

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İnflamatuvar Barsak Hastalığında Sitomegalovirüs Enfeksiyonu: Klinik,
endoskopik ve histopatolojik değerlendirme**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatma İlayda HASPOLAT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Elif BÖREKÇİ

Manisa, 2025

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Sitomegalovirüs Enfeksiyonu: Klinik,
endoskopik ve histopatolojik değerlendirme

UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatma İlayda HASPOLAT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Elif BÖREKÇİ

Manisa, 2025

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim sürecim boyunca, bilgi birikimi, desteği ve sabrıyla her zaman yanımda olan, tez çalışmamın her aşamasında yolumu aydınlatan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Elif Börekçi'ye,

Çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi sürecinde değerli katkılarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Tahir Buran'a, bilimsel yaklaşımı, yol göstericiliği ve titiz çalışmalarıyla bu tezin her aşamasında bana ilham kaynağı olan Dr. Öğr. Üyesi Ömer Atmış'a,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer hocalarına,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de sabrı, sevgisi ve anlayışıyla yanımda olan annem, babam ve kardeşime, her daim desteğini hissettiren ve beni her koşulda motive eden eşim Dr. Onur Haspolat'a, bana güç veren kızlarım Nehir ve Nil'e içtenlikle teşekkür ederim.

Fatma İlayda HASPOLAT

Manisa

2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.İNFLAMATUVAR BARSak HASTALIĞI	4
2.1.1.Tanım	4
2.1.2.Epidemiyoloji	4
2.1.3.Etyopatogenez.....	5
2.1.4.Klinik Bulgular	7
2.1.5.İBH Tanı Yöntemleri	8
2.1.5.Tedavi.....	11
2.1.6.Ülseratif Kolit.....	14
2.1.7.Crohn Hastalığı.....	18
2.2.SİTOMEGALOVİRÜS	21
2.2.1. Tanım ve Viral Özellikleri	21
2.2.2. Epidemiyoloji	22
2.2.3. Bulaşma Yolu ve Risk Faktörleri.....	22

2.2.4. Klinik Bulgular.....	22
2.2.5. Patogenez ve Organ Tutulumu	23
2.2.6. Tanı Yöntemleri	23
2.2.7. Tedavi ve Yönetim.....	24
2.2.8. Prognoz ve Önleme.....	24
2.3.İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI VE SİTOMEGALOVİRÜS İLİŞKİSİ.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı	27
3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	27
3.3.İncelenen Değişkenler ve Uygulanan Prosedür	28
3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri	29
3.3.2.Çalışmadan dışlama kriterleri	29
3.4.İstatistiksel Analiz	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	54
7.KAYNAKLAR	56

ÖZET

Amaç:Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan hastalarda sitomegalovirüs (CMV) pozitifliğinin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerle ilişkisini değerlendirmek ve CMV enfeksiyonunun hastalık seyri üzerindeki olası etkilerini ortaya koymaktır.

Yöntem:Çalışmaya İBH tanısı almış toplam 134 hasta dahil edilmiştir. CMV pozitifliği immünohistokimyasal (IHC) yöntemle doğrulanmıştır. Hastalar, mm² başına düşen hücre sayısı ve kesit başına düşen hücre sayısı esas alınarak üç gruba ayrılmıştır (negatif, düşük pozitif, yüksek pozitif). Demografik, klinik ve laboratuvar veriler retrospektif olarak incelenmiş; değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi, Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar ve lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular:Analizler sonucunda CMV pozitifliği ile yaş, kreatinin düzeyi, Anti TNF alfa tedavisi ve hastaneye yatış durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($p<0.05$). CMV pozitif olguların yaş ve kreatinin değerleri CMV negatiflere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Lojistik regresyon analizine göre; hastane yatışı olan bireylerin CMV pozitif olma riski 13,692 kat, kreatinin düzeyi yüksek olanların riski 10,292 kat, yaşın ise her bir yıl artışında riski %6,2 oranında artırdığı belirlenmiştir. Buna karşın azatiyoprin, steroid ve ASA kullanımı ile CMV pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Histolojik incelemede yüksek pozitif grubun kreatinin değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; ayrıca yüksek pozitif olguların çoğunluğunun erkek cinsiyette olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=6,829$; $p=0,033$). CMV negatif grupta nötrofil/lenfosit oranı (NLR) daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç:Bu çalışma, İBH hastalarında CMV enfeksiyonunun yalnızca eşlik eden bir bulgu değil, hastalığın klinik ve biyokimyasal seyrini etkileyen aktif bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle mm² başına düşen hücre

sayısı ve kesit başına düşen hücre sayısı gibi kantitatif histolojik parametrelerin değerlendirilmesi, viral yükün doku üzerindeki etkisini daha objektif biçimde yansıtmaktadır. İleri yaş, yüksek kreatinin düzeyi, anti TNF alfa tedavisi ve hastane yatışı öyküsü bulunan hastalarda CMV pozitifliği açısından yakın izlem önerilmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda, CMV'nin İBH yönetiminde aktif bir klinik risk belirteci olarak dikkate alınması ve antiviral tedavi kararlarında histolojik yoğunluğun göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Sitomegalovirüs, Histolojik Yoğunluk, İmmünohistokimya

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between cytomegalovirus (CMV) positivity and clinical, biochemical, and histopathological parameters in patients with inflammatory bowel disease (IBD), and to determine the potential impact of CMV infection on disease course and prognosis.

Methods: A total of 134 patients diagnosed with IBD were included in this retrospective study. CMV positivity was confirmed using immunohistochemical (IHC) staining. Patients were classified into three groups—negative, low-positive, and high-positive—based on the number of CMV-positive cells per mm² and per tissue section. Demographic, clinical, and laboratory data were analyzed using the Chi-square test, Bonferroni-adjusted pairwise comparisons, and logistic regression analysis to determine associations between variables.

Results: Statistically significant associations were identified between CMV positivity and age, creatinine levels, anti TNF therapy, and hospitalization ($p < 0.05$). CMV-positive patients had significantly higher age and creatinine values compared to CMV-negative patients. Logistic regression analysis revealed that hospitalization increased the risk of CMV positivity by 13.692-fold, elevated creatinine by 10.292-fold, and each one-year increase in age by 6.2% ($OR = 1.062$, $p < 0.05$). No significant association was found between CMV positivity and azathioprine, steroid, or ASA use ($p > 0.05$). Histopathological evaluation showed significantly higher creatinine levels in the high-positive group and a predominance of male patients ($\chi^2 = 6.829$; $p = 0.033$). The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in CMV-negative patients compared to CMV-positive ones.

Conclusion: This study demonstrates that CMV infection in IBD patients is not merely a coincidental finding but an active determinant influencing clinical and biochemical outcomes. Quantitative histological parameters—the number of CMV-positive cells per mm² and per tissue section—provide a more objective assessment of viral load and its tissue-level impact. Higher age, increased creatinine levels, anti TNF therapy, and hospitalization were identified as significant risk factors for CMV positivity. Therefore, routine CMV screening and histological quantification are recommended, particularly in IBD patients with severe disease or those receiving immunosuppressive or biological therapy. CMV should be regarded as an active clinical risk marker in the management of IBD, and histological burden should be considered when determining antiviral treatment strategies.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Cytomegalovirus, Histological Density, Immunohistochemistry

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.İBH Patogenezi	5
------------------------------	---



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.MAYO skorlaması	15
Tablo 2.CMV durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi	31
Tablo 3.CMV durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi	32
Tablo 4.CMV durumuna göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması	33
Tablo 5.CMV pozitif olma durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli.....	35
Tablo 6.CMV pozitif olgularda immunhistokimya da CMV pozitif hücre sayısı ile hastalık aktivitesi, Mayo skoru, kesit sayısı ve toplam alan mm2 ilişkilerinin incelenmesi	35
Tablo 7.Kesit başına düşen CMV pozitif hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi	36
Tablo 8.Kesit başına düşen CMV pozitif hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi	38
Tablo 9.Kesit başına düşen CMV pozitif hücre sayısı sınıflarına göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması.....	39
Tablo 10.Mm² başına düşen CMV pozitif hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi	41
Tablo 11.Mm² başına düşen CMV pozitif hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi	43
Tablo 12.Mm² başına düşen CMV pozitif hücre sayısı sınıflarına göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA: Amino salisilik asit

CH: Crohn Hastalığı

CMV: Sitomegalovirüs

FMT: Fekal mikrobiyata transplantasyonu

H&E: Hematoksilen ve eozin

IHC: İmmünohistokimya

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

MRG: Manyetik Resonans Görüntüleme

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

ÜK: Ülseratif Kolit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalığı(İBH), kesin etiyolojisi tanımlanmamış olmakla birlikte çevresel faktörler, genetik yatkınlık, barsak mikrobiyotası gibi faktörlerin etiyolojide yer aldığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli antijenlere ya da faktörlere karşı gelişen inflamatuvar yanıt sonucu meydana gelen, kronik seyirli, ishal, karın ağrısı, dışkıda kan, kilo kaybı, ateş gibi bulgulara yol açan hem genetik hem de epigenetik temelli kronik bir hastalıktır (1). Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana alt gruptan oluşmaktadır.

ÜK hastalığında kolon tutulumu görülmektedir ve hastalığın önde gelen belirtileri karın ağrısı, ishal ve rektal kanamadır (2). Şiddetli vakalarda kilo kaybı, ateş yüksekliği, taşikardi, anemi ve karında şişkinlik gibi semptomlar görülebilmektedir. Hastalık ataklar ve remisyonlar şeklinde seyretmektedir. Hastalığın tedavisinde uygulanacak protokoller hastalığın aktivite ve şiddetinin belirlendiği skorlama sistemine göre lokal veya sistemik olarak planlanmaktadır (3). Tedavide kullanılan ilaçlar arasında steroidler, siklosporin, azatioprin ve takrolimus gibi immünosüpresif ajanlar yer almaktadır. Uygulanan tedaviler sonrası hastalarda immünosüpresyon gelişmesi kronik viral infeksiyonları tetikleyebilmektedir (4).

Crohn hastalığı(CH) da ÜK gibi İBH türüdür ancak ÜK'den farklı olarak gastrointestinal sistemin her yerinde görülebilmektedir. Hastalık kronik ve genellikle ilerleyici bir seyir izlemektedir. Sık görülen semptomlar arasında ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı bulunmaktadır. Kilo kaybı, ateş, yorgunluk, artrit, perikolanjit, üveit ve böbrek bozuklukları gibi sistemik belirtiler de görülebilmektedir (5,6).

Sitomegalovirüs(CMV), Herpesviridae ailesine ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür. CMV için bilinen tek doğal konak insandır. CMV enfeksiyonları oldukça yaygın görülmektedir ve seroprevalansı %45 ile %100 arasında değişmektedir. CMV; Güney Amerika, Asya ve Afrika'da, Batı Avrupa veya Amerika Birleşik Devletleri'ne kıyasla daha yaygındır (7).

CMV'ye bağlı lezyonlar; birincil enfeksiyon, latent virüsün yeniden aktivasyonu ya da seropozitif bir hastanın nakil veya kan transfüzyonu yoluyla yeniden enfekte olması şeklinde gelişmektedir. Birincil enfeksiyonların çoğu, immun sistemi sağlam olan hastalarda belirti vermez ve çoğu birey, erken çocukluk döneminde fark edilmeyen enfeksiyonlar yoluyla CMV'ye maruz kalmaktadır. Geçirilen ilk enfeksiyonun ardından CMV; fibroblastlar, monositler, miyeloid hücreler ve endotel hücrelerinde latent olarak kalmaktadır. Latent virüsün tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve katekolamin gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle yeniden aktive olmasıyla CMV lezyonları gelişebilmektedir. İmmunsuprese hastalarda (organ transplantasyonu sonrası, AIDS hastaları, immunsupresyona neden olan tedaviler sonrası gibi) CMV reaktivasyonu sonucu pnömoni, retinit, kolit gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. CMV lezyonları, ağız boşluğundan rektuma kadar tüm gastrointestinal sistemde görülebilir. En sık görüldüğü bölge kolondur. CMV'nin sebep olduğu kolit, bağışıklık sistemi sağlam olan hastalarda oldukça nadirdir (8).

CMV kolitinin İBH ile ilişkili ilk vakası 1961 yılında bildirilmiştir (9). O zamandan bu yana İBH ve CMV ilişkisi anlaşılmaya çalışılmakta, İBH hastalarında mukozal inflamasyonu ve alevlenmeleri baskılamak için uygulanan tedavilerin CMV kolitine neden olduğu düşünülmektedir. Yine de, CMV'nin İBH alevlenmelerindeki rolü hâlâ net değildir. Ayrıca, hem CMV enfeksiyonu hem de İBH olan hastaların tedavisi hâlâ oldukça tartışmalıdır (10-12). Biz de çalışmamızda, inflamatuvar barsak hastalığında CMV koliti

varlığının ve yaygınlığının hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile ilişkisini araştırmayı ve elde ettiğimiz veriler ile literatüre katkı sağlamayı hedeflemekteyiz.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI

2.1.1.Tanım

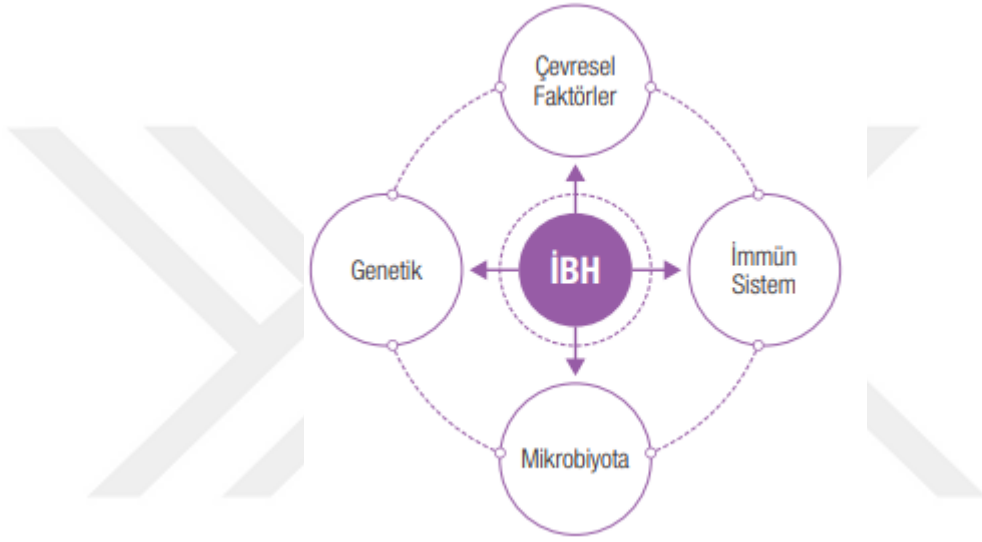
İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), kesin nedeni henüz açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, barsak mikrobiyotasında meydana gelen değişimler ve immün sistem yanıtındaki düzensizliklerin birbirini etkilediği karmaşık bir süreç sonucunda ortaya çıkan, gastrointestinal sistemde kronik inflamasyona yol açan hastalıkların genel adıdır. Klinik olarak iki ana formu bulunmaktadır: Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK).

2.1.2.Epidemiyoloji

İBH'nin dünyada insidans ve prevalansına bakıldığında etnik yapılar, bölgelere, sosyoekonomik durumlara, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar olduğu görülmektedir. İBH, batı toplumlarında her 100.000 kişide 10–30 arasında görülmektedir. Özellikle çocukluk çağında, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle hastalık sıklığında artış gözlemlenmektedir. Şehirleşme, batı tipi beslenme alışkanlıkları ve hijyen hipotezi, İBH'nin artış trendini açıklamada öne çıkan faktörlerdendir (13). Son yirmi yılda yapılan çalışmalar eskiden Batı ülkelerinin hastalığı olarak bilinen İBH'nin Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika gibi yeni sanayileşmiş ülkelerde görülme sıklığının hızla arttığını göstermektedir (14).

2.1.3.Etyopatogenez

İBH etyopatogenezi incelendiğinde başlıca genetik, çevresel faktörler, barsak mikrobiyotası ve immün sistemin hastalık gelişiminde etkili olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1.İBH Patogenezi

Kaynak: S. Dolu, H. Akpınar, *İBH PATOGENEZİ, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Uzman Görüş Raporu 2024*

İBH ve genetik ilişkisi incelendiğinde Crohn hastalığında NOD2 ve ATG16L1 gen varyasyonları, ülseratif kolitte ise HLA-DRB1 alelleri ile ilişkiler saptanmıştır (15). Mukozal immün sistemin aşırı aktivasyonu, özellikle Th17 ve Th1 hücrelerinin inflamatuvar sitokinleri aracılığıyla doku hasarına yol açtığı bilinmektedir (16). Anti-TNF α tedavilerin kullanıma girmesinden bu yana, sitokinler çok sayıda araştırmanın odağında olmuş ve bu hastalıkların klinik tedavisinde çeşitli sitokin yönelimli tedaviler uygulanmıştır. Son yıllardaki araştırmalar, İBH patogenezinde bağışıklık sisteminin hem miyeloid hem de lenfoid elemanlarının önemini ve bunların sitokin aracılı etkileşimini

vurgulamıştır. Günümüzde miyeloid hücrelerden üretilen sitokinlerden IL-12 ve IL-23'ün önemi giderek daha fazla kabul görmektedir. Ustekinumab gibi anti-IL-12p40 ajanların kullanımı ve anti-IL23p19 odaklı yaklaşımlar tedavide önemli gelişmeler olarak kabul görmektedir (17).

İBH hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı ve barsak florasının dengesinin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18-20). Bu durum “dysbioz” olarak adlandırılmıştır. Faydalı bakteriler (örneğin Firmicutes ailesine ait türler) azalırken, Proteobacteria gibi potansiyel olarak zararlı mikroorganizmaların oranında artış gözlenmiştir. Ayrıca yalnızca bakteriyel değil, mantar ve virüs bileşenlerinde de belirgin farklılıklar saptanmıştır (19). Bu değişiklikler, bağışıklık sisteminde aşırı veya uygunsuz inflamatuvar yanıtların gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir. Bunun İBH patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Barsak bariyer bütünlüğünün bozulması, mikropların ve mikrobiyal ürünlerin barsak duvarını geçerek immün sistemi uyarmasına yol açmaktadır. Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri(SCFA) gibi metabolitler, bağışıklık sisteminin dengesini sağlamaktadır. Bu maddelerin azalmasının inflamasyonu artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca mikrobiyota, immün toleransın korunmasında da etkilidir. Mikrobiyota dengesinin bozulması, bağışıklık sisteminin aşırı aktive olmasına neden olabilmektedir. Diyet, antibiyotik kullanımı, yaşam tarzı ve hijyen koşulları gibi çevresel faktörler de mikrobiyotanın yapısını değiştirerek İBH riskini etkilemektedir (21).

Bilimsel literatürde hâlen tartışılan bir konu, mikrobiyotadaki bu değişikliklerin İBH'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğudur. Bazı araştırmalar, hastalık başlamadan önce mikrobiyotada değişikliklerin meydana geldiğini öne sürerken, bazıları bu bozulmanın inflamasyonun bir sonucu olduğunu savunmaktadır (20,22) . Yine de, özellikle hayvan modelleri

ve erken evre hastalarda yapılan çalışmalar, mikrobiyota dengesizliğinin İBH gelişiminde aktif bir rol oynayabileceğini göstermektedir (22).

Son yıllarda, barsak mikrobiyotasının yapısı ve metabolit düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliği üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır (23). Mikrobiyota profili, hastalığın aktivite düzeyini, relaps (tekrarlama) riskini veya tedaviye yanıtı öngörmede potansiyel bir araç olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu alanda henüz klinikte standartlaşmış bir biyobelirteç kullanılmamaktadır.

İBH tedavisinde geleneksel immünosupresif ilaçların yanı sıra, mikrobiyotayı düzenlemeye yönelik stratejiler ön plana çıkmaktadır. Probiyotikler (yararlı bakteri takviyeleri), prebiyotikler (faydalı bakterilerin büyümesini destekleyen besinler), simbiyotikler (probiyotik + prebiyotik kombinasyonu), 'Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu(FMT)' gibi yaklaşımlar, barsak ekosistemini yeniden dengelemeyi hedeflemektedir (24). Ayrıca beslenme şeklinin mikrobiyotayı doğrudan etkilediği; liften zengin ve işlenmiş gıdadan fakir diyetlerin barsak sağlığını desteklediği düşünölmektedir (21). Ancak bu tedavilerin etkinliğini kesin olarak ortaya koymak için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.1.4.Klinik Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), klinik olarak oldukça değişken seyir gösteren, barsak ve barsak dışı çok sayıda sistemi etkileyebilen bir hastalıktır. Bulgular, hastalığın tipi (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit), tutulum bölgesi, inflamasyonun şiddeti ve hastalığın süresine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Hastalık genellikle remisyon ve alevlenme dönemleriyle seyretmektedir. Bu nedenle hastanın başvuru anındaki klinik tablo, hastalığın aktif veya inaktif olmasına göre değişmektedir (25).

İBH'nin en belirgin genel bulguları karın ağrısı, ishal, rektal kanama, kilo kaybı ve ateştir (26).

- **Karın ağrısı:** Crohn hastalığında genellikle sağ alt kadranda, ülseratif kolitte ise sol alt kadranda hissedilir. Ağrı genellikle kolonik distansiyon, inflamasyon veya striktür gelişimi ile ilişkilidir (27).
- **İshal:** Her iki hastalıkta da görülebilir. Ülseratif kolitte kanlı mukuslu, Crohn hastalığında ise genellikle yağlı ve bol miktardadır (28).
- **Kilo kaybı:** Özellikle Crohn hastalığında malabsorpsiyon ve iştah kaybı sonucu belirgindir (26).
- **Ateş ve halsizlik:** Aktif inflamasyon dönemlerinde sık görülür (27).

Hastalar ayrıca yorgunluk, iştahsızlık ve abdominal distansiyon gibi nonspesifik yakınmalarla da başvurabilir (28).

2.1.5.İBH Tanı Yöntemleri

İBH tanısı; klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konmaktadır. Hastalığın klinik olarak oldukça değişken seyir göstermesi nedeniyle tanısal yaklaşım çok yönlü olmalıdır (29).

Tanıda temel amaç, inflamatuvar barsak hastalıklarını enfeksiyöz, vaskülitik, ilaç veya radyasyona bağlı enterokolitlerden ayırmak ve Crohn hastalığı ile ülseratif koliti birbirinden farklılaştırmaktır (30).

Tanı süreci hastanın öyküsü ve fizik muayenesiyle başlar. Hastalarda genellikle karın ağrısı, ishal, rektal kanama, kilo kaybı ve ateş gibi semptomlar ön plandadır. Ayrıca hastalığın seyri sırasında ekstraintestinal bulgular (artrit, üveit, eritema nodozum, primer sklerozan kolanjit) sorgulanmalıdır (27). Fizik

muayenede özellikle karın hassasiyeti, perianal lezyonlar, fistül veya apse varlığı tanıda ipuçları sağlayabilmektedir (31).

2.1.5.1.Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar incelemeleri tanıda spesifik olmamakla birlikte, hastalık aktivitesini ve inflamasyon düzeyini yansıtmaktadır.

- **Tam kan sayımı:** Anemi, lökositoz ve trombositoz aktif hastalık göstergelerindendir.
- **Akut faz reaktanları:** CRP ve ESH genellikle yüksek bulunur; özellikle CRP düzeyi hastalık aktivitesinin takibinde duyarlı bir göstergedir (32).
- **Biyokimyasal testler:** Hipoalbuminemi, elektrolit dengesizlikleri ve karaciğer enzim yüksekliği görülebilmektedir.
- **Fekal belirteçler:** Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin, intestinal inflamasyonun en güvenilir noninvaziv göstergeleridir. Bu testler aynı zamanda fonksiyonel barsak bozukluklarıyla (örneğin irritabl barsak sendromu) ayırıcı tanıda da kullanılmaktadır (33).

2.1.5.2.Endoskopik Değerlendirme

Kolonoskopi, IBH tanısında altın standart yöntemdir. Mukozal inflamasyonun doğrudan gözlenmesine, biyopsi alınmasına ve tutulumun yaygınlığının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (29). Ülseratif kolitte inflamasyon rektumdan başlayarak proksimale doğru sürekli bir dağılım gösterirken, Crohn hastalığında segmental (“skip”) lezyonlar, aftöz ülserler ve kaldırım taşı görünümü tipiktir (32).

Endoskopik değerlendirme sırasında alınan çoklu biyopsiler, histopatolojik inceleme için zorunludur. Kronik inflamasyon bulguları, kript distorsiyonu ve granülom varlığı, Crohn hastalığı lehine bulgulardır (30).

Üst gastrointestinal endoskopi, Crohn hastalığının üst sindirim sistemi tutulumunda endike olup; mide veya duodenumda aftöz ülserler saptanabilmektedir (33).

2.1.5.3.Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme teknikleri, özellikle ince barsak tutulumunu ve komplikasyonları değerlendirmede büyük önem taşır.

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Barsak duvar kalınlaşması, ödem, fistül ve apse varlığını göstermede kullanılmaktadır. Radyasyon içermemesi nedeniyle genç hastalarda tercih edilmektedir.
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Akut komplikasyon şüphesinde, özellikle perforasyon ve obstrüksiyon değerlendirmesinde etkilidir.
- **Ultrasonografi (USG):** Noninvaziv, tekrarlanabilir bir yöntemdir; özellikle terminal ileum tutulumu ve barsak duvar kalınlaşmasının takibinde faydalıdır (30).

Son yıllarda barsak kontrastlı ultrasonografi (contrast-enhanced US) ve elastografi gibi yeni teknikler, inflamasyonun şiddetini noninvaziv olarak değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır (30).

2.1.5.4.Histopatolojik İnceleme

Biyopsi materyallerinin histolojik incelenmesi tanının kesinleştirilmesinde temel basamaktır.

- Ülseratif kolitte mukozaya sınırlı inflamasyon ve kriptit,
- Crohn hastalığında transmural inflamasyon, lenfoid agregatlar ve nonkazeifiye granülomlar görülebilmektedir.

Histopatolojik inceleme, kanser öncüsü displazik değişikliklerin erken saptanmasında da önem taşımaktadır (32).

2.1.5.5.Moleküler ve Serolojik Testler

Son yıllarda tanı sürecine destek olarak çeşitli serolojik belirteçler geliştirilmiştir.

- **p-ANCA (perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor)** Ülseratif kolitte,
- **ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları)** Crohn hastalığında daha sık pozitifdir.

Bu belirteçlerin duyarlılığı sınırlı olmakla birlikte, hastalık tipinin belirlenmesinde yardımcıdır (33).

Ayrıca genetik belirteçlerin (örneğin NOD2/CARD15 mutasyonları) incelenmesi, özellikle Crohn hastalığı açısından tanısal ve prognostik değere sahiptir (32).

Sonuç olarak İBH tanısı tek bir testle konulamaz; klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik verilerin bütüncül değerlendirilmesi gerekir. Doğru tanı, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır (30).

2.1.5.Tedavi

İBH tedavisinin temel hedefleri; inflamasyonu baskılamak, remisyon sağlamak, mukozal iyileşme elde etmek, komplikasyonları önlemek ve hasta yaşam kalitesini yükseltmek şeklinde özetlenebilir (34). Tedavi seçimi, hastalığın tipi, şiddeti, yaygınlığı, önceki tedavi yanıtları ve hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir (35).

Tedavi stratejisi iki ana aşamayı kapsar:

1. Alevlenmenin kontrol altına alınması (indüksiyon tedavisi)
2. Remisyonun korunması (idame tedavisi).

Bu süreçte geleneksel yaklaşım “basamaklı artış” (step-up) modeli üzerine olsa da, güncel rehberler artan etkinliği nedeniyle “erken ileri tedavi” (top-down) stratejisini de önermektedir (36). Ayrıca, “treat-to-target” (hedefe yönelik tedavi) yaklaşımı da benimsenmektedir. Buna göre yalnızca semptomların düzelmesi değil, biyobelirteçlerin normalleşmesi ve endoskopik/mukozal iyileşmenin sağlanması da artık tedavinin hedefi olarak görülmektedir (37).

2.1.5.1. Farmakolojik Tedavi

a. Aminosalisilatlar (5-ASA türevleri)

5-ASA ajanları özellikle ülseratif kolit tedavisinin ilk basamağında yer almaktadır. Rektal ve/veya oral formları kombinasyon halinde kullanıldığında iyi tolere edilen ve etkinliği kanıtlanmış bir seçenektir (29). Crohn hastalığında ise etkinliği daha sınırlıdır, ancak kolonik tutulum için tedavide düşünülmelidir.

b. Kortikosteroidler

Orta ve ağır aktiviteye sahip alevlenmelerde inflamasyonu baskılamak için kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli kullanım önerilmez. İdame tedavisinde yerleri yoktur. Kortikosteroidlerin bırakılması planlanırken diğer ajanlara geçiş düşünülmelidir (29).

c. İmmünmodülatörler

Azatiyoprin, 6-merkaptopürin ve metotreksat gibi immünmodülatörler, steroid bağımlılığı gelişmiş hastalarda ya da biyolojik tedavi başlanmadan

önce tercih edilen idame ajanlardır. Etki başlangıcının gecikmeli olması nedeniyle alevlenmede tek başına tercih edilmezler (29).

d. Biyolojik Ajanlar ve Küçük Moleküllü İlaçlar

Son yıllarda IBH tedavisinde biyolojik ajanlar ve küçük moleküller önemli yer tutmaktadır. Örneğin; anti-TNF ajanları, anti-IL-12/23 blokajları, S1P reseptör modülatörleri ve JAK inhibitörleri bu grupta yer almaktadır. Güncel bir rehberde orta-şiddetli ÜK hastalarında ileri tedavilerin erken kullanımının önerildiği bildirilmiştir (36). Ayrıca, British Society of Gastroenterology(Britanya Gastroenteroloji Derneği) 2025 rehberi de “erken ileri tedavi” yaklaşımının benimsenmesini vurgulamaktadır (34).

2.1.5.2.Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda veya ciddi komplikasyon (toksik megakolon, perforasyon, masif kanama, displazi/kanser riski) gelişmişse cerrahi müdahale gündeme gelmektedir. Örneğin, ülseratif kolitte total proktokolektomi küratif olabilmektedir. Crohn hastalığında ise cerrahi daha çok palyatif amaç taşımaktadır (29).

2.1.5.3. Destekleyici ve Yaşam Tarzı Tedavileri

Farmakolojik tedaviye ek olarak yaşam tarzı düzenlemeleri ve destekleyici yaklaşımlar tedavinin ayrılmaz bölümüdür. Egzersiz, beslenme yönetimi, sigaranın bırakılması ve stres yönetimi gibi faktörlerin tedavi başarısını artırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (38). Bu tür destekleyici yaklaşımlar, yalnızca remisyon sağlamada değil, remisyonun korunmasında da önemlidir.

2.1.5.4. İzlem ve Tedavi Stratejileri

Tedavi artık sadece semptom kontrolüne değil, mukozal iyileşme ve biyolojik remisyonun sürdürülmesine odaklanmaktadır. Bu yaklaşım “treat-to-

target (hedefe yönelik tedavi)” stratejisi olarak tanımlanmaktadır (30). Tedavi yanıtı klinik, biyokimyasal (CRP, fekal kalprotektin) ve endoskopik olarak düzenli aralıklarla değerlendirilir (32)

2.1.6.Ülseratif Kolit

2.1.6.1. Tanım

Ülseratif kolit, kalın barsağın mukozası ve submukozasını tutan, genellikle rektumdan başlayıp proksimale doğru sürekli seyreden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (36). Hastalık, remisyon ve alevlenme dönemleriyle karakterizedir. İnflamasyon kolonla sınırlıdır ve tipik olarak terminal ileum tutulmaz (30).

2.1.6.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit insidansı ve prevalansı dünya genelinde artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalans 200–500/100.000 kişi arasında bildirilmiştir (39). Son yıllarda, Asya ve Orta Doğu’da da benzer artış eğilimi saptanmıştır (33). Hastalık genellikle 20–40 yaş aralığında başlar ve kadın-erkek oranı benzerdir (34).

2.1.6.3. Etiyopatogenez

ÜK’nin etiyolojisi çok faktörlüdür; genetik yatkınlık, immün sistem disregülasyonu, barsak mikrobiyotası dengesizliği ve çevresel faktörler etkileşim halindedir (25).

- **Genetik Faktörler:** NOD2/CARD15 ve IL23R gen polimorfizmleri riskle ilişkilendirilmiştir.
- **İmmünolojik Mekanizmalar:** Anormal T-hücre yanıtı sonucu mukozal inflamasyon ve sitokin salınımı artmaktadır (TNF- α , IL-6, IL-13).

- **Mikrobiyota Değişiklikleri:** Düşük mikrobiyal çeşitlilik ve koruyucu bakterilerin azalması saptanmıştır.
- **Çevresel Faktörler:** Sigara içmeme, yüksek yağlı diyet, antibiyotik kullanımı ve stresin riski artırdığı gösterilmiştir (40).

2.1.6.4. Klinik Bulgular

En sık belirtiler kanlı ishal, karın ağrısı, tenesmus, rektal kanama ve kilo kaybıdır (29). Ekstraintestinal bulgular arasında artrit, eritema nodozum, üveit, primer sklerozan kolanjit ve aftöz stomatit yer almaktadır (30). Ülseratif kolitte hastalık aktivitesini belirlemede klinik semptomlar, endoskopik bulgular ve hekim gözlemini birleştiren objektif bir ölçüt sistemi olan MAYO skorlaması kullanılmaktadır.

Tablo 1.MAYO skorlaması

	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan	Açıklama
1. Dışkılama Sıklığı (Rektal Frekans)	Normal (bireyin kendi normaline eşit)	Günde 1–2 kez fazla	Günde 3–4 kez fazla	Günde ≥5 kez fazla	Günlük dışkılama sayısı, kişinin kendi normaline göre değerlendirilir.
2. Rektal Kanama	Kan yok	Dışkı üzerinde az miktarda kan	Dışkı içinde belirgin kan	Sadece kan veya çoğunlukla kan	Kanama şiddeti hastalık aktivitesinin önemli bir göstergesidir.
3. Endoskopik Bulgular	Normal veya inaktif hastalık	Eritem, damar görünümünde hafif azalma	Belirgin eritem, damarlanma kaybı, fragil mukoza, yüzeysel erozyon	Ülser, spontan kanama, mukozal kırılabilirlik	Kolonoskopide mukozal görünüm esas alınır.
4. Hekim Genel Değerlendirmesi	Normal	Hafif hastalık	Orta hastalık	Şiddetli hastalık	Klinik bulgular, laboratuvar verileri ve hastanın genel durumu birlikte değerlendirilir.

Bu tabloya göre hastalık aktivitesi řu şekilde değerlendirilir:

Toplam Skor	Hastalık Aktivitesi
0–2	Remisyon
3–5	Hafif aktivite
6–10	Orta aktivite
11–12	şiddetli aktivite

2.1.6.5. Tanı Yöntemleri

Tanı, klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konmaktadır.

- **Laboratuvar:** CRP, ESR, tam kan sayımı ve fekal kalprotektin düzeyleri inflamasyonu göstermektedir (32).
- **Endoskopi:** Sürekli mukozal inflamasyon, ödem ve ülserasyon tipiktir.
- **Biyopsi:** Kript apsesi, epitel atrofi ve plazma hücre infiltrasyonu tipiktir.
- **Görüntüleme:** MRG veya BT, komplikasyon varlığını değerlendirmede kullanılmaktadır.

Ayırıcı tanıda Crohn hastalığı, enfeksiyöz kolit, iskemik kolit ve radyasyon koliti dışlanmalıdır (36).

2.1.6.6. Komplikasyonlar

Ülseratif kolitin komplikasyonları, hastalığın aktivitesi ve süresine bağlı olarak değişmektedir.

- **Toksik Megakolon:** Kolon dilatasyonu (>6 cm) ve sistemik toksisite ile seyreder, acil cerrahi gerekebilir.
- **Masif Kanama ve Perforasyon:** şiddetli ataklarda görülebilir.

- **Kolorektal Kanser:** Özellikle 8–10 yılın üzerindeki pankolit olgularında risk artmaktadır (36).
- **Ekstraintestinal Komplikasyonlar:** Primer sklerozan kolanjit, artrit ve venöz tromboz sıklıkla eşlik eder (33).

2.1.6.7. Tedavi

Tedavi, hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre basamaklandırılmıştır.

- **Hafif-orta olgular:** Oral ve rektal 5-ASA ajanları.
- **Orta-ağır olgular:** Sistemik steroidler, immünmodülatörler (azatiyoprin, 6-MP).
- **Refrakter olgular:** Biyolojik ajanlar (infliximab, vedolizumab, ustekinumab) ve küçük moleküller (tofasitinib, ozanimod) (36).
- **Cerrahi:** Tıbbi tedaviye dirençli olgular veya malignite riski varlığında total proktokolektomi uygulanır (39).

Destekleyici olarak beslenme, stres yönetimi, D-vitamini ve probiyotik kullanımı önerilebilmektedir (25).

2.1.6.8. Prognoz ve İzlem

Hastalık genellikle remisyon-nüks döngüsüyle ilerler. “Treat-to-target” yaklaşımıyla endoskopik remisyonun erken sağlanması, uzun dönem prognozu iyileştirir (30). Uzun süreli takipte displazi taraması için kolonoskopi 8. yıldan itibaren düzenli yapılmalıdır (36).

2.1.7.Crohn Hastalığı

2.1.7.1. Tanım ve Klinik Özellikler

Crohn Hastalığı, sindirim sisteminin ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgesini tutabilen, segmental ("skip" lezyonlar) tutulum gösteren ve mukozanın ötesine, submukozaya, kas tabakasına hatta tüm duvara kadar yayılabilen kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır (34). İnflamasyonun transmural olması nedeniyle fistül, abse, striktür ve perforasyon gibi komplikasyonlara yatkınlık görülmektedir (41). Klinik semptomlar; karın ağrısı, tekrarlayan ishal, kilo kaybı, ateş, malabsorbsiyon bulguları ve perianal tutulumla birlikte fistül veya apse varlığı şeklinde olabilmektedir (42). Ekstraintestinal bulgular arasında artrit, üveit, eritema nodozum ve pankreatik tutulum gibi nadir ama klinik anlamı yüksek durumlar yer alabilmektedir (43).

2.1.7.2. Epidemiyoloji

CH'nin insidansı ve prevalansı küresel ölçekte artış göstermektedir. Örneğin Japonya ve ABD'de yapılan bir çalışmada insidans ve prevalansın son yıllarda yükseldiği, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklı düzeylerde seyretmekte olduğu ileri sürülmüştür (42). Ayrıca, çevresel faktörlerin rolü arttıkça genç yaş grubundaki hastalığın oranında da yükselme gözlenmektedir. Çalışmalar, ABD'de IBH genel prevalansının yaklaşık 1/100 oranına ulaştığını göstermektedir; bu da CH'nin oldukça yaygın olduğunu ifade etmektedir (43).

2.1.7.3. Etiyopatogenez

Hastalığın gelişiminde çok faktörlü etiyoloji söz konusudur: genetik yatkınlık, barsak mikrobiyotasında bozulma (disbiyozis), epitel bariyerinde bozulma, uygunsuz bağışıklık yanıtı ve çevresel faktörler hastalık gelişiminde etkilidir (43). Örneğin, pro-inflamatuvar diyet modeli düzenine sahip bireylerde CH riski artmıştır (42). Ayrıca, antibiyotik kullanımı, sigara kullanımı, hijyen

hipotezi ve işlenmiş gıda tüketimi gibi çevresel faktörlerin etiopatogeneizde etkisi literatürde giderek netleşmiştir (43).

2.1.7.4. Klinik Bulgular

CH'de klinik tablo büyük değişkenlik göstermektedir. Tutulum yerine, inflamasyon şiddetine ve bulunduğu hastalığın süresine göre farklılık göstermektedir.

- **İnce barsak tutulumunda** (özellikle terminal ileum): kronik karın ağrısı, kilo kaybı, demir eksikliği anemisi, malabsorbsiyon ve steatore görülebilmektedir.
- **Kolonik tutulumda**: kanlı veya mukuslu ishal, tenesmus, rektal kanama olabilmektedir.
- **Perianal tutulum**: hasta grubunun önemli bir kısmında fistül, fissür, apse veya perianal cilt değişiklikleri saptanabilmektedir (42).

Ekstraintestinal tutulum da yaygındır; pankreatik tutulumu dair olgular literatürde bildirilmiştir (43).

2.1.7.5. Tanı

CH tanısı çok yönlü bir değerlendirme gerektirmektedir. Klinik bulgular, laboratuvar bulguları (CRP, ESR, fekal kalprotektin gibi), endoskopi-biyopsi, görüntüleme yöntemleri(MRG, BT, ultrason) birlikte değerlendirilmelidir (41). Tanının gecikmesi komplikasyon riskini artırmaktadır ve bu durum uzun vadede barsak hasarına neden olmaktadır (44). Ayrıca tanı koyarken benzer tablo ile ilerleyen enfeksiyöz enterokolitler, iskemik kolit, radyasyona bağlı barsak tutulumları gibi diğer nedenler dışlanmalıdır.

2.1.7.6. Komplikasyonlar

CH'nin transmural doğası nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar oldukça fazladır.

- **Striktür ve obstrüksiyon:** Barsak duvarında fibrozis ve daralmalara yol açabilmektedir.
- **Fistül ve abse:** Özellikle perianal bölgede görülmekle birlikte intraabdominal kaynaklı da olabilmektedir (41).
- **Perforasyon ve peritonit:** Akut ve ciddi tablolara yol açabilmektedir.
- **Malabsorbsiyon, beslenme bozukluğu:** İnce barsak tutulumu olan hastalarda ciddi olabilmektedir.
- **Kanser riski:** Kronik inflamasyon ve tedavi süreci ile ilişkili olarak kolorektal ve enterik malignite riski artabilmektedir (34).
- **Clostridioides difficile enfeksiyonu:** IBH hastalarında komplikasyon olarak artmış bulunmuştur (45).

2.1.7.7. Tedavi ve İzlem

Tedavi bireyselleştirilmiş olup üç ana hedef çerçevesinde yönlendirilir:

1. İnflamasyonu baskılama,
2. Remisyon sağlama,
3. Barsak hasarının ilerlemesini engelleme.

Yeni rehberler biyolojik ajanlar, küçük moleküllü ilaçlar ve stratejik tedavi-izlem yaklaşımlarını vurgulamaktadır (46).

Tedavi seçenekleri içinde:

- Aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünmodülatörler yer alırken;

- Biyolojik ajanlar (anti-TNF α , anti-integrin, anti-IL12/23) ve yeni küçük molekül ilaçlar önemli bir rol almaktadır (44).
- Cerrahi tedavi, medikal yaklaşıma yanıtsızlık, ağır komplikasyon varlığı veya malignite riskinde gündeme gelmektedir. İzlemede tedavi yanıtı, biyobelirteçler, endoskopik bulgular ve görüntüleme ile değerlendirilmelidir.

2.1.7.8. Prognoz ve Gelecek Perspektif

CH kronik ve nüks edici bir seyir izleyebilmektedir. Ancak erken tanı, hedefe yönelik tedavi stratejileri (“treat-to-target”) ve yeni tedavilerin uygulanmasıyla uzun dönem prognostik sonuçlar iyileştirilmeye çalışılmaktadır. Cerrahi ve komplikasyon oranlarında bazı bölgelerde düşüş eğilimi görünmektedir (34). Hastalar için multidisipliner bakım, yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve hastalık yükünün azaltılması yönünde stratejiler önem kazanmaktadır.

2.2.SİTOMEGALOVİRÜS

2.2.1. Tanım ve Viral Özellikleri

CMV, Herpesviridae ailesine ait, çift zincirli DNA virüsü olup, enfeksiyon sonrası latent döneme geçebilen ve immün sistem baskılı durumlarda reaktif olabilen yaygın bir patojendir. İnsanlarda primer enfeksiyon genellikle asemptomatik geçer; fakat immünsüpresif ya da bağışıklığı baskılanmış bireylerde ciddi organ tutulumuna yol açabilmektedir (47).

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde CMV seroprevalansı yüksek düzeyde olup, yapılan sistematik derlemeye göre genel popülasyonda yaklaşık %60–90 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ve daha yüksek yaş gruplarında bu oran daha da yüksektir. Bu yaygınlık, CMV'nin klinik ve epidemiyolojik açıdan önemli bir halk sağlığı konusu olmasına neden olmaktadır (48).

2.2.3. Bulaşma Yolu ve Risk Faktörleri

CMV, tükürük, idrar, semen, süt ve kan gibi vücut sıvıları aracılığıyla bulaşabilmektedir. Ayrıca transplasental geçişi, organ ve kemik iliği nakliyle geçişi de mümkündür. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler (örneğin transplant alıcıları, kemoterapi hastaları) ve yenidoğanlar (özellikle konjenital CMV enfeksiyonunda) yüksek risk grubundadır (47). Ayrıca çevresel faktörler ve sosyoekonomik düzey seroprevalansı etkilemektedir (48).

2.2.4. Klinik Bulgular

CMV enfeksiyonu klinik olarak oldukça değişkendir. Bağışıklığı iyi durumda olan bireylerde genellikle asemptomatik veya hafif grip benzeri seyredebilirken, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi hastalık tablosu oluşturabilmektedir. Bu tablolar arasında hepatit, pnömoni, retinitis, gastrointestinal kolit ve nörolojik tutulum sayılabilir (47).

Yeni doğanlarda konjenital CMV, işitme kaybı, nörolojik gerilik ve gelişim bozukluklarına yol açabilmektedir. (49)

Gastrointestinal sistemde CMV koliti; özellikle immunosupresif tedavi gören veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi zemin varlığı olan bireylerde kanlı ishal, karın ağrısı ve rektal kanama şeklinde ortaya çıkabilmektedir (50).

2.2.5. Patogenez ve Organ Tutulumu

CMV, vücuda girdikten sonra epitel hücrelerinde primer enfeksiyon oluşturmaktadır. Sonrasında monosit/macrofaj sisteminde latent kalabilmektedir. İmmün baskı altında viral replikasyon yeniden aktifleşebilmekte ve geniş doku yayılımı gösterebilmektedir. Gastrointestinal sistemde mukozal ve submukozal inflamasyon ile ülserasyonlara yol açabilmektedir (47). Virüsün barsak duvarında yaratabileceği hasar özellikle inflamatuvar barsak hastalığı varlığında klinik tabloyu ağırlaştırabilmektedir (50).

2.2.6. Tanı Yöntemleri

Tanı, klinik bulguların yanı sıra laboratuvar ve histopatolojik verilere dayanmaktadır.

- Seroloji (IgM/IgG), CMV DNA PCR, pp65 antijeni gibi testler kullanılmaktadır.
- Gastrointestinal tutulum açısından bölgesel biyopsi ve immunohistokimya yöntemiyle CMV antijenlerinin saptanması tanı koydurucudur.
- Yüksek viral yük ve aktif replikasyon göstergesi olan DNA düzeyleri, hastalığın aktif olduğunu düşündürmektedir (47).
- Tanıdaki gecikme, komplikasyon riskini artırabilmekte ve özellikle immunsupresif hastalarda mortalite artışına neden olabilmektedir (51).

2.2.7. Tedavi ve Yönetim

CMV enfeksiyonlarının tedavisinde primer hedef viral replikasyonun durdurulmasıdır.

- Gansiklovir, valgansiklovir, foscarnet ve sidofosfor gibi antiviral ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Yakın zamanda transplant alıcılarında lettermovir kullanımı inflamasyonu azaltıcı etkisiyle dikkat çekmektedir (52).
- Geleceğe yönelik olarak CMV aşısı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. 2025'te yayımlanan bir derleme, mevcut aşı adaylarının güvenlilik ve immünojenisite açısından umut vaat ettiğini ancak geniş koruyuculuğa ulaşma anlamında daha kat edilen yol olduğunu belirtmiştir (48).

2.2.8. Prognoz ve Önleme

CMV enfeksiyonunun seyri büyük ölçüde konakçının bağışıklık durumu ile ilgilidir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi organ tutulumları, kronik viral reaktivasyon ve mortalite artışı gözlenebilmektedir. Yenidoğanlarda konjenital enfeksiyon uzun dönem işitme kaybı ve nörolojik gerilik gibi sonuçlar doğurabilmektedir (49). Korunmada hijyen önlemleri, kan/organ nakli donör uyum değerlendirmesi ve ileride aşı kullanımı önem kazanmıştır (48).

2.3.İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI VE SİTOMEGALOVİRÜS İLİŞKİSİ

CMV, herpesvirüs ailesine ait, latent döneme geçebilen ve bağışıklık sistemi baskılanmış veya kronik inflamasyon ortamındaki bireylerde yeniden

aktive olabilen bir virüstür. IBH'li hastalarda ve özellikle alevlenme döneminde immünsüpresif tedavi altında olanlarda CMV reaktivasyonunun hastalık şiddetini artırabileceği düşünülmektedir (53).

CMV reaktivasyonu; barsak mukozasında inflamasyonu şiddetlendirebilmektedir. Mukozal bariyerin işlevini bozarak immün yanıtı daha da düzensiz hale getirebilmektedir. Bu süreçte uzun süreli kortikosteroid veya immünsüpresif kullanımının CMV reaktivasyonu için zemin hazırladığı düşünülmektedir (53). Ayrıca, kronik inflamasyon varlığında mukozal savunma mekanizmalarının zayıflaması CMV'nin barsak mukozasında aktif yerleşmesini kolaylaştırabilmektedir (54).

IBH hastalarında CMV enfeksiyonunun klinik varlığı tanı açısından zorluk oluşturabilmektedir. Bunun nedeni CMV koliti bulgularının doğrudan IBH alevlenmesi ile benzerlik göstermedir. Örneğin, kanlı ishal, ateş, mukozal ülserasyon gibi bulgular hem IBH aktivitesinin hem de CMV kolitinin göstergesi olabilir (53).

Tanıda, barsak biyopsi örneklerinde immünohistokimya (IHC) veya CMV DNA PCR testleriyle viral antijenlerin ve genetik materyalin araştırılması gereklidir. Yapılan bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) bulunan ve CMV enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar arasında, düşük düzeyde serum CMV DNA'sı saptananların biyopsi sonuçlarında CMV koliti geliştiği gösterilmiştir (54). Bu bağlamda, IBH alevlenmesi sırasında CMV'nin eşlik edip etmediğinin değerlendirilmesi, stratejik tedavi planlaması açısından önemlidir. Özellikle immünosüpresif altındaki hastalarda CMV şüphesi daha yüksek olmalıdır.

IBH hastalarında řu öneriler dikkate alınmalıdır:

- Alevlenme döneminde beklenenden daha ağır klinik tablo, steroid veya biyolojik tedaviye geç yanıt veya direnç durumlarında CMV koliti olasılığı düşünölmelidir.
- Gerekirse kolon biyopsisi, IHC veya CMV DNA PCR çalışılmalı; yalnızca serum CMV DNA negatifliği CMV koliti dışlamaz (54).
- CMV doğrulandıysa, antiviral tedavi süresi ve bağışıklık modölyasyon stratejisi birlikte planlanmalıdır.

CMV'nin IBH seyrine etkisi ve tedavi algoritmalarına dahil edilmesi konusunda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, retrospektif bir tanımlayıcı araştırma olarak planlanmıştır. Araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2021–2025 yılları arasında inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı ile izlenen ve kolonoskopik biyopsilerinde immünohistokimyasal (IHC) yöntemle sitomegalovirüs (CMV) araştırılan hastaların verilerinin değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu araştırmanın evrenini, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2021–2025 yılları arasında inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı ile izlenen tüm hastalar oluşturmaktadır. Bu evren, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı almış, kolonoskopik değerlendirme yapılmış ve patoloji sonuçları hastane sisteminde kayıtlı olan bireyleri kapsamaktadır. Çalışmanın örneklemini, belirtilen bu evren içerisinde kolonoskopik biyopsi örneklerinde sitomegalovirüs (CMV) varlığı immünohistokimyasal (IHC) yöntemle araştırılmış olan, veri kayıtları eksiksiz ve 18 yaşından büyük olan toplam 134 hasta oluşturmuştur. Bu olguların klinik, laboratuvar, kolonoskopi ve patoloji verilerine eksiksiz olarak ulaşılmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Eksik veri bulunan, 18 yaş altı veya kolonoskopik biyopsilerinde CMV immünohistokimya incelemesi yapılmamış hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3.İncelenen Değişkenler ve Uygulanan Prosedür

Hastaların verileri, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden geriye dönük olarak elde edilmiştir. Olguların demografik bilgileri, klinik öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, kolonoskopi raporları ve patoloji bulguları incelenmiştir. Ayrıca hastaların tanı öncesi ve tanı anındaki komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar (steroid, azatiyoprin, 5-ASA, anti-TNF vb.), aldıkları tedavi protokolleri, hastaneye yatış durumları ve süreleri, sağkalım bilgileri ve varsa CMV serum PCR düzeyleri kaydedilmiştir. CMV pozitif vakalarda virüs yükünün objektif olarak belirlenebilmesi için patoloji preparatları yeniden incelenmiştir. CMV mevcudiyeti ve CMV yükü ile hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiştir.

Patolojik Değerlendirme:

Kolonoskopik biyopsi materyallerinde sitomegalovirüs varlığı, immünohistokimyasal boyama yöntemiyle yeniden değerlendirilmiştir. Tanı anında formalin ile tespitli ve parafine gömülü dokulardan elde edilen 3,5 mikron kalınlığındaki kesitlere tam otomatik immünohistokimyasal boyama cihazında (Ventana Benchmark otomatik boyama cihazı) uygulanan CMV IHC boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirilmiştir. CMV pozitifliği her olgu için iki farklı kantitatif parametre ile hesaplanmıştır:

1. **Kesit başına düşen CMV pozitif hücre sayısı:** Her olgu için, parafin bloktan alınan ve CMV boyanan tüm kesitlerde pozitif hücreler sayılmış ve ardından toplam pozitif hücre sayısı toplam CMV boyalı kesit sayısına bölünerek kesit başına düşen CMV pozitif hücre sayısı hesaplanmıştır.

2. **Milimetrekare (mm²) başına düşen CMV pozitif hücre sayısı:** Her olgu için, parafin bloktan alınan ve CMV boyanan tüm kesitlerde pozitif hücreler sayılmış ve ardından bu tüm kesitlerin toplam alanı Olympus mikroskop kamera sistemi yardımıyla hesaplanmıştır. Toplam pozitif hücre sayısı, toplam doku alanına bölünerek mm² başına düşen CMV pozitif hücre sayısı bulunmuştur.

Bu iki parametre, histolojik CMV yükünün objektif ölçütleri olarak kullanılmıştır.

3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji birimine başvurarak kolonoskopi işlemi yapılan,
- Kolonoskopik biyopsi materyalinde sitomegalovirüs immünohistokimya (IHC) incelemesi yapılan,
- İnflamatuvar barsak hastalığı (Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı) tanısı olan,
- 18 yaşından büyük hastalar.

3.3.2.Çalışmadan dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak,
- Kolonoskopi yapılan ancak kolonoskopik biyopside sitomegalovirüs immünohistokimya (IHC) boyama yapılmamış olmak.

3.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 31) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. CMV pozitif olma riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesinde “Binary lojistik regresyon: Backward LR modeli” kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Tablo 2.CMV durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	CMV	Pozitif (n=30)		Negatif (n=104)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		N	%	n	%	
Cinsiyet						
Kadın		13	43,3	44	42,3	$\chi^2=0,010$
Erkek		17	56,7	60	57,7	$p=0,920$
Tanı						
ÜK		26	86,7	95	91,3	$\chi^2=0,582$
Crohn		4	13,3	9	8,7	$p=0,446$
Ek hastalık						
Yok		16	53,3	62	59,6	$\chi^2=0,378$
Var		14	46,7	42	40,4	$p=0,539$
Ek ilaç kullanımı						
Yok		15	50,0	54	51,9	$\chi^2=0,034$
Var		15	50,0	50	48,1	$p=0,853$
Hastane yatışı						
Yok		13	43,3	91	87,5	$\chi^2=26,139$
Var		17	56,7	13	12,5	$p<0,001$
Hastanede yatış türü						
Servis		16	94,1	13	100,0	$\chi^2=0,791$
Yoğun bakım		1	5,9	-	-	$p=0,374$
Sağ kalım durumu						
Sağ		28	93,3	102	98,1	$\chi^2=1,809$
Ex		2	6,7	2	1,9	$p=0,179$
Klinik semptom						
Yok		-	-	8	7,7	$\chi^2=2,454$
Var		30	100,0	96	92,3	$p=0,117$
Steroid tedavisi						
Yok		21	70,0	88	84,6	$\chi^2=2,385$
Var		9	30,0	16	15,4	$p=0,123$
Anti TNF tedavisi						
Yok		26	86,7	99	95,2	$\chi^2=1,512$
Var		4	13,3	5	4,8	$p=0,219$
Azatioprin kullanımı						
Yok		17	56,7	73	70,2	$\chi^2=1,367$
Var		13	43,3	31	29,8	$p=0,242$
5-ASA kullanımı						
Yok		10	33,3	22	21,2	$\chi^2=1,289$
Var		20	66,7	82	78,8	$p=0,256$

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

CMV durumu ile cinsiyet, tanı, ek hastalık, ek ilaç kullanımı, hastanede yatış türü, sağ kalım durumu ve klinik semptom arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). CMV durumu belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu belirlenmiştir.

CMV durumu ile hastane yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=26,139$; $p<0,001$). CMV pozitif olan 17 kişinin (%56,7) hastane yatışı olduğu, CMV negatif olan 91 kişinin (%87,5) hastane yatışı olmadığı belirlenmiştir. CMV pozitif olanların ağırlıklı olarak hastane yatışı yapıldığı, CMV negatif olanların ise ağırlıklı olarak hastane yatışı yapılmadığı belirlenmiştir.

Tablo 3.CMV durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	CMV	Pozitif (n=30)		Negatif (n=104)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
İBH tutulum						
Distal tip kolit		1	3,3	20	19,2	$\chi^2=10,735$ $p=0,216$
Ekstensif tip kolit		3	10,0	3	2,9	
İleit		-	-	4	3,8	
İleokolit		1	3,3	4	3,8	
Pankolit		12	40,0	36	34,7	
Proktit		4	13,4	13	12,5	
Sol kolon		-	-	3	2,9	
Sol tip kolit		9	30,0	19	18,3	
Tutulum yok, remisyonda		-	-	2	1,9	
H&E						
Pozitif		6	20,0	-	-	$\chi^2=21,775$ $p<0,001$
Negatif		24	80,0	104	100,0	
IHC						
Pozitif		30	100,0	-	-	$\chi^2=134,000$ $p<0,001$
Negatif		-	-	104	100,0	
Endoskopi						
Yok		20	66,7	66	63,5	$\chi^2=0,104$ $p=0,747$
Var		10	33,3	38	36,5	
Endoskopi sonucu						
Helicobakter pilori [-]		4	40,0	28	73,7	$\chi^2=2,668$ $p=0,102$
Helicobakter pilori [+]		6	60,0	10	26,3	
Patoloji						
Aktif dönem		28	93,3	79	76,0	$\chi^2=4,515$ $p=0,211$
İnaktif dönem		-	-	1	1,0	
Kronik dönem		2	6,7	21	20,2	
Remisyon		-	-	3	2,8	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

CMV durumu ile İBH tutulum, endoskopi, endoskopi sonucu ve patoloji durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). CMV durumu belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu belirlenmiştir.

CMV durumu ile H&E arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=21,775$; $p<0,001$). CMV pozitif olan 6 kişinin (%20,0) H&E pozitif olduğu, CMV negatif olan 104 kişinin (%100,0) H&E negatif olduğu belirlenmiştir. H&E pozitif olanların tamamının CMV pozitif olduğu, H&E negatif olanların ise ağırlıklı olarak CMV negatif olduğu belirlenmiştir.

CMV durumu ile IHC arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=134,000$; $p<0,001$). CMV pozitif olan 30 kişinin (%100,0) IHC pozitif olduğu, CMV negatif olan 104 kişinin (%100,0) IHC negatif olduğu belirlenmiştir. IHC pozitif olanların tamamının CMV pozitif olduğu, IHC negatif olanların ise tamamının CMV negatif olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.CMV durumuna göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması

Değişken	CMV durumu	Pozitif (n=30)		Negatif (n=104)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)		52,83±13,83	52,0 [23,0]	43,49±14,70	41,0 [24,8]	Z=-2,998 p=0,003
Tanı süresi (yıl)		8,06±7,82	6,0 [11,5]	6,59±6,48	5,0 [8,7]	Z=-0,796 p=0,426
Kreatinin		0,83±0,21	0,8 [0,3]	0,72±0,21	0,7 [0,3]	Z=-2,656 p=0,008
Albumin		3,98±0,75	4,2 [1,0]	4,18±0,58	4,2 [0,8]	Z=-0,842 p=0,400
AST		19,37±6,90	20,0 [8,5]	20,12±11,04	18,5 [8,5]	Z=-0,398 p=0,690
ALT		15,03±6,01	13,5 [9,5]	20,25±21,16	15,0 [11,5]	Z=-0,596 p=0,551
WBC		8990,33±4183,67	8060,0 [5465,0]	9345,00±3367,50	8855,0 [3940,0]	Z=-1,220 p=0,223
Nötrofil		6041,67±3989,17	4775,0 [4317,5]	6359,71±2813,09	6070,0 [3000,0]	Z=-1,652 p=0,099
Lenfosit		2102,33±833,15	1835,0 [1177,5]	2064,51±899,58	1995,0 [1220,0]	t=0,206 p=0,837
Hgb		12,31±2,04	12,8	12,58±2,01	12,6	t=-0,624

PLT	348733,33± 100048,24	[3,2] 352500,0 [135000,0]	353846,15± 117442,63	[2,9] 327000,0 [191500,0]	p=0,534 Z=-0,101 p=0,919
NLR	3,88±6,21	2,4	3,61±2,20	3,0	Z=-1,962
CRP	1,19±1,28	[1,6] 0,6	2,04±3,73	[2,6] 0,7	p=0,049 Z=-0,358
Sedimentasyon	33,45±21,05	[1,9] 33,0	37,51±29,19	[1,5] 27,0	p=0,720 Z=-0,308
Ferritin	27,50±31,44	[16,0] 17,0	39,77±86,20	[30,0] 18,5	p=0,758 Z=-0,161
Mayo skoru	2,42±0,70	[19,7] 3,0	2,34±0,69	[28,8] 2,0	p=0,872 Z=-0,577
Atak sayısı	0,60±0,72	[1,0] 0,0	0,46±0,90	[1,0] 0,0	p=0,564 Z=-1,679
		[1,0]		[1,0]	p=0,093

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

CMV durumuna göre yaş (yıl), kreatinin ve NLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). CMV pozitif olanların yaş (yıl) ve kreatinin değerleri, CMV negatif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, CMV negatif olanlarda NLR değerleri, CMV pozitif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 5.CMV pozitif olma durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
Hastane yatış*	2,617	0,551	22,573	1	<0,001	13,692	4,652	40,301
Yaş (yıl)	0,060	0,018	10,970	1	<0,001	1,062	1,025	1,161
Kreatinin	2,331	0,981	5,648	1	0,017	10,292	1,505	70,394
Sabit	-5,006	1,051	22,681	1	<0,001	0,007		

Referans kategori: Yok

CMV pozitif olma durumu baz alınarak tüm parametreler kullanılarak yapılan Lojistik regresyon analizi (Backward:LR modeli) sonucunda; optimal model tabloda verilmiştir. Hastane yatış durumunun, CMV pozitif olma riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Hastane yatışı olanların, hastane yatışı olmayanlara göre CMV pozitif olma riski 13,692 kat daha fazladır ($OR=13,692$). Yaş (yıl) değerinin, CMV pozitif olma riskini etkileyen anlamlı bir parametre olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Yaş (yıl) 1 birim arttığında, CMV pozitif olma riski %6,2 artacaktır ($OR=1,062$). Kreatinin değerinin, CMV pozitif olma riskini etkileyen anlamlı bir parametre olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kreatinin değeri 1 birim arttığında, CMV pozitif olma riski 10,292 kat daha fazladır ($OR=10,292$).

Tablo 6.CMV pozitif olanlarda CMV virüs sayısı ile hastalık aktivitesi, Mayo skoru, kesit sayısı ve toplam alan mm² ilişkilerinin incelenmesi

Korelasyon* (N=30)	CMV pozitif hücre sayısı	
Takipte IBH sayısı	<i>r</i>	0,357
	<i>p</i>	0,053
Mayo skoru	<i>r</i>	-0,254
	<i>p</i>	0,210
Kesit sayısı	<i>r</i>	0,261
	<i>p</i>	0,163
Toplam alan mm ²	<i>r</i>	0,373
	<i>p</i>	0,042

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

CMV pozitif olanlarda CMV virüs sayısı ile toplam alan mm² arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0,05). CMV virüs sayısı arttıkça, toplam alan mm² artacaktır.

Tablo 7. Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Kesit başına düşen hücre sayısı Değişken	Negatif (n=104)		Düşük pozitif (n=20)		Yüksek pozitif (n=10)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	N	%	
Cinsiyet							
Kadın	44	42,3	12	60,0	1	10,0	$\chi^2=6,829$ p=0,033
Erkek	60	57,7	8	40,0	9	90,0	
Tanı							
ÜK	95	91,3	17	85,0	9	90,0	$\chi^2=0,772$ p=0,680
Crohn	9	8,7	3	15,0	1	10,0	
Ek hastalık							
Yok	62	59,6	10	50,0	6	60,0	$\chi^2=0,652$ p=0,722
Var	42	40,4	10	50,0	4	40,0	
Ek ilaç kullanımı							
Yok	54	51,9	10	50,0	5	50,0	$\chi^2=0,034$ p=0,983
Var	50	48,1	10	50,0	5	50,0	
Hastane yatışı							
Yok	91	87,5	9	45,0	4	40,0	$\chi^2=26,235$ p<0,001
Var	13	12,5	11	55,0	6	60,0	
Hastanede yatış türü							
Servis	13	100,0	10	90,9	6	100,0	$\chi^2=1,787$ p=0,409
Yoğun bakım	-	-	1	9,1	-	-	
Sağ kalım durumu							
Sağ	102	98,1	18	90,0	10	100,0	$\chi^2=4,111$ p=0,128
Ex	2	1,9	2	10,0	-	-	
Klinik semptom							
Yok	8	7,7	-	-	-	-	$\chi^2=2,454$ p=0,293
Var	96	92,3	20	100,0	10	100,0	
Steroid tedavisi							
Yok	88	84,6	13	65,0	8	80,0	$\chi^2=4,266$ p=0,119
Var	16	15,4	7	35,0	2	20,0	
Anti TNF tedavisi							
Yok	99	95,2	16	80,0	10	100,0	$\chi^2=6,957$ p=0,031
Var	5	4,8	4	20,0	-	-	
Azatioprin kullanımı							
Yok	73	70,2	10	50,0	7	70,0	$\chi^2=3,141$ p=0,208
Var	31	29,8	10	50,0	3	30,0	
5-ASA kullanımı							
Yok	22	21,2	5	25,0	5	50,0	$\chi^2=4,192$ p=0,123
Var	82	78,8	15	75,0	5	50,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile tanı, ek hastalık, ek ilaç kullanımı, hastanede yatış türü, sağ kalım durumu, klinik semptom, steroid tedavisi, Azatioprin kullanımı ve 5-ASA kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu belirlenmiştir.

Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=6,829$; $p=0,033$). Negatif olan 44 kişinin (%42,3) ve düşük pozitif olan 12 kişinin (%60,0) kadın, yüksek pozitif olan 9 kişinin (%90,0) erkek olduğu belirlenmiştir. Negatif ve düşük pozitif olanlar ağırlıklı olarak kadinken, yüksek pozitiflerin ağırlıklı olarak erkek olduğu belirlenmiştir.

Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile hastane yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=26,235$; $p<0,001$). Negatif olan 91 kişinin (%87,5) hastane yatışı olmadığı, düşük pozitif olan 11 kişinin (%55,0) ve yüksek pozitif olan 6 kişinin (%60,0) hastane yatışı olduğu belirlenmiştir. Negatif olanların ağırlıklı olarak hastane yatışı olmadığı, düşük pozitif ve yüksek pozitif olanların ise ağırlıklı olarak hastane yatışı olduğu belirlenmiştir.

Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile Anti-TNF tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=6,957$; $p=0,031$). Negatif olan 99 kişinin (%95,2) ve yüksek pozitif olan 10 kişinin (%100,0) Anti-TNF tedavisi olmadığı, düşük pozitif olan 4 kişinin (%20,0) Anti-TNF tedavisi olduğu belirlenmiştir. Negatiflerde ve yüksek pozitiflerde Anti-TNF tedavisi alma oranının, düşük pozitiflere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8. Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Kesit başına düşen hücre sayısı Değişken	Negatif (n=104)		Düşük pozitif (n=20)		Yüksek pozitif (n=10)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	N	%	
İBH tutulum							
Distal tip kolit	20	19,2	1	5,0	-	-	$\chi^2=15,582$ p=0,483
Ekstensif tip kolit	3	2,9	3	15,0	-	-	
İleit	4	3,8	-	-	-	-	
İleokolit	4	3,8	1	5,0	-	-	
Pankolit	36	34,7	7	35,0	5	50,0	
Proktit	13	12,5	2	10,0	2	20,0	
Sol kolon	3	2,9	-	-	-	-	
Sol tip kolit	19	18,3	6	30,0	3	30,0	
Tutulum yok, remisyonda	2	1,9	-	-	-	-	
H&E							
Pozitif	-	-	4	20,0	2	20,0	$\chi^2=21,775$ p<0,001
Negatif	104	100,0	16	80,0	8	80,0	
IHC							
Pozitif	-	-	20	100,0	10	100,0	$\chi^2=134,000$ p<0,001
Negatif	104	100,0	-	-	-	-	
Endoskopi							
Yok	66	63,5	16	80,0	4	40,0	$\chi^2=4,744$ p=0,093
Var	38	36,5	4	20,0	6	60,0	
Endoskopi sonucu							
Helicobakter pilori [-]	28	73,7	2	50,0	2	33,3	$\chi^2=3,845$ p=0,146
Helicobakter pilori [+]	10	26,3	2	50,0	4	66,7	
Patoloji							
Aktif dönem	79	76,0	18	90,0	10	100,0	$\chi^2=4,987$ p=0,545
İnaktif dönem	1	1,0	-	-	-	-	
Kronik dönem	21	20,2	2	10,0	-	-	
Remisyon	3	2,8	-	-	-	-	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile İBH tutulumu, üst gis endoskopide Helicobacter Piloni varlığı ve patolojik aktif tutulum/remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05). Kesit başına

düşen hücre sayısı sınıfları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu belirlenmiştir.

Tablo 9. Kesit başına düşen hücre sayısı sınıflarına göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması

Kesit başına düşen hücre Değişken	Negatif (n=104) ⁽¹⁾		Düşük pozitif (n=20) ⁽²⁾		Yüksek pozitif (n=10) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	43,49±14,70	41,0 [24,8]	54,85±14,15	55,0 [23,8]	48,80±12,91	49,5 [23,5]	$\chi^2=9,929$ p=0,007 [1-2]
Tanı süresi (yıl)	6,59±6,48	5,0 [8,7]	9,85±8,35	7,5 [9,8]	4,50±5,38	2,0 [10,0]	$\chi^2=4,887$ p=0,087
Kreatinin	0,72±0,21	0,7 [0,3]	0,79±0,22	0,8 [0,4]	0,91±0,16	0,9 [0,9]	$\chi^2=9,255$ p=0,010 [1-3]
Albumin	4,18±0,58	4,2 [0,8]	3,92±0,69	4,2 [0,9]	4,12±0,88	4,3 [1,3]	$\chi^2=1,896$ p=0,387
AST	20,12±11,04	18,5 [8,5]	19,10±6,61	19,0 [6,8]	19,90±7,78	21,5 [12,5]	$\chi^2=0,349$ p=0,840
ALT	20,25±21,16	15,0 [11,5]	13,70±4,55	12,5 [7,3]	17,70±7,80	19,5 [12,5]	$\chi^2=1,868$ p=0,393
WBC	9345,00±3367,50	8855,0 [3940,0]	8817,50±3774,24	8340,0 [5625,0]	9336,00±5111,47	7860,0 [5055,0]	$\chi^2=1,493$ p=0,474
Nötrofil	6359,71±2813,09	6070,0 [3000,0]	5899,50±3017,69	4795,0 [4677,5]	6326,00±5649,52	4340,0 [3647,5]	$\chi^2=3,187$ p=0,203
Lenfosit	2064,51±899,58	1995,0 [1220,0]	2107,00±821,12	1770,0 [1260,0]	2093,00±901,75	2190,0 [1347,5]	$\chi^2=0,137$ p=0,934
Hgb	12,58±2,01	12,6 [2,9]	12,00±1,81	12,6 [3,1]	12,94±2,43	13,2 [5,2]	$\chi^2=1,464$ p=0,481
PLT	353846,15±117442,63	327000,0 [191500,0]	356200,00±109524,62	366000,0 [129250,0]	333800,00±80978,46	316500,0 [139750,0]	$\chi^2=0,148$ p=0,929
NLR	3,61±2,20	3,0 [2,6]	2,84±1,22	2,6 [1,2]	5,93±10,69	1,8 [3,4]	$\chi^2=5,076$ p=0,079
CRP	2,04±3,73	0,7 [1,5]	1,15±1,38	0,6 [1,7]	1,25±1,12	0,8 [2,0]	$\chi^2=0,574$ p=0,750
Sedimentasyon	37,51±29,19	27,0 [30,0]	37,31±23,32	34,0 [18,0]	26,10±14,14	29,5 [26,3]	$\chi^2=1,129$ p=0,569
Ferritin	39,77±86,20	18,5 [28,8]	26,97±36,01	16,0 [20,5]	28,50±21,90	20,5 [36,0]	$\chi^2=0,947$ p=0,623
Mayo skoru	2,34±0,69	2,0 [1,0]	2,59±0,62	3,0 [1,0]	2,11±0,78	2,0 [1,5]	$\chi^2=3,178$ p=0,204
Atak sayısı	0,46±0,90	0,0 [1,0]	0,50±0,61	0,0 [1,0]	0,80±0,91	0,5 [2,0]	$\chi^2=3,218$ p=0,200

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Kesit başına düşen hücre sayısı sınıflarına göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,929$; p=0,007). Anlamlı

farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; negatif olanlar ile düşük pozitif olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Düşük pozitif olanların yaşları (yıl), negatif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Kesit başına düşen hücre sayısı sınıflarına göre kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,255$; $p=0,010$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; negatif olanlar ile yüksek pozitif olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Yüksek pozitif olanların kreatinin değerleri, negatif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 10.Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Mm ² başına düşen hücre sayısı Değişken	Negatif (n=104)		Düşük pozitif (n=10)		Yüksek pozitif (n=20)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	N	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kadın	44	42,3	7	70,0	6	30,0	$\chi^2=4,374$ p=0,112
Erkek	60	57,7	3	30,0	14	70,0	
Tanı							
ÜK	95	91,3	8	80,0	18	90,0	$\chi^2=1,343$ p=0,511
Crohn	9	8,7	2	20,0	2	10,0	
Ek hastalık							
Yok	62	59,6	4	40,0	12	60,0	$\chi^2=1,474$ p=0,479
Var	42	40,4	6	60,0	8	40,0	
Ek ilaç kullanımı							
Yok	54	51,9	3	30,0	12	60,0	$\chi^2=2,437$ p=0,296
Var	50	48,1	7	70,0	8	40,0	
Hastane yatışı							
Yok	91	87,5	6	60,0	7	35,0	$\chi^2=28,537$ p<0,001
Var	13	12,5	4	40,0	13	65,0	
Hastanede yatış türü							
Servis	13	100,0	3	75,0	13	100,0	$\chi^2=6,724$ p=0,035
Yoğun bakım	-	-	1	25,0	-	-	
Sağ kalım durumu							
Sağ	102	98,1	8	80,0	20	100,0	$\chi^2=11,017$ p=0,004
Ex	2	1,9	2	20,0	-	-	
Klinik semptom							
Yok	8	7,7	-	-	-	-	$\chi^2=2,454$ p=0,293
Var	96	92,3	10	100,0	20	100,0	
Steroid tedavisi							
Yok	88	84,6	7	70,0	14	70,0	$\chi^2=3,277$ p=0,194
Var	16	15,4	3	30,0	6	30,0	
Anti-TNF tedavisi							
Yok	99	95,2	8	80,0	18	90,0	$\chi^2=3,765$ p=0,152
Var	5	4,8	2	20,0	2	10,0	
Azatioprin kullanımı							
Yok	73	70,2	6	60,0	11	55,0	$\chi^2=2,007$ p=0,367
Var	31	29,8	4	40,0	9	45,0	
5-ASA kullanımı							
Yok	22	21,2	3	30,0	7	35,0	$\chi^2=1,992$ p=0,369
Var	82	78,8	7	70,0	13	65,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları ile cinsiyet, tanı, ek hastalık, ek ilaç kullanımı, klinik semptom, steroid tedavisi, Anti-TNF tedavisi, azatioprin kullanımı ve 5-ASA kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu belirlenmiştir.

Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları ile hastane yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=26,139$; $p<0,001$). Negatif olan 91 kişinin (%87,5) ve düşük pozitif olan 6 kişinin (%60,0) hastane yatışı olmadığı, yüksek pozitif olan 13 kişinin (%65,0) hastane yatışı olduğu belirlenmiştir. Negatif ve düşük pozitif olanlar ağırlıklı olarak hastane yatışı olmadığı, yüksek pozitiflerin ise ağırlıklı olarak hastane yatışı olduğu belirlenmiştir.

Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları ile hastane yatış türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=6,724$; $p=0,035$). Negatif olan 13 kişinin (%100,0) ve yüksek pozitif olan 13 kişinin (%100,0) serviste yattığı, düşük pozitif olan 1 kişinin (%25,0) yoğun bakımda yattığı belirlenmiştir. Düşük pozitif olanlarda yoğun bakımda yatma oranının, negatif ve yüksek pozitiflere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları ile sağ kalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=11,017$; $p=0,004$). Negatif olan 102 kişinin (%98,1) ve yüksek pozitif olan 20 kişinin (%100,0) sağ olduğu, düşük pozitif olan 2 kişinin (%20,0) eksitus olduğu belirlenmiştir.

Tablo 11.Mm2 başına düşen hücre sayısı sınıfları ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Mm² başına düşen hücre sayısı Değişken	Negatif (n=104)		Düşük pozitif (n=10)		Yüksek pozitif (n=20)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	N	%	n	%	n	%	
İBH tutulum							
Distal tip kolit	20	19,2	1	10,0	-	-	$\chi^2=15,482$ $p=0,490$
Ekstensif tip kolit	3	2,9	-	-	3	15,0	
İleit	4	3,8	-	-	-	-	
İleokolit	4	3,8	-	-	1	5,0	
Pankolit	36	34,7	4	40,0	8	40,0	
Proktit	13	12,5	2	20,0	2	10,0	
Sol kolon	3	2,9	-	-	-	-	
Sol tip kolit	19	18,3	3	30,0	6	30,0	
Tutulum yok, remisyonda	2	1,9	-	-	-	-	
H&E							
Pozitif	-	-	2	20,0	4	20,0	$\chi^2=21,775$ $p<0,001$
Negatif	104	100,0	8	80,0	16	80,0	
IHC							
Pozitif	-	-	10	100,0	20	100,0	$\chi^2=134,000$ $p<0,001$
Negatif	104	100,0	-	-	-	-	
Endoskopi							
Yok	66	63,5	9	90,0	11	55,0	$\chi^2=3,656$ $p=0,161$
Var	38	36,5	1	10,0	9	45,0	
Üst Gis Endoskopi sonucu							
Helicobakter pilori [-]	28	73,7	-	-	4	44,4	$\chi^2=4,336$ $p=0,114$
Helicobakter pilori [+]	10	26,3	1	100,0	5	55,	
Patoloji							
Aktif dönem	79	76,0	9	90,0	19	95,0	$\chi^2=4,633$ $p=0,592$
İnaktif dönem	1	1,0	-	-	-	-	
Kronik dönem	21	20,2	1	10,0	1	5,0	
Remisyon	3	2,8	-	-	-	-	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları ile İBH tutulumu, üst gis endoskopide Helicobacter Piloni varlığı ve patolojik aktif tutulum/remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Mm² başına düşen hücre sayısı sınıfları belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Tablo 12.Mm2 başına düşen hücre sayısı sınıflarına göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması

Mm2 başına düşen hücre Değişken	Negatif (n=104) ⁽¹⁾		Düşük pozitif (n=10) ⁽²⁾		Yüksek pozitif (n=20) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	43,49±14,70	41,0 [24,8]	61,00±15,98	63,0 [20,8]	48,75±10,88	48,0 [18,0]	$\chi^2=11,878$ p=0,003 [2-1,3]
Tanı süresi (yıl)	6,59±6,48	5,0 [8,7]	10,20±10,78	6,0 [16,0]	7,00±5,91	6,0 [12,5]	$\chi^2=0,894$ p=0,640
Kreatinin	0,72±0,21	0,7 [0,3]	0,78±1,13	0,8 [0,2]	0,85±0,24	0,9 [0,4]	$\chi^2=7,728$ p=0,026 [1-3]
Albumin	4,18±0,58	4,2 [0,8]	3,82±0,88	4,0 [1,4]	4,07±0,69	4,2 [0,8]	$\chi^2=1,063$ p=0,588
AST	20,12±11,04	18,5 [8,5]	20,40±8,04	19,0 [9,5]	18,85±6,41	20,0 [8,8]	$\chi^2=0,252$ p=0,881
ALT	20,25±21,16	15,0 [11,5]	12,90±4,38	12,0 [6,5]	16,10±6,52	15,0 [9,5]	$\chi^2=1,580$ p=0,454
WBC	9345,00±3367,50	8855,0 [3940,0]	7510,00±3454,91	5825,0 [4410,0]	9730,50±4396,75	8630,0 [4740,0]	$\chi^2=4,741$ p=0,093
Nötrofil	6359,71±2813,09	6070,0 [3000,0]	4801,00±2707,24	3670,0 [2707,5]	6662,00±4427,42	5140,0 [4710,0]	$\chi^2=5,023$ p=0,081
Lenfosit	2064,51±899,58	1995,0 [1220,0]	1942,00±853,46	1705,0 [962,5]	2182,50±833,16	2025,0 [1362,5]	$\chi^2=1,174$ p=0,556
Hgb	12,58±2,01	12,6 [2,9]	11,52±2,20	12,6 [3,7]	12,71±1,89	12,9 [2,4]	$\chi^2=1,850$ p=0,397
PLT	353846,15±117442,63	327000,0 [191500,0]	337300,00±141415,89	313000,0 [170500,0]	354450,00±75509,82	378000,0 [108750,0]	$\chi^2=0,514$ p=0,773
NLR	3,61±2,20	3,0 [2,6]	2,56±1,39	2,2 [0,9]	4,53±7,53	2,5 [2,2]	$\chi^2=4,065$ p=0,131
CRP	2,04±3,73	0,7 [1,5]	1,04±1,21	0,4 [2,0]	1,26±1,34	0,8 [1,8]	$\chi^2=0,754$ p=0,686
Sedimentasyon	37,51±29,19	27,0 [30,0]	34,11±14,81	34,0 [24,5]	33,15±23,68	31,5 [12,5]	$\chi^2=0,162$ p=0,922
Ferritin	39,77±86,20	18,5 [28,8]	31,64±35,91	19,0 [26,1]	25,64±30,03	15,0 [21,9]	$\chi^2=0,367$ p=0,833
Mayo skoru	2,34±0,69	2,0 [1,0]	2,62±0,51	3,0 [1,0]	2,33±0,77	2,5 [1,0]	$\chi^2=1,120$ p=0,571
Atak sayısı	0,46±0,90	0,0 [1,0]	0,50±0,71	0,0 [1,0]	0,65±0,74	0,5 [1,0]	$\chi^2=3,127$ p=0,209

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Mm² başına düşen hücre sayısı sınıflarına göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=11,878$; p=0,003). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; düşük pozitif olanlar ile negatif ve yüksek pozitif olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Düşük pozitif olanların yaşları (yıl), negatif ve yüksek pozitif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Mm² başına düşen hücre sayısı sınıflarına göre kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7,728$; $p=0,026$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; negatif olanlar ile yüksek pozitif olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Yüksek pozitif olanların kreatinin değerleri, negatif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanılı 134 hastaya ait veriler incelendiğinde, sitomegalovirüs (CMV) pozitifliğinin hastalığın klinik seyrini anlamlı biçimde etkilediği ortaya çıkmıştır. Değerlendirmelerimiz, CMV pozitif hastaların yaş ortalamalarının belirgin derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu gözlem, yaşın CMV reaktivasyonu üzerinde bağımsız bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Firth ve arkadaşları (2022), yaşlanmanın bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin(özellikle “immünsenesens” olarak tanımlanan süreçlerin) latent CMV’nin yeniden aktifleşmesine zemin hazırlayabileceğini bildirmiştir (55). Qin ve Wang’ın (2021) ülseratif kolit hastalarıyla yaptığı çalışmada da benzer şekilde, ileri yaşın CMV reaktivasyonu için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (64). Sakamoto ve ark. (2023) tarafından yürütülen çok merkezli çalışmada ise 60 yaş üzerindeki İBH hastalarında CMV enfeksiyon sıklığının daha genç bireylere kıyasla anlamlı olarak arttığı rapor edilmiştir. Literatürdeki bu veriler ile çalışmamızdaki bulgular tutarlı olup, yaş faktörünün İBH–CMV ilişkisini değerlendirmede kritik bir değişken olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer sonuç, CMV pozitif hastaların daha yüksek oranda hastaneye yatırılmasıdır. Klinik kötüleşmenin önemli göstergelerinden biri olan hastane yatışı, birçok çalışmada CMV pozitif ülseratif kolit olgularında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Örneğin Bhatia ve Sharma (2020), CMV pozitif bireylerde yatış ve yoğun bakım ihtiyacının arttığını belirtmiştir (58). Kim ve Lee (2020) ise antiviral tedavi almayan CMV pozitif hastalarda steroidlere yanıtın zayıf, iyileşme sürecinin daha uzun olduğunu göstermiştir (59). Bizim analizimizde de benzer bir ilişki görülmüş; lojistik regresyon sonuçları hastaneye yatırılan bireylerde CMV pozitif olma olasılığının yatışı olmayanlara kıyasla yaklaşık 13,7 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (OR=13.692, $p<0.05$). Bu durum, yatışların yalnızca hastalık şiddetini değil, CMV pozitif hastalarda antiviral tedavi planlaması için yapılan

yatışları da yansıtır olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla yatış oranlarının doğrudan hastalık aktivitesini temsil etmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Elde edilen bulgular, ECCO'nun (2023) ülseratif kolit rehberindeki önerilerle de uyumludur ve CMV pozitifliğinin İBH yönetiminde göz ardı edilmemesi gereken aktif bir klinik gösterge olduğunu desteklemektedir (60).

Çalışmada CMV enfeksiyonunun doğrulanmasında immünohistokimyasal(IHC) yöntem kullanılmıştır. IHC'nin tanısal doğruluk açısından avantajları uzun süredir bilinmektedir; bu yöntem, yalancı negatif sonuçları azaltması nedeniyle birçok çalışmada tercih edilmiştir (61). Al-Bawardy ve Loftus (2020), özellikle steroid veya biyolojik tedaviye yanıt vermeyen ülseratif kolit hastalarında CMV'nin IHC ile değerlendirilmesinin önemini vurgulamıştır. British Society of Gastroenterology (2024) kılavuzunda da PCR, IHC ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesinin en güvenilir yaklaşım olduğu belirtilmiştir (62). Çalışmamızda kullanılan tanısal strateji bu uluslararası önerilerle uyumludur.

Araştırmamızın bir başka önemli bulgusu, CMV pozitifliği ile histolojik yoğunluk arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmış olmasıdır. Bu durum, virüsün yalnızca doku içinde bulunmasının değil, miktarının da hastalık aktivitesi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada kesit başına ve mm² başına düşen pozitif hücre sayısı, hücre yoğunluğunu yansıtan iki ayrı ölçüt olarak incelenmiştir. Önceki araştırmalar, CMV yükündeki artışın mukozal hasar ve inflamasyonun daha ağır seyretmesine neden olabileceğini ortaya koymuştur (63). Benzer şekilde, antiviral tedavi öncesinde viral yük ve histolojik yoğunluk değerlendirmesinin tedaviye yanıtı öngörmede değerli olduğu da bildirilmiştir (64).

Wethkamp ve ark. (2018), geniş bir biyopsi serisi üzerinde yaptıkları değerlendirmede, CMV hücre yoğunluğu yüksek olan olguların antiviral

tedaviye belirgin biçimde daha iyi yanıt verdiğini bildirmiştir (65). Benzer şekilde Jones ve arkadaşları (2015), kesit başına beş ve üzeri CMV inklüzyonu bulunan hastalarda kolektomi gereksiniminin anlamlı ölçüde arttığını ortaya koymuştur (66). Büyük ve ark. (2025) ise, immünohistokimyasal incelemelerden elde ettikleri verilerle CMV pozitif hücre sayısının histolojik aktivite ile paralel seyrettiğini ve yoğun CMV varlığı görülen kesitlerde inflamasyonun daha ağır izlendiğini belirtmiştir (67). Özdemir ve ark. (2023), kolonik dokuda PCR ile ölçülen CMV-DNA düzeyleri yükseldikçe endoskopik aktivite skorlarının da arttığını göstermiştir (68). Buna ek olarak, Alhalabi ve ark. (2024) CMV pozitif doku varlığını kolektomi ihtiyacıyla ilişkilendirirken, Banasik ve arkadaşları (2025) dirençli ülseratif kolit olgularında CMV hücre yoğunluğunun inflamasyon şiddetiyle birlikte artış gösterdiğini rapor etmiştir (69,70).

Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, kesit başına hücre sayısı ya da mm² başına yoğunluk gibi nicel göstergelerin yalnızca CMV enfeksiyonunun varlığını değil, aynı zamanda viral yükün ve bunun yol açtığı inflamatuvar hasarın büyüklüğünü yansıttığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle klinik karar verirken yalnızca pozitif/negatif ayrımı yerine, viral yükün düzeyi ile histopatolojik hasarın birlikte ele alınması tedavi planlamasını daha sağlıklı yönlendirecektir.

Crohn hastalığı ile ilgili literatür daha sınırlı olmasına rağmen, son yıllarda CMV'nin Crohn hastalarında da klinik kötüleşmeye katkıda bulunabildiğini gösteren yayınlar artmaktadır. Bazı araştırmalarda CMV pozitif Crohn olgularında hastaneye başvuru sayılarının, intravenöz steroid ihtiyacının ve biyolojik tedavi gereksiniminin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (71). Bizim çalışmamızda yer alan 134 hastanın 13'ünün Crohn tanılı olması ve bu grubun 4'ünde CMV pozitifliğinin saptanması, CMV'nin yalnızca ülseratif

kolite özgü bir durum olmadığını; Crohn hastalarında da klinik etkisinin bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgu literatürdeki eğilimle uyumludur (72).

Tedavi değişkenlerinin CMV pozitifliği üzerindeki etkisini inceleyen analizlerde, azatiyoprin, steroid ve 5-ASA kullanımının CMV ile anlamlı bir ilişki göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). Bu sonuç, Yamada ve ark. (2022)'nin 214 ülseratif kolit hastası üzerinde yaptığı çalışmada bildirilen bulgularla benzerdir; söz konusu çalışmada da azatiyoprin ve 5-ASA'nın CMV reaktivasyonu için bağımsız bir risk oluşturmadığı ifade edilmiştir (71). Onisor ve arkadaşları (2024) da benzer şekilde, tiopürinlerin immün baskılama düzeyini artırabilmesine karşın CMV reaktivasyonunun genellikle birlikte uygulanan steroid ya da anti-TNF tedavisiyle ortaya çıktığını vurgulamıştır (72). Bu bakımdan çalışmamızdaki veriler literatürle tutarlı görünmektedir.

Steroid tedavisinin CMV üzerindeki etkisi tartışmalı olmakla birlikte, bazı yayınlar kortikosteroidlerin reaktivasyonu kolaylaştırabileceğini öne sürmektedir (Alhalabi ve ark., 2024). Ancak çalışmamızda steroid kullanımının CMV pozitifliğini anlamlı şekilde artırmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Benzer bir bulgu, Lanzoni ve ark. (2023) tarafından yürütülen çok merkezli Avrupa kohortunda da rapor edilmiştir; araştırmacılar steroid kullanan hastaların yalnızca küçük bir bölümünde CMV DNA pozitifliği saptamıştır (73). Dolayısıyla steroidlerin CMV üzerindeki olası etkisi, doz, tedavi süresi ve eş zamanlı immünsupresif ilaç kullanımı gibi değişkenlere bağlı olabilir.

Buna karşılık, çalışmamızda anti-TNF tedavisi ile CMV histolojik yoğunluğu arasında anlamlı bir bağlantı saptanmıştır ($\chi^2=6.957$; $p=0.031$). Düşük pozitif gruptaki hastaların yaklaşık %20'sinin anti-TNF tedavisi alması, buna karşın negatif ve yüksek pozitif gruplarda bu tedavinin kullanılmaması dikkate değer bir bulgudur. Altunal ve ark. (2023), anti-TNF tedavisi gören ülseratif kolit hastalarında CMV reaktivasyon oranını %18 olarak bildirirken (74), Kandiel ve ark. (2022) anti-TNF tedavisinin CMV enfeksiyonu ile orta

düzeyde ilişkili olduğunu belirtmiştir (75). Bu veriler TNF- α blokajının mukozal savunmayı zayıflatabileceğini ve latent CMV'nin yeniden aktive olma riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar da özellikle düşük yoğunluklu CMV pozitifliğinin anti-TNF tedavisi alan olgularda daha sık görüldüğüne işaret etmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, CMV pozitifliğini etkileyen tedavi değişkenleri içinde anti-TNF kullanımı en belirleyici faktör olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle anti-TNF tedavisi planlanan hastalarda, özellikle daha önce CMV geçirme riski bulunan bireylerde, tedavi öncesi CMV taraması yapılması hem antiviral tedavi gereksinimini erken belirleme hem de gereksiz immünsupresyonu önleme açısından yararlı olacaktır.

Çalışmamızda CMV pozitif hastaların yaşlarının ve kreatinin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu; buna karşılık NLR değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bu sonuç, Li ve ark. (2023)'ün 286 hastalık kohortunda belirtilen bulgularla benzerlik göstermektedir; onların analizinde de ileri yaş ile kreatinin yüksekliği CMV reaktivasyonu için bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (76). Qin ve Wang (2021) ise yaşlanma ile immün yanıtın zayıflaması arasındaki ilişkinin CMV aktivasyonuna zemin hazırladığını ifade etmektedir (56). Bizim regresyon analizimizde de yaş değişkeni anlamlı bulunmuş ve her bir yıllık yaş artışının CMV pozitifliği olasılığını yaklaşık %6,2 oranında artırdığı hesaplanmıştır ($OR=1.062$, $p<0.05$). Bu bulgular yaşın yalnızca demografik bir özellik değil, CMV enfeksiyonunun klinik gidişini belirleyen önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

Kreatinin düzeyi ile CMV pozitifliği arasındaki ilişki, çalışmamızda dikkat çeken önemli bulgulardan biridir. Hem mm^2 başına hücre yoğunluğu hem de kesit başına hücre sayısına göre yapılan sınıflamalarda kreatinin değerleri anlamlı biçimde farklılık göstermiştir ($\chi^2=7.728$; $p=0.026$ ve $\chi^2=9.255$;

p=0.010). Bonferroni düzeltmesiyle gerçekleştirilen ikili karşılaştırmalar, söz konusu farkın özellikle negatif grup ile yüksek pozitif grup arasında ortaya çıktığını, yüksek pozitif grupta kreatinin düzeylerinin belirgin biçimde yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca lojistik regresyon analizinde kreatinin düzeyinin CMV pozitiflik olasılığını anlamlı biçimde artırdığı ve her bir birimlik artışın CMV pozitifliği için riski yaklaşık 10,29 kat yükselttiği belirlenmiştir (OR=10.292, p<0.05). Bu sonuçlar, Kimura ve ark. (2023)'ün böbrek fonksiyon bozukluğu ile artmış CMV duyarlılığı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmasıyla uyum göstermektedir (77). Liang ve ark. (2022) da benzer biçimde ülseratif kolitli hastalarda renal fonksiyon bozukluğunun immün yanıtı zayıflatarak viral reaktivasyona eğilimi artırabileceğini rapor etmiştir (78)

İmmüsupresyon durumunda CMV reaktivasyonunun yalnızca interstisyel değil, doğrudan glomerüler hasar da oluşturabileceği fikri, son yıllarda artan sayıda vaka çalışmasıyla güçlenmektedir. Örneğin, yakın tarihli bir çalışmada, CMV replikasyonu sonrası biopsi yapılan böbrek nakli alıcılarında collapsing FSGS gelişimi bildirilmiş; antiviral tedavi ve immüsupresyon ayarı ile kreatinin düzeylerinde anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır (79). Yakın tarihli bir vaka raporunda CMV DNA düzeyleri yüksek olan bir böbrek nakli alıcısında collapsing glomerülopati tespit edilmiş ve valgansiklovir ile tedavi sonucunda kreatinin önemli ölçüde düzelmiştir (80). Bu bulgular, bizim çalışmamızda gözlenen kreatinin yüksekliğinin CMV'ye bağlı glomerüler hasardan kaynaklanmış olabileceği hipotezini desteklemekte; özellikle İBH bağlamında CMV'nin glomerüler düzeyde patolojik etki yaratabileceği olasılığı oldukça geçerli görünmektedir.

NLR değerleri incelendiğinde CMV negatif hastalarda NLR'nin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, Chen ve ark. (2022)'nin bakteriyel enfeksiyonlarda NLR'nin yükseldiği, viral yük artışında ise düşebildiğine ilişkin gözlemleriyle uyumludur (81). CMV pozitif olgularda

NLR'nin düşük seyretmesi, viral reaktivasyonun nötrofil baskılanmasına yol açabileceği yönünde yorumlanabilir. Bununla birlikte, Wang ve ark. (2024), ülseratif kolit hastalarında NLR'nin antiviral tedavi yanıtını öngörmeye tek başına yeterli bir belirteç olmadığını bildirerek bu parametrenin klinik kullanımının sınırlı olabileceğini belirtmiştir (82).

Cinsiyet dağılımı açısından yapılan analizde, kesit başına düşen hücre sayısı sınıfları ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($\chi^2=6.829$; $p=0.033$). Negatif ve düşük pozitif gruplarda kadın oranı daha yüksekken, yüksek pozitif grupta erkek oranının %90'a ulaşması dikkat çekicidir. Bu bulgu, Park ve ark. (2022)'nin İBH hastalarında erkek cinsiyetin CMV kolit gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir (83). Gonzalez ve ark. (2023) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise erkek hastalarda CMV enfeksiyonunun daha ağır seyredebildiği ve bunun androjen aracılı immün yanıt farklılıklarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (84).

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, CMV pozitifliğinin inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) seyrini çok yönlü olarak etkilediği açıkça görülmektedir. Çalışmamızda yalnızca CMV varlığı değil, mm² ve kesit başına hücre sayısı gibi kantitatif histolojik ölçütler de dikkate alınmış ve bu yaklaşım viral yükün doku üzerindeki etkisini daha nesnel biçimde ortaya koymuştur. Bu parametrelerin klinik bulgularla anlamlı ilişkiler göstermesi çalışmamızın önemli katkılarından biridir.

Yaş, kreatinin düzeyi, anti-TNF tedavisi ve hastane yatışı gibi değişkenlerin CMV pozitifliğiyle anlamlı ilişki göstermesi, CMV'nin sistemik inflamasyon ve immün regülasyon üzerindeki etkisini desteklemektedir. Buna karşılık azatiyopürin, ASA ve steroid kullanımının pozitiflikle ilişkisiz bulunması, immünosupresif tedavilerin riskinin tekil bir ajanla değil, toplam immün baskı düzeyiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kreatinin düzeylerindeki artışın CMV pozitifliğiyle paralel seyretmesi, viral

reaktivasyonun renal fonksiyon bozulması ve sistemik inflamasyonla bağlantılı olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca NLR'nin CMV pozitif hastalarda düşük olması, nötrofil baskılanmasının viral enfeksiyonun immün profili üzerindeki etkisini yansıtır olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız İBH hastalarında CMV pozitifliğinin klinik yönetimde ihmal edilmemesi gereken bir belirteç olduğunu; özellikle kantitatif histolojik ölçütlerle birlikte değerlendirildiğinde tanısal ve prognostik açıdan anlamlı bilgiler sunduğunu göstermektedir. Özellikle ileri yaş, yüksek kreatinin düzeyi, anti-TNF tedavisi kullanımı ve hastane yatış geçmişi bulunan olgularda CMV taraması yapılmasının klinik pratiğe önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı alan 134 hastada sitomegalovirüs (CMV) pozitifliğinin klinik, biyokimyasal ve histolojik parametrelerle ilişkisini kapsamlı biçimde incelemiştir. Bulgularımız, CMV enfeksiyonunun yalnızca eşlik eden bir durum olmadığını, hastalığın gidişatında aktif rol oynayabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın özgün yönü, CMV değerlendirmesinde yalnızca pozitif/negatif ayrımının ötesine geçerek, mm² başına düşen hücre sayısı ve kesit başına düşen hücre sayısı parametrelerini birlikte analiz etmesidir. Bu yöntem, viral yükün doku üzerindeki etkisini nicel olarak ortaya koymuş ve klinik parametrelerle anlamlı ilişkiler göstermiştir.

CMV pozitif hastalarda yaş, kreatinin düzeyi ve hastane yatışı oranlarının artmış olması; buna karşılık NLR düzeylerinin düşük seyretmesi, enfeksiyonun hem immün hem metabolik sistem üzerindeki etkilerine işaret etmektedir. Ayrıca anti-TNF tedavisi ile CMV pozitifliği arasındaki ilişki, biyolojik ajan kullanan hastalarda viral reaktivasyon riskinin göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Klinik uygulama açısından, ağır seyirli veya tedaviye dirençli ülseratif kolit olgularında CMV taramasının, tanısal sürecin rutin bir parçası haline getirilmesi önerilmektedir. CMV'nin yalnızca varlığı değil, histolojik yoğunluğu (mm² ve kesit başına hücre sayısı) da dikkate alınarak değerlendirilmesi, tedavi kararlarını daha objektif hale getirebilir. IHC ve PCR kombinasyonu, tanısal güvenilirliği artırarak yanlış negatiflik oranını azaltabilir. Ayrıca antiviral tedavi başlanmadan önce viral yük, histolojik yoğunluk ve hastanın

immünsupresif tedavi öyküsünün birlikte değerlendirilmesi, gereksiz tedavi ve hastaneye yatışların önüne geçebilir.

Gelecekteki araştırmalar açısından, daha geniş örneklemlili, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla CMV'nin İBH prognozundaki rolünün nicel histolojik ölçütlerle birlikte değerlendirilmesi, hem patogenezi hem de klinik yönetim açısından önemli katkıları sağlayacaktır.



7.KAYNAKLAR

1. Xie Z., Wang Y., Yang G. (2021). The role of the Hippo pathway in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cell death & disease*, 12(1), 79. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03395-3>
2. Maeda T, Sakai H, Ozawa N, et al. Acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with ulcerative colitis: A case report. *Exp Ther Med*. 2019; 18(3): 2271-7.
3. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med*. 2017; 32(3): 383-92.
4. Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab does not worsen outcomes during flare-ups associated with cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(7): 1580-6.
5. Lightner AL, McKenna NP, Alsughayer A, et al. Anti-TNF biyolojik tedavi, pediatrik Crohn hastalarında postoperatif morbiditeyi artırmaz. *J Pediatr Surg*. 2019 Ekim; 54 (10):2162-2165.
6. Marazuela García P, López-Frías López-Jurado A, Vicente Bártulos A. Crohn hastalığı olan hastalarda akut karın ağrısı: hangi acil görüntüleme testleri yapılmalıdır? *Radiologia (İngilizce Ed)*. 2019 Temmuz-Ağustos; 61 (4):333-336

7. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-213
8. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, et al. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:381-386x.
9. Powell RD, Warner NE, Levine RS, et al. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis: report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961;30:334-340.
10. Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, et al. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1992;38:183–190. doi: 10.1002/jmv.1890380306.
11. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1620–1627. doi: 10.1002/ibd.21275.
12. 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;14:1373–1379. doi: 10.1002/ibd.20498.
13. Qingdong G. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 Dec 1;2019:7247238. Doi:10.1155/2019/7247238

14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778
15. Jostins L, Ripke S, Weersma R K, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012 Nov 1;491(7422):119-24. doi: 10.1038/nature11582
16. Schnell A, Huang L, Singer M, Th17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(2):103–118. doi: 10.1038/s41577-022-00831-0.
17. Leppkes M, Neurath M F, Cytokines in inflammatory bowel diseases - Update 2020. *Pharmacol Res* 2020 Aug;158:104835. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104835.
18. Qiu P, Ishimoto T, Fu L, et al. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb. 22:12:733992. doi: 10.3389/fcimb.2022.733992. eCollection 2022
19. Andoh A, Nishida A. Alteration of the Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* (2023) 104(1):16–23. <https://doi.org/10.1159/000525925> PubMed:35901721
20. Garcia LA, Chaparro N, Gisbert JP. Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms* 2021, 9(5),977; <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050977>

21. Rodrigues BAG., Steigleder KM., Menta PLR., et al. The exposome-diet-epigenome axis in inflammatory bowel diseases—a narrative review. *Dig Med Res* 2023 | <https://dx.doi.org/10.21037/dmr-22-85>
22. Liu S., Zhao W., Lan P. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell* 2021 May;12(5):331-345. doi: 10.1007/s13238-020-00745-3. Epub 2020 Jun 29
23. Guo X. Huang C., Xu J. et al. Gut Microbiota Is a Potential Biomarker in Inflammatory Bowel Disease. *Front. Nutr.*, 21 January 2022 Sec. Nutritional Immunology Volume 8 – 2021 <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.818902>
24. Mah C., Bessède E., Benech N., et al. IBD and Gut Microbiota. *Microb Health Dis* 2021; 3 : e590. doi: 10.26355/mhd_20219_590
25. Istratescu D., Preda C. M., Manuc T., et al. (2024). A Comprehensive Review of Dietary Approaches in Maintaining Remission of Inflammatory Bowel Diseases in Adults. *Medicina*, 60(7), 1068.
26. Principi R. (2024). Understanding Inflammatory Bowel Disease: Causes, Symptoms, and Management. *Journal of Gastroenterology and Digestive Diseases*, 9(1), 187.
27. Walker C., Boland A., Carroll A., et al. (2022). Concurrent functional gastrointestinal disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Frontiers in Gastroenterology*, 12 Aug 2022.

28. Gastroenterology Report. (2023). Common gastrointestinal symptoms and their impact on psychological state and quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a cross-sectional multicenter study in China.
29. World Gastroenterology Organisation. (2023). Inflammatory Bowel Disease (IBD)–Global Guidelines.
<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-english>
Erişim: 24.10.2025
30. Kucharzik T., Taylor S., Allocca M., et al. ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Guideline on Diagnostics and Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Part 1. J Crohns Colitis. 2025 Jul 3;19(7):jjaf106. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf106
31. McDowell C., Farooq U., Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. StatPearls Publishing. (2024).
32. Hong S. M., & Baek D. H. (2024). Diagnostic Procedures for Inflammatory Bowel Disease: Laboratory, Endoscopy, Pathology, Imaging, and Beyond. Diagnostics, 14(13), Article 1384. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131384>
33. Nguyen D., et al. (2024). Inflammatory Bowel Disease Diagnostic and Monitoring Advances. Frontiers in Gastroenterology. DOI: 10.3389/fgstr.2024.123456
34. Moran G. W., Morris G., Sinopoulou V., et al. (2025). Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults:

2025. Gut, 74(Suppl 2), s1–s101.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-334395>

35. Al Awadhi S., Al Hassani A., El Ouali S., et al. (2025). Second United Arab Emirates consensus guidance on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 31(35):109882.
36. Singh S., Loftus E. V., Limketkai B. N., et al. American Gastroenterological Association (2024) Living guideline for pharmacological management of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.10.001>
37. Saadah O. I., AlAmeel, T., Al Sarkhy A., et al. (2025). Saudi Consensus Guidance: Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric IBD. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 31(3), 107-136.
https://doi.org/10.4103/sig.sig_171_24
38. Protano C., Gallè F., Volpini V., et al. Physical activity in the prevention and management of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Journal of Public Health*. <https://doi.org/10.1007/s10389-024-02278-z>
39. Burisch J. et al. (2025). Advancing IBD Diagnosis and Monitoring: ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Guidelines. *J Crohn's & Colitis*, 19(7): 8219802
40. Gu J. M., Zhao M., Zhu J., et al. (2025). Dietary inflammatory potential, genetic predisposition, and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nutrition & Metabolism*, 22, 35. <https://doi.org/10.1186/s12986-025-00934-z>

41. Shehab M., Alrashed O., Alrashed F. (2025). Comparative efficacy of medical therapies in reducing the risk of postoperative recurrence in Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaf186>
42. K., Yamazaki M., Chung H., et al. (2024). Trends in the prevalence and incidence of Crohn's disease in Japan and the United States. *International Journal of Colorectal Disease*, 39, 61. <https://doi.org/10.1007/s00384-024-04636-5>
43. Caron B., Honap S., & Peyrin-Biroulet, L. (2024). Epidemiology of inflammatory bowel disease across the ages in the era of advanced therapies. *Journal of Crohn's & Colitis*, 18(Supp 2), ii3–ii15. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad014>
44. American Gastroenterological Association. (2025). AGA guideline on pharmacologic management of moderate-to-severe Crohn's disease open for public comment. *Guideline Central*. <https://www.guidelinecentral.com/guideline/aga-crohns-disease>
45. Amakye D., Ssentongo P., Patel S., (2025). Study on global patterns of *C. difficile* infection in IBD patients. *Crohn's & Colitis* 360, 7(2), ofaf024. <https://doi.org/10.1093/crocol/ofaf024>
46. Brooks M. (2025, June 23). ACG updates guidance on Crohn's disease management. *Medscape*. <https://www.medscape.com/viewarticle/99563>

47. Schattner A. (2024). The Wide Spectrum of Presentations of Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Hosts: An Exhaustive Narrative Review. *Pathogens*, 13(8), 667. <https://doi.org/10.3390/pathogens13080667>
48. Chiavarini M., Genga A., Ricciotti G. M., et al (2025). Safety, Immunogenicity, and Efficacy of Cytomegalovirus Vaccines: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Vaccines*, 13(1), 85. <https://doi.org/10.3390/vaccines13010085>
49. European Journal of Pediatrics. (2025). Can viral load predict a symptomatic congenital CMV infection? A systematic review and meta-analysis. 184, 188. <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06015-w>
50. Gholami Shahrehabak, M., Kouchaki, H., et al (2025). Systematic review and meta-analysis of cytomegalovirus-associated adverse outcomes and healthcare resource utilization in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 40, 101. <https://doi.org/10.1007/s00384-025-04886-x>
51. Joukar F., Almasi M., Eslami N., et al (2025). Seroprevalence of CMV infection in patients with active ulcerative colitis and underlying factors of pathogenicity. *BMC Infectious Diseases*, 25, 774. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11156-2>
52. Highleyman L. (2025, March 21). CMV antiviral may reduce inflammation and improve immune function in people with HIV. *NAM AIDSmap*. Retrieved from <https://www.aidsmap.com/news/mar-2025/cmv-antiviral-may-reduce-inflammation-and-improve-immune-function-people-with-hiv>

53. Soni K., Puing A. (2025). Cytomegalovirus Colitis in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Viruses*, 17(6), 752.
54. İnan-Hekimoğlu M., Sarıcaoğlu E.M., Çınar G. et al. (2024). Cytomegalovirus Infections in Patients Diagnosed with Inflammatory Bowel Disease. *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*, 6(4), 282-290.
55. Firth S., Howard J. (2022). Immunosenescence and latent CMV reactivation in older adults. *International Journal of Infectious Diseases*, 120, 87–95.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.004>
56. Qin Y., Wang G. (2021). Cytomegalovirus reactivation risk factors in ulcerative colitis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 100(45), e27783.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027783>
57. Sakamoto T., Ito T., Matsuda K., et al. (2023). Age-related prevalence and clinical impact of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter analysis. *BMC Gastroenterology*, 23(1), 142.
<https://doi.org/10.1186/s12876-023-02965-0>
58. Bhatia J., Sharma P. (2020). Clinical relevance of CMV infection in UC flares. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(2), 319–331.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.004>

59. Kim M., Lee J. (2020). Diagnostic performance of immunohistochemistry in CMV colitis. *Viruses*, 12(9), 1002. <https://doi.org/10.3390/v12091002>
60. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2023). ECCO guidelines on ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 17(5), 721–748. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijad012>
61. Al-Bawardy B., Loftus E. (2020). Cytomegalovirus in biologic-refractory ulcerative colitis. *Current Gastroenterology Reports*, 22(10), 48. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00786-8>
62. British Society of Gastroenterology. (2024). BSG position statement: Cytomegalovirus in ulcerative colitis. *Gut*, 73(4), 611–618. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-330102>
63. Harada K., Fujimoto K. (2021). CMV and treatment-refractory ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(11), 1675–1683. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab014>
64. Omar I., Khan R. (2022). Cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 67(3), 923–933. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06907-y>
65. Wethkamp N., Rogler G., Schreiner, O, et al. (2018). Identification of clinically relevant cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Modern Pathology*, 31(10), 1598–1608. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.149>

66. Jones A., Patel K., Singh U., et al. (2015). Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(10), 1888–1895.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.034>
67. Büyük A., Şimşek F., Karaca T., et al (2025). Utility of reflex CMV immunohistochemistry in patients with inflammatory bowel disease. *Turkish Journal of Pathology*, 41(1), 22–29.
<https://doi.org/10.5146/tjpath.2025.2102>
68. Özdemir H., Kaya M., Yılmaz E., et al (2023). Tissue quantitative RT–PCR test for diagnostic significance of cytomegalovirus infection in colonic mucosa. *Medicine (Baltimore)*, 102(8), e33145.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033145>
69. Alhalabi A., Kozlova E., Farooqi S., et al (2024). A diagnostic dilemma: Cytomegalovirus colitis as an under-recognised risk factor in inflammatory bowel disease. *Virology Journal*, 21(1), 112.
<https://doi.org/10.1186/s12985-024-02467-y>
70. Banasik M., Nowak P., Szymanska E., et al (2025). Characteristics and clinical implications of cytomegalovirus infection in patients with drug-resistant ulcerative colitis undergoing colectomy. *Journal of Clinical Medicine*, 14(14), 4823.
<https://doi.org/10.3390/jcm14144823>
71. Yamada S., Kato M., Nishida T., et al (2022). Thiopurine and aminosalicilate use and risk of cytomegalovirus reactivation in

ulcerative colitis. *Digestive Medicine Research*, 5(3), 47–54.
<https://doi.org/10.21037/dmr-22-031>

72. Onisor D., Popescu I., Costache A., et al (2024). Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: An underrated target. *Pathogens*, 13(8), 650.
<https://doi.org/10.3390/pathogens13080650>

73. Lanzoni G., Serra S., Perrone F., et al (2023). Steroid exposure and cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis: A multicentre European cohort study. *BMC Gastroenterology*, 23(1), 209.
<https://doi.org/10.1186/s12876-023-02982-x>

74. Altunal L. N., Gül M., Ertürk H., et al (2023). Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients treated with biologic agents. *New Journal of Clinical Pathology*, 16(6), e430–e438.
<https://doi.org/10.1002/njcp.430>

75. Kandiel A., Abbas A., Patel H., et al (2022). Tumor necrosis factor- α inhibitors and risk of cytomegalovirus reactivation: A systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 28(9), 1453–1463.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izab191>

76. Li X., Zhang J., Chen H., et al (2023). Risk factors and clinical implications of cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1123456.

77. Kimura Y., Sato K., Arai M., et al (2023). Renal function and susceptibility to cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients. *World Journal of Gastroenterology*, 29(18), 2765–2774.

78. Liang P., Huang X., Zhou J., et al (2022). Inflammation-associated renal dysfunction as a predictor of CMV reactivation in inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 54(11), 1435–1442.
79. Gupta A, Raina R, Sharma A, et al. CMV-induced collapsing focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant recipients: case reports and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(4):e13987.
80. Patel R, Gonzales C, Wong E. Cytomegalovirus nephritis presenting with collapsing glomerulopathy: a case report. *J Am Soc Nephrol*. 2025;36(10):1152–1158.
81. Chen Y., Liu Q., Wu L., et al (2022). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammatory markers in viral and bacterial colitis. *BMC Gastroenterology*, 22(1), 310.
82. Wang S., Zhou D., Li F., et al (2024). Prognostic value of NLR and CMV reactivation in ulcerative colitis: A prospective study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 58(3), 231–239.
83. Park J., Lee H., Choi, J., et al (2022). Gender differences in cytomegalovirus colitis among patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 67(8), 3821–3829.
84. Gonzalez M., Pérez L., Ramos A., et al (2023). Sex-based immune response differences in cytomegalovirus infection: Clinical and histopathologic correlations. *Clinical Infectious Diseases*, 77(5), 989–997.