusunda yapılan H&E ve İHK boyamalar ve doku PCR ile saptanabilir. İHK boyama, CMV koliti tanısı için H&E'den daha duyarlıdır. ECCO (The European Crohn's And Colitis Organization), CMV koliti tanısı için doku PCR ve İHK önermektedir.⁵³

Tablo 5- İBH'da CMV Koliti Tanı Yöntemleri⁵⁴⁻⁵⁵

Tanı yöntemi	Duyarlık (%)	Özgüllük (%)	Değeri <i>Avantaj/ Dezavantaj</i>
Anti-CMV IgG	98-100	96-99	CMV'ye daha önce maruz kalmayı doğrular CMV kolit riski taşıyan hastaları ayırt eder <i>CMV kolit ile ilişkili değildir</i>
Anti-CMV IgM	100	99	Viremi eşliğinde akut enfeksiyon veya reaktivasyonu doğrular <i>Sistemik hastalığı gösterir</i>
Virus kültürü	45-78	89-100	CMV kolit tanısı için yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahiptir Miktar belirleme olası değil; PCR ve viral antijen saptanması ile karşılaştırıldığında düşük duyarlık

			<i>İnkübasyon süresi uzun (2-4 hafta)</i>
pp65 antijen saptanması	60-100	83-100	CMV kolitinin tanısı için nispeten özgüllüğü yüksektir Kısa sürede sonuç alınır (24 saat) CMV kolitinin klinik seyrini tahmin etmek için yararlıdır <i>CMV kolit tanısı için duyarlılığı nispeten düşüktür</i>
Histoloji ve immünhistokimya Histolojik H&E boyama Histolojik immünkimyasal boyama	78-93	92-100	Dokuda CMV saptanmasında büyük ölçüde duyarlı ve özgül CMV kolit tanısı için yüksek özgüllük <i>CMV koliti için düşük duyarlık</i> <i>Birçok doku örneği ve deneyimli patolog gerektirir</i> CMV kolitinin tanısı için H&E'den daha yüksek duyarlık <i>Sonucu elde etme daha uzun (3-5 gün)</i>
PCR (kan,doku) Kan CMV DNA PCR Doku CMV DNA PCR	65-100	40-92	Hızlı sonuç, yüksek duyarlık, kantitatif test Non-invaziv, endoskopi gerekli değil <i>CMV kolit tanısı için eşik değer gerektirir</i> Kolonda CMV DNA tespitinde çok yüksek duyarlık <i>Pozitifliğin klinik anlamı net değil</i>
Endoskopi			CMV kolit tansında yüksek duyarlık <i>CMV kolit tanısında düşük özgüllük</i>

CMV enfeksiyonu olan İBH hastalarında anti-viral tedavinin yararları hala tartışmalıdır. ECCO kılavuzları tarafından, steroid kullanımına dirençli kolit hastalarında kolon mukozasında CMV tespit edildiğinde anti-viral tedavi önerilmektedir.³¹⁻³ Steroid bağımlı ya da steroid refrakter ÜK hastalarında, anti-viral tedavi alan hastalar almayanlara göre, 12 aylık süreçte anlamlı derecede daha yüksek bir klinik remisyon oranı (% 77.8) gösterilmiştir.⁵⁶

Gansiklovir, genellikle tercih edilen tedavi şeklidir. İntravenöz infüzyon ile 5-7.5 mg/kg günde iki kez, iki ya da üç hafta önerilen dozudur. Klinik cevap varsa, hasta oral tedaviyi tolere edebilecek duruma geldiğinde valgansiklovire geçilebilir. Valgansiklovir, gansiklovirin ön ilacıdır ve oral emilimi iyidir, hastane yatışı gerektirmeyen hastalar için tercih edilebilmektedir. Toplam tedavi süresi 21-42 gün olacak şekilde veya klinik yanıt alınıp virus elimine edilene kadar günde iki kez, 900mg kullanılabilir.⁵⁷

Gansiklovirin en sık görülen yan etkileri nötropeni, trombositopeni, döküntü, hipotansiyon, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır.

2.3. Entamoeba histolytica

Entamoeba histolytica, karın ağrısı, kramplar, kanlı ishal ile karakterize olan hastalık semptomlarına neden olan intraluminal bir parazittir. Kontamine besin ve suyun tüketilmesi ve fekal oral yol ile kistlerin alınması ile bulaşır. Kistler kolona geldiğinde trofozoid formuna dönüşür ve kolon mukozasında destrüksiyona neden olurlar.

Hastanın genetik durumu, yaşı ve immun sistemi hastalığın asemptomatik hastalık, invaziv hastalık olacağı konusunda etkilidir. Ciddi hastalık ve artmış mortalite için risk faktörleri arasında genç yaş, gebelik, kortikosteroid tedavi, malignite, malnütrisyon ve alkolizm sayılabilir.⁵⁸

Hafif bir diyareden, kramp tarzında karın ağrısı, kanlı dışkılama, fulminan amebik kolite kadar değişebilen klinik görülebilir. Ateş, kilo kaybı eşlik edebilir.

Bağırsak amebiazisinin teşhisi genellikle dışkı mikroskopisi, dışkı antijen testi veya dışkı PCR ile konur. Dışkı mikroskopisi yoğun emek gerektirmekte olup, kişinin

tacrübesine dayanır. Ancak bazı durumlarda kullanılabilen tek inceleme yöntemi bu olabilir. Antijen saptanması testi, kolaylığı ve hızlılığı, suşları ayırt etme kapasitesi, mikroskopiden daha fazla hassas olması, enfeksiyonu erken saptaması gibi birçok avantaja sahiptir. Patojenik *E. histolytica* suşlarında bulunan epitoplara bağlanan monoklonal antikorlar kullanılır.

İBH'da *Entamoeba Histolytica*

Nadiren intestinal amebiasis, yıllarca süren ve İBH' nı taklit eden, dizanteri olmadan kronik bir diyare, kilo kaybı ve karın ağrısı ile ortaya çıkabilir. Kanlı diyare, kramp tarzı karın ağrıları ile İBH atak düşündüren semptomlara neden olabilir. İBH üzerine eklenerek İBH tanı ve tedavisini zorlaştırabilir.

İBH' da glukokortikoid, immüsupresif ilaçlar ve biyolojik ajanların kullanımı amebiyazis dahil fırsatçı enfeksiyon görülme sıklığını arttırmaktadır. Hastalık seyrinde verilen bu ilaçlar, İBH üzerine eklenen amebiyazis olduğunda koliti kötüleştirip fulminan hale getirebilir.

Amebiyazis, İBH semptomlarını şiddetlendirebilir ve hastalık seyri ve tedavi sürecini olumsuz olarak etkileyebilir. Tüm *E. histolytica* enfeksiyonları, semptomatik olmasa bile, invaziv hastalık gelişme riski ve aile üyelerine yayılma riski göz önüne alınıp tedavi edilmelidir.⁵⁹

Bağırsak amebiasisinin antibiyotik tedavisinin amacı istilacı trofozoitleri ortadan kaldırmak ve organizmanın bağırsakta taşınmasını ortadan kaldırmaktır. Metronidazol, genellikle tercih edilen tedavi şeklidir. 500-750 mg peroral günde üç kez, yedi-on gün kullanılır, gastrointestinal sistemden iyi emilir; intravenöz tedavi, hasta ilaçları oral alabildiği ve emilimde önemli bir kusur olmadığı sürece önemli bir avantaja sahip değildir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı’da Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında İBH tanısı olup, poliklinik başvurusu olan veya servis yatışı yapılan 769 hasta (CH n=382, ÜK n=386, belirlenemeyen kolit n=1) dahil edilmiştir.

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik kurul karar numarası: 2020/01-01, tarih: 06.01.2020)

- Hastaların demografik verileri (Hastaların demografik verileri hastane kayıt sistemi ’den retrospektif olarak elde edildi.)
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Hastalık tipi
 - Hastalık süresi
 - Hastalık lokalizasyonu
 - CH için hastalık tipi (inflamatuvar, fibrostenotik, penetran veya fistülizan)
 - İBH ile ilgili geçirdikleri cerrahi girişim
 - İBH için almakta oldukları tedaviler
- Klinik verileri
 - Dışkı sayısı
 - Vücut ısısında yükselme öyküsü
- Laboratuvar incelemeleri
 - CRP, lökosit değeri
 - Plazmada CMV-DNA PCR
- Dışkı incelemeleri
 - Dışkı direk bakısı ve kültürü
 - Dışkıda E.histolytica antijeni
- Abdomen görüntülemesi

- Splenomegali
- Kolon biyopsi örnekleri
 - Histopatolojik inceleme
 - İHK ile CMV varlığı değerlendirilmiştir.

Cytomegalovirus enfeksiyonu varlığı, mukozal biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi, periferik kan örneklerinden viral DNA PCR değerinin ölçülmesi ile değerlendirilmiştir. Periferik kan PCR değeri 1000 kopya/mL üzeri olanlar veya İHK boyamada pozitiflik saptananlar CMV enfeksiyonu açısından pozitif kabul edilmişlerdir. Hastaların pozitif saptanan dönemdeki CRP ve lökosit değerleri, dışkı sayısı değerlendirilmiştir. Lökositozun eşlik etmemesi, ateş yüksekliği, abdominal görüntülemelerde splenomegali varlığı CMV enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilmiştir.

Entamoeba histolytica enfestasyonu varlığı, patojenik E.histolytica suşlarında bulunan epitoplara bağlanan monoklonal antikorlar kullanılarak, taze dışkı örneğinde adezin antijen varlığı ile saptanmıştır. Bu hastalar için de hastaların pozitif saptanan dönemdeki CRP ve lökosit değerleri, dışkı sayısı değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme: Bu araştırmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular; kategorik değişkenler için yüzde dağılımları, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde sayımla belirtilen değişkenler için ki-kare testi, Fisher kesin testi, ölçümle belirtilen değişkenler normal dağılıma uygunluğuna göre t testi ya da Mann Whitney U testi ile analiz edildi.

BULGULAR

a) CMV Hastalığı Ve E.histolytica Prevelansı Ve Hasta Karakteristik Özelliği

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı’da Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında İBH tanısı olan 769 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 382 (%49.6) tanesi CH, 386 (%50.1) tanesi ÜK tanısı ve bir (%0.3) hastamız belirlenemeyen kolit tanısı ile izlenmektedir. Hastaların 429’u (% 55.7) erkek ve 340’ı (% 44.3) kadındır.

1) Cytomegalovirus Pozitif Hastaların Özellikleri

Yediyüz altmış dokuz hastanın 431’i (%56.04) izlemlerinde CMV enfeksiyonu açısından periferik kan CMV-DNA düzeyi ve/veya kolon biyopsisinde İHK boyaması ile CMV pozitifliği açısından değerlendirilmiştir.

Kriterlerimize göre CMV’si pozitif 61 (%14.15) hasta bulunmaktadır. CMV pozitif hastaların demografik verileri ve diğer karakteristikleri Tablo 6’da özetlenmiştir. Altmış bir hastanın 37 (%60.7) tanesi ÜK tanılı, 24 tanesi (%39.3) CH tanısı ile izlenmektedir. Bu hastaların 38’i (% 62.3) erkek, 23’ü(%37.7) kadındır. Otuz yedi ÜK tanılı hastanın 23 tanesi (%62.2), 24 CH tanılı hastanın 15 tanesi (%62.5) erkek cinsiyetindedir. ÜK tanılı hastaların 14 tanesi (%37.8), CH tanılı hastaların dokuz tanesi (%37.5) kadın cinsiyetindedir. İki hastalık grubunda da erkek cinsiyet daha fazla görülmüştür; fakat cinsiyet dağılımları birbirlerine benzer bulunmuştur.

Hastaların İBH açısından medyan tanı yaşı 45’tir. Medyan tanı yaşı ÜK için 45 ve CH için 43 ile benzerdir. İBH için hastalık süresi CMV pozitif tüm hastalar için sekiz yıldır. (CH için yedi yıl ve ÜK için dokuz yıl). CMV pozitif hastaların ortalama yaşı 52.82 ± 15.55 ’dir.

CMV pozitif ÜK tanılı hastaların 28’i (% 75.7) sol kolit, 7’si (%18.9) pankolit ve ikisi (%5.4) proktit ile izlenmektedir. CH tanılı hastaların ise 13’ü (%54.2) kolon, sekizi

(%33.3) ileokolon ve üçü (%4.9) ince bağırsak tutulumu göstermektedir. Üst gastrointestinal tutulumu olan Crohn hastası saptanmamıştır. ÜK tanılı hastalarda sol kolit ve Crohn tanılı hastalarda kolon tutulumu daha sık olarak görülmektedir. CH tanılı 24 hastanın sekizi (%33.3) fistülizan hastalık ve biri (%4.2) fibrostenotik hastalık özelliği göstermiştir.

Altmış bir hastanın 43'ü (%70.5) CMV pozitifliği saptandığı dönemde immünsupresif tedavi ile izlenmektedir. Yirmi dört Crohn hastasının 21'i (%87.5), 37 ÜK hastasının 22'si (%59.5) immünsupresif tedavi kullanmaktaydı. CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda immünsupresif tedavi kullanımı ÜK tanılı hastalara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur(p=0.019).

CMV pozitif hastaların 10 (%16.4) tanesinin geçirilmiş cerrahi öyküsü bulunmaktadır. Bu hastaların üçü (%30) ÜK, yedisi (%70) Crohn tanılıdır. Cerrahi öyküsü Crohn tanılı hastalarda daha fazladır(p=0.04). Üç hastamızda toksik megakolon gelişmiş ve bunların ikisine total kolektomi yapılmıştır.

Tablo 6-CMV Pozitif Hastaların Demografik Verileri Ve Karakteristikleri

Özellikler	ÜK (n=37)	CH (n=24)	TOTAL (n=61)	p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	14/23	9/15	23/38	0.979
Hastalık süresi(yıl)	9 (Min:2/max:53)	7 (Min:2/max:13)	8 (Min:2/max:53)	0.239
Tanı yaşı	45 (Min:14/max:68)	43 (Min:17/max:70)	45 (Min:14/max:70)	0.690
Kolit lokalizasyonu (ÜK)				
• Pankolit • Sol kolit • proktit	• 7 • 28 • 2			

Tutulum yeri(CH)				
• Kolon • İleokolon • İnce bağırsak • Üst GİS		• 13 • 8 • 3 • -		
Fistülizan hastalık		8		
Stenotik hastalık		1		
İmmüsupresif tedavi(+/-)	22/15	21/3	43/18	0.019
Cerrahi öyküsü (+/-)	3/34	7/17	51/10	0.04

2) Entamoeba Histolytica Pozitif Hastaların Özellikleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların (n=769) izlem süreleri boyunca 395 hasta (%47.46) E.histolytica açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 395 hastanın 23 tanesinde (% 5.8) pozitiflik saptanmıştır. E. Histolytica pozitif hastaların demografik özellikleri ve karakteristikleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

E. histolytica pozitif 23 hastadan, 14’ü (% 60.9) ÜK, 9’u (%39.1) Crohn tanılıdır. Bu hastaların 14’ü (% 60.9) erkek, dokuzu (%39.1) kadındır. Hastaların İBH açısından medyan tanı yaşı 46’dır. Medyan tanı yaşı ÜK için 44.5 ve CH için 56’dır. E. histolytica pozitif hastalar için İBH hastalık süresi sekiz yıldır (CH için dokuz yıl ve ÜK için sekiz yıl). E. histolytica pozitif hastaların ortalama yaşı 56 ± 15.05 ’dir.

E. histolytica pozitif ÜK tanılı hastaların 12’si (% 85.7) sol kolit, ikisi (%14.3) pankolit ile izlenmektedir; izole rektum tutulumlu hasta görülmemiştir. Crohn tanılı hastaların biri kolon (% 11.1), altısı ileokolonik (% 66.7) ve ikisi ince bağırsak (%22.2) tutulumludur. Bu grupta da üst gastrointestinal sistem tutulumu olan hasta

görülmemiştir. Crohn tanılı dokuz hastadan bir hasta fistülizan, bir hasta fibrostenotik hastalık karakteristiği göstermiştir.

E. histolytica pozitif hastaların, pozitif saptandığı dönemde 12'si (%52.2) immüsupresif tedavi altındadır. CH olanların yedisi (%77.8) ve ÜK olanların beşi (%35.7) immüsupresif tedavi almaktadır. Crohn tanılı hastalarda immüsupresif tedavi alma oranı daha fazla olmak ile beraber istatistiksel olarak ÜK ve CH grupları arasında bu açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0.089).

E. histolytica pozitif iki (%8.7) hastanın geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcuttur ve bu iki hasta da CH tanısı ile izlenmektedirler.

Tablo 7-E.histolytica Pozitif Hastaların Demografik Verileri Ve Karakteristikleri

Özellikler	ÜK (n=14)	CH (n=9)	TOTAL (n=23)	p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	4/10	5/4	9/14	0.383
Hastalık süresi	8 (Min:4/max:21)	7 (Min:4/max:15)	8 (Min:4/max:21)	0.874
Tanı yaşı	44,5 (Min:23/max:66)	54 (Min:21/max:71)	46 (Min:21/max:71)	0.395
Kolitin yaygınlığı(ÜK) • Pankolit • Sol kolit • proktit	• 2 • 12 • -			
Tutulmuş yeri(CH) • Kolon • İleokolon • İnce bağırsak • Üst GİS		• 1 • 6 • 2 • -		

Fistülizan hastalık		1	1	
Stenotik hastalık		1	1	
İmmüsupresif tedavi(+/-)	5/9	7/2	12/11	0.089
Cerrahi öyküsü(+/-)	-/14	2/7	2/21	0.142

b) CMV Ve E. Histolytica İçin Tanı Testleri Ve Enfeksiyon Bulguları

1) CMV İçin Tanı Testleri Ve Enfeksiyon Bulguları

Hastalarımızda CMV enfeksiyonu için kullanılan tanı testleri Tablo 8’ de görülmektedir. CMV pozitif 61 hastanın sekizinde (%13.1) CMV-DNA ve kolon dokusunda İHK boyamada CMV pozitifliği saptanmıştır. Diğer 53 (%86.9) hastada CMV-DNA ya da İHK boyamadan sadece birinde pozitiflik saptanmıştır. Kırk altı (%88.6) hastada sadece İHK boyama pozitifliği görülmüş ve yedi (%11.3) hastada da sadece CMV-DNA pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 8- CMV İçin Tanı Yöntemleri

TANI TESTİ	ÜK (n=37)	CH (n=24)	TOTAL (n=61)	p
Sadece İHK pozitif	30	16	46	1.000
Sadece CMV-DNA pozitif >1000 kopya	2	5	7	0.315
İHK ve CMV-DNA pozitif	5	3	8	1.000

CMV pozitif hastalar, CMV enfeksiyonuna eşlik eden ateş, splenomegali, lökositöz görülmemesi/lökopeni eğilimi gibi durumların görülme sıklığı açısından Tablo 9’ da incelenmişlerdir. On sekiz (%30) hastanın CMV pozitifliği olduğu dönemde ateş yüksekliği olduğu görülmüştür. Splenomegali olup olmadığı, hastaların o dönemdeki abdomen BT, abdomen USG görüntülemelerinden tespit edilmeye çalışılmıştır. Yirmi bir hastanın o dönem görüntülemesi olmadığı için splenomegali durumu belirlenememiştir. Abdominal görüntülemesi olan 40 hastanın, sadece bir tanesinde splenomegali saptanmıştır, 39 hastanın dalak boyutları normal sınırlardadır. Elli bir (%83.6) hastada lökositöz görülmemiştir. Lökositözü olmayan bir hasta miyelodisplastik sendrom tanılı ve bir hasta da nötropenik ateş ile izlenmektedir. ÜK tanılı 30 (%81.1) ve Crohn tanılı 21 (%87.5) hasta lökositöz görülmemesi ile CMV enfeksiyon bulgusu açısından olumlu olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalar için ortalama lökosit değeri $7963 \pm 2978 \text{ mm}^3$ olarak saptanmıştır.

Tablo 9-CMV Pozitif Hastalara Eşlik Eden Bulgular

	ÜK (n=37)	CH (n=24)	TOTAL (n=61)	p
Ateş (+/-)	10/27	8/15	18/42	0.524
Splenomegali (+/-)	0/24	1/15	1/39	0.400
Lökositöz Olmaması (≤ 10000/>10000)	7/30	3/21	10/51	0.726

Hastalık aktivasyonu açısından değerlendirilen hastaların CMV ve E. Histolytica açısından pozitiflik dönemlerindeki CRP değeri’nin 5 mg/L üzeri olması ve dışkı sayısının üç üzeri olması incelenmiştir. CMV pozitif hastaların sonuçları Tablo 10’ da izlenmektedir. CMV pozitif hastaların 40 tanesi (% 65.6) bu belirtiler açısından pozitifdir

ve bu hastalar “İBH atağı”olarak değerlendirilmiştir. Bu grup içerisinde 27 hasta (%67.5) ÜK tanılı, 13 hasta (%32.5) Crohn tanılıdır. Medyan dışkı sayısı altı, ortalama dışkı sayısı 7.5 ± 5.6 ve ortalama CRP değeri 33.04 ± 37.17 olarak saptanmıştır.

Tablo 10-CMV Pozitif Hastalarda İBH Atak Açısından Değerlendirme

	ÜK (n=37)	CH (n=24)	TOTAL (n=61)	P
Dışkı sayısı(>3 / ≤3)	30/7	17/7	47/14	0.352
Crp (>5 mg/L/≤5 mg/L)	33/4	18/6	51/10	0.171
Crp >5mg/L ve dışkı sayısı >3	27/10	13/11	40/21	0.131

2) E.histolytica İçin Tanı Testleri Ve Enfestasyon Bulguları

E. histolytica pozitif hastaların tümünde taze dışkıda adezin antijen pozitifliği saptanmıştır.

E. histolytica pozitif hastalarda hastalık aktivasyonu açısından, CRP değeri’nin 5 mg/L üzeri olması ve dışkı sayısının üç üzeri olması Tablo 11’de incelenmiştir. EH pozitif gruptan 12 hastanın (% 52.2) pozitiflik dönemlerindeki CRP değeri 5 mg/L üzeri ve dışkı sayısının üç üzeri olduğu görülmüştür. Bu grup için medyan dışkı sayısı beş, ortalama dışkı sayısı 8.17 ± 7.24 ve ortalama CRP değeri 23.19 ± 27.44 saptanmıştır.

Tablo 11-E. histolytica Pozitif Hastalarda İBH Atak Açısından Değerlendirme

	ÜK (n=14)	CH (n=9)	TOTAL (n=23)	P
Dışkı sayısı(>3/≤3)	11/3	8/1	19/4	1.000
Crp (>5 mg/L / ≤5 mg/L)	8/6	7/2	15/8	0.400
Crp >5mg/L ve dışkı sayısı>3	6/8	6/3	12/11	0.400

c) İBH Tedavisi

1) CMV Pozitif Hastaların İBH Tedavileri

Hastaların CMV pozitif dönemde aldıkları İBH tedavileri Tablo 12’de gösterilmiştir. On dört (%23) hasta klasik steroid tedavisi, 25 (%41) hasta azatiyoprin almaktaydı. Budezonid alan üç hasta, metotreksat alan bir hasta, adalimumab alan dört hasta, infliksimab alan dört hasta, sertolizumab alan bir ve vedolizumab alan bir hasta vardır. İnfliksizimab alan dört hasta Crohn tanılıdır ve CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre daha fazla infliksizimab kullanımı olduğu görülmüştür (p=0.02). Hastalar immünsupresif tedavilerden en yüksek oranda azatiyoprin ile izlenmektedirler. Kırk beş (% 73.8) hasta 5-ASA kullanmaktadır. Kombinasyon tedavilerinden 5-ASA ve steroid kombinasyonu ile izlenen 11 (%18) hasta ve 5-ASA ve azatiyoprin kombinasyonu ile izlenen 10 (%16.3) hasta vardır. Altı hasta ise tedavisiz izlenmektedir.

Tablo 12-CMV Pozitif Hastaların İBH Tedavileri

TEDAVİ	ÜK (n=37)	CH (n=24)	TOTAL (n=61)	p
5-ASA (+/-)	31/6	14/10	45/16	0.270
Klasik steroid (+/-)	8/29	6/18	14/47	0.759
Budezonid (+/-)	3/34	0/24	3/58	0.272
Azatiyoprin (+/-)	12/25	13/11	25/36	0.092
Metotreksat (+/-)	0/37	1/23	1/60	0.393
İnfliksımab (+/-)	0/37	4/20	4/57	0.02
Adalimumab (+/-)	2/35	2/22	4/57	0.643
Sertolizumab (+/-)	1/36	0/24	1/60	1.000
Vedolizumab (+/-)	0/37	1/23	1/60	0.393
Kombine tedaviler				
• 5-ASA ve K.Steroid	5	6	11	
• 5-ASA+Bude	1	-	1	
• 5-ASA+K.Steroid+ Bude	1	-	1	
• 5-ASA+K.Steroid+ Ada	-	1	1	
• 5-ASA+Bude+Aza	1	-	1	
• 5-ASA+Aza	7	3	10	
• 5-ASA+Aza+Ada	-	1	1	
• 5-ASA+Serto	1	-	1	
• Aza+Vedo	-	1	1	
• Aza+ Ada	1		1	

• Aza+K.Steroid	1		1	
• 5-ASA+Mtx		1	1	
• 5-ASA+ Aza+Ifx		1	1	
• Tedavisiz	3 (3 yeni tanı hasta)	3(2 yeni tanı, 1 tedavisiz izlem)	6	

2) E.histolytica Pozitif Hastaların İBH Tedavileri

Hastaların E. histolytica pozitif oldukları dönemde aldıkları İBH tedavileri Tablo 13’de gösterilmiştir. Dokuz (%39.1) hasta azatiyoprin almaktadır. Klasik steroid alan iki hasta, metotreksat alan bir hasta, infliksimab alan iki hasta vardır. Bu grupta budezonid, adalimumab, sertolizumab, vedolizumab alan hasta bulunmamaktadır. Bu grupta da hastalar immünsupresif tedavilerden en yüksek oranda azatiyoprin ile izlenmektedirler. Kombinasyon tedavilerinden 5-ASA ve azatiyoprin kombinasyonu alan altı (%21.7) kişi vardır. Yirmi bir (%91.3) hasta 5-ASA tedavisi ile izlenmektedir.

Tablo 13-E.histolyticaPozitif Hastaların İBH Tedavileri

TEDAVİ	ÜK(n=14)	CH(n=9)	TOTAL(n=23)	P
5-ASA(+/-)	13/1	8/1	21/2	1.000
Klasik Steroid(+/-)	2/12	0/9	2/21	0.502
Budezonid (+/-)	-/14	-/9	-/23	
Azatiyoprin (+/-)	3/11	6/3	9/14	0.77
Metotreksat (+/-)	-/14	1/8	1/22	0.391
İnfliksimab (+/-)	-/14	2/7	2/21	0.142
Adalimumab (+/-)	-/14	-/9	-/23	

Sertolizumab (+/-)	-/14	-/9	-/23	
Vedolizumab (+/-)	-/14	-/9	-/23	
Kombine Tedaviler				
• 5-ASA+K.Steroid	2	-	2	
• 5-ASA+Aza	3	3	6	
• 5-ASA+Aza+ İfx	-	2	2	
• 5-ASA+Mtx	-	1	1	
Tedavisiz	1(yeni tanı)	-	1	

d) CMV Enfeksiyonu ve E. histolytica Enfestasyonu Tedavisi

1) CMV Pozitif Hastaların Anti-viral Tedavileri

CMV pozitif hastaların anti-viral tedavileri Tablo 14’te izlenmektedir. 26 (%42.6) hasta anti-viral tedavi olarak gansiklovir almıştır. Tek başına valgansiklovir alan hasta bulunmamaktadır. Valgansiklovir ve gansiklovir alan bir hasta vardır ve bu hastada da anti-viral tedavi hastane yatışı esnasında valgansiklovir olarak başlanmış ve sonrasında hastanede valgansiklovir temin edilemediği için gansiklovir ile devam edilmiştir.

Tablo 14- Anti-Viral Tedavi Alan CMV Pozitif Hastaların Analizi

ANTİVİRAL TEDAVİ	ÜK (n=37)	CH (n=24)	TOTAL (n=61)	p
Gansiklovir (+/-)	14/23	12/12	26/35	0.348
Valgansiklovir	-	-	-	
Gansiklovir ve Valgansiklovir	1	-	1	

Anti-viral tedavi alan hastalar incelendiğinde hem kan CMV-DNA hem de kolon dokusunda İHK boyamada CMV pozitifliği ile tanı konan sekiz hastanın anti-viral tedavi aldığı görülmüştür. Sadece İHK boyamada CMV pozitifliği olan 14 (%30.4) hasta ve sadece kan CMV-DNA pozitifliği olan dört (%57.7) hasta anti-viral tedavi almıştır.

Tablo 15-Anti-Viral Tedavi Alan CMV Pozitif Hastaların Tanı Alma Yöntemleri

	İHK Boyama Pozitif	İHK Boyama Negatif	İHK Boyama bakılmamış
CMV-DNA>1000 kopya	8(8)	3(4)	1(3)
CMV-DNA<1000 kopya	14(40)		
CMV-DNA bakılmamış	- (6)		

(*tabloda parantez içindeki sayılar o özelliği gösteren toplam hasta sayısını parantez dışındaki sayılar ise o gruptan anti-viral tedavi alan hasta sayısını ifade etmektedir.)

Anti-viral tedavi alan hastalar tedavi sonrası incelendiğinde dışkı sayısında azalma olan hastalar klinik yanıt alınmış olarak değerlendirilmiştir (Tablo 16). Tedavi alan 26 hastanın 18’inde tedavi sonrası gayta sayısında gerileme görülmüştür. Tedavi sonrası klinik yanıt alınan hastalardan iki ÜK tanılı ve iki Crohn tanılı hasta eş zamanlı klasik steroid tedavisi almıştır. Tedavi yanıtı anti-viral tedaviye ya da klasik steroid tedavisine bağlı olabilir, ayrımı yapılamamıştır.

Tablo 16- Anti-Viral Tedavi Alan Hastalarda Klinik Yanıt Değerlendirilmesi

	ÜK	CH	TOTAL	p
Anti-Viral Tedavi Alan Hastalar	14	12	26	0.348
Anti-Viral Tedavi Sonrası Klinik Yanıt Alınan Hastalar	10	8	18	0.673

Anti-viral tedavi alan hastaların tanı alma yöntemlerine göre tedavi sonrası kan CMV-DNA ve kolon dokusunda İHK boyama ile CMV negatiflikleri değerlendirilmiştir. Kan CMV-DNA’sı pozitif 15 hastadan anti-viral tedavi alan 12 hasta tedavi sonrası CMV-DNA negatifliği açısından değerlendirildiğinde dokuz (%75) hastada CMV-DNA negatifliği görülmüştür. Üç hastanın tedavi sonrası kontrol CMV-DNA düzeyi görülmemiştir.

İHK boyama negatifliği, İHK boyaması pozitif olan 54 hastadan anti-viral tedavi alan 22 hasta için değerlendirilmiştir. On iki hastada tedavi sonrası herhangi bir zamanda yapılan kolonoskopi patolojisinin İHK boyama ile değerlendirilmesinde İHK boyama negatif görülmüştür. İHK boyama negatifliği görülmeyen hastalardan iki hasta tedavi sonrası total kolektomi operasyonu geçirmiş, beş hastaya tedavi sonrası kolonoskopi yapılmamış ve üç hastanın ise sonraki kolonoskopisinde de pozitiflik devam etmiştir. Tablo 17’de hastaların anti-viral tedavi sonrası CMV-DNA ve İHK boyama negatifliği açısından durumları gösterilmiştir.

Relaps görülen hastalardan Crohn tanılı bir hastanın CMV-DNA düzeyinin yüksek olduğu dönemde hastanın steroid doz azaltımı aşamasında olduğu için durum steroid doz azaltımına bağlı olarak düşünülmüş ve hastaya gansiklovir verilmemiştir. ÜK tanılı relaps olan hastada gansiklovir sonrası hastanın kontrol CMV-DNA'sı ve İHK boyaması değerlendirilmemiş olup beş ay sonra görülen İHK boyama ve CMV-DNA'sında pozitifliğin olduğu görülmüştür; bu hastaya da tekrar gansiklovir verilmemiştir. Diğer ÜK tanılı hastada ilk pozitiflik sonrası negatiflik görülmüş ve relaps dört sene sonra İHK pozitifliği ile tespit edilmiş ve hasta bu dönemde tekrar gansiklovir almıştır.

Tablo 17- Anti-Viral Tedavi Alan Hastalarda Tedavi Sonrası Değerlendirme

	ÜK (n=14)	CH (n=12)	TOTAL (n=25)	p
CMV-DNA negatifliği	4	5	9	1.000
İHK negatifliği	7	5	12	0.675
Relaps	2	1	3	1.000

2) E. histolytica Pozitif Hastaların Antibiyotik Tedavileri

E. histolytica pozitif hastaların 11'i (%47.8) metronidazol ile tedavi edilmiştir. 11 hastanın 9'unda tedavi sonrası dışkı sayısında gerileme ile klinik yanıt ve sekiz hastada daha sonra yapılan dışkı incelemesinde adezin antijen negatifliği görülmüştür.

Tablo 18-E. histolytica Pozitif Hastaların Metronidazol İle Tedavisi Ve Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirmeleri

	ÜK (n=14)	CH (n=9)	TOTAL (n=23)	p
Metronidazol (+/-)	7/7	4/5	11/12	1.000
Tedavi yanıtı				
• Klinik*	• 7	• 2	• 9	• 0.109
• Dışkı incelemesi**	• 5	• 3	• 8	• 1.000

(*Klinik yanıt olarak gayta sayısında gerileme, **dışkı incelemesinde de adezin antijen negatifliği değerlendirilmiştir.)

TARTIŞMA

İBH alevlenme ve iyilik dönemleriyle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. İyilik halinde seyreden bir inflamatuvar bağırsak hastası akut atakla başvurduğunda, ilk akla gelen neden hastanın ilaçlara kompliyansıdır. Hastalara ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları, herhangi bir aksama olup olmadığı sorgulanmalıdır. Eğer hastanın tedavisine uyumu iyiye o zaman araya giren ve hastalığının alevlenmesine sebep olan herhangi bir fırsatçı enfeksiyon var mı araştırılması gerekir. Özellikle İBH hastalarında hastalık alevlenmesinde en çok araştırılanlar; CMV enfeksiyonu ile E. histolytica enfestasyonudur.⁶⁰

Biz retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada hastanemizde ayaktan veya yatarak izlenen İBH hastalarında CMV enfeksiyonu ve E. histolytica enfestasyonunu, bizim hastalarımızdaki yer ve önemlerini araştırmayı planladık. Bu amaçla Gastroenteroloji bilim dalı'nda İBH tanısı konmuş ve izlenmekte olan 769 hastayı (382 CH, 386 ÜK, 1 belirlenemeyen kolit hastası, 429 erkek, 340 kadın) retrospektif olarak değerlendirdik.

Çalışmamızda İBH olan hastalarda CMV enfeksiyon oranını % 14.15 olarak saptadık. Kolon dokusunda İHK boyamada CMV pozitifliği hastaların % 7.15'inde saptanmıştır. Çalışmamızda sadece kan CMV-DNA pozitifliği olan, İHK boyama pozitifliği olmayan ya da bu açıdan değerlendirilmeyen hastalar da CMV enfeksiyonu olarak değerlendirilip, pozitif gruba dahil edilmişlerdir.

CMV enfeksiyonu tanısı için farklı tetkikler kullanılması, İBH tanılı hastalarda CMV prevalansının belirlenmesinde güçlükler yaratmaktadır. Tanı yöntemlerinin ve hasta populasyonunun çeşitliliği nedeniyle araştırmalar arasında CMV enfeksiyonu sıklığı açısından farklılıklar görülmektedir. İBH hastalarında dokuda H&E veya İHK boyama ile pozitif CMV kolit prevalansı % 2 ile 29 arasında değişmektedir.⁶¹ Yine İBH tanılı hastalarda CMV'nin histolojik varlığının H&E veya İHK boyama ile gösterildiği bir başka yayında CMV varlığı % 4.5-13.8 arasında olduğu görülmüştür.⁵⁷

Kliniğimizde izlenen hastaların tümü CMV enfeksiyonu açısından değerlendirilmemiştir, bu durum ayırıcı tanıda CMV düşünülmemesi nedeniyle

olabileceği gibi, ön tanımlar arasında gözden kaçması nedeniyle de olabilir. Ayrıca hasta grubu olarak da hastalar hafif, orta ve ciddi olarak ayrılmamıştır ve kliniğimizde izlenen tüm hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle CMV pozitif olan hasta yüzdemiz olduğundan daha az saptanmış olabilir.

Çalışmamızda CMV pozitif saptanan 61 hastanın 37 (% 60.7)'i ÜK, 24 tanesi (% 39.3) CH tanılıdır ve fark anlamlı değildir ($p=0.979$). Ancak ÜK hastalarının, CH olan hastalardan belirgin şekilde daha yüksek oranda CMV ile enfekte oldukları görülmüştür.⁶² Bunun nedeni özellikle CH seyrinde İBH hastalarında CD4+ T-hücrelerinden üretilen IFN- γ 'nın CMV reaktivasyonunu baskılaması olabilir. CH seyrinde yüksek IFN- γ ekspresyonu ile Th1 tipi sitokinler işlev göstermektedir. Bu nedenle, enflamatuar mekanizmalardaki farklılıklar, ÜK ve CH'daki CMV hastalığının farklı prevalanslarını açıklayabilir.⁶³ ÜK tanılı hastalarımızın oranının fazla olması ile çalışmamız bu çalışmalar ile benzer özellik göstermektedir. ÜK tanılı hastalarımızda sol kolon tutulumu ve Crohn tanılı hastalarımızda kolon tutulumu daha sık görüldü. 2017 yılında Taiwan'da CMV kolitli İBH tanılı hospitalize edilmiş hastalarda yapılan bir çalışmada da ÜK tanılı CMV kolitli tüm hastalar, sol kolon kolitliydi ve Crohn tanılı CMV kolitli hastalarda en sık kolon tutulumu vardı.⁶⁴

İBH'da CMV hastalığı için risk faktörleri; yaş >30, immünmodülatör tedavi, kortikosteroid ilaçlar veya anti-TNF ajanlara refrakter olma, lökosit sayısının <10.000/mL, hastalık süresinin <60 ay/beş yıl olmasıdır.⁵² Biz de CMV pozitif hasta grubumuzun yaş ortalamasını >30 olarak bulduk; fakat hastalık süresi bizim hastalık grubumuzda ortalama olarak sekiz yıl ile daha uzundu.

İBH seyrinde verilen immünsupresif tedaviler artmış CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. CMV pozitif hastalarımızda immünsupresif tedavi alma oranı % 70.5 olarak saptanmıştır. CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda immünsupresif tedavi kullanımı ÜK tanılı hastalara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0.019$).

İBH'da kolon CMV süperinfeksiyonunun, toksik megakolon prevalansını ve cerrahi müdahaleyi arttırması ile daha fazla semptoma neden olduğunu gösteren birçok vaka bildirisi vardır.⁴ CMV enfeksiyonu olan ve olmayan ÜK tanılı hastalar arasında hastalık şiddeti, operasyon geçirme oranları açısından farklılık olmadığını belirten

çalışmalar olduğu gibi⁶⁵⁻⁶⁶; CMV koliti olan hastalarda daha yüksek operasyon oranları ve ölümcül sonuçlar olduğunu ortaya çıkaran çalışmalar da bulunmaktadır.⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹ Çalışmamıza alınan hastalarda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırma yapılmamıştır. Bununla birlikte cerrahi öyküsü olan hastalarda Crohn tanılı hastalar istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.04).

CMV kolit tanısı ile ilgili altın standart testin olmaması, araştırmalar arasında CMV görülme oranlarının değişmesine ve bu konuda kesin bir bilgi elde edilememesine neden olmaktadır. CMV koliti ile ilgili yapılan dört tanı testini karşılaştıran bir çalışmada testlerin duyarlık ve özgüllükleri sırayla; CMV PCR için %100, %94, periferik kanda pp65 Ag IFA için %50, %94, immünohistokimyasal boyama için %67 ve %98 ve son olarak H&E boyama için %17 ve %98 olarak saptanmıştır. Testlerden CMV PCR en iyi sonuçları vermiştir, testin yüksek negatif prediktif değeri göz önüne alındığında, negatif CMV-PCR testi İBH hastalarında CMV kolit tanısını dışlamıştır. İHK ve pp65-antijen testlerinin oldukça spesifik olması yanı sıra yanlış negatiflik oranı yüksek saptanmıştır. Ek olarak ECCO tarafından İBH tanılı hastalarda, CMV kolitinde tanısal testler olarak İHK boyama veya doku PCR kullanılması önerilmektedir.³

2017 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre, CMV PCR'ın spesifik olmadığı ve periferik kanda CMV'nin tespit edilmesinin duyarlılığın olmadığı, çünkü kolondaki replikasyonu mutlaka tespit etmediği iddia edilmiştir.⁷⁰

2019 yılındaki başka bir çalışmada ise basit klinik parametrelerle birlikte kan CMV DNA'nın, yüksek özgüllük değeriyle klinik ilişkili CMV kolitini dışlayabileceği sonucuna varılmıştır. Semptomatik İBH'da steroid direnci, splenomegali, lökositoz olmaması değerlendirilmiş ve bu bulgulardan herhangi biri olan hastalarda CMV için ileri değerlendirme önerilmiştir. İncelemede CMV-PCR ≥ 1000 IU/mL veya immünohistokimya ≥ 5 sinyal/biyopsi saptanması durumunda hastalara anti-viral tedavi başlanması önerilmiştir.⁷¹

Merkezimizde periferik kan pp65 Ag IFA tetkiki yapılmamakta, doku PCR rutin olarak her hastaya yapılmamaktadır. Bu yüzden CMV kolit tanısında en çok kullandığımız iki tetkik kan CMV-PCR ve İHK boyamadır. Araştırmamız da bu tetkikler üzerinden yapılmıştır. Kliniğimizde her hastaya kolonoskopi ya da sigmoidoskopi

yapılamamış ve hastalar CMV-DNA düzeyleri ile eş zamanlı İHK boyama tetkiki ile rutin olarak değerlendirilememişlerdir. İBH açısından yapılan kontrol kolonoskopi ya da sigmoidoskopilerinde, İHK boyama pozitif saptanan hastaların hepsine eş zamanlı olarak kan CMV-DNA ölçümü yapılmamış ya da CMV-DNA negatif saptanmıştır. Bu durumun bazen hasta bazen hekim kaynaklı olduğu görülmüştür. Patoloji sonuçlarının uzun sürede sonuçlanması süreci de bu duruma katkıda bulunmuştur. CMV, anti-viral tedavi almadan da kaybolabileceği için hastalar patoloji sonuçlarını göstermek için geldiklerinde CMV-DNA negatifliği görülmüş olabilir.

CMV enfeksiyonu açısından klinik şüphesi olan İBH hastalarında ateş, lenfadenopati, splenomegali, lökopeninin değerlendirilmesi gerekir. ÜK tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, semptomatik İBH olan ve steroid kullanan hastalarda ateş görüldüğünde CMV enfeksiyonu görülme sıklığı %100 olarak saptanmıştır. Ateşi olmayan ve steroid almayan hastalarda ise bu risk % 9'dur.⁷²

Bizim grubumuzdaki hastaların %30 'unda CMV pozitifliği olduğu dönemde ateş yüksekliği görülmüştür. Klasik steroid alan hastaların %42.8'inde ateş yüksekliği saptanmıştır. Steroid kullanan hastalarımızda daha az ateş görülmesinin nedeni hasta grubumuzun ÜK olarak ayrılmamış olması ve süreçte kliniğimizde izlenen tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi olabilir. Splenomegali, CMV enfeksiyon bulgusu olarak karşımıza çıkabileceğinden, hastalar geriye dönük bu açıdan değerlendirilmek istenmiştir. Ancak her hastaya rutin abdomen görüntüleme yapılmaması, geriye dönük epikrizlerde muayene açısından olan kayıt eksikleri 21 hastada bu bilgiye ulaşmamızı engellemiştir. Geri kalan 40 hastadan sadece 1 tanesinde yapılan abdomen görüntülemelerde splenomegali saptanmıştır. CMV kolitinde splenomegali görülme sıklığı ve splenomegalinin tanı koymak için bize yol gösterici olması açısından bir değerlendirme yapılamamıştır. Lökositoz olmamasını, CMV koliti açısından inceleme için ön gördürücü olarak belirtilen çalışmalar mevcut olup; bizim grubumuzun da %83.6'sında lökositoz görülmemiştir.

İBH' da hastalık aktivitesini değerlendirmek için çeşitli skorlar mevcut olup, bu skorların bazıları endoskopik bilgiler ve hastanın o dönemki klinik değerlendirmesini de içermektedir.(örn; ÜK için Mayo skoru, CH için Harvey Bradsaw indeksi gibi) Her

hastada bu skorların düzenli olarak değerlendirilmemesi, bu skorların hesaplanabilmesi için olan kayıt eksiklikleri nedeniyle bu skorlar belirlenememiştir. Hastaların aktiviteleri için dışkı sayıları ve CRP değerleri incelenmiştir.

Steroid kullanımıyla CMV reaktivasyonu riski çeşitli çalışmalarda kaydedilmiştir. Ancak bu gözlemin sadece daha şiddetli bir hastalık seyri veya reaktivasyon ile olan ilişkiyi gösterip göstermediği net değildir.⁵⁴ Widmann ve arkadaşları, steroidlerin T hücre işlevini bastırdığını ve dolayısıyla CMV replikasyonunu kolaylaştırdığını öne sürmüşlerdir.⁷³ Prospektif bir çalışmada, steroidlere ek olarak azatiyoprin ile tedavinin CMV enfeksiyonu ile ilişkili önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.⁶⁷ Başka bir çalışmada da CMV kolit hastalarının daha sık steroid ve azatiyoprin tedavisi aldıkları görülmüştür.⁶⁴

CMV pozitif hastalarımızın immünsupresif tedavi alma oranları %70.5'tir ve immünsupresif tedaviler içerisinde azatiyoprin en sık kullanılan immünsupresif tedavidir, klasik steroid onu izlemektedir. Çalışmamız bu açıdan diğer çalışmaları destekler şekilde saptanmıştır. Tüm tedaviler içerisinde 5-ASA en yüksek kullanılma oranına (%73.7) sahip ilaçtır. Bu 5-ASA'nın güvenilirliği ve başlangıç tedavisinde kullanılmaya başlanıp sonrasında devam edilmesi ile ilgili olabilir.

CMV tedavisi için literatürde, hangi vakalarda tedavinin gerekli olduğu ve hangi vakaların kendiliğinden remisyona uğradığı konusunda devam eden bir tartışma vardır. Bir çalışmada, biyopsi örneğinde yüksek oranda viral inklüzyon yoğunluğu olan İBH hastalarının antiviral tedaviden fayda gördükleri bulunmuştur.⁶

Ayre ve ark. yaptığı bir çalışmada CMV'nin sadece histopatoloji ile tespit edilmesinin, klinik olarak uygun olan hastalarda antiviral ilaçlarla yapılan spesifik tedavi için uygun olduğu söylenmektedir.⁷⁴ Bir çalışmada steroide yanıt veren İBH hastalarında virüsün kendiliğinden kaybolduğu bildirilmiştir.⁷⁵ Başka bir çalışma, steroide yanıt veren hastalarda gansiklovirin gerekli olmadığını, steroid refrakter ÜK hastalarında gansiklovirin etkili olduğunu göstermiştir.⁷⁶ Diğer çalışmalar, antiviral tedavinin remisyon oranını ve ameliyatsız sağkalım sonuçlarını iyileştirdiğini ortaya koymuştur.⁷⁷⁻⁶ Yine başka bir çalışmada dirençli hastalarda kolon CMV reaktivasyonu tespit edildiğinde, ciddi sistemik reaktivasyon durumları dışında, anti-viral tedavinin

kolektomi ve remisyon oranları gibi sonuçları gerçekten etkileyip etkilemediğini belirlemek için yeterli veri yoktur.⁷⁸ ECCO kılavuzları tarafından steroid kullanımına dirençli kolit hastalarında kolon mukozasında CMV tespit edildiğinde antiviral tedavi önerilmektedir.³

Tüm bunların ışığında CMV enfeksiyonu olan İBH hastalarında anti-viral tedavinin yararı hala tartışmalıdır. Anti-viral tedavi konusunda önceden tanımlanmış standardize kriterin olmaması anti-viral tedaviyi klinisyenin yaklaşımına dayalı duruma getirmiştir. Çalışmamızda CMV pozitif hastalarımızın %42.6'sı (26 hasta) anti-viral tedavi almıştır. Anti-viral tedavi alan hastalar incelendiğinde %69.2'sinde (18 hasta) tedavi sonrası klinik olarak yanıt alınmıştır. Anti-viral tedaviye olumlu yanıt alınan bu hastaların, CMV pozitif tüm hastaların %29.5'i, CMV koliti açısından olumlu kabul edilmesi durumunda bile bu hastaların eş zamanlı steroid veya diğer immüsupresif tedavileri alıyor olmaları hastalık aktivasyonu ve CMV enfeksiyonu ya da hastalığı arasında ayırım yapmayı güçleştirmektedir. Araştırmamızın retrospektif olması hastaların anti-viral tedavi ya da immüsupresif tedavilerin hangilerine yanıt verdiğini ayırt edemememize neden olmaktadır. CMV koliti ve İBH aktivasyon kliniklerinin birbirine benzemesi, CMV'nin kanda ya da kolonda saptanmasının her zaman hastalık göstergesi olmaması bu durumun ayırımını zorlaştırmaktadır. Çalışmaların çoğunda, CMV pozitif vakalarda klinik olarak ilgili CMV hastalığı ile subklinik CMV reaktivasyonu arasında ayırım yapılamamıştır. Bizim hastalarımızın da bazıları CMV ile enfekte idi; fakat CMV hastalığına sahip değillerdi. Öte yandan bazı çalışmalar CMV'yi gastrointestinal sistemin inflamasyonunun bir belirteci olarak tanımlamış ve “masum seyirci” olarak kabul etmiştir.⁷⁹

Amebik kolit, İBH ile klinik ve endoskopik benzerliği nedeniyle, ÜK veya CH'nı taklit edebilmesi, amebiyazisin İBH hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmesi, İBH'da asemptomatik taşıyıcı durum ve amebiasis ile süperenfeksiyon bulunabilmesi nedeniyle E. histolytica enfestasyonu İBH olan hastalarda tanı anında ve aktif klinik görüldüğü durumlarda akla gelmeli ve hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.⁸⁰⁻⁸¹⁻⁸²

Babic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Entamoeba histolytica/dispar*, toplam 119 olgunun 19'unda (% 16.0), ülseratif kolitli 84 hastanın 12'sinde (% 14.3) ve Crohn hastalığı olan 35 hastanın 7'sinde (% 20.0) bulundu. Kontrol grubundaki gastrointestinal yakınmaları olmayan 119 hastanın 2'sinde (% 1.7) hastanın dışkılarında *E. histolytica/dispar* saptanmıştır. Hasta grubunda amip prevalansı, CH, ÜK ve İBH toplamı olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.⁹

Prokopowicz ve arkadaşları, ÜK'li 103 Polonyalı hastanın % 4.85'inde amebik enfeksiyon saptadılar.⁸³

Üstün ve arkadaşları, *E. histolytica/E. dispar* prevalansının ÜK'de % 10 ve CH olan hastalarda % 3.3 olarak buldular ve yine aynı çalışmada ÜK tanılı hastalar ile Crohn tanılı olanlar arasında yapılan bir karşılaştırmada *E. histolytica/E. dispar* ÜK'li hastalarda daha sık idi.⁸¹

E. histolytica ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde çalışmaların çoğunda mikroskopik bakının tanı aracı olarak kullanıldığı görülmüştür. Mikroskopik bakı *E. histolytica/E. dispar* ayırımı açısından yetersiz kalmaktadır ve deneyimli mikroskopistlere ihtiyaç vardır. *E. histolytica* ve *E. dispar* ayırıcı tanısında *E. histolytica*'ya özgü antijenleri saptama temeline dayanan yöntemler günümüzde daha çok kullanılmaktadır. ELİSA yöntemi bizim de kullandığımız yöntemdir ve bu yöntem ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde: İstanbul'da ve Ankara'da yapılan çalışmalarda mikroskopiyle karşılaştırıldığında ELİSA yönteminin duyarlılığının %100, özgüllüğünün ise %79-93.4 olduğu saptanmıştır.⁸⁴

Ankara'daki bir çalışmada intestinal amebiasis ön tanısıyla gönderilen dışkı örneklerinde mikroskopik inceleme (Nativ-Lugol, formol-eter çöktürme yöntemi ve trikrom boyama) ile *E. histolytica* spesifik adezin antijenini saptayan ELİSA yöntemleri karşılaştırılmıştır. 231 örneğin 81'inde (%35) mikroskopik inceleme ile *E. histolytica/E. dispar* kist ve/veya trofozoiti, 41'inde (%17.7) ise *E. histolytica* spesifik adezin antijeni saptanmıştır. Mikroskopisi pozitif olan 81 örneğin 35'i (%15.1) ELİSA yöntemiyle pozitif bulunurken; ELİSA ile pozitif saptanan altı örnek (%2.6) ise mikroskopide negatif olarak değerlendirilmiştir. *E. histolytica* saptanması açısından iki

yöntem arasında pozitif ve negatif değerlerin tutarlılığı çok düşüktür, farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.⁸⁵

Benzer sonuçlar Şanlıurfa ve Van yöresinden toplanan örneklerde de saptanmıştır. Trikróm boyama ile 380 örneğin %24'ünde, E.histolytica'ya spesifik antijen ELİSA yöntemiyle %13'ünde pozitiflik belirlenmiştir. ELİSA ile pozitif saptanan 51 örneğin 37'si mikroskopide negatif; ELİSA ile negatif saptanan 329 örneğin de 77'si mikroskopide pozitif bulunmuştur.⁸⁶

Bu çalışmalar mikroskopinin ELISA'ya kıyasla özgülüğünün yüksek ancak duyarlılığının az olduğunu ve aralarındaki tutarlılığın da düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu iki yöntemin tutarlılığının düşük olması hastalık sıklığı açısından kıyaslama yapmamızda bizi yanıltabilir. Ayrıca bağırsak parazitlerinin aralıklı atılımı nedeniyle tek bir dışkı örneği ile tanı koymak her zaman mümkün olmamaktadır; en az üç dışkı örneğinin incelemesiyle bile E.histolytica için %22.7'lik bir tanı düzeyine erişilebileceği bildirilmiştir.⁸⁷

Bu koşullarda E.histolytica pozitif olan tüm hastalar saptanamamakta bu da bizim hastalığın görülme sıklığıyla ilgili yeterli bilgiye sahip olamamamıza neden olmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız E.histolytica spesifik adezin antijen değerlendirme yöntemi ile değerlendirilen hastaların %5.8'i pozitif saptanmıştır. E.histolytica açısından değerlendirilmeyen hastalarımız mevcut olup bu hastaların değerlendirilmeme nedenleri E.histolytica enfestasyonunun düşünülmemesi/akla gelmemesi olabileceği için biz diğer hastalarda da düşünüp inceleme yapsaydık hastalık sıklığını daha fazla saptayabilirdik ya da bu hastalarda da negatiflik gördüğümüzde hastalık oranımız azalabilirdi. Kullandığımız yöntemimiz ile pozitiflik saptadığımız hastalarımızın %60.9'u ÜK tanılıdır. Literatür de ÜK hastalarında amebiyazisin fazla görüldüğünü belirten bilgileri desteklemektedir.

Cinsiyet açısından yapılan değerlendirmelerde bir çalışmada erkeklerde baskın olarak daha yüksek oranda asemptomatik enfeksiyon ve invaziv amebiasis saptanmıştır.⁸⁸ Başka bir çalışmada ÜK'li hastalarda amebik enfeksiyon açısından cinsiyet açısından bir farklılık tespit edilmemiştir.³³ bir çalışmada, İBH' li ve amebiasis hastaları arasında erkek ve kadın cinsiyet açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir

fark bulunmadı.⁹ Bizim E.histolytica pozitif grubumuzda erkek cinsiyete sahip hasta sayısı daha fazla saptanmıştır.

Akut faz yanıtı ve aktivite belirteci olarak bu hastalarda CRP düzeyi incelendiğinde; Babic ve arkadaşları, İBH ve amebiyazis komorbiditesi olan hastalarda CRP'yi anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.⁹ Bir çalışma da, CRP'yi İBH'da veya amebiasiste ayrı ayrı inflamasyon ve hastalık aktivitesi parametresi olarak doğruladı.⁸⁹ Çalışmamızda da aktivite açısından baktığımız CRP düzeyi ortalaması yüksek saptanmış olup; hastaların %65'inin CRP düzeyi yüksek bulunmuştur.

İnvaziv hastalık riski ve enfeksiyonu başkalarına geçirme potansiyeli göz önüne alındığında, Dünya Sağlık Örgütü belirtileri ne olursa olsun, kanıtlanmış tüm E.histolytica olgularının tedavisini önermektedir.⁹⁰

Enfekte olan kişilerin %90'ında klinik tablo asemptomatik seyretmekte ve bu kişiler aylarca dışkılarıyla kist çıkartabilmektedirler. E.histolytica pozitif hastalarımızın tedavi alma oranları düşük olup; bu durum hastaların kontrollerine gelmemesi, hekimlerin sonuçları gözden kaçırmaması, E.histolytica spesifik adezin antijenin hastanemizde sadece belirli günler çalışılması ve sonuçların her zaman elde edilememesine bağlı olabilir.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve hastaların klinik bilgileri eski epikrizlerinden elde edilmiştir. Hastanın E.histolytica ve CMV pozitif olduğu dönemde hastayı takip eden hekimin hasta ile ilgili aldığı notlar hastaların klinik bulgularını öğrenmemizi sağlamıştır. Bu notların bazılarındaki eksiklikler, hastaların takiplerine düzensiz gelmesi gibi durumlar verilerimizde eksiklere neden oldu. Ayrıca her hastaya rutin olarak abdomen görüntüleme yapılmaması splenomegali saptanması açısından bizi olumsuz olarak etkiledi. İncelediğimiz hasta gruplarımızın CMV ve E.histolytica açısından pozitif hasta grubu olması, negatif hasta grubunun ayrıntılı incelenmemesi; E.histolytica pozitif ve negatif olan ve CMV pozitif ve negatif olan hastalar arasında karşılaştırma yapmamıza engel oldu.

Konumuzla ilgili güncel literatürler incelendiğinde E.histolytica ile ilgili güncel literatürlerin kısıtlı olduğu ve olan literatürlerin çoğunun güncel olmadığı görüldü. Ek olarak yapılan araştırmaların çoğu sosyoekonomik olarak düşük bölgelerde idi. Bu konuda yapılacak güncel araştırmalar günümüzde E.histolytica'nın önemi, hastalarda değerlendirilmenin gerekliliği açısından bize yol göstermesi açısından önemlidir.

SONUÇ

CMV enfeksiyonu tanısı için farklı tetkikler kullanılması, İBH tanılı hastalarda CMV prevalansının belirlenmesinde güçlükler yaratmaktadır. Tanı yöntemlerinin ve hasta popülasyonunun çeşitliliği nedeniyle araştırmalar arasında CMV enfeksiyonu sıklığı açısından farklılıklar görülmektedir.

CMV pozitif hasta grubumuzda ÜK tanılı hastalarımızın oranının fazla olması ile çalışmamız mevcut çalışmalar ile benzer özellik göstermektedir. ÜK tanılı hastalarımızda sol kolon tutulumu ve Crohn tanılı hastalarımızda kolon tutulumu daha sık görülmüştür.

CMV pozitif hastalarımızda immüsupresif tedavi alma oranı % 70.5 olarak saptanmıştır. CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda immüsupresif tedavi kullanımı ÜK tanılı hastalara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0.019$). İmmüsupresif tedaviler içerisinde azatiyoprin en sık kullanılan immüsupresif tedavidir, klasik steroid onu izlemektedir. Çalışmamız bu açıdan diğer çalışmaları destekler şekilde saptanmıştır. CMV pozitif Crohn tanılı hastalarda ÜK tanılı hastalara göre daha fazla infliksimab kullanımı olduğu görülmüştür. ($p=0.02$)

Cerrahi öyküsü olan hastalarda Crohn tanılı hastalar istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.04$)

CMV enfeksiyonu olan İBH hastalarında anti-viral tedavinin yararı hala tartışmalıdır ve anti-viral tedavi konusunda önceden tanımlanmış standardize kriterin olmaması anti-viral tedaviyi klinisyenin yaklaşımına dayalı duruma getirmiştir. CMV pozitif vakalarda klinik olarak ilgili CMV hastalığı ile subklinik CMV reaktivasyonu arasında ayırım yapılamamıştır.

Konumuzla ilgili güncel literatürler incelendiğinde E.histolytica ile ilgili güncel literatürlerin kısıtlı olduğu ve olan literatürlerin çoğunun güncel olmadığı görülmüştür. Bu konuda yapılacak güncel araştırmalar günümüzde E.histolytica'nın önemi ve hastalarda değerlendirilmesinin gerekliliği açısından bize yol göstermesi açısından önemlidir.

İBH’da hastalığı taklit edebilecek ve hastalık seyrini olumsuz etkileyecek CMV ve E.histolytica gibi enfeksiyonların saptanması önemlidir. Tanı ve tedavi açısından belirlenecek standartlar, bu konuda yapılacak araştırmalar ve klinik uygulamalara kılavuz olması açısından gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Kaser A. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev of Immunology*. 2010;67(28):573–621. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101225
2. Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9458-9467. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9458
3. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(6):443-468. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013
4. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(10):823-829. doi:10.1007/s00535-007-2103-3
5. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus Infection in Steroid-refractory Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(3):365-373. doi:10.1097/00000478-200403000-00009
6. Jones A, McCurdy JD, Loftus E V., et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):949-955. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.042
7. Osaki R, Andoh A, Tsujikawa T, et al. Acute cytomegalovirus infection superimposed on corticosteroid-Naïve ulcerative colitis. *Intern Med*. 2008;47(14):1341-1344. doi:10.2169/internalmedicine.47.1039
8. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: A prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1373-1379. doi:10.1002/ibd.20498
9. Babić E, Bevanda M, Mimica M, et al. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in University Clinical Hospital Mostar. *Springerplus*. 2016;5(1). doi:10.1186/s40064-016-3261-7
10. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of

the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001

11. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: A study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):218-226. doi:10.1097/01.MIB.0000206540.38834.8c

12. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012;61(12):1686-1692. doi:10.1136/gutjnl-2011-301574

13. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-863. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.039

14. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol*. 2015;6(NOV):6-11. doi:10.3389/fimmu.2015.00551

15. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1704-1712.e2. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.046

16. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.023

17. Cho JH, Weaver CT. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1327-1339. doi:10.1053/j.gastro.2007.08.032

18. Eckburg PB, Relman DA. The Role of Microbes in Crohn's Disease. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):256-262. doi:10.1086/510385

19. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399-1406. doi:10.1038/ajg.2012.196

20. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(9):1147-1152. doi:10.3109/00365528809090183

21. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of

inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol.* 2013;5(1):237-247. doi:10.2147/CLEP.S33961

22. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1559-1568. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x

23. Loftus E V., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. *Gut.* 2000;46(3):336-343. doi:10.1136/gut.46.3.336

24. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A(September). doi:10.1155/2005/269076

25. Sawczenko A. Presenting features of inflammatory bowel disease in great Britain and Ireland. *Cambridge Handb Areal Linguist.* 2003;(88):995-1000. doi:10.1017/9781107279872.011

26. Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3(6):477-483. doi:10.1007/s11894-001-0068-6

27. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: A review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(11):1691-1695. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03905.x

28. jonathan S. Levine, MD, and Robert Burakoff, MD M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Extr Manifestations Inflamm Bowel Dis.* 2011;7(4):235-241. doi:10.1007/88-470-0434-9_7

29. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-119. doi:10.1038/ajg.2010.343

30. De Dombal FT, Watts JMK, Watkinson G, Goligher JC. Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolypsis, and Carcinoma of Colon and Rectum. *Br Med J.* 1966;1(5501):1442-1447. doi:10.1136/bmj.1.5501.1442

31. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults:

- American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-523. doi:10.1038/ajg.2009.727
32. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(12):982-1018. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016
33. Soylu A, Dolapcioglu C, Alis H, et al. Prevalence and importance of amebic infestation in patients with ulcerative colitis in two regions in Turkey. *Dig Dis Sci*. 2009;54(6):1292-1296. doi:10.1007/s10620-008-0488-3
34. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. doi:10.14309/ajg.0000000000000152
35. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(4). doi:10.1002/14651858.CD000543.pub4
36. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.052
37. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652-664. doi:10.1038/nrgastro.2017.104
38. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517. doi:10.1038/ajg.2018.27
39. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-819. doi:10.1038/ajg.2015.120
40. 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):444-454. doi:10.1038/ajg.2015.6

41. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(2):215-222. doi:10.1136/gut.2004.041715
42. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):674-688. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03753.x
43. Bernstein CN, Loftus E V., Ng SC, Lakatos PL, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut.* 2012;61(4):622-629. doi:10.1136/gutjnl-2011-301397
44. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):465-483. doi:10.1038/ajg.2008.168
45. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(20):2150-2158. doi:10.1001/jama.2013.4466
46. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2). doi:10.1002/14651858.CD006792.pub2
47. Patel V, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1). doi:10.1002/14651858.CD006884
48. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-885. doi:10.1056/NEJMoa030815
49. Bigard MA. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial - Commentary. *Colon and Rectum.* 2007;1(4):288. doi:10.1007/s11725-007-0056-6
50. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: From bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):76-98. doi:10.1128/CMR.00034-08
51. İnflamatuar Barsak Hastalığı ve cmv enfeksiyonu uzlaşısı raporu. *akpınar,hale akyüz,filiz.*

52. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):131-137. doi:10.1016/j.cgh.2014.05.026
53. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2009;3(2):47-91. doi:10.1016/j.crohns.2009.02.010
54. Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):369-376. doi:10.1016/S2468-1253(16)30159-5
55. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2017;32:383-392. doi:10.3904/kjim.2017.087
56. Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: Effect of antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(10):1146-1151. doi:10.1097/MEG.0000000000000175
57. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(8):725-733. doi:10.1111/apt.13124
58. Stanley SL. *Amoebiasis.* Lancet 361, 1025-1034 (2003). doi:10.1016/S0140-6736(03)12830-9
59. Rashidul Haque, M.B., Ph.D., Christopher D. Huston MD, Molly Hughes, M.D., Ph.D., Eric Houpt, M.D., and William A. Petri, Jr., M.D. PD. Amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.
60. ibh cmv uzlaşı raporu.
61. Römkens TEH, Bulte GJ, Nissen LHC, Drenth JPH. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1321-1330. doi:10.3748/wjg.v22.i3.1321
62. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus

- infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1059-1065. doi:10.1007/s10620-010-1126-4
63. Garrido E, Carrera E, Manzano R, Lopez-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(1):17-25. doi:10.3748/wjg.v19.i1.17
64. Weng MT, Tung CC, Lee YS, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: A referral center study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):1-7. doi:10.1186/s12876-017-0586-9
65. Do Carmo AM, Santos FM, Ortiz-Agostinho CL, et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity. *PLoS One*. 2014;9(11). doi:10.1371/journal.pone.0111574
66. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(6):706-711. doi:10.1080/00365520500408584
67. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol*. 2004;53(11):1155-1160. doi:10.1099/jmm.0.45629-0
68. Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol*. 2007;13(5):754-760. doi:10.3748/wjg.v13.i5.754
69. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: A multicenter study. *Gut Liver*. 2014;8(6):643-647. doi:10.5009/gnl13427
70. Tandon P, James P, Cordeiro E, Mallick R, Shukla T, McCurdy JD. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):551-560. doi:10.1097/MIB.0000000000001073
71. Kredel LI, Mundt P, van Riesen L, et al. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(2):229-237. doi:10.1007/s00384-018-

3170-z

72. Levin A, Yaari S, Stoff R, Caplan O, Wolf DG, Israeli E. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection during Exacerbation of Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2017;96(3):142-148. doi:10.1159/000479865
73. Widmann T, Sester U, Gärtner BC, et al. Levels of CMV specific CD4 T cells are dynamic and correlate with CMV viremia after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2008;3(11). doi:10.1371/journal.pone.0003634
74. Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SPL. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *J Crohn's Colitis*. 2009;3(3):141-148. doi:10.1016/j.crohns.2009.03.002
75. Criscuoli V, Casà A, Orlando A, et al. Severe acute colitis associated with CMV: A prevalence study. *Dig Liver Dis*. 2004;36(12):818-820. doi:10.1016/j.dld.2004.05.013
76. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):51-56. doi:10.1097/MCG.0b013e3182160c9c
77. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):773-775. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03620.x
78. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: Pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1620-1627. doi:10.1002/ibd.21275
79. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):331-337. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00989.x
80. Papadakis KA, Tabibzadeh S. Diagnosis and misdiagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(3):433-449. doi:10.1016/S1052-5157(02)00005-3
81. Ustun S, Dagci H, Aksoy U, Guruz Y, Ersoz G. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2003;9(8):1834-1835.

doi:10.3748/wjg.v9.i8.1834

82. Ebecken R. Amebic colitis simulating ulcerative colitis [4]. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(5):641-642. doi:10.1067/mge.2000.104003
83. Prokopowicz D, Zagórski K KP. Amoebiasis--a problem in patients with ulcerative colitis. *Wiad Lek.* 1994;47:248-251.
84. Nar S, Akba E, Esen B. ve Entamoeba dispar ' in Araştırılmasında Direkt Mikroskopi ve ELISA Yöntemlerinin Karşılaştırılması #. *Flora Derg.* 2003;8(3):213-220.
85. Kılıç S, Babür C, Taylan Özkan A, Çelebi B EB. Intestinal amebiasis tanısında mikroskopik inceleme ve E. histolytica spesifik antijeni saptayan ELISA yönteminin karşılaştırılması. *IV Ulusal Sindirim Yolu ile Bulasan enfeksiyonlar Simpozyumu, Mersin 16-20 Mayıs 2005 Özet Kitabı.* 2005:342.
86. Tanyüksel M, Ulukanlıgil M, Araz E, Ali IKM, Kuru O, Herbein J, Clark CG PW. Entamoeba histolytica tanısında hızlı tanı yönteminin (Dipstick test) yeri ve genotiplendirmede yeni bir yöntemin tanımlanması. *IV Ulusal Sindirim Yolu ile Bulasan enfeksiyonlar Simp Mersin 16-20 Mayıs 2005 Özet Kitabı.* 2005:343.
87. Vidal AMB, Catapani WR. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) immunoassaying versus microscopy: Advantages and drawbacks for diagnosing giardiasis. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(6):282-285. doi:10.1590/s1516-31802005000600006
88. Acuna-Soto R, Maguire JH, Wirth DF. Gender distribution in asymptomatic and invasive amebiasis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(5):1277-1283. doi:10.1016/S0002-9270(99)00584-5
89. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(8):911-922. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04827.x
90. World Health Organization. Weekly epidemiological record releve epidemiologique hebdomadaire 4. 1997;(14):97-100.