

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK



**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞINDA CRP +1059 G/C  
GEN POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Fatma DÜŞÜNÜR GÜNSEN

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Nevin ORUÇ

İZMİR-2013

## TEŞEKKÜR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sevgi, ilgi ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e,

Bu tezin hazırlanmasındaki yol göstericiliğinden ve eğitimime sağladığı katkılardan dolayı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nevin Oruç'a ve desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Necla Osmanoğlu'na

İç Hastalıkları eğitimim boyunca servis ve poliklinik çalışmalarında verdikleri destek ve eğitimime sağladıkları katkılar nedeniyle bütün İç Hastalıkları öğretim üyelerine,

Özveri ve hoşgörülerini ile bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarından her zaman güç aldığım sevgili aileme,

Hayatımı paylaşarak yükümü hafifleten sevgili eşime sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Fatma DÜŞÜNÜR GÜNSEN

İZMİR – 2013

# İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	x
1- GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2- GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 İnflamatuar Barsak Hastalığı.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez .....	3
2.1.2.1 Çevresel Risk Faktörleri.....	3
2.1.2.2 Kişisel-Genetik Risk Faktörleri .....	4
2.1.2.3 İmmunolojik ve Mikrobiyal Faktörler .....	6
2.1.3 Klinik Özellikler.....	7
2.1.3.1 Chron Hastalığında Klinik Özellikler .....	7
2.1.3.2 Ülseratif Kolitte Klinik Özellikler .....	12
2.1.4 Ayırıcı Tanı .....	14
2.1.5 Tanı .....	16
2.1.5.1 Chron Hastalığında Tanı .....	16
2.1.5.2 Ülseratif Kolitte Tanı .....	18
2.1.6 Displazi ve Kanser Gelişimi.....	20
2.1.7 Klinik Seyir ve Prognoz .....	21
2.1.8 Hastalık Takip ve Aktivasyon Kriterleri.....	21
2.1.9 Tedavi.....	21
2.1.9.1 5-Aminosalisilik asit .....	22
2.1.9.2 Kortikostreoidler .....	23
2.1.9.3 Pürin analogları .....	23
2.1.9.4 Metotreksat.....	24
2.1.9.5 Siklosporin .....	25
2.1.9.6 İnfliximab.....	25
2.1.9.7 Adalimumab.....	25
2.1.9.8 Deneysel tedaviler.....	26

2.2 C Reaktif Protein.....	26
2.2.1 CRP' nin Yapısı ve Genetiği.....	26
2.2.2 CRP' nin İşlevi ve Dolaşımdaki Seviyeleri .....	28
2.2.3 Genetik Polimorfizm.....	29
3- MATERYAL- METOD.....	31
3.1 Çalışma Grubunun İncelenmesi .....	31
3.2 Kandan DNA İzolasyonu Aşaması .....	32
3.3 CRP +1059 G/C Gen Polimorfizminin Analizleri .....	34
3.3.1 CRP +1059 G/C Gen Polimorfizm Analizinde Kullanılan Primerler / Problar.....	34
3.3.2 Crp +1059 G/C Gen Polimorfizminin Analizinde Kullanılan PCR Protokolü .....	35
3.4 İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	36
4- BULGULAR.....	37
4.1 CRP Mutasyon Analizleri .....	40
4.1.1 Crohn Hastalığı Kliniği ve CRP +1059 G/C Gen Polimorfizmi İlişkisi .....	41
4.1.2 Ülseratif Kolit Kliniği Ve CRP +1059 G/C Gen Polimorfizmi İlişkisi.....	48
5- TARTIŞMA .....	55
5.1 Crohn Hastalığı Klinik Seyri Ve CRP İlişkisi.....	57
5.2 Ülseratif Kolit Klinik Seyri Ve CRP İlişkisi.....	61
6- SONUÇLAR.....	65
7- KAYNAKLAR .....	68

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

- Tablo 1. Viyana Sınıflandırması 1998- CH tutulumu
- Tablo 2. Harvey-Bradshaw İndeksi
- Tablo 3. Chron Hastalığı Aktivite İndeksi
- Tablo 4. Mayo Skorlama Sistemi
- Tablo 5. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında görülen semptom ve klinik bulguların karşılaştırılması
- Tablo 6. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı ayırıcı tanısı
- Tablo7. Crohn Hastalığı endoskopik skor tanımlaması
- Tablo 8. Crohn Hastalığı histolojik skorlama sistemi
- Tablo 9. Ülseratif kolit endoskopik skor tanımlaması
- Tablo 10. Ülseratif kolit histolojik skorlama sistemi
- Tablo 11. Örnekteki floresan sinyalleri ve dizileri arasındaki ilişkileri
- Tablo 12. 96 kuyucuklu standart plate için PCR reaksiyon karışımı
- Tablo 13. CRP +1059 G/C Amplifikasyonu için belirlenen PCR protokolü
- Tablo 14. Çalışma popülasyonunun demografik verileri
- Tablo 15. CH hastalarındaki klinik özelliklerin dağılımı
- Tablo 16. ÜK hastalarındaki klinik özelliklerin dağılımı
- Tablo 17. Olguların CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığına göre değerlendirmesi
- Tablo 18. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cinsiyet ilişkisi
- Tablo 19. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve tanı yaşı ilişkisi
- Tablo 20. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve aile öyküsü ilişkisi
- Tablo 21. Crohn hastalarında CRP mutasyonu ve hastalık lokalizasyonu ilişkisi
- Tablo 22. Crohn hastalarında CRP mutasyonu ve hastalık davranışı ilişkisi
- Tablo 23. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve çalışmaya katıldıkları dönemdeki hastalık aktiviteleri ilişkisi
- Tablo 24. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve fistül varlığı ilişkisi
- Tablo 25. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve abse varlığı ilişkisi
- Tablo 26. Crohn hastalarında demografik ve laboratuvar değerlendirmesinin CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile ilişkisi
- Tablo 27. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve ekstraintestinal tutulum ilişkisi
- Tablo 28. Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cerrahi öyküsü ilişkisi
- Tablo 29. Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cinsiyet ilişkisi
- Tablo 30. Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve tanı yaşı ilişkisi
- Tablo 31. Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile aile öyküsü ilişkisi
- Tablo 32. Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile sigara kullanımı ilişkisi

Tablo 33. Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve hastalık lokalizasyonu ilişkisi

Tablo 34. Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve Mayo Skoru ilişkisi

Tablo 35. Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve toplam atak sayısı ilişkisi

Tablo 36. Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve abse gelişimi ile ilişkisi

Tablo 37. Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve stenoz varlığı ile ilişkisi

Tablo 38. Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cerrahi tedavi ile ilişkisi

Tablo 39. Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve ekstraintestinal tutulum ilişkisi

Tablo 40. Ülseratif kolit hastalarında demografik ve laboratuvar değerlendirmesinin CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile ilişkisi

Şekil 1. CRP' nin üç boyutlu yapısı

Şekil 2. CRP Geninin Yapısı ve Polimorfizmleri

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>5-ASA</b>	:	5 Amino Salisilik Asit
<b>6-MP</b>	:	6 Merkaptopürin
<b>AZA</b>	:	Azatiopürin
<b>BKİ</b>	:	Beden Kitle İndeksi
<b>CD</b>	:	Crohn's Disease
<b>CH</b>	:	Crohn Hastalığı
<b>CRP</b>	:	C Reaktif Protein
<b>E. coli</b>	:	Escherichia Coli
<b>ESH</b>	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>GİS</b>	:	Gastrointestinal sistem
<b>IBD</b>	:	İnflammatory Bowel Disease
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	:	İnterferon Gamma
<b>IL</b>	:	İnterlökin
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	:	İnterlökin 1beta
<b>İBH</b>	:	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
<b>İBS</b>	:	İrritabl Barsak Sendromu
<b>kDa</b>	:	Kilodalton
<b>LDL</b>	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MHC</b>	:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
<b>MTX</b>	:	Metotrexate
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	:	Nükleer Faktör KappaB
<b>NO</b>	:	Nitrik Oksit
<b>NSAİİ</b>	:	Non- Steroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>OKS</b>	:	Oral kontraseptif
<b>p-ANCA</b>	:	Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
<b>PCh</b>	:	Fosfokolin
<b>PCR</b>	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PPAR- <math>\gamma</math></b>	:	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör- gamma
<b>RA</b>	:	Romatoid Artrit
<b>SLE</b>	:	Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SNP</b>	:	Single Nükleotid Polimorfizmi-Tek Baz Değişimi
<b>Th-1</b>	:	T Helper 1
<b>Th-2</b>	:	T Helper 2
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	:	Tümör Nekrozis Faktör –Alfa
<b>UK</b>	:	Ulcerative Colitis
<b>ÜK</b>	:	Ülseratif kolit
<b>VLDL</b>	:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH); Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki hastalığı kapsayan, gastrointestinal sistemin çeşitli bölgelerini ve katmanlarını tutabilen kronik inflamatuvar hastalık grubudur. CRP (C reaktif protein), inflamatuvar hasara erken tepki olarak salınan akut faz proteinlerinin prototipidir. İnflamatuvar barsak hastalıklarında akut inflamasyon sırasında proinflamatuvar sitokinler ve kompleman aktivasyon ürünlerine ek olarak dolaşıma karaciğerden çok miktarda CRP salınır.

İBH'de genetik faktörlerin gerek hastalığa yatkınlık yarattığı gerekse hastalık seyrini etkilediği bilinmektedir.

Çalışmamızın amacı; Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit tanılı hastalarda C-reaktif protein genindeki sık rastlanan CRP +1059 G/C gen polimorfizminin hastalığın kalıtımına ve davranışına etkisini araştırmaktır.

Çalışma grubu; 2011– 2012 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran klinik ve görüntüleme, radyolojik veya patolojik olarak Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı tanıları konulmuş olgulardan oluşturulmuştur. Sağlıklı kontrol çalışma grubu ise; Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvurmuş olan, bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen olguların tıbbi özgeçmişleri irdelenerek; yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi demografik özellikleri, tanı yaşı, hastalık süresi kaydedilmiştir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi hastaların periferik kan örneklerinden elde edilen DNA' larda TAGMAN real time PCR yöntemi ile literatürdeki gibi çalışılmıştır. Hastaların hastalık aktiviteleri tutulum bölgesi, davranış özellikleri, hastalığa bağlı komplikasyonları tıbbi kayıtlar incelenerek kaydedilmiş ve bunlar tek tek CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmaya 130 olgudan dışlama kriterlerine uyan ve onam veren toplam 101 İBH olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm çalışma grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı incelendiğinde hiçbir olguda homozigot mutasyon saptanmazken, toplam 8 olguda heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bu olguların 5' i CH, 3'ü ÜK tanılı



olgulardan oluşmaktadır. Tüm İBH grubunda, G allel sıklığı %96,1; C allel sıklığı %3,9 saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda 115 olgu incelenmiş olup; CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı açısından bakıldığında, hiçbir olguda homozigot mutasyon saptanmazken, toplam 9 olguda heterozigot mutasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda G allel sıklığı %96.1 ve C allel sıklığı % 3.9 saptanmıştır. İBH grubu ile kontrol grubunda CRP mutasyon oranları benzer bulunmuştur. Ancak Crohn hastaları kendi içlerinde değerlendirildiğinde, C allel sıklığı CH' de ÜK hastalarından daha fazla oranda saptanmıştır. CRP +1059 C allel taşıyıcılığı Crohn hastalığı için kolaylaştırıcı bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.

İBH' de CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile İBH aile öyküsü arasında bir bağlantı saptanmamıştır. Bu da CRP +1059 G/C gen polimorfizminin İBH' de kalıtsal bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir. Ancak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi genel olarak erkeklerde daha fazla rastlanmış bu ilişkinin nedeni açıklanamamıştır.

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi CH'de hastalığın tutuluşunun kolona kaymasına yol açarken ve hastalığın stenotik veya fistülizan seyri artmaktadır. Buna karşın CH' de hastalık aktivitesini etkilememektedir.

ÜK hastalarında ise CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı daha çok erkek ÜK hastalarında rastlanmaktadır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olan hastalarda, hastalık diğer gruba göre yaklaşık 5 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda hastalık aktivitesi yüksek olmasına rağmen serum CRP seviyeleri yeteri kadar yüksek bulunmamıştır. Bulgular CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan hastalarda serum CRP' nin uygun bir aktivite kriteri olarak kullanılamayacağını düşündürmüştür. Buna karşın CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olan hastalarda ekstraintestinal tutulum daha fazla gelişebilmektedir.

Sonuç olarak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi İBH hastalarında kalıtsal bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Ancak özellikle Crohn hastalarında bir miktar çevresel faktörlere additif etki ile CH riskini artırabilir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi her iki hastalıkta da hastalık davranışını veya serum CRP seviyelerini etkileyebilmektedir. Özellikle ÜK hastalarında CRP mutasyonu hastalığın çok daha erken presente olmasına neden olmaktadır.

## ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is chronic inflammatory disease of the gastrointestinal system and includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). CRP is one of the prototype of the acute phase reactant molecules which is released very early during inflammatory response. In IBD acute inflammation leads to release of proinflammatory cytokines, complements as well as CRP from liver.

Many genetic factors are known to effect genetic susceptibility and disease progression in IBD.

The aim of this study was to investigate the effects of the +1059G/C CRP polymorphism over disease genotype and phenotype in IBD.

The study population included the patients admitted to Ege University Gastroenterology Department and diagnosed as UC or CD by clinical and imaging studies, radiological and pathological evaluation. Control population included the healthy subjects admitted to outpatient clinic with nonspecific symptoms and had no detected disease.

Subject's medical and demographic background including age, gender, family history, disease diagnosis age and disease duration were recorded. The +1059G/C CRP polymorphism was evaluated by TAGMAN Real time PCR in peripheral blood DNA samples. The disease activity score, location, phenotype and disease related complications were recovered from medical records and each data were investigated for relation to the +1059G/C CRP polymorphism.

Out of 130 IBD patients, 101 patients who give consent and has all the inclusion criteria were included to the study. In IBD patients no homozygote +1059G/C CRP polymorphism were detected. However 8 heterozygote CRP mutation was detected in IBD group. The 5 of the CRP heterozygote mutation carriers were CD and 3 were UC patients. In IBD group G allele frequency was 96,1%; and C allele frequency was 3,9%. Healthy control population had 9 heterozygote CRP mutation and none homozygote mutation. The G allele frequency was 96,1%; and C allele frequency was 3,9% in controls. The +1059G/C CRP polymorphism rates were similar between IBD group and healthy controls. But, CD patients had significantly higher C allele frequency than UC patients. CRP 1059 C allele might increase CD risk as additive factor to other risk factors.

There is no correlation between family IBD history of the patients and the presence of the +1059G/C CRP polymorphism. This findings leads the conclusion that the +1059G/C CRP polymorphism is not hereditary risk factor for IBD. However we found the higher rates of the +1059G/C CRP polymorphism in male gender unexpectedly.

The +1059G/C CRP polymorphism lead increased colonic diases and higher stenotic or fistulating behaviour in CD. But it does not effect disease activity.

In UC patients the +1059G/C CRP polymorphism were more prominent in males similar to CD patients. The UK patients with +1059G/C CRP polymorphism C allele presented approximately 5 years earlier then non carriers. All the +1059G/C CRP polymorphism carriers UC patients had higher disease activity while they had lower or normal serum CRP levels. These results shows that in CRP +1059 C allele carier' s serum CRP levels can't to be used alone as reliable disease activity criteria. On the other hand CRP mutation C allele cariers have higher extraintestinal manifestations.

In conclusions The +1059G/C CRP polymorphism is not a hereditary risk factor for IBD. However it acts as additive risk factor to environmental factor for CD. The +1059G/C CRP polymorphism effects disease phenotype or serum CRP levels in UC or CD. Especially in UC patients presence of CRP C allele leads the presentation of the disease significatly earlier.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH); Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki hastalığı kapsayan, gastrointestinal sistemin çeşitli bölgelerini ve katmanlarını tutabilen kronik inflamatuvar hastalık grubudur (1). Her ne kadar bu iki antite aynı grup içinde anılırsa da, aralarında önemli fenotipik farklılıklar vardır ve bu durum özellikle medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerini değiştirmektedir. İBH patogenezi henüz net olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, genetik ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıktığı kabul edilmekte ve bu konuda geniş kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır.

CRP (C reaktif protein), inflamatuvar hasara erken tepki olarak salınan akut faz proteinlerinin prototipidir (2). İnflamatuvar barsak hastalıklarında akut inflamasyon sırasında proinflamatuvar sitokinler ve kompleman aktivasyon ürünlerine ek olarak dolaşıma karaciğerden çok miktarda CRP salınır. Bu yüzden de serum CRP düzeyleri inflamasyon derecesini belirlemek amacıyla ölçülür.

Pentraxin ailesinin üyesi olan CRP molekülünü kodlayan gen 1q23 bölgesindedir (3). Bazal CRP değerleri kalıtsal gibi görüldüğünden; CRP geninde ve CRP ekspresyonunu kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin serum CRP seviyesini etkilemesi muhtemeldir (4,5). CRP seviyesi üzerine etkisi olan şu ana kadar yayınlanmış beş fonksiyonel polimorfizm bulunmaktadır; tek bir intronda dinükleotid tekrarı, ekzon 2'de CRP(G→C) +1059 tek nükleotid polimorfizmi (SNP-single nucleotide polymorphism), 3' transle olmamış bölgede (UTR) CRP(C→T) +1444 polimorfizmi ve CRP+A→G değişimi ile promotor bölgede -717G→A değişimi (6-9). Son yapılan çalışmalarda, (G→C) +1059 tek nükleotid polimorfizminin Crohn hastalığında düşük serum CRP düzeyi ve yaygın ileal tutulum ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (10).

Çalışmamızın amacı; Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit tanılı hastalarda uygun aktivite indeksleri kullanılarak hastalık aktivitelerinin belirlenmesi, her iki grup hastada CRP +1059 G/C gen polimorfizminin araştırılması ve gen polimorfizmi ile hastalık tutulum bölgesi, aktivitesi ve serum CRP seviyesi arasında ilişki açısından değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 İNFLAMATUAR BARS AK HASTALIĞI

İBH, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik olarak yatkın bireylerde bazı antijenlere karşı artmış immun yanıt ile oluştuğu düşünülen, aktivasyon ve remisyonlarla seyreden, kronik seyirli, gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilen bir hastalık grubudur (1). Klinik olarak, Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit olmak üzere iki hastalığı kapsar.

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

İBH prevalans ve insidansı çeşitli coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Özellikle kuzey ülkelerde daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika, İngiltere, Kanada ve Kuzey Avrupa'da yaşayanlarda; Güney Avrupa, Asya ve Afrika'da yaşayanlara göre sık görülmektedir (11,12). Bunda tanı farklılıklarının neden olabileceği düşünülse de, genetik ve çevre faktörlerinin farklılığının esas etken olduğu belirtilmektedir. İBH, kırsal alanlara göre kentlerde yaşayanlarda ve sosyo-ekonomik seviyesi yüksek topluluklarda daha sıktır; bunun nedeni olarak yaşam tarzı değişiklikleri gösterilmektedir. Her ırkta görülmesine karşın en sık Yahudilerde görülmektedir. Ayrıca İsrail'de, Afrika ve Asya kökenli Yahudilerde insidans, Avrupa ve Amerika kökenli Yahudilere göre çok daha düşüktür (13). Burada da farkın yaşam tarzı ve çevresel değişiklikler nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde ise, İBH insidansı Asya ile Avrupa değerlerinin arasındadır; Asya'dan yüksek; Batı ve Kuzey Avrupa'dan düşüktür. Yakın zamanlarda yapılan Amerika kaynaklı çalışmalarda gösterilen CH ve ÜK insidansı sırasıyla 3.1-20.2/100.000 kişi/yıl ve 2.2-19.2/100.000 kişi/yıl; prevalansı CH için 26-319/100.000 kişi, ÜK için 37-249/100.000 kişi arasındadır. Bununla birlikte insidans 1980'lerden sonra artış eğilimindedir (14-16). Ülkemizde; Tözün ve ark. yaptıkları çalışmada CH insidansı 2.2/100.000 kişi/yıl; ÜK insidansı 4.4/100.000 kişi/yıl olarak gösterilmiştir (17).

İBH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir de; sıklıkla pik insidansı 15-30 yaşta görülür. Daha az oranla da 50-80 yaşta ikinci pikini yapar. İleri yaşta ortaya çıkan pik için net açıklama yapılamasa da; erken çevresel maruziyet olup hastalığın ortaya çıkışının geç olması veya iskemik kolitin yanlışlıkla İBH olarak tanı alması olabileceği düşünülmektedir. Yaklaşık

%10 olgu tanı anında 18 yaşın altındadır (18). Cinsiyetler arasında çok küçük farklar bulunmaktadır. CH için çoğu popülasyonda kadın predominansı mevcuttur; bu farkta geç adölesan ve genç erişkinlerde hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. ÜK içinse, hafif erkek predominansı mevcuttur (19,20).

İBH ataklarında mevsimsel farklılık olup olmadığı üzerine çok çalışma yapılmıştır (21-24). Bazılarında, bahar aylarında ÜK atak sıklığında artış olduğu belirtilirken; CH için yapılan yayınlar çelişkilidir (25-27). Bu yüzden sezon ile atak ilişkisi zayıf olarak değerlendirilmektedir (28,29).

### **2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez**

İBH patogenezinde; çevresel ve kişisel- genetik risk faktörleri ile immünolojik ve mikrobiyal mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.

#### **2.1.2.1 Çevresel Risk Faktörleri**

Çevresel risk faktörleri içinde en önemlilerinden biri sigara içimidir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. CH ile sigara içimi arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Mekanizması tam açıklanamamakla birlikte nikotinin hücrel ve hümorale immunitiyi etkilediği ve kolonik hareketleri azaltıp, mukus yapımını arttırdığı ortaya konmuştur. Öyküsünde sigara içiciliği olan kişilerde CH gelişme ihtimali, hiç sigara içmemiş olanlara göre fazladır (30,31). Bununla birlikte, sigara içimi CH atak sayısını da arttırmaktadır (30,32). Yapılmış bir çalışmada; bir yıldan uzun süreli sigaranın bırakılması ile atak sıklığını azalmaktadır (33). Tersine sigara içimi ile ÜK arasında bu şekilde bir ilişki bulunmazken; sigaranın ÜK insidansını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (34,35). Ayrıca sigara içen ÜK hastalarında sigaranın bırakılması, atak sıklığını ve hastane yatışlarını arttırabilmektedir (36,37). Bu özelliklerinden dolayı nikotin bantları ÜK hastalarında tedavi amaçlı denenmiş ve klinik semptomlarda iyileşme görülmüştür (38,39).

Diyet ve İBH ilişkisi net kanıtlanamamış olmakla birlikte rafine şeker içeriği yüksek ve yağda kızarmış besinleri içeren bir beslenme şeklinin özellikle CH gelişme riskini arttırdığı ve ÜK hastalarında da atak sıklığını arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (40-42). Aksine;

omega-3'ten zengin, omega-6'dan fakir beslenme ile lifli ve sebze ağırlıklı beslenmenin CH gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (42-44).

Non- steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı; İBH'li hastalarda atakları tetiklemektedir. Mekanizmasında bu ilaçların lökosit göçü ve adezyonundaki azaltıcı etkisi ile prostoglandin yapımında azalma öne sürülmüştür (45).

Bir diğer faktör ise oral kontraseptif (OKS) kullanımınıdır. OKS kullanımı ile İBH gelişimi arasında ilişki olduğuna ve olmadığına dair çeşitli yayınlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda CH riskini ve atak sayısını düşük oranlarda arttırdığı söylene de kesin ilişki gösterilememiştir (46-48). Bununla birlikte, CH olgularında gastrointestinal mikrovasküler infarkt gelişmesine özellikle östrojen içeriği yüksek OKS' lerin katkısı olabileceği belirtilmiştir (11).

Apendektomi ile ÜK gelişimi arasında negatif korelasyon mevcuttur. Apendektominin muhtemel koruyucu etkisinin cerrahi sonrası mukozal immün sistemde ortaya çıkan değişiklikler olduğu öne sürülmüştür (49,50). CH olgularında yapılan bir çalışma ise apendektomi ile riskin arttığı yönünde sonuçlanmıştır (51).

### **2.1.2.2 Kişisel-Genetik Risk Faktörleri**

Obesite ile İBH ilişkisi araştırılmıştır. Obez kişilerde abdominal yağ dokusunun mukozal immün sistemin işleyişine etki ederek İBH riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Mezenterik doku çevresindeki yağ birikiminin peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gamma (PPAR- $\gamma$ ) aracılığıyla tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ) sentezini arttırdığı; artan sentezin inflamatuvar süreci başlattığı belirtilmiştir (52). Obez CH olgularında anorektal komplikasyonların ve hastane yatışı gerektiren hastalık aktivasyonlarının obez olmayan olgulara göre belirgin fazla olduğu gösterilmiştir (53).

Psikososyal faktörler incelendiğinde, İBH olgularında öne çıkan bir psikopatoloji saptanmamıştır (54,55). Stresin İBH başlangıcında rolü saptanmamakla birlikte; muhtemelen enterik sinir sistemi aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile hastalarda semptomların alevlenmesinde rolü olabileceği öne sürülmüştür (56,57).

Klinik alışmalar İBH patogenezinde aile öyküsünün önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. İBH' li olguların birinci derece akrabalarında hastalığın ortaya çıkma insidansı genel popülasyona göre 3-20 kat artmıştır. İBH' li olguların birinci derece akrabalarında %15 oranında İBH saptanmaktadır (58-61). Bu konuda en önemli veriler ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Buna göre CH olgularında, ÜK ile karşılaştırıldığında genetik faktörlerin daha ön planda olduğu saptanmıştır. Monozigotik ikiz çalışmalarında CH saptanma oranı %50 iken, ÜK %19 oranında bulunmuştur (62).

Genetik faktörlerin etkisi ile ilgili bir diğer bulgu ise; majör histokompatibilite kompleksleri (MHC) ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu alışmalarda HLA-DR2 ile ÜK arasında ilişki saptanırken; HLA-A2, HLA-DR1, HLA-DQw5 ile CH olgularındaki ekstraintestinal bulgularla anlamlı ilişki saptanmıştır (63-65). Japon popülasyonunda yapılmış olan bir çalışmada, HLA-Cw\*1202-B\*5201-DRB1\*1502 haplotipinin ÜK gelişmesinde artmış duyarlılığa neden olurken, CH riskini azalttığı ortaya konmuştur (66).

Genetik alışmalar belli kromozom bölgeleri ile ilişkileri ortaya koymuştur. Bunların önemlilerinin kromozom 1, 3, 6, 7, 12, 16 ve 19'da olduğu bildirilmiştir (1). Kromozom 16' da bulunan İBH1 geninin kodladığı, NOD2/CARD15 proteini ilk saptanandır (67). Bu gen ile tanımlanmış yaklaşık altmış mutasyondan üçü CH ile ilişkili bulunmuştur. İBH1 mutasyonu erken başlangıç yaşı, ileal tutulum ve darlık ile seyreden tip ile ilişkilidir. NOD2 proteini intestinal epitel hücreleri, mononükleer hücreler ve Paneth hücrelerinde bulunmakta ve mukozal immün cevapta anahtar role sahip olduğu düşünölmektedir. NOD2; makrofajların üzerinde eksprese olup, apoptozisi arttırmakta; gastrointestinal geçirgenliği arttırmakta; bakteriyel lipopolisakkaritler için sitozolik taşıyıcı reseptör gibi davranmaktadır. Wild-tip NOD2 proteini makrofajlarda Nükleer Faktör kappaB (NF-κB)' nin aktivasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin sentezinde artışa neden olmaktadır. Yapılan alışmalarda NOD2 varyantı için heterozigot olanlarda Crohn hastalığı riskinin 2.6 kat, homozigot olanlarda 20 kat arttığı gösterilmiştir; ancak normal popülasyonda da pozitiflik saptanabilmektedir (68,69).

Tüm bunların yanısıra, bazı genetik hastalıklarda da İBH riskinin artmış olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Özellikle Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu ve Glikojen depo hastalığı tip 1 olgularında İBH riskinin normal popülasyona göre artmış olduğu belirtilmektedir (70-72).



### 2.1.2.3 İmmunolojik ve Mikrobiyal Faktörler

Patojen mikrobiyal ajanların İBH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (73-74). İBH gelişiminden sorumlu tutulmuş mikroorganizmalar; *Mycobacterium paratuberculosis* (75), *Escherichia coli* (*E. coli*) (76), *Pseudomonas* sp (77), *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma* sp, *Coxiella* sp, *Streptococci*, *Chlamydia* sp (78,79), *Helicobacter pylori*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae* (80,81). Bu mikroorganizmaların İBH patogenezindeki rolleri net olarak ortaya konamamıştır. Üzerinde en çok çalışılan etken *Mycobacterium paratuberculosis* olup, yaptığı enfeksiyon histopatolojik olarak CH ile benzerdir. Ancak bazı çalışmalar bunu desteklememiştir (82). Yine bazı çalışmalarda da ÜK hastalarının patoloji örneklerinde invaziv *E. coli* suşları gösterilirken (83), bir çalışmada da CH olgularının örneklerinde *E. coli* suşları tespit edilmiştir (84).

Son zamanlarda dikkatler patojen mikroorganizmalardan çok gastrointestinal sistemde bulunan flora bakterilerine yönelmiştir. Distal ileum ve kolonda yüksek konsantrasyonda ( $>10^{12}$  organizma/gr) bakteri bulunmaktadır. Ancak normal şartlarda bunlara karşı bir antijenik yanıt oluşmamaktadır. Aksine flora bakterileri normalde inflamatuvar genleri azaltır ve NF-κB yolağının aktivasyonunu önleyerek; barsağın sürekli maruz kaldığı mikroorganizma antijenlerine karşı inflamatuvar yanıt oluşumunu engellemektedir (85,86). İBH' de bozulan immun tolerans sonucu floral mikroorganizmalara maruziyetle inflamatuvar yanıt uyarılır ve kronik destrüktif immun yanıt ortaya çıkar (87).

Normalde koruyucu özelliği olan barsak epiteli ve mukus salgısındaki bozukluk da patogenezinde rol oynamaktadır. İBH' de epitelyal permeabilite artışı söz konusudur. Bu artışla mukozal immun sistem sürekli olarak bakteri ürünleri ile uyarıma maruz kalmaktadır. İBH'li hastalarda mukozadaki permeabilite artışının primer bozukluk olabileceği düşünülmektedir (67). Böylece penetre olan antijenler uygunsuz immun yanıtın oluşmasını tetiklemektedir. CH' de flora bakterilerine karşı artmış IgG, mukozal bariyer bütünlüğünün bozulduğunu veya normalde zararsız olan bakterilere karşı immun cevabın olduğunu göstermektedir (88).

İBH' de immun sistem hücreleri arasında en önemli rol oynayanın intestinal T hücreleri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda CH' de artmış T helper 1 (Th1), ÜK' de ise artmış T helper 2 (Th2) yanıtı mevcuttur (89,90). Artmış Th1 hücre yanıtı; interferon gamma (IFN-γ), TNF-α, interlökin-1 beta (IL-1β), IL-2, IL-6 artmış yapımı ile karakterizedir ve hücrel immun yanıtı oluştururlar (91). Artmış Th2 yanıtı ise; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 yapımının artışına neden olur ve hücrel immun yanıtı oluştururlar (1). İBH' de barsak

epitel hücrelerinde artmış T hücre aktivasyonu mevcut olup, bu da nötrofil gibi efektör hücrelerin çoğalmasını ve sitokin üretimi artışını, sonuç olarak da proteazlar ve reaktif oksijen metabolitleri gibi yıkıcı maddelerin artmasını sağlar ve barsak hasarı oluşur. Ancak T hücre aktivasyonu için tetikleyici faktör net olarak anlaşılamamıştır. Enterik bakteri ve onların metabolit ürünlerinden mukozal T hücreleri aktive edilir. İBH' de altta yatan mukozal immün fonksiyon defekti, daima T hücre aktivasyonu ile sonuçlanır. İmmün regülasyon anormalliğinin potansiyel nedenleri; eksojen antijenler arasındaki etkileşimler, antijen girişinde artış (artmış intestinal permeabilite) ve mukozal immün disregülasyondaki genetik hassasiyettir (1).

İBH ile otoantikorlar arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. İBH' li hastalar ve bu hastaların bazı yakınlarında perinükleer anti nötrofil antikor (p-ANCA) ve diğer otoantikorların varlığı; İBH' de B lenfosit düzenlenmesinde de bozukluklar olabileceğini düşündürmektedir. Ancak şüana kadar yapılan hiçbir çalışmada otoantikor yapımı ile patogeneze arasında net ilişki kurulamamıştır ve olgularda bakılan ANCA titreleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanamamıştır (92,93).

### **2.1.3 Klinik Özellikler**

ÜK ile karşılaştırıldığında CH, klinik özellikler açısından daha fazla çeşitlilik gösterir.

#### **2.1.3.1 Chron Hastalığında Klinik Özellikler**

CH' de hastalar tanı almadan yıllar önce başlayan semptomlardan bahsederler. Karın ağrısı, aralıklı diyare, kilo kaybı, ateş yüksekliği hemen tüm hastalarda bulunur (94). Kolon lezyonlarının hakim olduğu CH olgularında, rektal kanama, perianal fistül, toksik megakolon görülebilir.

Hastalar sıklıkla kramp tarzında karın ağrısından yakınır. Bu ağrı daralmış olan barsak lümenin aralıklı kısmi obstrüksiyonuna bağlıdır. Distal ileuma sınırlı hastalığı olanlarda sağ alt kadran ağrısı tipiktir. Kilo kaybı sıklıkla görülür, nedeni malabsorbsiyon ve ağrı nedeniyle oral alımın azalmasına bağlıdır. Ateş yüksekliği sık görülmez, ancak ortaya çıktığında hastalık aktivasyonunu veya perforasyon gibi bir komplikasyonu düşündürür (95).

Diyare, sıklıkla görülür ancak çoğunlukla aralıklı seyirlidir. Hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre şekli değişebilir. Özellikle rektum tutulumlu hastalarda az hacimli ve tenesmus ile birlikte görülür. İnce barsağa sınırlı hastalıkta ise, tenesmus bulunmazken, miktarı fazladır. Distal ileum tutulumu şiddetli olan hastalar ile cerrahi olarak rezeksiyon yapılanlarda, malabsorbsiyonuna sekonder steatore görülebilir.

Kanama genellikle mikroskopik düzeyde olmaktadır. ÜK benzeri makroskopik kanama, kolon tutulumu olan hastalarda görülebilmektedir. CH' de inflamasyon transmural yani barsak duvarının tüm katmanlarını tutacak şekildedir. Bu tip bir inflamasyon serozayı aşarak mikroperforasyonlara, abse oluşumuna, fibrozise ve çevre organlara fistülizasyona yol açar. Sıklıkla görülen fistülizasyon bölgeleri; başka barsak segmenti (enteroenterik), mesane (enterovezikal), deri (enterokutanöz) ve vajinadır (enterovajinal). Klinik bulgular fistül gelişim yerine göre değişkendir. Fistül gelişimi hastalık süresi ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada hastalık süresi 10 yıldan 20 yıla çıktığında fistül gelişme riskinin %33' den %50' ye çıktığı saptanmıştır (96). Hastaların %45' inde tanı anında fistül mevcuttur (97).

CH, gastrointestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilir. Ağızdan rektuma kadar değişik bölgelerde tutulum olabilir. Oral aftöz ülserler; dudaklarda ve yanaklarda olabilir. Özefagial tutulum genellikle disfaji ve odinofajiye neden olur. Gastroduodenal hastalık hastaların %5' inde olup, gastrik çıkış obstrüksiyonu bulguları ve karnın üst bölgesinde ağrıya neden olabilir. CH, tutulum ve hastalık davranışı açısından Viyana Sınıflaması (1998) ile değerlendirilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Viyana Sınıflandırması 1998- CH tutulumu

<p><b>1. Yaş:</b> A1 &lt;50 yaş A2 &gt;50 yaş</p> <p><b>2. Hastalığın tutulum yeri:</b> L1 terminal ileum (ince barsağın distal 1/3' ünden azının tutulumu) L2 kolon L3 ileokolon L4 üst gastrointestinal sistem (ek olarak terminal ileum tutulumu olsun veya olmasın)</p> <p><b>3. Klinik davranış:</b> B1 stenoz veya fistül oluşturmayan (inflamatuvar) B2 stenoz oluşturan B3 fistülizan</p>
---

Hastaların yaklaşık %80' inde ince barsak ve genellikle distal ileum tutulumu vardır. %50 hastada hem ileum hemde kolon tutulumu mevcuttur. %20 hastada ise hastalık kolona sınırlıdır. İleoçekal bölge tutulumu olan hastalarda %50 oranında appendikste tutulur ve akut apandisit tablosu ile karışabilir. Kolon tutulumu olan hastalarda ÜK' nin aksine %50 hastada rektum korunur. Perianal hastalık, hastaların üçte birinde mevcuttur ve hastalığın klinik prezantasyonu bu şekilde olabilir. Perianal ağrı başta olmak üzere, anal fissür, perirektal abse ve anorektal fistül saptanabilir. Sadece üst gastrointestinal sistem tutulumu nadirdir; peptik ülser veya infiltratif kanseri taklit edebilir. Genellikle kolon tutulumu da eşlik eder, kolon veya ince barsak tutulumu yoksa tanı koymak güçtür. Louis ve ark. tarafından 297 CH tanılı hasta Viyana Sınıflamasına göre 9 yıl boyunca takip edilmiş ve %16 hastada hastalığın tutulum bölgesinin değiştiği gözlenmiştir (98). Bununla birlikte hastalığın klinik davranışı da zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir.

Kan kaybı, kronik hastalık, demir, B12 veya folat yetersiz alımı ve emilim kusuru gibi nedenlerle hastalarda anemi görülebilir. Hafif lökositoz, hastalık aktivasyonunda olabilir ancak belirgin lökositoz varlığında öncelikle abse gelişimi akla gelmelidir. Hastalık seyri sırasında batın içinde çeşitli lokalizasyonlarda abse oluşumu görülebilmektedir, abse perforasyonu nadir ancak hayatı tehdit edebilecek diffüz peritonit ile sonuçlanabilir. Serum CRP düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) hastalık aktivasyonu takibinde kullanılmaktadır; özellikle ileal hastalıkta seviyeleri daha yüksek seyretmektedir.

CH' de barsak dışı bulgular da görülebilmektedir. En sık kas-iskelet sistemi bulguları görülür. Büyük eklemleri tutan simetrik artropati görülebildiği gibi, ankilozan spondilit veya sakroileit de görülebilir (99). Hastaların %5' inde üveit, episklerit ve iridosiklit görülmektedir. %10 hastada eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum saptanır (100). Yine hastaların yaklaşık %5' inde primer sklerozan kolanjit ortaya çıkar. Seyrek olarak; sekonder amiloidoz, venöz-arterial tromboemboli, osteoporoz, pulmoner olaylar (bronşektazi, kronik bronşit, sarkoidoz, serözit, interstisyel akciğer hastalığı vb.) görülebilir.

CH aktivasyon ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Remisyonunda olan ve tedavi almayan hastaların %30' unda bir yıl içinde ; %50' sinde iki yıl içinde aktivasyon görülür. Chron Hastalığı aktivite değerlendirmesinde "Harvey-Bradshaw İndeksi" (Tablo 2) ve "Chron Hastalığı Aktivite İndeksi"(Tablo 3) kullanılmaktadır (101)

**Tablo 2.** Harvey-Bradshaw İndeksi

<b>Genel durum</b> Çok iyi Hafif rahatsız Kötü Çok kötü Çok çok kötü	0 1 2 3 4
<b>Karın ağrısı</b> Yok Hafif Orta Ciddi	0 1 2 3
<b>Dışkılama sayısı</b>	her biri 1 puan
<b>Abdominal kitle</b> Yok Şüpheli Belirgin Belirgin ve ağrılı	0 1 2 3
<b>Komplikasyonlar</b>	Artralji Üveit E. Nodosum Aftöz Ülser P. Gangrenosum Anal fissür-fistül-abse

\*Toplam skor 5 puan ve üzeri ise aktif hastalık, 5 puandan az ise remisyon olarak değerlendirilir.

**Tablo 3.** Chron Hastalığı aktivite indeksi (CDAİ)

<b>Kriter</b>	<b>Skor</b>	<b>Katsayı</b>	<b>Ağırlıklı Skorlar</b>
<b>1. Sıvı ya da yumuşak dışkı sayısı</b>	<b>X1=</b> sıvı ya da yumuşak dışkı sayısı	2	X1x2
<b>2. Abdominal ağrı</b>	<b>X2=</b> 0:yok 1:hafif 2:orta 3:ciddi	5	X2x5
<b>3. Genel iyilik hali</b>	<b>X3=</b> 0:iyi 1:ortalamanın biraz altında 2:orta 3:çok kötü 4:korkunç	7	X3x7
<b>4. Komplikasyon sayısı</b>	<b>X4=</b> listelenmiş komplikasyonların sayısı	20	X4x20
<b>5. Diyare için diphenoxylate ya da loperamid kullanımı</b>	<b>X5=</b> 0:hayır 1:evet	30	X5x30
<b>6. Abdominal kitle</b>	<b>X6=</b> 0:yok 1:sorgulanabilir 2:kesin	10	X6x10
<b>7. Hematokrit</b>	<b>X7=</b> 47- hematokrit (erkek) 42- hematokrit (kadın)	6	X7x6
<b>8. Standart ağırlığın altındaki yüzde</b>	<b>X8=</b> vucüt ağırlığı (1- ağırlık/standart ağırlık)*100	1	X8x1
<b>*TOPLAM SKOR:</b> <b>150&lt; remisyon</b> <b>150- 450 orta şiddette hastalık</b> <b>450&gt; ağır hastalık</b>			

### 2.1.3.2 Ülseratif Kolitte Klinik Özellikler

Ülseratif kolit, kolon mukozasına sınırlı ve tekrarlayıcı inflamasyonla seyredir. Hastalık sınıflandırmasında değişik terminolojiler kullanılmaktadır. Tutulum bölgesi baz alınarak; rektuma sınırlı hastalık, ülseratif proktit; rektum ve sigmoid kolon tutulumu, ülseratif proktosigmoidit; rektumdan splenik fleksura proksimaline kadar tutulum, sol tutulumlu- distal ülseratif kolit; tüm kolon mukozası tutulumu, pankolit olarak adlandırılır (102).

Ülseratif kolitte öncelikli semptom kanlı ve mukuslu diyaredir. Barsak hareketlerinde artma, fekal inkontinans, ateş yüksekliği, halsizlik, kilo kaybı ve karın ağrısı sıklıkla görülmektedir.

Hastalık şiddetine göre; hafif, orta ve ağır hastalık olarak sınıflandırılır. Hafif hastalıkta; genellikle tutulum bölgesi rektum veya rektosigmoid bölgedir. Hastalar sıklıkla aralıklı rektal kanama ve mukuslu diyare tariflemekte, diyare sayısı günlük dördü geçmemektedir. Hafif kramp şeklinde karın ağrısı, tenezm ve ara ara olan konstipasyon periyotları olabilmektedir. Orta şiddetli hastalıkta; anatomik olarak genellikle splenik fleksuraya kadar tutulum görülmektedir. Günde on defayı bulan diyare, hafif anemi, karın ağrısı ve hafif ateş yüksekliği olabilmektedir. Ağır hastalıkta ise; genellikle pankolit görülmekte, günde on defadan fazla dışkılama, şiddetli kramp şeklinde karın ağrısı, 39,5 °C' yi bulan ateş yüksekliği, kan transfüzyonunu gerektirecek ağırlıkta kanama, elektrolit bozuklukları, kilo kaybı ve beslenme bozuklukları görülmektedir. Anemi, lökositoz ve ESH artışı ağır şiddetteki hastalığın tespiti ve klinik seyrini takipte önemlidir. Ağır hastalıkta inflamasyon mukozaya sınırlı kalmayıp kasa ilerleyebilmekte ve kolon dilatasyonu, toksik megakolon ve hatta kolon perforasyonu ile sonuçlanabilmektedir (103,104).

Hastalığın hafif olduğu olgularda hematokrit, ESH ve albümin düzeyi normalken; ağır şiddetli hastalığa sahip hastalarda, anemi, lökositoz, trombositoz, ESH artışı saptanır. Gaita kültürü negatiftir, gaitada parazit yoktur, mikroskopide bol lökosit ve eritrosit görülmesi inflamasyonun göstergeleridir.

Hastalık aktivite değerlendirmesinde kullanılan "Mayo Skorum Sistemi" ne göre hastalar değerlendirildiğinde, 0' dan 12' ye kadar puan almakta ve yüksek skorlar ağır hastalıkla seyretmektedir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Mayo Skorlama Sistemi

<b>Dışkı paterni</b>	Normal sayıda	<b>0</b>
	Normalden 1-2 fazla	<b>1</b>
	Normalden 3-4 fazla	<b>2</b>
	Normalden $\geq 5$ fazla	<b>3</b>
<b>Günlük en belirgin rektal kanama</b>	Yok	<b>0</b>
	Yarisından az seferde görülen kan izleri	<b>1</b>
	Çoğu seferde görülen kanama	<b>2</b>
	Tamamen kan gelmesi	<b>3</b>
<b>Endoskopi bulguları</b>	Normal veya inaktif kolit	<b>0</b>
	Hafif kolit: hafif frajilite, eritem vasküleritede azalma	<b>1</b>
	Orta kolit: frajilite, belirgin eritem vaskülerite kaybolmuş, erozyonlar mevcut	<b>2</b>
	Ağır kolit: ülserasyon ve spontan kanamalar	<b>3</b>
<b>Klinisyenin değerlendirmesi</b>	Normal	<b>0</b>
	Hafif kolit	<b>1</b>
	Orta kolit	<b>2</b>
	Ağır kolit	<b>3</b>

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında görülen semptomlar ve klinik bulgular Tablo 5'de karşılaştırılmıştır.



**Tablo 5.** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında görülen semptom ve klinik bulguların karşılaştırılması

<b>Bulgu/ Semptom</b>	<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>Crohn Hastalığı</b>
<b>Etkilenen intestinal alan</b>	*Normal alan kalmadan devamlı tutulum *Mukoza tutulumu *Kolonun herhangi bir bölgesi	*Atlama tutulum *Tüm katmanların tutulumu *Gastrointestinal kanalın herhangi bir yeri, en sık terminal ileum
<b>İshal</b>	*Günde 4-5 kez	*Günde 4-5 kez
<b>Karın ağrısı/ kramp</b>	*Hafif duyarlılık *Karın alt tarafında kramp	*Sağ alt kadranda belirgin duyarlılık
<b>Dışkıda kan</b>	*Görülür	*Az sıklıkta görülür
<b>Halsizlik</b>	*Anemi ve kan kaybına bağlı	*Anemi ve kan kaybına bağlı *Besin malabsorbsiyonuna bağlı
<b>Ateş</b>	*Ciddi olgularda	*Ciddi olgularda
<b>Fizik muayene</b>	*Rektal muayenede perianal irritasyon, fissür, hemoroidler	*Rektal muayenede fistül ağzı *Abdominal veya pelvik kitle
<b>Kilo kaybı</b>	*Şiddetli olgularda	*Malabsorbsiyona bağlı sık *Anoreksi sık
<b>İştahsızlık</b>	*Aktivasyonda	*Aktivasyonda
<b>Kolon kanser riski</b>	*Artar	*Artar

#### 2.1.4 Ayırıcı Tanı

Çoğu CH hastalarında, hastalığın erken belirtileri hafif ve nonspesifik olduğundan bazı hastalıklar ile karışabilmektedir. İritabl barsak sendromu (İBS) bunlardan biridir. İBS hastalarında altta yatan organik bir neden bulunmadan kronik karın ağrısı ve barsak alışkanlığı değişiklikleri mevcuttur. Bir diğer klinik tablo laktoz intoleransı olup, bu durum yaygın bir halk sağlığı problemidir. Laktoz intoleransında klinik olarak karın ağrısı, diyare ve özellikle süt ve süt ürünü tüketimi sonrası oluşan yoğun barsak gazı birikimi mevcuttur. Enfeksiyöz kolit tabloları da bir diğer ayırım yapılması gereken durumdur. Kanlı diyare

tablosuna yol açabilen mikroorganizma enfeksiyonları ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Ayrıca CH segmental tutulum yaptığından klinik ve radyolojik görüntüleme olarak apandisit, divertikülit, divertiküler kolit, iskemik kolit, lenfoma, endometriozis ve karsinoid tümör gibi tablolarla da karışabilmektedir.

CH ve ÜK' de kendi arasında tanı karmaşasına yol açabilmektedir (Tablo 6). Özellikle İBH tanılı %10-15 hastada kolon tutulumlu CH ile ÜK ayrımı net yapılamamaktadır. Endoskopi ve patolojik biyopsi sonuçları ile ayırım yapılmaya çalışılmaktadır (105).

Tablo 6. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı ayırıcı tanısı

	<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>Crohn Hastalığı</b>
<b>Hastalığın tutulumu</b>	Simetrik	Asimetrik
<b>Makroskopik olarak kalınlaşmış bağırsak duvarı</b>	Nadir	Karakteristik
<b>Daralmış bağırsak duvarı</b>	Nadir	Çok sık
<b>Devamlı tutulum</b>	Daima	Olağandışı
<b>Devamlı olmayan, yama tarzında tutulum</b>	Yok	Sık
<b>Rektal tutulum</b>	Daima var	Sıklıkla yoktur
<b>Vasküler görünüm</b>	Bulanıklaşmış veya kaybolmuş	Sıklıkla normal
<b>Şiddetli kanama</b>	Sık	Nadir
<b>Kaldırım taşı görünümü</b>	Yok	Karakteristik
<b>Spontan peteşi</b>	Sık	Nadir
<b>Birbirinden ayrı mukozal ülser</b>	Yok	Sık
<b>Yüzeysel, ufak ülserasyon</b>	Ara sıra	Sık
<b>Büyük (&gt;1cm) ülserasyon</b>	Şiddetli hastalarda	Sık
<b>Derin longitudinal ülserasyon</b>	Nadir	Sık
<b>Aftöz ülser</b>	Yok	Karakteristik
<b>Ülserasyonu çevreleyen mukoza</b>	Anormal	Normal
<b>Derin fissür ve fistül</b>	Yok	Sık
<b>Mikroskopik transmural inflamasyon</b>	Nadir	Karakteristik
<b>Submukozal infiltrasyon</b>	Nadir	Karakteristik
<b>Submukozal kalınlaşma ve fibrozis</b>	Yok	Sık
<b>Fokal granüloma</b>	Yok	Sık

### **2.1.5 Tanı**

İBH tanısı laboratuvar testleri, endoskopi- kolonoskopi ve çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılarak konmaktadır.

#### **2.1.5.1 Chron Hastalığında Tanı**

CH olgularında tanı genellikle klinik özellikler eşliğinde yapılan endoskopik işlemler ve görüntüleme yöntemleri ile konur. Fizik muayene normal olabilir veya nonspesifik- kilo kaybı, soluk görünüm vb. bulgular saptanabilir. Ayrıca perianal skin tag, fistül ağızları saptanabilir.

Laboratuvar testleri olarak, hemogram, kan elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve kan glikozu, ESH, CRP, serum demir ve B 12 düzeyleri bakılmalıdır. Bunlar normal saptanabileceği gibi anemi, lökositoz, B 12 eksikliği ve/ veya artmış ESH ve CRP düzeyleri bulunabilir. Eğer diyare ön planda ise bakteriyel kültür ve dışkıda parazitik inceleme yapılmalıdır.

Kolonoskopi; tanıda, hastalık aktivitesinin izleminde, lokalizasyon belirlenmesinde, kanser izleminde, post operatif izlemede ve tedavi edici işlemlerde kullanılmaktadır. Kolonoskopik inceleme, terminal ileumu da içerecek şekilde yapılmalıdır. CH tanısı için en önemli testtir. Kolonoskopik incelemede; arada normal mukoza alanlarının olduğu, atlamalı, fokal ülserasyonları içeren görünüm vardır ve bu polipoid mukozal değişikliklere “kaldırım taşı manzarası” adı verilmektedir. Kolonoskopi sırasında patolojik görünen bölgelerden ve terminal ileumdan mutlaka biyopsi alınmalı ve patolojik inceleme yapılmalıdır. CH’ de endoskopik ve histolojik skorlama sistemleri kullanılmaktadır (106-107) (Tablo 7). Patolojik incelemede; fokal ülserasyonlar ve akut- kronik inflamasyon bulgularına rastlanır. %30 kadar hastada granülomlar bulunur. *Yersinia spp.*, Behçet Hastalığı, tüberküloz ve lenfoma patolojilerinde de granüloma rastlanabileceğinden ayırıcı tanı yapılmalıdır.

**Tablo7.** Crohn Hastalığı endoskopik skor tanımlaması

Değişken	Skor: 0	Skor: 1	Skor: 2	Skor: 3
Ülser varlığı	Yok	Aftöz ülserler (0.1-0.5 cm)	Büyük ülserler (0.5-2 cm)	Çok büyük ülserler (>2 cm)
Ülsere alan	Yok	>% 10	% 10-30	>% 30
Etkilenen alan	Yok	>% 50	% 50-75	>% 75
Darlık varlığı	Yok	Tek, geçilebiliyor	Çok, geçilebiliyor	Geçilemiyor
Etkilenen segment sayısı	Tüm değişkenler: 0	En azından bir değişken >1		

**Tablo 8.** Crohn Hastalığı histolojik skorlama sistemi

Histolojik değişiklikler	Grade
Epitelyal hasar	0:normal, 1: fokal, 2: yaygın
Yapısal değişiklikler	0: normal, 1: orta (<%50), 2: şiddetli (>%50)
Lamina propriada mononükleer hücreler	0: normal, 1: orta düzeyde artmış, 2: yoğun düzeyde artmış
Lamina propriada polimorfonükleer hücreler	0: normal, 1: orta düzeyde artmış, 2: yoğun düzeyde artmış
Epitelyumda nötrofiller	1: yüzey epiteli, 2: kriptit, 3: kript absesi
Erozyon ya da ülserasyon	0: normal, 1: var
Granüloma	0: normal, 1: var
Bulgu saptanan biyopsi sayısı (total n:6 veya daha fazla)	0: yok, 1:>%33, 2: %33-66, 3: >%66

CH'de bir diğer tanı yöntemi kapsül endoskopisidir. Özellikle ince barsağın görüntülenmesinde yararlı olup, hastanın radyasyon almaması avantajıdır. Bunun yanısıra pahalı bir teknik olduğundan ileokolonoskopi, BT enterografi ve ince barsak pasaj grafisinde

bulgu saptanamayan ancak kuvvetle CH düşünölen hastalara kapsöl endoskopisi yapılması önerilmektedir (108).

Radyolojik görüntöleme yöntemleri özellikle üst gastrointestinal sistemi değerlendirmede ve kolonoskopinin ulaşamadığı stenoz alanlarının gösterilmesinde önemlidir. Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi kolonoskopiye ek olarak yardımcıdır. Aftöz ülserler, post inflamatuvar polipler, kolonda granülamatöz kolite sekonder ülserler, kalınlaşmış mukozal alanlar arası boşluklara kontrast madde dolması ile oluşan “transvers çizgi” işareti, barsak lümenine paralel fistül traktları görölebilir. İnce barsak pasaj grafisi; ince barsak tutulumunu göstermede temel görüntöleme yöntemidir. İnce barsaktaki aftöz ülserler, mukozal kaldırım taşı manzarası, fistül ve abseler görölebilir. Stenoz olan hastalarda terminal ileumdan kontrastın geçişi sırasında “ip işareti” görölebilir. Terminal ileumda ülser görünümü patognomoniktir. Tüm bu mukoza değişiklikleri manyetik rezonans enteroklizis yöntemi ile daha iyi görüntölenebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) komplikasyonları göstermede ilk tercihtir, özellikle intraabdominal abse gösterilmesinde, barsak duvarı, çevre organlar, retroperiton ve mezenter görüntölemede yararlıdır.

Ultrasonografi gebelerde ve perirektal fistül takibinde kullanılabilir.

CH olgularında CRP düzeyleri ÜK hastalarından daha yüksek saptanmaktadır. CRP düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon vardır. Bazı çalışmalarda yüksek CRP seviyesinin hastalık relapsı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (109-110).

### **2.1.5.2 Ülseratif Kolitte Tanı**

Ülseratif kolit tanısı, genellikle tipik hastalık hikayesi olan bireylerde yapılan kolonoskopi bulguları ve biyopsi sonuçları ile konulmaktadır. BT görüntölemede kalınlaşmış barsak duvarı görünse de bu görünüm nonspesifiktir.

Kolonoskopi tanı için en önemli yöntemdir. Hastalığın şiddetiyle orantılı olarak, mukozada peteşi, vasküleritede azalma veya kaybolma, mukozada yer yer dokunmakla veya spontan kanama odakları, erozyon ve ülserler görölebilir. Kolon tutulumu devamlılık gösterir, CH’deki gibi arada sağlam alanlar yoktur. İnflamasyona sekonder gelişen psödopolipler seçilebilir. Bazen tanı için sadece fleksibl sigmoidoskopi yeterli olacaktır; özellikle tanı anında şiddetli hastalığı olanlarda tüm barsak kolonoskopi perforasyon riski taşıyabileceğinden

dikkatli olunmalıdır. Patolojik alanlardan alınan biyopsi incelemelerinde; kript abseleri, bezlerde atrofi, müsin salgılayan goblet hücrelerinde kayıp izlenir. Bu bulgular akut enfeksiyöz durumlarda da olabileceğinden tek başına tanı koydurucu değildir. ÜK’ de endoskopik ve histolojik skora sistemleri kullanılmaktadır (111-112) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Ülseratif kolit endoskopik skor tanımlaması

<b>Hafif (Grade1)</b>	Hafif dokunmakla ya da spontan kanama olmaması ve vasküler patern görülmemesi
<b>Orta (Grade2)</b>	Hafif dokunmakla kanama olmaması, bununla birlikte ilk başta önde spontan kanama görülmemesi
<b>Şiddetli (Grade3)</b>	İlk başta önde spontan kanama görülmesi ve hafif dokunmakla kanama olması

**Tablo 10.** Ülseratif kolit histolojik skora sistemi

<b>Grade 0</b>	Normal
<b>Grade 1</b>	Hafif ödem; lamina propriada inflamasyon
<b>Grade 2</b>	Kript abse formasyonu; lamina propriada inflamasyon
<b>Grade 3</b>	Destruktif kript abseleri ile daha şiddetli inflamasyon ya da küçük granülom
<b>Grade 4</b>	Aktif ülserasyonla birlikte daha şiddetli inflamasyon

Direk kolon grafisinde; haustralarda silinme, diffüz kolon dilatasyonu, toksik megakolon, mukozal polipoid lezyonlar, derin mukozal ülserler görülebilmektedir. Mortalitesi yüksek bir komplikasyon olan toksik megakolon için, transvers kolon çapının 6 cm’ den büyük olması tanı koydurucudur.

Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi hafif hastalıkta normal olabilir, şiddetli hastalıkta ise toksik megakolona ilerlemeye neden olabileceğinden önerilmemektedir. Akut evrede spazma bağlı kolonda yer yer dolma defekti, konturlarda belirsizleşme, kolon kenarlarının bulanıklaşması, keskin çizgi halini kaybetmesine bağlı “tarak dişi” görünümü, derin ülserlere bağlı “yaka düğmesi” görünümü, uzunlamasına submukozal ülserasyona bağlı

“çift ray” görünümü, kolon kıvrımlarının simetrik kalınlaşması ile “parmak basısı bulgusu” ve psödopolipler görülebilir. Kronik evrede ise haustral işaretlerin kaybı, kolon boyunda kısılma, lümeninde simetrik daralma ve rijiditeye bağlı “kurşun boru” görünümü, postinflamatuar polipler ve ileumun hastalığa katıldığı durumlarda geniş ve rijit ileum görünümü “backwash ileit” izlenebilir.

### **2.1.6 Displazi ve Kanser Gelişimi**

İBH’da kanser gelişimi displazi gelişmesi ile başlar. Aktif kolit dönemlerinde yapılan biyopsilerde displazi ile rejeneratif epitelin ayrımı zordur. Bu nedenle akut dönem sonrasında değerlendirme önemlidir. İnflamasyon sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, araşidonik asit deriveleri, sitokinler, büyüme faktörleri, integrinler ve adezyon molekülleri DNA hasarı ve hücre replikasyonunda gerekli olan kritik genlerin mutasyonuna yol açarak displazi ve devamında kanser, invazyon ve metastaza yol açarlar. İBH’ de kolorektal kanser yaşı İBH olmayanlara göre daha düşüktür.

ÜK olgularında kolorektal kanser gelişme riski normal popülasyona göre 20-30 kat artmıştır. Hastalık süresi 10- 20 yıl arasında olanlara 2- 3 yılda bir, 20 yıldan sonra her yıl tarama amaçlı kolonoskopi önerilmektedir. Kanseri gelişimi; hastalık süresi ve yaygınlığı ile ilişkili iken, atak sayısı ve aktivasyon- remisyon dönemleri ile ilişkili değildir. 20 yıldan sonra kolorektal kanser riski %5-10, 35 yıldan sonra ise %30’ dur. Ayrıca aile öyküsü olan ÜK hastalarında kanser riski daha fazladır (113).

CH olgularında kanser gelişimi ÜK’ ye benzerdir. Kanseri fistül traktında ve ya hastalısız barsak segmentinde de görülebilir. 20 yılda kanser gelişme oranı %8’dir. Kanseri gelişimi için risk faktörleri; hastalığın süresi, yaygınlığı, lokalizasyonu ve başlangıç yaşıdır. CH’ de sağ kolon kanserleri daha fazladır. Ayrıca stenoz olan CH’ de kanseri gelişimi stenoz olmayandan on kat fazladır. Hastalığın 8. yılından itibaren tarama önerilmektedir. Kolorektal kanser gibi CH olgularında anüs ve deride skuamöz hücreli karsinom, duodenal neoplazi, testiküler kanser riskinde de artış saptanmıştır; ancak nedeni bilinmemektedir (114,115).

### **2.1.7 Klinik Seyir ve Prognoz**

CH olgularında tanı anından itibaren 1 yıl içinde remisyona giren hastaların %80' inde tedavi altında hastalık uzun süre remisyonda seyrederek. Hastaların yaklaşık %50' sinde on yıllık izlemde yeni stenoz veya fistül gelişir. Çoğu hasta obstrüksiyon veya perforasyon nedeniyle hastalığın bir döneminde opere olur, hatta ilk tanı operasyonu sonucunda konabilmektedir. Hastaların %59- 82' sinde medikal veya cerrahi tedavi sonrası perianal fistül tekrarlar. Mortalite oranları ise; bazı çalışmalarda normal popülasyona göre bir miktar arttığı belirtilmekteyken, eşit olduğunu söyleyenlerde mevcuttur (116,117).

ÜK hastalarında ise; ilk atağı hafif veya orta şiddette olan hastaların %85' i remisyona girer ancak izlemde hastaların %90' ında relaps görülür. %10 hasta tamamen remisyona girer, %1 hastada yaşam boyu aktif seyrederek. Relaps olasılığı hastalığın süresi ile ilişkilidir. Son 2 yıl içinde aktivasyonu olan hastaların %70-80' inde bir sonraki yıl aktivasyon gerçekleşmektedir. Kolektomi endikasyonu hastalığın süresine göre belirlenir; kanser riski nedeniyle endikasyon konabilmektedir. Erken kolektomi ise genellikle komplikasyon veya refrakter hastalık sebebiyle yapılabilmektedir. Mortalite genel popülasyona göre artmıştır; özellikle tanı anında şiddetli koliti olanlarda komplikasyona bağlı mortalite oranı yüksektir (118).

### **2.1.8 Hastalık Takip ve Aktivasyon Kriterleri**

İBH hastalarında hastalığın takibi ve aktivasyonunu değerlendirmede çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bunların başında hemogram, CRP, sedimentasyon, B 12, prealbumin, serum demiri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri gelmektedir. Hafif hastalık durumunda tüm tanı testleri normal olabileceği gibi, orta ve ağır hastalık durumlarında genellikle hastalarda anemi, lökositoz, trombositoz, B 12 eksikliği, demir eksikliği, düşük prealbumin, artmış sedimentasyon ve CRP düzeyleri saptanmaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-2, IL-6 ve IL-10 seviyeleri de aktif hastalık döneminde yükselmektedir.

### **2.1.9 Tedavi**

İBH tedavisinin amacı; hastanın genel durumunu düzeltmek ve aktif yaşamına devam etmesini sağlamaktır. Bu konuda çok sayıda ilaç grubu olmakla birlikte, yan etki profilleri göz önüne alınarak hastaya en uygun tedavi seçilmelidir. Cerrahi tedavi genellikle komplikasyonların tedavisinde uygulanmaktadır.



### **2.1.9.1 5-Aminosalisilik asit**

Sulfasalazin hafif ve orta aktiviteli ÜK ve CH medikal tedavisinde ve remisyonun devamının sağlanmasında uzun yıllardır kullanılan etkili tedavi ajanıdır (119,120). 5-aminosalisilik asit (5-ASA) bu ajanın tedavi edici kısmıdır. 5-ASA' nın oral olarak direk alınınca jejunumdan hızla emilmekte ve distal ince barsak ve kolon tutulumu olan hastalarda etkinliği sınırlı olmaktadır. Bu yüzden iki çeşit preparat geliştirilmiştir. Sulfasalazin; oral alımı sonrası kolona geçer, kolonda bakteriyel kökenli azoredüktaz enzimi ile sulfapiridin ve 5-ASA' ya parçalanır ve bu şekilde kolonda etkili olur. Bir diğer preparatta meselamindir. Meselamin 5-ASA' nın akrilik reçineler ya da etilselüloz mikrogranülleri ile kaplanmasıyla oluşur. Bu şekilde distal ince barsağa ve kolona ulaşır.

5-ASA' nın etki mekanizması; lökotrien B4 inhibisyonu ve kemotaksisin engellenmesi, fagositozun bozulması, IL-1 oluşumunun azaltılması, NF-κB ve TNF-α' nın azaltılması ve serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi ile oluşan lokal etkilerdir. Ayrıca DNA sentezini hücre siklusunda bloke ederek patojen T ve B hücre lenfositlerin artışını inhibe eder, inflamatuvar hücrelerin fonksiyonunu bozar.

Doz olarak 3- 5 gr/ gün 5-ASA hafif ve orta derecede ÜK ve CH kontrolünde etkilidir. Uzun dönem bu tedaviyi alacak olan hastalara aynı zamanda folat yetersizliğini önlemek amacıyla 1 mg/gün folik asit verilmelidir.

Yan etkiler dozla ilişkili olup, bazen ilacın kullanımını sınırlar. %15- 25 hastada bulantı, kusma, baş ağrısı, deri döküntüsü, ateş, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açmaktadır. Bu yan etkileri azaltmak için, ilaca düşük dozdan başlanıp, etkin doza bir iki haftada çıkılması önerilmektedir. Daha az görülen yan etkiler; anemi, hemoliz, epidermolizis, pankreatit, akciğer fibrozisi, perikardit, böbrek toksisitesi ve sperm hareketlerinde bozulmadır.

Meselaminin aynı zamanda lavman ve supozituar formları da vardır. Bu formlar distal tutulumlu hastalarda güvenle kullanılmaktadır.

### **2.1.9.2 Kortikostreoidler**

Kortikosteroidler hem ÜK hem de CH tedavisinde kullanılan, etkili ilaçlardır. Orta ve ağır şiddette CH' de ve ÜK' de kullanılmaktadır. Etki mekanizması; erken inflamatuvar

cevapta ortaya çıkan artmış vasküler permeabiliteyi, nötrofil infiltrasyonunu ve vazodilatasyonu bloke etmektedirler. IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin üretimini ve etkisini engellerler (121). Steroidler lökotrien B4 ve prostaglandin E2 gibi proinflamatuvar arasıdonik asit metabolitlerinin oluşumunu baskılayıp ayrıca T hücre proliferasyonunu engellerler ve bu şekilde inflamasyonun hemen her basamağında engelleyici rol oynamaktadırlar.

Orta derecede şiddetli hastalarda 40- 60 mg/ gün oral prednizolon dozuyla hastalar ortalama 1- 2 hafta içinde remisyona girerler. Ağır şiddette hastalar için bu dozlar intravenöz olarak kullanılmalı ve izlem için hastaneye yatırılmalıdır. Oral biyoyararlanımı %50- 80 civarındadır. Remisyona ulaşıldıktan sonra 8- 12 hafta içinde, haftada 5 mg doz azaltılarak kesilmesi yoluna gidilmelidir. Daha uzun sürelerde kullanımından ciddi yan etkileri nedeniyle kaçınılması önerilir. Başlıca yan etkiler; Cushingoid görünüm (aydede yüzü, strialar vb.), akne, hipertansiyon, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, diyabet, latent tüberküloz aktivasyonu, nöropati, miyopati, avasküler kemik nekrozu, davranış değişiklikleri ve psikozdur.

Yan etkilerinden dolayı değişik formlar araştırılmıştır. Budesonid sistemik yan etkileri az olan, topikal etkili kortikosteroiddir. Oral olarak alınır ve mukozal inflamasyonu baskılar. Günlük kullanım dozu ortalama 9 mg/ gündür. Karaciğerde büyük kısmı metabolize edildiği için sistemik yan etkileri diğer oral kortikosteroid preparatlarına göre belirgin azdır (122).

Topikal kortikosteroid preparatı olarak prednizolon, budesonid, betametazon ve hidrokortizon lavmanları mevcuttur. Lavmanların emilimi kolondaki inflamasyon derecesine ve retansiyon süresine göre değişmektedir.

### **2.1.9.3 Pürin analogları**

Azotipürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) bu gruptadır. Bu ilaçlar orta-ağır dereceli veya steroid dirençli/ steroid bağımlı CH ve ÜK hastalarında remisyona sağlanması ve idamesinde kullanılırlar (123). Azotipürin ve 6-merkaptopürinin metabolizması sonucu 6-tiyoguanin ortaya çıkar. Bu molekül ribonükleotid sentezini inhibe ederek RNA ve DNA sentezini engellerler. Bu durumda hücre proliferasyonu DNA sentez basamağında engellenmiş olur (124). Bu ilaçlar sitotoksik T hücre ve natural killer hücrelerinin sayısını belirgin olarak azaltırlar.

Tedavinin dozu ile ilgili değişik görüşler mevcuttur, yüksek dozlarda oluşan ciddi yan etkilerden dolayı doz en az şekilde tutulmaya çalışılmaktadır. AZA için 0,5-1,5 mg/kg/gün dozunda başlanarak yanıtı göre 2,5 mg/kg/gün doza çıkılabileceği belirtilirken; 6-MP içinse, 0,25-0,5 mg/kg/gün dozundan yanıtı göre 1-1,5 mg/kg/gün doza çıkılabilmektedir. Bu dozların üstü ciddi hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilmektedir. AZA ve 6-MP tedavisinin kısıtlayıcı bir diğer yanı da tedaviye yanıtın en erken 3. ayda olması ve efektif yanıtında 6-9. aylarda ortaya çıkmasıdır.

Yan etkileri arasında en sık hematolojik ve gastrointestinal etkiler vardır. Başlıca etki kemik iliği süpresyonuna bağlı lökopenidir, doza bağlı gelişmektedir. Bu yüzden doz azaltılması ile tablo düzelir. Diğer yan etkileri; ciddi bulantı-kusma, ishal, halsizlik, ateş yüksekliği, deri döküntüleri, hepatotoksisite ve sa dökülmesidir.

#### **2.1.9.4 Metotreksat**

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

Parenteral MTX (haftada bir 25 mg intramusküler) verilmesi klinik remisyonun başlatılmasında veya kronik steroid kullanımının azaltılıp kaldırılmasında etkilidir. Ancak oral formunun etkinliği yetersizdir.

Yan etkileri arasında gastrointestinal sistemde mukozit gelişimi olup doza bağımlıdır. Ayrıca uzun süreli kullanımında karaciğerde fibroz ve siroza, akciğerde intersitisyel fibrozis tablosuna ve yüksek dozlarda nefrotoksisiteye neden olabilmektedir. Pansitopeni, fotosensitivite ve cilt döküntüleri diğer yan etkileridir.

#### **2.1.9.5 Siklosporin**

Orta-ağır dereceli ÜK olgularında steroide direnç veya steroid bağımlılık durumlarında kullanılabilir. Genellikle ağır vakalarda, kısa süreli kullanımı önerilmektedir. CH olgularında

etkinliği net gösterilemese de; intravenöz formunun sadece fistüllerin tedavisinde etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (125,126).

IL-2 ve IFN- $\gamma$  olmak üzere proinflamatuvar sitokinler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Esas olarak T-hücre bağımlı hücresel immüniteyi baskılamaktadır.

Uzun süreli kullanımı böbrek yetmezliğine, gingiva hiperplazisi ve hirsütizme neden olabilmektedir.

### **2.1.9.6 İnfliximab**

İBH patogeneğinde, intestinal inflamasyonda inflamatuvar mediatörlerin çok önemli rolü olduğu bulunmuştur. En başta da TNF- $\alpha$  mukozal inflamasyon kaskadında kritik role sahiptir. Bu yüzden TNF- $\alpha$ ' ya karşı geliştirilen monoklonal bir antikör olan infliximab hastaların tedavisini belirgin olarak etkilemiştir. İnfliximab TNF- $\alpha$ ' ya bağlanarak bunun hücre reseptörleriyle etkileşimini engellemektedir. Bu yolla IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri sentezi ve lökosit göçü azalmaktadır.

Kullanım dozu 5 mg/kg intravenöz infüzyon şeklindedir. Hastalarda klinik cevap ortalama 8-12 hafta devam eder. İnfliximab tam doz steroid ve immüsupresif tedaviye yanıt alınamayan veya o tedavileri tolere edemeyen hastalara kullanılmaktadır. Bu ilacın kullanımında hastaların üçte ikisinde remisyon sağlanmaktadır. Refrakter fistülizan CH' de steroid ihtiyacını ortadan kaldırabilmektedir. Perianal fistülü olan hastalarda 5 mg/kg 0-2 ve 6. haftalarda kullanımı ile %55 oranında fistülde iyileşme sağlanmıştır (127,128).

Ciddi sepsis, latent tüberkülozun aktivasyonu, nörolojik olaylar ve neoplazi gelişimi başlıca yan etkileridir (129).

### **2.1.9.7 Adalimumab**

Adalimumab, TNF- $\alpha$ ' ya karşı geliştirilmiş IgG1 monoklonal antikördür. İnfliximab gibi, steroid dirençli veya steroid bağımlı CH ve ÜK hastalarında kullanılır. Bununla birlikte infliximab tedavisini tolere edemeyen hastalara kullanılmaktadır. Fistülizan tip Crohn hastalığında özellikle de perianal fistüllerin tedavisinde yararı kanıtlanmıştır (130). Ülseratif

kolitli hastalarda da infliximab benzeri etkileri vardır. İnfliximabın aksine subkutan yolla kullanılmakta ve haftada bir kez 160 mg dozda uygulanmaktadır.

### **2.1.9.8 Deneysel tedaviler**

İBH tedavisinde mevcut tedaviler dışında etkinliği araştırılmış ilaçlardan biri probiyotik ajanlardır. Bu konuda çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda özellikle ÜK hastalarında standart tedaviye eklenmesi ile hastalık şiddetini azalttığı belirtilirken (131,132), probiyotiklerin yararı olmadığına dair yayınlarda mevcuttur (133); CH hastalarında ise faydası gösterilememiştir (134).

Bir diğer denenen ajan imidazol grubu (metronidazol, ornidazol) antibiyotiklerdir. CH tanı hastalarda yapılan çalışmalarda metronidazol kullanımının hastalık aktivite indeksini ve CRP seviyelerini daha erken düşürdüğü ancak toplamda hastalığın remisyona girme süresinde anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (134,135); ÜK hastalarında ise plasebo ile imidazol grubu antibiyotikler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (136).

Nikotin bantları da tedavide denenmiş, özellikle ÜK hastalarında klinik iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (38). Bir diğer denenen ajan nitrik oksit sentaz inhibitörüdür; bu ajanın toksik megakolon gelişen hastalarda başarılı bir şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (137). Pentoksifilin; kolit oluşturulmuş hayvan modellerinde tedavi ajanı olarak denenmiş ancak anlamlı histolojik veya makroskopik olumlu yanıt elde edilememiştir (138).

## **2.2 C REAKTİF PROTEİN**

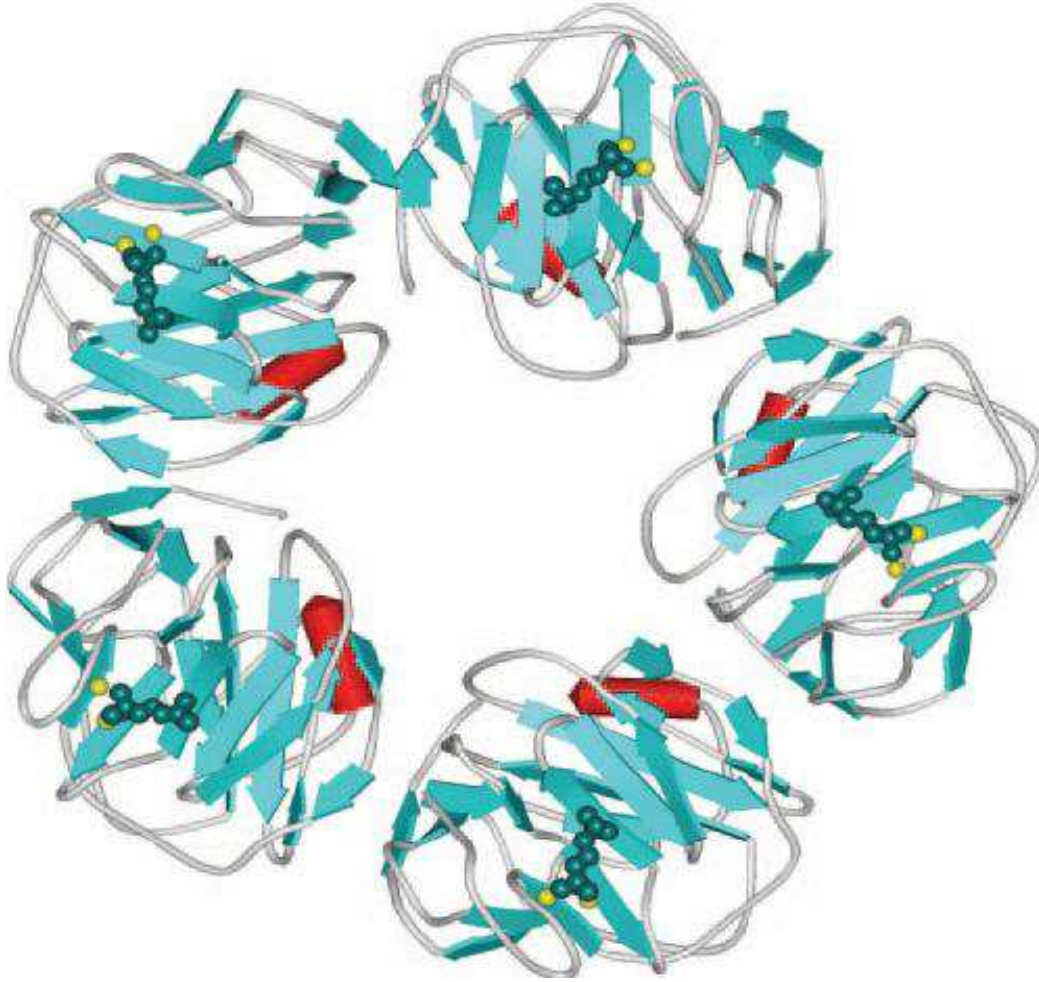
Tarihsel sürece bakıldığında ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francai, hasta serumlarında saptadıkları ve *S. Pneumonia*'nin hücre zarında yer alan bir antijen ile çökelen bir protein olarak tanımladıkları proteine C reaktif protein adını vermişlerdir (139).

### **2.2.1 CRP' nin Yapısı ve Genetiği**

CRP, 120 kilo dalton (kDa) ağırlığında, pentraxin ailesinin bir üyesi olup, doku tanıma molekülü olarak tanımlanmaktadır. Her biri 206 aminoasit kalıntısı içeren, beş adet özdeş glikozillenmiş polipeptid alt ünitesinden oluşur. Bu alt birimler pentamerik simetri ve halka şeklinde yapılandırma ile kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlıdır. Molekülün konkav

bölgesinde ligand bağlanma bölgesi mevcut olup, ayrıca molekülün yapısında 2 adet kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) ilmeği bulunmaktadır. Kalsiyum varlığında her alt birim fosfokoline yüksek bir ilgi ile bağlanmaktadır. Fosfokolin (PCh) birçok mikroorganizmanın kapsüler polisakkaridi ve çoğu biyolojik zarın yapısal bileşenidir. Kalsiyum aracılı bağlanma ile CRP-Ca-PCh kompleksi oluşur (140,141).

Tek bir  $\alpha$  heliks taşıyan her alt birimin karşı yüzü, C1q, Fc $\gamma$ RI ve Fc $\gamma$ RII ile protein etkileşimlerine arabuluculuk yapan dengeleyici bir molekül bağlama bölgesi özelliği taşımaktadır. CRP' nin yapısı, 3 Å ° çözünürlükteki X-ışını kristalografisi ile belirlenmektedir (3).



**Şekil 1.** CRP' nin üç boyutlu yapısı: kalsiyum iyonları sarı, fosfokolin yeşil renkle gösterilmiştir.

CRP geni, insan 1. kromozomunun 1q21-1q23 bölgesinde lokalize olup, iki ekzon ve bir intron içermektedir.

### 2.2.2 CRP' nin İşlevi ve Dolaşımdaki Seviyeleri

CRP, inflamatuvar hasara erken tepki esnasında salınan akut faz proteinlerinin prototipidir (2). Birçok mikroorganizmanın kapsül yapısının polisakkaritide olan fosfokolin, aynı zamanda çoğu biyolojik zarın da yapısal bileşenidir. CRP fosfokolin ile kalsiyum aracılı bağlanma kapasitesine sahiptir; bu bağlanma ile CRP-Ca-PCh kompleksi oluşur. Ligand bağlı CRP kompleksinin, kompleman yolu elemanı olan C1q tarafından tanınması sonucu C3 konvertaz oluşur ve klasik kompleman yolu aktive olur (142,143). Klasik yolun aktivasyonu da, fosfokolin içeren mikroorganizmalar ile ölü ve hasarlı konak hücreleri fagosite edilir (144). CRP, patojenlerin tanınarak, klasik kompleman yolunun aktivasyonu ve fagositozla sonuçlanan doğal konak savunmasının ilk basamağını oluşturmaktadır.

CRP' nin başlıca üretim yeri hepatositler olmakla birlikte; nöronlarda, aterosklerotik plaklarda, monositlerde ve lökositlerde de sentezlenmektedir. Ayrıca sitokin uyarısına bölgesel bir yanıt olarak koroner arterlerin düz kaslarında ve adipositlerde de üretildiği gösterilmiştir (145,146).

CRP, nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin temizlenmesini sağlayarak hasarlı dokunun onarımını sağlamaktadır. Ancak bağışıklık sistemin diğer elemanları gibi faydalı etkileri yanı sıra son zamanlarda zararlı etkileri de ortaya konmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda lizozom ve lipoproteinlere de bağlandığı, böylelikle çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yapısına girdiği, okside LDL ve fosfolipidlere bağlandığı ancak bunların doğal formlarına bağlanmadığı öne sürülmektedir (147). Ayrıca endotel hücrelerini uyararak, adezyon moleküllerinin, selektinlerin ve monosit kemotaktik protein-1' in üretimini arttırdığı, endotelial nitrik oksid (NO) sentezini baskıladığı bildirilmektedir (148-149). Tüm bu ortaya konan verilerle CRP' nin aterosklerotik özelliği olduğu ve miyokard infarktüsünde doku hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (146).

Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki CRP seviyesi 1 mg/ dl' nin altındadır ve seviyesi gün içinde değişiklik göstermez (140). Akut inflamasyon, malignite, romatolojik hastalıklar ve miyokard infarktüsü gibi doku hasarının olduğu durumlarda artmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığı da doku hasarı ile seyrettiğinden CRP seviyesi özellikle aktif hastalık döneminde artmaktadır ve bu yüzden hastalarda hastalık aktivasyonu takibinde kullanılmaktadır. İnflamasyonun başlanmasından sonra 4- 6 saatte CRP seviyesi normalin 100 katına

çıkabilmektedir ve 36-48 saat içinde en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. İnflamasyonun sonlanmasından 3-7 gün sonra normal değerlere gerilemektedir (151).

### 2.2.3 Genetik Polimorfizm

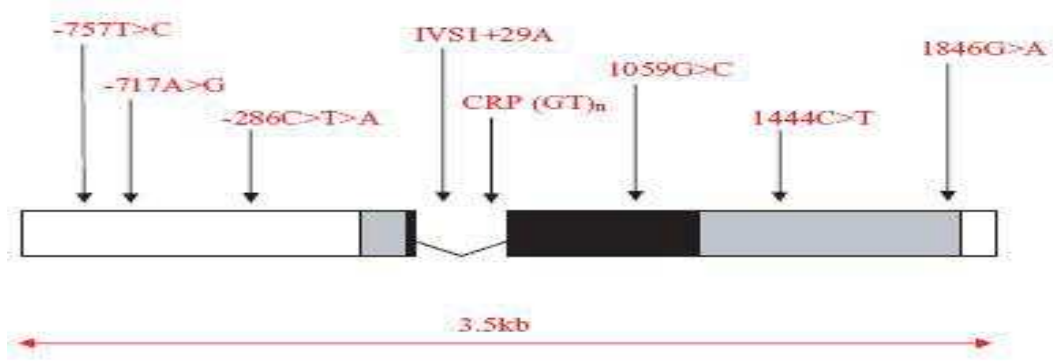
Popülasyonlarda ki gen dizilimi değişiklikleri genetik çeşitliliği oluşturmaktadır. Polimorfizmler saç, göz ve ten rengi gibi kişisel özelliklerin, ilaç duyarlılığı, immun yanıt ve hastalıklara kişisel yatkınlık gibi özelliklerin nedeni olarak görülmektedir (152). Tek baz değişimi sonucu oluşan polimorfizme “single nücleotide polimorphism, SNP” adı verilmektedir. SNP’ ler genomda yaklaşık her bin bazda bir meydana gelmekte ve kişiler arası genetik farklılıkların yaklaşık %90’ ını oluşturmaktadır (153).

DNA baz dizilerinde oluşan bu değişiklikler; çeşitli toksinler, mikroorganizmalar, ilaçlar ve kimyasal maddeler gibi çevresel etmenlere ve hastalıklara karşı verilen cevapta farklılıklar olmasına yol açmaktadır. Bu yüzden kanser, diyabet gibi yaygın görülen hastalıklara etkileri konusunda geniş çaplı çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde genom çalışmaları hastalık riskine katkıda bulunan genleri tanımlanması için yapılmakta; SNP haritaları da bireysel farklılıkların ortaya konması adına önemli katkı sağlamaktadır.

Yapılan aile ve ikiz çalışmaları doğrultusunda, kişideki CRP değerleri kalıtsal olarak görülmektedir; bu yüzden CRP geninde veya ekspresyonunu kontrol eden genlerde ki polimorfizmlerin CRP düzeylerini etkilemesi muhtemeldir (154).

CRP geni 1q23 kromozom bandında lokalize olmuştur. Şekil2’ de gösterildiği gibi CRP iki ekzondan oluşmuştur (siyah renkli). Ekzon 1 ve ekzon 2, CRP (GT)<sub>n</sub> ile gösterilen tekrarları içeren ~280 baz çiftlik tek bir intron tarafından ayrılmıştır. Kısa bir 5’ UTR ve daha uzun bir 3’ UTR bölgesi yer almaktadır (gri bölgeler). 5’ ve 3’ flanking bölgeleri beyaz ile gösterilen bölgelerde yer almaktadır.





**Şekil 2.** CRP Geninin Yapısı ve Polimorfizmleri

CRP seviyeleri üzerinde etkili olan polimorfizmler:

- \*CRP gen intronunda dinükleotid tekrarları, CRP (T→A) ve IVS1+29A>T polimorfizmleri (6)
- \*ekzon 2’de G1059C polimorfizmi (7-10).
- \*3’ UTR bölgesinde C1444T ve G1846A polimorfizmleri (UTR) (9).
- \*5’ flanking bölgesinde -286C>T>A polimorfizmi (155)

Yapılan çalışmalarda; C1444T polimorfizminin artmış bazal CRP seviyeleri üzerinde etkili olduğu; G1059C’nin ise azalmış CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (7,8).

CRP geninin 2. ekzonunda görülen G1059C polimorfizmi, 1059 pozisyonunda CTC→CTG kodon değişimine neden olmaktadır; sonuçta sentezlenen amino asit dizisinde değişime neden olmamakta ve bu kodonların her ikisi de Lösin aminoasitini kodlamaktadır (156).

CRP geninde meydana gelen polimorfizmler dışında, bazı gen polimorfizmlerinin de bazal CRP seviyeleri üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Bu polimorfizmlerinden biri olan IL-6 (G>C) -174 promoter bölgesindeki SNP’ nin CRP seviyelerini etkilediği Vickers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ortaya konmuştur (5). IL-1B (C>T) +3954 polimorfizminin CRP seviyeleri ilişkisi ise iki çalışmada belirtilmiştir (157,158).

Bugüne kadar CRP geninde meydana gelen SNP’ lerin etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. CRP gen polimorfizmlerinin koroner hastalıklarda, SLE gibi romatolojik hastalıklarda ve kolorektal kanser gibi malign durumlarda risk faktörü olabileceği ve tedavi yanıtlarının değiştirebildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Son yapılan çalışmalarda, (G→C) +1059 tek nükleotid polimorfizminin Chron hastalığında polimorfizmin düşük serum CRP düzeyi ve yaygın ileal tutulum ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (10).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 ÇALIŞMA GRUBUNUN İNCELENMESİ

Çalışma grubu; 2011– 2012 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, endoskopik, radyolojik veya patolojik olarak Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı tanıları konulmuş olgulardan oluşturulmuştur. Olgular çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışma grubunda incelenmiştir.

Bu hastaların poliklinikteki kayıtları tek tek incelenerek ve hastalarla görüşülerek dışlama kriterlerinin varlığı araştırılmıştır. Dışlama kriterleri; aktif enfeksiyon varlığı, kontrolsüz diyabetes mellitus, evre 3-4 konjestif kalp yetmezliği, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi romatolojik hastalıklar, son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü öyküsü olması, malignite ve kronik böbrek yetmezliği varlığı (hemodiyalize giren hastalar) olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrol çalışma grubu ise; Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvurmuş olan, bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan ve çalışma ile ilgili bilgilendirilip, yazılı bilgilendirilmiş onay alınmış olan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya katılan her olgu ve sağlıklı gönüllüden “Gönüllü Olur Formu” ve onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulara tıbbi özgeçmişleri ile ilgili sorular sorulup, bilgileri olgu rapor formlarına kaydedilmiştir. Olguların yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi demografik özellikleri kaydedilmiştir. Tanı yaşı ilk kez semptomların başladığı ve endoskopik, radyolojik veya patolojik olarak Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı tanılarının konulduğu yaş olarak not edilmiştir. Daha sonra yıl olarak hastalık süresi hesaplanmıştır.

Hastaların kilo ve boy bilgileri dosyalarına kaydedilmiştir. Ayrıca sigara ve alkol kullanımı hastaların beyanlarına dayanarak kaydedilmiştir. Sigara kullanımı paket-yıl olarak hesaplanmıştır.

Hastaların mevcut hastalıkları ile ilgili durumları irdelenmiştir. Crohn hastalarında hastalığın tutulum yeri, yayılımı, hastalık davranışı, fistül veya abse gelişimi, stenoz ve operasyon öyküsü, ekstraintestinal bulguları ve immunsupresif ilaç kullanım öyküleri

kaydedilmiştir. Crohn hastalığı aktivitesi CDAI skorları (Tablo 3) hesaplanarak belirlenmiştir. Hastaların yine beyanlarına dayanarak hastalık süresince geçirdikleri atak sayıları kaydedilmiştir. Hastaların son başvurularındaki dosyada mevcut bulunan sedimentasyon, CRP, hemoglobin, hemotokrit, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, üre, kreatin, albümin, demir ve B12 değerleri kaydedilmiştir.

Ülseratif Kolit aktivitesi Mayo Skoru (Tablo 4) hesaplanarak belirlenmiştir. Hastaların yine beyanlarına dayanarak hastalık süresince geçirdikleri atak sayıları kaydedilmiştir. Ülseratif kolit hastalarında; hastalığın tutulum yeri, yayılımı, psödopolip veya abse gelişimi, stenoz ve operasyon öyküsü, ekstraintestinal bulguları ve immunsupresif ilaç kullanım öyküleri kaydedilmiştir. Hastaların son başvurularındaki dosyada mevcut bulunan sedimentasyon, CRP, hemoglobin, hemotokrit, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, üre, kreatin, albümin, demir ve B12 değerleri kaydedilmiştir. Biyokimyasal analizler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında standart kitler ve protokol kullanılarak yapılmıştır.

### **3.2 KANDAN DNA İZOLASYONU AŞAMASI**

Her olgudan EDTA' lı tüplere 3' er ml olmak üzere toplam 1 tüp kan örneği alınmıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizminin tayinindeki ilk aşama, periferik kandan cam lifli filtreye nükleik asit bağlama metoduna göre gerçekleştirilen DNA izolasyonudur. Çalışmalar, ticari olarak satılan DNA izolasyonu kiti protokolüne göre gerçekleştirilmiştir.

Kontrol ve çalışma grubu olgularının periferik kanından DNA izolasyonu için PureLink® Genomic DNA Mini Kit' i (Invitrogen) kullanılmıştır.

PureLink® Genomic DNA Mini Kit İçeriği:

1. Lizis ve bağlanma çözeltisi (PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer)
2. Proteinase K (20 mg/mL)
3. RNase A (20 mg/mL) in 50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 10 mM EDTA
4. Yıkama Çözeltisi 1 (PureLink® Genomic Wash Buffer 1)

5. Yıkama Çözeltisi 2 (PureLink® Genomic Wash Buffer 2)
6. Elüsyon Çözeltisi (PureLink® Genomic Elution Buffer) : 10 mM Tris-HCl, pH 9.0, 0.1 mM EDTA
7. Toplama tüplü spin kolonlar (PureLink® Spin Columns with Collection Tubes)
8. Toplama tüpleri (PureLink® Collection Tubes (2.0 mL))

DNA izolasyon protokolü, aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. EDTA' lı tüplere alınan kandan 200 µl alınıp, üzerine 20 µl Proteinaz K ve 20 µl RNase A ilave edilir; vakteks yapılarak homojenizasyon sağlanır, oda sıcaklığında 2 dk inkübasyona bırakılır.
2. İnkübasyon sonunda, karışım üzerine 200 µl Genomic Lysis/Binding Buffer eklenir; vakteks yapılarak homojenizasyon sağlanır.
3. Tüpler, önceden 55°C' ye ayarlanan kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübasyona bırakılarak proteinlerin parçalanması sağlanır.
4. İnkübasyon sonunda, karışım üzerine 200 µl %96-100 etanol eklenir ve vaktekslenir.
5. Eppendorf tüp içinde bulunan örneğin tamamı (~640 µL), 'collection' tüp içine yerleştirilmiş filtreli tüpün içine pipetlenir.
6. 10.000 g' de 1 dakika santrifüj edilir.
7. Santrifüj sonrasında filtreli kısım yeni bir 'collection' tüpüne aktarılır.
8. Filtreli tüpün üzerine 500 µl yıkama çözeltisi - 1 eklenir.
9. 10.000 g' de 1 dakika santrifüj edilir.
10. Santrifüj sonrasında filtreli kısım yeni bir 'collection' tüpüne aktarılır.
11. 500 µl yıkama çözeltisi - 2 eklenerek, en yüksek devirde 3 dakika santrifüj edilir.

12. Filtreli tüpler, temiz birer Eppendorf tüpün içine yerleştirilir ve elüsyon çözeltisinden 100 µl ilave edilerek 1 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakılır, en yüksek devirde 1 dakika santrifüj edilir.
13. Santrifüj sonrasında filtreli tüp atılır. Eppendorf tüpte kalan çözelti genomik DNA' dır.
14. Elde edilen DNA miktarı ve saflığı Thermo marka nanodrop cihazında ölçülerek belirlenmiştir.

### 3.3 CRP +1059 G/C GEN POLİMORFİZMİNİN ANALİZLERİ

Çalışmanın amacına uygun olarak seçilen hasta ve kontrol grubunun kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra +1059 G/C (rs1800947) gen polimorfizminin analizleri için TAGMAN SNP Detection Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction- PCR) gerçekleştirilmiştir.

#### 3.3.1 CRP +1059 G/C Gen Polimorfizm Analizinde Kullanılan Primerler / Problar

CRP geninin PCR metodu ile amplifikasyonu için gene özgül primer / prob dizileri seçilmiş ve sentez ettirilmiştir. (Taqman SNP Genotyping Assays, Life Technologies). Primerler ilgilendiğimiz polimorfik bölgeyi amplifiye etmektedir. Problar ise iki adet olup, VIC boyası ile işaretli olan alel 1 dizisini tespit etmekte, FAM boyası ile işaretli olan ise alel 2 dizisini tespit etmektedir. Aşağıdaki tablo örnekteki floresan sinyalleri ve dizileri arasındaki ilişkileri göstermektedir.

**Tablo 11.** Örnekteki floresan sinyalleri ve dizileri arasındaki ilişkileri

Fluresans Artışı	Sonuç
VIC sinyali	Alel 1
FAM sinyali	Alel 2
Her iki boyanın sinyali	Alel 1 – Alel 2 (Heterozigot)

### 3.3.2 Crp +1059 G/C Gen Polimorfizminin Analizinde Kullanılan PCR Protokolü

DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflıkları Nanodrop cihazı kullanılarak belirlendikten sonra 1 – 10 ng arasında genomik DNA 96' lık mikroplatedeki her bir kuyucuğa aktarılmış ve örnekler karanlık bir ortamda oda ısısında tamamen uçurulmuştur. Her çalışmada, reaktifin kontrolü için pozitif bir DNA kontrolü ve kontaminasyonun kontrolü için de saf su negatif kontrol olarak kullanılmıştır. 96 kuyucuklu standart plate için PCR reaksiyon karışımı aşağıdaki gibidir (Tablo 12).

**Tablo 12.** 96 kuyucuklu standart plate için PCR reaksiyon karışımı

TaqMan Genotyping Master Mix (2×)	12.50 µl
TaqMan genotyping assay mix (20×)	1.25 µl
DNase-free, RNase free water	11.25 µl
<b>Toplam</b>	<b>25.00 µl</b>

Hazırlanan karışım tüm kuyucuklara eşit olarak dağıtıldıktan sonra plate üzeri MicroAmp Optical Adhesive Film ile kapatılmıştır. Plate santrifüj edilerek hava kabarcıkları ortamdan uzaklaştırılmıştır. Daha sonra ABI 7900 HT Fast Real Time PCR cihazına yüklenerek, istenilen gen bölgesi çoğaltılmıştır.

ABI 7900 HT Fast Real Time PCR cihazının çalıştığımız SNP için çalışma protokolü aşağıdaki gibidir (Tablo 13).

**Tablo 13.** CRP +1059 G/C Amplifikasyonu için belirlenen PCR protokolü

Step	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü
AmpliTaq Gold, UP Enzyme Activation	95	10 dk	HOLD
Denature	95	15 saniye	40
Anneal/Extend	60	1 dk	

### 3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Hasta ve kontrol grup olgularının CRP +1059 G/C gen polimorfizmlerinin analizleri Real Time PCR yöntemi ile gerçekleştirildikten sonra elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmelerinde Hardy Weinberg ve Ki-Kare Testinden yararlanılmıştır.

İstatistikte en çok kullanılan temel örnekleme dağılımlarından biri olan Ki-kare testi, sağlık araştırmalarında da sıklıkla kullanılan ve en güvenilir olan analiz yöntemidir. Ki-kare analizi, çapraz tablo gözlemlerinde gruplar arasında gözlenen değerler ile beklenen değerlerin farkını dikkate alarak karşılaştıran bir testtir. Anlamlılık değeri  $p < 0,05$  dir. Biyokimyasal analizler ve nominal değerler student t test veya One way ANOVA test ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma protokolümüz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 11-10.1/2 no' lu karar ile onaylanmıştır. Ege Üniversitesi Araştırma Projeleri Alt Komisyonu tarafından 2012-TIP-020 proje numarası ile desteklenmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışma grubu; 2011 – 2012 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran; klinik ve görüntüleme, radyolojik veya patolojik olarak Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı tanıları konulmuş olgulardan oluşturulmuştur. Çalışma hakkında bilgilendirilen 130 olgudan dışlama kriterlerine uyan ve onam veren toplam 101 İBH olgusu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu olguların ÜK grubunda 25' i kadın, 41' i erkek, CH grubunda ise 12' si kadın, 23' ü erkek olduğu saptanmıştır (Tablo 14).

**Tablo 14.** Çalışma popülasyonunun demografik verileri

	<b>Crohn Hastalığı (n: 35)</b>	<b>Ülseratif Kolit (n: 66)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	12 (% 34,3)	25 (% 37,9)
Erkek	23 (% 65,7)	41 (% 62,1)
<b>Yaş (yıl)</b>		
Ortalama ± s.d.	39.5 ± 11.7	45.2 ± 13.6
Dağılım	22-71	19-81
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>		
Ortalama ± s.d.	33.9 ± 10.8	38.6 ± 3.92
Dağılım	21-60	14-81
Median	32	30
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>		
Ortalama ± s.d.	6.4 ± 5.8	6.7 ± 6.4
Dağılım	1-20	1-28
Median	5	5
<b>Aile öyküsü</b>		
Var	4(% 11,5)	15 (% 22,7)
Yok	31(% 88,5)	51 (% 77,3)
<b>Beden Kitle İndeksi (BKİ)</b>		
Ortalama ± s.d.	23.5 ± 3.7	24.8 ± 3.9
Dağılım	15-31	12-33
<b>Sigara içimi</b>		
Var	18(% 51,4)	32(% 48,5)
Yok	17(% 48,6)	34(% 51,5)

Olguların ortalama yaşı ÜK grubunda 45.2 ± 13.6 yıl, CH grubunda 39.5 ± 11.7 idi. Tanı yaşları ise CH grubunda 33.9 ± 10.8, ÜK grubunda 38.6 ± 3.92 bulunmuştur. Ortalama



hastalık süreleri benzer saptanmıştır (CH:  $6.4 \pm 5.8$  yıl, ÜK:  $6.7 \pm 6.4$  yıl). Buna göre çalışma grubundaki ÜK ve CH olgularının ortalama hastalık süreleri 5 median yıldır.

Aile öyküsü açısından bakıldığında CH grubunda hastaların %11.5' inde pozitif aile öyküsü mevcutken, bu oran ÜK grubunda %22.7 saptanmıştır.

Beden kitle indeksi ortalama değerleri ÜK grubunda  $24.8 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup> saptanırken, CH grubunda  $23.5 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> bulunmuştur. Her iki grubun BKİ benzerdir.

Tanı anında ve sonrasında sigara içimi sorgulandığında CH grubunda tanı anında %51.4 oranında sigara içimi bildirilmiştir. Hastalık tanısı sonrasında bunların 6'sı (%30) sigarayı bırakırken diğer hastaların halen içmeye devam ettiği belirlenmiştir. ÜK grubunda ise tanı anında %48.5 sigara içimi varken, tanıdan sonra bu kişilerin 8'i (%25) sigarayı bıraktıklarını belirtmişlerdir.

Crohn hastaları kendi içlerinde incelendiğinde olguların önemli bir kısmında ileokolon tutulumu olduğu görülmüştür. CH hastalarındaki klinik özelliklerin dağılımı Tablo 15' de gösterilmiştir.

**Tablo 15.** CH hastalarındaki klinik özelliklerin dağılımı

	<b>Crohn hastalığı (n:35)</b>
<b>Hastalık lokalizasyonu</b>	
Terminal ileum (L1)	14(% 40)
Kolon (L2)	3(% 8,6)
İleokolon (L3)	16(% 45,8)
Üst GİS* (L4)	2(% 5,6)
İleumun herhangi biryeri	31(% 88,6)
<b>Hastalık davranışı</b>	
Striktür oluşturan (D1)	17(% 48,6)
Fistülizan (D2)	10(% 28,6)
Diğer (D3)	8(% 22,9)
<b>Şuanki hastalık aktivitesi</b>	
Aktif	9(% 25,8)
Remisyon	26(% 74,2)
<b>CDAİ</b>	
Durgun	23(% 65,8)
Orta	9(% 25,6)
Aktif	3(% 8,6)
<b>Toplam atak sayısı</b>	
1	9(% 25,8)
2	11(% 31,5)
3	10(% 28,6)
≥4	5(% 14,1)
<b>Stenoz/striktür</b>	17(% 48,6)
<b>Fistül</b>	15(% 42,9)
<b>Abse</b>	9(% 25,8)
<b>Cerrahi öyküsü</b>	19(% 54,3)
<b>Ekstraintestinal bulgu</b>	9(% 25,8)
<b>İmmüsupresif ilaç kullanımı</b>	19(% 54,2)

\*GİS: Gastrointestinal sistem

Ülseratif Kolit hastaları kendi içlerinde analiz edildiklerinde olguların büyük bölümünde distal kolon tutuluşu izlenmiştir (%57,5). Buna karşın pankolit oranı bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmış olup, bu hastaların çoğu yeni tanı almış ve kliniğimize ilk atakla başvurup yatarak tedavi görmüş hastalardan oluşmaktadır. ÜK hastalarındaki klinik özelliklerin dağılımı Tablo 16' da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** ÜK hastalarındaki klinik özelliklerin dağılımı

	<b>Ülseratif Kolit (n:66)</b>
<b>Hastalık lokalizasyonu</b>	
Proktit	6(% 9,1)
Proktisigmoidit	14(% 21,2)
Distal kolit	18(% 27,2)
Pankolit	28(% 42,5)
<b>Şuanki hastalık aktivitesi</b>	
Aktif	27(% 40,1)
Remisyon	39(% 59,9)
<b>Mayo Skoru değerlendirmesi</b>	
İnaktif	29(% 43,9)
Hafif	5(% 7,6)
Orta	9(% 13,7)
Ağır	23(% 34,8)
<b>Toplam atak sayısı</b>	
1	21(% 31,8)
2	22(% 33,3)
3	13(% 19,7)
≥4	10(% 15,2)
<b>Stenoz/striktür</b>	2(% 3,0)
<b>Psödopolip/Abse</b>	15(% 22,7)
<b>Cerrahi öyküsü</b>	2(% 3,0)
<b>Ekstraintestinal bulgu</b>	7(% 10,6)
<b>İmmüsupresif ilaç kullanımı</b>	14(% 21,2)

#### 4.1 CRP MUTASYON ANALİZLERİ

Tüm çalışma grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı incelendiğinde hiçbir olguda homozigot mutasyon saptanmazken, toplam 8 olguda heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bu olguların 5' i CH, 3'ü ÜK tanılı olgulardan oluşmaktadır. Tüm İBH grubunda, G allel sıklığı %96,1; C allel sıklığı %3,9 saptanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda 115 olgu incelenmiş olup; CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı açısından bakıldığında, hiçbir olguda homozigot mutasyon saptanmazken, toplam 9 olguda heterozigot mutasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda G allel sıklığı %96.1 ve C allel sıklığı % 3.9 saptanmıştır. İBH grubu ile kontrol grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizmi oranları benzer bulunmuştur. CH ve ÜK hastaları ayrı ayrı incelendiğinde polimorfizm oranları arasında kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Ancak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi sıklığı CH' de ÜK hastalarından anlamlı olarak yüksektir ( $p < 0.05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Olguların CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığına göre değerlendirmesi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>	<b>p değeri</b>
<b>CH</b>	30 (%85.7)	5 (%14.3)	0	35 (%100)	<b>&lt;0.05*</b>
<b>ÜK</b>	63 (%95.4)	3 (%4.6)	0	66 (%100)	
<b>İBH Toplam</b>	93 (%92)	8 (%8)	0	101 (%100)	<b>AD**</b>
<b>Kontrol</b>	106 (%92.1)	9 (%7.9)	0	115 (%100)	<b>AD**</b>

\*CH ve ÜK arasında

\*\*AD: anlamlı değil

Crohn hastaları kendi içlerinde değerlendirildiğinde G allel sıklığı % 92.9, C allel sıklığı % 7.1 saptanmıştır. ÜK hastalarında G allel sıklığı % 97.7, C allel sıklığı % 2.3 saptanmıştır. Bulgulara göre; C allel sıklığı CH' de ÜK hastalarından daha fazla oranda saptanmıştır. CRP +1059 C allel taşıyıcılığı Crohn hastalığı için kolaylaştırıcı bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.

#### **4.1.1 Crohn Hastalığı Kliniği ve CRP +1059 G/C Gen Polimorfizmi İlişkisi**

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi heterozigot mutasyonu toplam 5 CH olgusunda saptanmıştır. Bu olguların 4'ü erkek olup, erkek olgularda polimorfizm taşıyıcılık oranı % 17.4 kadınlarda ise (1 olgu) % 8.3 saptanmıştır. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18).

**Tablo 18.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cinsiyet ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Erkek</b>	19 (%82.6)	4 (%17.4)	0	23 (%100)
<b>Kadın</b>	11 (%91.7)	1 (%8.3)	0	12 (%100)
<b>Toplam</b>	30 (%85.7)	5 (%14.3)	0	35 (%100)

Crohn hastalarında polimorfizm taşıyanlar ile polimorfizm taşımayanlar arasında tanı yaşı açısından belirgin farklılık saptanmamıştır. (Tablo 19).

**Tablo 19.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve tanı yaşı ilişkisi

	<b>GG (n:30)</b>	<b>GC (n:5)</b>	<b>CC (n:0)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	34.1±10.5	33.0±13.8	-	AD
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	6.8±6	4.2±3.9	-	AD

Crohn hastalarında toplam 4 olguda aile öyküsü mevcuttu. Ancak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı incelendiğinde bu bireylerin hiçbirinde polimorfizm saptanmamıştır. Aile öyküsü saptanmayan 31 CH tanılı olgusunun 5' inde CRP +1059 G/C gen polimorfizmi mevcut olup (% 16.1), bu sonuç CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığının kalıtsal bir risk faktörü olmadığını ancak muhtemelen çevresel faktörlerin etkinliğini artırarak Crohn hastalığına yatkınlık yarattığını düşündürmektedir (Tablo 20). Çalışma grubu küçük olduğu için gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 20.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve aile öyküsü ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Aile öyküsü var</b>	4 (%100)	0	0	4 (%100)
<b>Aile öyküsü yok</b>	26 (%83.9)	5 (%14.1)	0	31 (%100)
<b>Toplam</b>	30	5	0	35

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 5 CH tanılı olguda ortalama BKİ  $25.0 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup>, polimorfizm taşımayan 30 olguda  $23.3 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup> saptanmıştır. CH olgularında sigara kullanımı toplam 18 hastada mevcut olup bunların 3' ü CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyıcısıdır. Bu sonuca göre sigara ve CRP +1059 G/C gen polimorfizmi farklı mekanizmalarla etkili olmaktadır. Ancak her iki risk faktörünün varlığı additif etki göstermemektedir. Olgularımız arasında alkol kullanan vaka olmadığı için alkol ve CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasındaki bağlantılar araştırılmamıştır.

CH olguları tanı anlarındaki lokalizasyonlarına göre araştırıldıklarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgu terminal ileum tutulumu (L1), 2 vaka ise kolon tutulumu (L2) hastalıkla başvurmuşlardır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyıcılarında L1 tutulumu %60, L2 tutulumu %40 iken; polimorfizm taşımayanlarda L1 tutulumu %36.7, L2 tutulumu %3.3, L3 tutulumu %53.3 (16 olgu) ve L4 tutulumu % 6.7 (2 olgu) saptanmıştır. Bu durum CRP +1059 G/C gen polimorfizminin L1 ve L2 lokalizasyonu için bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olguda terminal ileum tutulumu varken, 2 olguda terminal ileum etkilenmeden sadece kolon tutuluşu saptanmıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olanlarda terminal ileum tutulumu %60 iken, olmayanlarda bu oran %93.3 saptanmıştır.

Bu veriler CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığında Crohn tutuluşunun kolona doğru kaydığını düşündürmektedir. Hastalık lokalizasyonu ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 21.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve hastalık lokalizasyonu ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>	<b>p değeri</b>
<b>Terminal ileum</b>	11 (%78.6)	3 (%21.4)	0	14 (%100)	AD
<b>Kolon</b>	1 (%33.3)	2 (%66.7)	0	3 (%100)	<b>&lt;0 .05</b>
<b>İleokolon</b>	16 (%100)	0	0	16 (%100)	AD
<b>Üst GİS</b>	2 (%100)	0	0	2 (%100)	AD

Crohn hastalarında toplam 5 olguda heterozigot polimorfizm taşıyıcılığı izlenmiştir. Stenotik tip 17 CH olgusunun 2' sinde GC heterozigot taşıyıcılık saptanmıştır (%11,8). Fistülizan tip olgularda ise; 10 olgunun 3' ünde (% 30) GC heterozigot taşıyıcılık saptanmıştır. Buna karşın inflamatuvar tipte CH olgularının hiçbirinde CRP +1059 G/C gen polimorfizmi saptanmamıştır. Diğer bir deyişle; CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olguda (%60) fistülizan tip Crohn saptanırken, 2 olguda (%40) stenoz oluşturan tip saptanmıştır (Tablo 22).

**Tablo 22.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve hastalık davranışı ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Stenoz oluşturan</b>	15 (%88.2)	2 (%11.8)	0	17 (%100)
<b>Fistülizan</b>	7 (%70)	3 (%30)	0	10 (%100)
<b>Diğer (inflamatuvar)</b>	8 (%100)	0	0	8 (%100)
<b>Toplam</b>	30	5	0	35

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyıcılarının çalışmaya dahil edildikleri dönemdeki hastalık aktiviteleri incelendiklerinde polimorfizm taşıyıcılarının % 80' i, taşımayanların ise %73.3' ü remisyonda saptanmıştır. Hastaların son ataklarındaki hastalık aktiviteleri, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyıcılığı ile bağlantılı bulunmamıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olan 5 olgunun 4' ü hafif, 1' i orta şiddette hastalığa sahipti. Bu oranın polimorfizm olmayanlarla benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 23).

**Tablo 23.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve çalışmaya katıldıkları dönemdeki hastalık aktiviteleri ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Aktif hastalık</b>	8 (%26.7)	1 (%20)	0	9
<b>Remisyonda hastalık</b>	22 (%73.3)	4 (%80)	0	26
<b>Toplam</b>	30 (%100)	5 (%100)	0	35

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olanlarda çalışmaya dahil edildikleri zamana kadarki atak sayılarına bakıldığında 3 olgu hastalık süresince tek atak geçirmişken; 1 olgu 2 atak, 1 olgu ise 3 atak geçirmiştir. Polimorfizm taşımayanlarda ise 6 olgu 1 atak, 10 olgu 2 atak 9 olgu 3 atak, 4 olgu ise 4 ve üzeri atak geçirmiştir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyanlarla taşımayanlar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Fistül ve abse varlığı polimorfizm taşıyan ve taşımayan bireylerde benzer bulunmuştur (Tablo24-25). Benzer şekilde ekstraintestinal tutulum CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan ve taşımayanlarda benzer bulunmuştur.



**Tablo 24.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve fistül varlığı ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Fistül var</b>	12 (%40)	3 (%60)	0	15
<b>Fistül yok</b>	18 (%60)	2 (%40)	0	20
<b>Toplam</b>	30 (%100)	5 (%100)	0	35

**Tablo 25.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve abse varlığı ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Abse var</b>	8 (%26.7)	1 (%20)	0	9
<b>Abse yok</b>	22 (%73.3)	4 (%80)	0	26
<b>Toplam</b>	30 (%100)	5 (%100)	0	35

Serum CRP seviyeleri CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan ve taşımayanlarda benzer bulunmuştur (Tablo 26).

**Tablo 26.** Crohn hastalarında demografik ve laboratuvar değerlendirmesinin CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile ilişkisi

	<b>GG (n: 30)</b>	<b>GC (n:5)</b>	<b>CC (n:0)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	40 ± 11.7	36.8 ± 12.4	0	AD
<b>Tanı yaşı ortalaması</b>	34.1 ± 10.5 yaş	33 ± 13.8 yaş	0	AD
<b>Hastalık süresi ortalaması</b>	6.8 ± 6.0 yıl	4.2 ± 3.9 yıl	0	AD
<b>Boy ortalaması</b>	168 ± 9.9 cm	175 ± 8.1 cm	0	AD
<b>Kilo ortalaması</b>	66.7 ± 14.8 kg	77 ± 12.2 kg	0	AD
<b>BKİ ortalaması</b>	23.2 ± 3.8	25 ± 3.1	0	AD
<b>CDAİ ortalaması</b>	131.1 ± 84.1	93 ± 84.7	0	AD
<b>CRP ortalaması</b>	2.2 ± 4.0 mg/dl	1.2 ± 0.9 mg/dl	0	AD
<b>Hemoglobin ortalaması</b>	12.4 ± 1.9 g/dl	13 ± 2.0 g/dl	0	AD
<b>Hematokrit ortalaması</b>	%38 ± 4.9	% 40 ± 5.2	0	AD
<b>Lökosit sayısı ortalaması</b>	7334 ± 2541 /mm <sup>3</sup>	7392 ± 1004/mm <sup>3</sup>	0	AD
<b>Nötrofil sayısı ortalaması</b>	4916 ± 2030 /mm <sup>3</sup>	4630 ± 1377 /mm <sup>3</sup>	0	AD
<b>Trombosit sayısı ortalaması</b>	310.490 ± 117.384 /mm <sup>3</sup>	379.000 ± 177.424 /mm <sup>3</sup>	0	AD
<b>B12 ortalaması</b>	423.8 ± 366.8 pg/ml	286.9 ± 104.9 pg/ml	0	AD
<b>Demir düzeyi ortalaması</b>	61.3 ± 35.5 micg/dl	32.8 ± 15.8 micg/dl	0	AD
<b>Üre düzeyi ortalaması</b>	34.3 ± 7.3 mg/dl	22.2 ± 3.3 mg/dl	0	AD
<b>Kreatin düzeyi ortalaması</b>	0.86 ± 0.22 mg/dl	0.92 ± 0.11 mg/dl	0	AD
<b>Albümin düzeyi ortalaması</b>	4.1 ± 0.5 g/dl	4.2 ± 0.2 g/dl	0	AD
<b>Sedimentasyon düzeyi ortalaması</b>	24 ± 20.7 mm/1sa	16 ± 8.3 mm/1sa	0	AD

**Tablo 27.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve ekstraintestinal tutulum ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Ekstraintestinal tutulum var</b>	8 (%88.9)	1 (%11.1)	0	9 (%100)
<b>Ekstraintestinal tutulum yok</b>	22 (%84.6)	4 (%15.4)	0	26 (%100)
<b>Toplam</b>	30	5	0	35

CH' de cerrahi geçirme oranları CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan ve taşımayanlarda benzerdir (Tablo 28).

**Tablo 28.** Crohn hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cerrahi öyküsü ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Cerrahi öyküsü var</b>	17 (%89.5)	2 (%10.5)	0	19 (%100)
<b>Cerrahi öyküsü yok</b>	13 (%81.2)	3 (18.8)	0	16 (%100)
<b>Toplam</b>	30	5	0	35

#### **4.1.2 Ülseratif Kolit Kliniği Ve CRP +1059 G/C Gen Polimorfizmi İlişkisi**

ÜK hastalarına bakıldığında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgu saptanmıştır. Bu olguların tamamı erkektir. Polimorfizm taşımayan grupta ise erkek hasta sayısı 38' dir ( %60.3). Aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

**Tablo 29.** Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cinsiyet ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>	<b>p değeri</b>
<b>Erkek</b>	38 (%60.3)	3 (%100)	0	41	<b>&lt;0.05</b>
<b>Kadın</b>	25 (%39.7)	0	0	25	
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66	

ÜK hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olan hastaların ortalama yaşı  $35.3 \pm 15.6$ , polimorfizm saptanmayan hastaların ortalama yaşı ise  $45.6 \pm 13.4$  olarak saptanmıştır. Benzer şekilde tanı yaşı CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olan hastalarda  $33.0 \pm 13.5$  iken, polimorfizm olmayanlarda  $38.9 \pm 14.5$  saptanmıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı tanı yaşını yaklaşık 5 yıl erkene çekmektedir (Tablo 30).

**Tablo 30.** Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve tanı yaşı ilişkisi

	<b>GG (n:30)</b>	<b>GC (n:5)</b>	<b>CC (n:0)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	$38.9 \pm 14.5$	$33 \pm 13.5$ yaş	-	AD
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	$6.9 \pm 6.5$	$2.3 \pm 2.3$	-	AD

Aile öyküsü açısından bakıldığında ÜK grubunda %22.7 pozitif aile öyküsü saptanmıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile aile öyküsü arasında bir bağlantı saptanmamıştır (Tablo 31).

**Tablo 31.** Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile aile öyküsü ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Aile öyküsü var</b>	14 (%22.2)	1 (%33.3)	0	15
<b>Aile öyküsü yok</b>	49 (%77.8)	2 (%66.7)	0	51
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66

ÜK hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olanlarda beden kitle indeksi anlamlı olarak düşüktür. polimorfizm taşıyan hastaların BKİ ortalaması  $19.8 \pm 6.7$  iken, polimorfizm taşımayanların BKİ ortalaması  $25.0 \pm 3.6$  saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

ÜK hastalarında sigara kullanımı ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasında bir bağlantı saptanamamıştır (Tablo 32). Bu grupta sadece 2 aktif alkol kullanan hasta mevcuttur ve bunlarda polimorfizm saptanamamıştır.

**Tablo 32.** Ülseratif Kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile sigara kullanımı ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Sigara kullanımı var</b>	31 (%49.2)	1 (%33.3)	0	32
<b>Sigara kullanımı yok</b>	32 (%50.8)	2 (%66.7)	0	34
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66

ÜK hastalarında hastalık lokalizasyonu değerlendirildiğinde olguların büyük bölümünde distal kolon tutuluşu izlenmiştir (%57,5). Buna karşın serimizde pankolit tutulumu olan hasta sayısı yüksektir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgudan 2'sin pankolit söz konusudur. Hastaların bu açıdan karşılaştırması Tablo 33'de verilmiştir.

**Tablo 33.** Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve hastalık lokalizasyonu ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Proktit</b>	6 (%9.5)	0	0	6
<b>Proktosigmoidit</b>	13 (%20.6)	1 (%33.3)	0	14
<b>Distal kolit</b>	18 (%28.6)	0	0	18
<b>Pankolit</b>	26 (%41.3)	2 (%66.7)	0	28
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66

Hastalık aktivitesi ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelendiğinde; CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun 2' sinde (%66.7) hastalık aktif saptanmıştır. polimorfizm taşımayan olguların ise 25'inde (%39.7) hastalık aktiftir. Diğer olgular remisyonda saptanmıştır.

Buna karşın CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun Mayo Skoru 8 bulunurken, polimorfizm taşımayan olguların ise 4.9 saptanmıştır. Mayo skoruna göre hastalık aktiviteleri Tablo 34' de sunulmuştur.

**Tablo 34.** Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve Mayo Skoru ilişkisi

<b>Mayo skoruna göre hastalık davranışı</b>	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>İnaktif (0-1)</b>	29 (%46)	0	0	29
<b>Hafif (2-5)</b>	4 (%6.3)	1 (%33.3)	0	5
<b>Orta (6-8)</b>	9 (%14.3)	0	0	9
<b>Ağır (9-12)</b>	21 (%33.3)	2 (%66.7)	0	23
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66 (%100)

ÜK hastaları tanı anından çalışmaya katıldıkları döneme kadar geçirdikleri atak sayısı açısından değerlendirilmiş ve polimorfizm taşıyan ve taşımayan vakaların ortalama atak sayıları benzer bulunmuştur (Tablo 35)

**Tablo 35.** Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve toplam atak sayısı ilişkisi

	<b>Atak sayısı ortalaması</b>
<b>CRP +1059 G/G (n: 63)</b>	2.8 ± 2.9
<b>CRP +1059 G/C (n:3)</b>	2.3 ± 0.5

ÜK hastalarında stenoz varlığı, psödopolip veya abse gelişimi ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasında bağlantı saptanmamıştır (Tablo 36-37).

**Tablo 36.** Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve abse gelişimi ile ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Abse var</b>	14 (%22.2)	1 (%33.3)	0	15
<b>Abse yok</b>	49 (%77.8)	2 (%66.7)	0	51
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66

**Tablo 37.** Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve stenoz varlığı ile ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Stenoz var</b>	2 (%3.1)	0	0	2
<b>Stenoz yok</b>	61 (%96.9)	3 (%100)	0	64
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66

ÜK hastalarında, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı cerrahi tedavi gereksiniminde etkili görünmemektedir (Tablo 38).

**Tablo 38.** Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve cerrahi tedavi ile ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>Toplam</b>
<b>Cerrahi öyküsü var</b>	2 (%3.1)	0	0	2
<b>Cerrahi öyküsü yok</b>	61 (%96.9)	3 (%100)	0	64
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	0	66

Buna karşın ÜK hastalarında polimorfizm taşıyan 3 olgunun 2'sinde ekstraintestinal tutulum varlığı dikkat çekmiştir (Tablo 39). Bu etkileşim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,01)

**Tablo 39.** Ülseratif kolit hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve ekstraintestinal tutulum ilişkisi

	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>Toplam</b>	<b>p değeri</b>
<b>Ekstraintestinal tutulum var</b>	5 (%7.9)	2 (%66.7)	7	<b>&lt;0.01</b>
<b>Ekstraintestinal tutulum yok</b>	58 (%92.1)	1 (%33.3)	59	
<b>Toplam</b>	63 (%100)	3 (%100)	66	

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun ortalama CRP seviyesi  $2.4 \pm 0.29$  iken, polimorfizm taşımayan olguların ise ortalama CRP seviyesi  $3.4 \pm 6.5$  saptanmıştır. Bu verilerle CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığının kısmen CRP yanıtını etkileyebileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda polimorfizm taşıyıcılarında sedimantasyon 12.3 mm/1sa saptanırken, taşımayanlarda ise sedimantasyon 23 mm/1sa bulunmuştur. ÜK hastalarının demografik ve laboratuvar değerlendirmesinin CRP +1059 G/C gen polimorfizmi



ile ilişkisi Tablo 40’ da verilmiştir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı; CRP, sedimentasyon gibi akut faz reaktanlarının yanıtını azaltmaktadır.

**Tablo 40.** Ülseratif kolit hastalarında demografik ve laboratuvar değerlendirmesinin CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile ilişkisi

	<b>GG (n: 63)</b>	<b>GC (n:3)</b>	<b>CC (N:0)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	45.6 ± 13.4 yaş	35.3 ± 15.6 yaş	0	AD
<b>Tanı yaşı ortalaması</b>	38.9 ± 14.5 yaş	33 ± 13.5 yaş	0	AD
<b>Hastalık süresi ortalaması</b>	6.9 ± 6.5 yıl	2.3 ± 2.3 yıl	0	AD
<b>Boy ortalaması</b>	167.7 ± 8.8 cm	167.6 ± 2.5 cm	0	AD
<b>Kilo ortalaması</b>	70.5 ± 11.3 kg	56 ± 20 kg	0	0.05
<b>BKİ ortalaması</b>	25.0 ± 3.6	19.8 ± 6.7	0	0.05
<b>Mayo Skoru</b>	4.9 ± 4.5	8 ± 3.4	0	AD
<b>Toplam atak sayısı</b>	2.8 ± 2.9	2.3 ± 0.5	0	AD
<b>CRP ortalaması</b>	3.4 ± 6.5 mg/dl	2.4 ± 0.2 mg/dl	0	AD
<b>Hemoglobin ortalaması</b>	12.7 ± 2.3 g/dl	12.3 ± 1.5 g/dl	0	AD
<b>Hematokrit ortalaması</b>	% 38.9 ± 6.3	% 37.4 ± 4.5	0	AD
<b>Lökosit sayısı ortalaması</b>	8353± 3111 /mm <sup>3</sup>	13393 ± 5423 /mm <sup>3</sup>	0	0.05
<b>Nötrofil sayısı ortalaması</b>	5426 ± 2825 /mm <sup>3</sup>	10160 ± 4652 /mm <sup>3</sup>	0	0.01
<b>Trombosit sayısı ortalaması</b>	315.587 ± 110.442 /mm <sup>3</sup>	372.666 ± 50895 /mm <sup>3</sup>	0	AD
<b>B12 ortalaması</b>	504 ± 444 pg/ml	811 ± 798 pg/ml	0	AD
<b>Demir düzeyi ortalaması</b>	69.3 ± 43.3 micg/dl	35.3 ± 29.0 micg/dl	0	AD
<b>Üre düzeyi ortalaması</b>	27.3 ± 8.8 mg/dl	27.3 ± 14.4 mg/dl	0	AD
<b>Kreatin düzeyi ortalaması</b>	0.8 ± 0.1 mg/dl	0.67 ± 0.2 mg/dl	0	AD
<b>Albümin düzeyi ortalaması</b>	4.0 ± 0.7 g/dl	3.2 ± 1.2 g/dl	0	AD
<b>Sedimentasyon düzeyi ortalaması</b>	23.3 ± 25.9 mm/1sa	12.3 ± 6.4 mm/1sa	0	AD

## 5. TARTIŞMA

İBH, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik olarak yatkın bireylerde bazı antijenlere karşı artmış immun yanıt ile oluştuğu düşünülen, aktivasyon ve remisyonlarla seyreden, kronik seyirli, gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilen bir hastalık grubudur (1). Klinik olarak, Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit olmak üzere iki hastalığı kapsar.

İBH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirse de; sıklıkla pik insidansı 15-30 yaşta görülür. Daha az oranla da 50-80 yaşta ikinci pikini yapar. Yaklaşık %10 olgu tanı anında 18 yaşın altındadır (18). Literatürde iki farklı çalışmada; ÜK ortalama tanı yaşı 37.2 ve 44.9 yıl olarak rapor edilmiştir (159,160). Türkiye’de ise; Özın ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ÜK için ortalama tanı yaşı 46.2 bulunurken, CH için 40 saptanmıştır (161). CH hastalarında Özıl tarafından İstanbul’ da yapılan bir çalışmada tanı yaşı ortalaması 26.5 saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızda ÜK için ortalama tanı yaşı 38.6 olup, bu değer literatürle uyumludur. CH içinse tanı yaşı ortalaması 33.9 saptanmıştır, literatür ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda CH hastaların tanı yaşlarının bazı çalışmalara göre daha geç olduğu belirlenmiştir; bu durumun CH tutulum yeri göz önüne alındığında kolonoskopi sırasında gereken yerlerden biyopsi alınmamış olmasına, patolojik tanısının daha zor olmasına, hastaların yakınması olsa dahi sosyoekonomik faktörlerden dolayı doktora başvurularının gecikmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. CH hastalarının ilk yakınmaları genellikle aralıklı kramp tarzı karın ağrısı olmakla birlikte, bu yakınma yaşam kalitesini bozmaya başlamadan doktor başvurusu olmamaktadır; böylelikle hastalık başlangıcından uzun bir süre sonra tanı alabilmektedirler.

İBH’ de cinsiyetler arasında çok küçük farklar bulunmaktadır. CH için çoğu popülasyonda kadın predominansı mevcuttur. Türkiye’ den yapılan bir çalışmada hastaların %55.2’ sinin kadın, %44.8’ inin erkek olduğu belirtilmiştir (162). Özın ve ark. tarafından yapılan bir diğer Türkiye çalışmasında ise hem ÜK hem de CH için hafif erkek predominansı saptanmıştır (161). Bizim çalışmamızda CH hastalarımızın %65.7’ si erkek iken, %34.3’ ü kadın olduğu görülmüştür. Literatür ile farklılık nedeni düşük hasta sayısı veya kadın hastaların sosyoekonomik ve kültürel sebeplerle hastane başvurularının daha güç olabileceği düşünülmüştür. ÜK hastalarında Ertürk tarafından Türkiye’ de yapılan çalışmada; hastaların %64’ü erkek, %36’sı kadın bulunmuştur (163). Literatürde ÜK’ de erkek predominansı mevcut

olduğunu belirten çalışmaların yanında (19,20), hem ÜK hem de CH için hafif kadın predominansının saptandığı çalışmalar da mevcuttur (164). Bizim çalışmamızda da Türkiye verileri ile uyumlu olarak ÜK hastalarımızın %62.1' i erkek, %37.9' u kadın bulunmuştur.

Klinik çalışmalar İBH patogenezinde aile öyküsünün önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Literatürde akrabalarında İBH öyküsü açısından hastalar değerlendirildiğinde; Vahedi ve ark. İran'da %9.6 (164), Alicja ve ark. Polonya'da %1 (165), Abdul-Baki ve ark Lübnan'da %26.1 (166) pozitif aile öyküsü saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda Ülker ve ark. %1.6, Tezel ve ark. %4, Ertürk %14.7 oranında aile öyküsü saptamışlardır (167,168). Ülseratif kolit hastalarına yönelik yapılan aile öyküsü incelemesinde ise Vahedi ve ark. İran'da bu oranı %8.7, Özdi Türkiye'de %5.7 oranında pozitif aile öyküsü saptamıştır (162,164). Bizim çalışmamızda ise ÜK hastalarının % 22.7'sinde, CH hastalarının % 11.5'inde ailesinde İBH öyküsü olduğu belirlenmiştir. Ancak ailelerde tanı konmamış bireylerinde olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Sigara içimi ile İBH ilişkisi konusunda literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. CH ile sigara içimi arasında pozitif korelasyon vardır. Mekanizması tam açıklanamamakla birlikte nikotinin hücrel ve humoral immunitiyi etkilediği ve kolonik hareketleri azaltıp, mukus yapımını arttırdığı ortaya konmuştur. Öyküsünde sigara içiciliği olan kişilerde CH gelişme ihtimali, hiç sigara içmemiş olanlara göre fazladır (30,31). Bununla birlikte, sigara içimi CH atak sayısını da arttırmaktadır (30,32). Bizim çalışmamızda CH hastalarımızın %51.4' ünün tanı anında sigara içtiği belirlenmiştir. Tersine sigara içimi ile ÜK arasında bu şekilde bir ilişki bulunmazken; sigaranın ÜK insidansını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (34-35). Ayrıca sigara içen ÜK hastalarında sigaranın bırakılması, atak sıklığını ve hastane yatışlarını arttırabilmektedir (36-37). Çalışmamızda ÜK hastalarının %48.5' i tanı anında sigara içtiğini belirtmiştir. Bu oranlar literatür verileriyle uyumludur.

Tüm çalışma grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı incelendiğinde hiçbir olguda homozigot mutasyon saptanmazken, toplam 8 İBH tanılı olguda heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bunların 5' i CH, 3' ü ÜK tanılı olgulardan oluşmaktadır. Tüm İBH grubunda, G allel sıklığı %96,1; C allel sıklığı %3,9 saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda 115 olgu incelenmiş olup; CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı açısından bakıldığında, hiçbir olguda homozigot mutasyon saptanmazken, toplam 9 olguda heterozigot mutasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda G allel sıklığı %96.1 ve C allel sıklığı % 3.9 saptanmıştır. İBH grubu ile kontrol grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizmi oranları

benzer bulunmuştur. CH ve ÜK hastaları ayrı ayrı incelendiğinde polimorfizm oranları arasında kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi farklı hastalıklarda sıklığı ile ilişkili çalışmaların varlığı bilinmektedir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığını hipertansif Türk hastalarda araştıran Kömürcü ve ark. çalışmasında; G allel sıklığı %96.2, C allel sıklığı ise % 3,8 bildirilmiştir (169). Bu da bizim sonuçlarımızla uyumludur. Kömürcü ve ark. çalışmasında heterozigot mutasyon taşıyan kişi oranı % 7.4, iken homozigot mutasyon % 0.2 bildirilmiştir. Bu dağılımda bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Ancak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi sıklığı CH' de ÜK hastalarından anlamlı olarak yüksektir. Crohn hastaları kendi içlerinde değerlendirildiğinde G allel sıklığı % 92.9, C allel sıklığı % 7.1 saptanmıştır. ÜK hastalarında G allel sıklığı % 97.7, C allel sıklığı % 2.3 saptanmıştır. Bulgulara göre; C allel sıklığı CH' de ÜK hastalarından daha fazla oranda saptanmıştır. CRP +1059 C allel taşıyıcılığı Crohn hastalığı için kolaylaştırıcı bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi başka genetik veya çevresel risk faktörlerini taşıyan hastalarda; muhtemelen immun yanıt mekanizmalarında değişikliklere yol açarak, CH için bir miktar yatkınlık yaratabileceği düşünülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda İBH hastalığına yatkınlık yarattığı bilinen NOD2/CARD15 mutasyonlarının varlığının araştırılmamış olması bir eksiklik olarak kabul edilebilir. Ancak bizim çalışmamızın primer amacı CRP +1059 G/C gen polimorfizminin tek başına hastalık için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamız sonucunda CRP' nin bahsedildiği gibi tek başına bir risk olmadığı ancak additif etki gösterebileceği ortaya konmuştur. Çalışmamızın ikinci amacı ise CRP +1059 G/C gen polimorfizminin hastalığın klinik seyri ve prognozuna etkisini belirlemektir. Bu amaçla bu noktadan itibaren ÜK ve CH ayrı gruplar halinde, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ve klinik seyirleri açısından irdelenmiştir.

## **5.1 CROHN HASTALIĞI KLİNİK SEYRİ VE CRP İLİŞKİSİ**

CRP +1059 G/C gen polimorfizminin cinsiyet ile ilişkisi araştırıldığında, çalışmamızda CH tanılı hastalarda CRP +1059 G/C gen polimorfizminin genelde erkek hastalarda bulunduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda polimorfizm taşıyan 5 CH olgusunun 4' ü (%80) erkektir. Literatüre bakıldığında Thalmaier ve ark. yaptığı çalışmada, CH olgularının %48.5' inin erkek olduğu bildirilmiştir (10). Bizim serimizde CRP +1059 G/C gen polimorfizminin çoğunun erkeklerde olması, farklı çalışma populasyonlarının

farklı genetik yapıları ile açıklanabilir. Yine aynı çalışmada, Crohn hastalığı tanı yaşı  $27.7 \pm 11.7$  yıl olarak bildirilmiştir. Ancak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı ile tanı yaşı değişmemiştir. Bizim çalışmamızda hastalara daha geç tanı konmakla birlikte, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 5 olguda tanı yaşı, diğer hastalarla benzerdir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan olgularda ortalama  $33 \pm 13.8$  yaşında CH tanısı konmuştur. CH olgularında, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi hastalığın daha erken presentasyonuna yol açmamaktadır.

Crohn hastalarında toplam 4 olguda aile öyküsü mevcuttu. Ancak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı incelendiğinde bu bireylerin hiçbirinde polimorfizm saptanmamıştır. Aile öyküsü saptanmayan 31 CH tanılı olgunun 5' inde CRP +1059 G/C gen polimorfizmi mevcut olup (% 16.1), bu sonuç polimorfizm varlığının kalıtsal bir risk faktörü olmadığını ancak muhtemelen çevresel faktörlerin etkinliğini artırarak Crohn hastalığına yatkınlık yarattığını düşündürmektedir (Tablo 20). Çalışma grubu küçük olduğu için gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 5 CH tanılı olguda ortalama BKİ  $25.0 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup>, polimorfizm taşımayan 30 olguda  $23.3 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup> saptanmıştır. Bu sonuca göre CRP +1059 G/C gen polimorfizmi, CH olgularında belirgin bir malnutrisyona yatkınlık yaratmamaktadır. CH olgularında sigara kullanımı toplam 18 hastada mevcut olup bunların 3' ü CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyıcısıdır. Bu sonuca göre sigara ve CRP +1059 G/C gen polimorfizmi farklı mekanizmalarla CH' de etkili olmaktadır. Ancak her iki risk faktörünün varlığı additif etki göstermemektedir. Olgularımız arasında alkol kullanan vaka olmadığı için alkol ve CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasındaki bağlantılar araştırılamamıştır.

Crohn Hastalığında hastalık lokalizasyonunu belirlemek amacıyla Viyana Sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1). Özdil tarafından yapılan çalışmada %54 oranında ileokolon tutulumu saptanmıştır (162). Özin ve ark tarafından yapılan çalışmada da, hastaların %53.9' unda ileokolon tutulumu saptanırken, %24.1' inde terminal ileum tutulumu, %21' inde kolon tutulumu ve %1' inde üst gastrointestinal sistem tutulumu saptanmıştır (161). Bizim çalışmamızda; vakalarımızın büyük çoğunluğunun ileokolon (L3) tutulumuna (%45.8) sahip olduğu belirlenmiştir. 3 hastada sadece kolon (L2) tutulumu (%8.6) mevcutken, 2 hasta da üst gastrointestinal sistem (L4) tutulumu (%5.6) saptanmıştır, terminal ileum (L1) tutulumu %40

oranında bulunmuştur. Literatürle karşılaştırıldığında sadece kolon tutulumu (L2) bizim serimizde daha azdır.

CH olguları tanı anlarındaki lokalizasyonlarına göre araştırıldıklarında, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgu terminal ileum tutulumu (L1), 2 vaka ise kolon tutulumu (L2) hastalıkla başvurmuşlardır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyıcılarında L1 tutulumu %60, L2 tutulumu %40 iken; polimorfizm taşımayanlarda L1 tutulumu %36.7, L2 tutulumu %3.3, L3 tutulumu %53.3 (16 olgu) ve L4 tutulumu % 6.7 (2 olgu) saptanmıştır. Bu durum CRP +1059 G/C gen polimorfizminin L1 ve L2 lokalizasyonu için bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olguda terminal ileum tutulumu varken, 2 olguda terminal ileum etkilenmeden sadece kolon tutuluğu saptanmıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olanlarda terminal ileum tutulumu %60 iken, olmayanlarda bu oran %93.3 saptanmıştır.

Bu veriler CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığında Crohn tutuluğunun kolona doğru kaydığını düşündürmektedir. Hastalık lokalizasyonu ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Literatürde Thalmaier ve ark. yaptığı çalışmada, CH olgularının sadece kolon tutuluğu olanlarda CRP +1059 G/C gen polimorfizmi oranı % 2.1 olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise ilginç olarak 3 kolon tutuluğu olan CH tanılı olgudan 2' sinde CRP +1059 G/C gen polimorfizmi saptanmıştır (%66.6). Bu oran Thalmaier ve ark. çalışmasındaki orandan farklı bulunmuştur. Thalmaier ve ark. çalışması, Alman popülasyonunda yapılmış olup; bu çalışmada sadece kolon tutuluğu olan hasta sayısının da yüksek olduğu görülmektedir. İki çalışma arasındaki farklılık iki farklı genetik, kültürel ve sosyoekonomik özelliklere bağlı toplumda hastalık davranış ve genetiğinin de farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Özin ve ark. tarafından yapılan çalışmada, CH olguları hastalık davranışı açısından değerlendirildiğinde hastaların %31.2' sinde fistülizan tip hastalık belirlenirken, %31.3' ünde stenoz oluşturan tip, %50.3' ünde de diğer- inflamatuvar tip hastalık belirlenmiştir (161). Özdil tarafından yapılan çalışmada ise; %23' ünde fistülizan tip, %9' unda stenoz oluşturan tip ve %68' inde de diğer- inflamatuvar tip hastalık saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızda; hastaların % 28.6' sında fistülizan tip, %48.6' sında stenoz oluşturan tip ve %22.9' unda da diğer inflamatuvar tipte hastalık saptanmıştır. Thalmaier ve ark. çalışmasında; Alman popülasyonunda, fistülizan tip %54.7, stenotik tip %25.7 ve inflamatuvar tip hastalık ise

populasyonunda %19.5 oranında saptanmıştır (10). Veriler farklı populasyonlarda çalışma yapılmasından kaynaklanmaktadır. Vakalarımızın literatürün aksine çoğunluğunu stenoz oluşturan tipe olmasının nedeni, merkezimizin cerrahi açıdan da büyük bir merkez olması ve dış merkezlerden barsak obstrüksiyonu nedeniyle gönderilen hastaların operasyon sonrası patoloji materyallerinden CH tanısı alması olarak düşünülmüştür. Ayrıca hastalarımızın başvuru anındaki hastalık aktiviteleri değerlendirildiğinde %25.8' inin aktif; %74.2' sinin remisyonda olduğu belirlenmiştir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı hastalık aktivitesini artırmamaktadır. Ayrıca CH hastalarında atak sayı ve sıklığında değişikliğe neden olmamaktadır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olguda (%60) fistülizan tip Crohn saptanırken, 2 olguda (%40) stenoz oluşturan tip saptanmıştır (Tablo 22). Veriler CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığında, hastalığın daha çok transmural seyrederek stenoz veya fistüle yol açabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu etkinin daha geniş hasta popülasyonlarında çalışılması yararlı olacaktır.

Vahedi ve ark. tarafından yapılan çalışmada CH tanılı hastaların %13.5' inde fistül, %8.2' sinde abse ve %7.5' inde obstrüksiyon- stenoz saptanmıştır (164). Özin ve ark yaptığı çalışmada ise, hastaların %17.1' inde internal fistül, %13' ünde abse ve %38.0' unda obstrüksiyon- stenoz saptanmıştır (161). Bizim çalışmamızda da Türkiye verileri ile benzer olarak hastalarımızın %23.5' inde internal fistül, %19.4' ünde perianal fistül, %25.8' inde abse ve %48.6' sinda da obstrüksiyon- stenoz saptanmıştır. Komplikasyon oranlarının bu kadar yüksek olması, merkezimizde daha komplike vakaların izlenmesine bağlanmıştır. Çalışmamızda, fistül ve abse varlığı polimorfizm taşıyan ve taşımayan bireylerde benzer bulunmuştur (Tablo24-25). Ekstraintestinal bulgu olarak CH' de en sık artrit görülmektedir. Artrit genellikle remisyon dönemlerinde gerileyen geçici artrit şeklindedir. Vahedi ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %37' sinde artrit saptanmışken, %4.8 oranında sakroileit, %5.3 oranında oral aftöz lezyonlar, %1.9 oranında da eritema nodozum saptanmıştır (164). Özdil tarafından yapılan çalışmada da, %7.6 oranında sakroileit, %4.7 oranında ankilozan spondilit, %2.9 oranında eritema nodozum saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızda da toplam 9 hastada (%25.8) olmak üzere ekstraintestinal bulguya rastlanmıştır. 3 hastada artrit (%8.8), 3 hastada ankilozan spondilit (%8.8), 2 hastada üveit(%5.8), 1 hastada oral aftöz lezyonlar (%2.9) ve 2 hastada da deri bulguları (%5.8) saptanmıştır. Benzer şekilde ekstraintestinal tutulum polimorfizm taşıyan ve taşımayanlarda benzer bulunmuştur.

CH' de hastalığa bağlı operasyon öyküsü ÜK ile karşılaştırıldığında belirgin olarak fazladır. Vahedi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, barsak rezeksiyonu ve perianal hastalık

nedeniyle operasyon öyküsü oranı %15 saptanmışken; Özın ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %51.8 olarak belirtilmiştir (161,164). Bizim alışmamızda da bununla uyumlu olarak hastalık ile ilişkili cerrahi öyküsü olan hasta oranı %54.3 olarak bulunmuştur. CH' de cerrahi geçirme oranları polimorfizm taşıyan ve taşımayanlarda benzerdir (Tablo 28).

Literatürdeki alışmalarda, CRP +1059 G/C gen polimorfizminin serum CRP seviyelerini etkilediğine dair veriler mevcuttur. Ancak bu veriler farklı populusyonlarda çelişkili sonuçlar içermektedir. Zee ve Ridker, ortalama yaşları 60 olan ve sağlıklı erkeklerden oluşan yaklaşık 1400 kişilik çalışma grubunda yaptıkları kohortta, CRP geninde 1059 G/C polimorfizmi olan kişilerde CRP konsantrasyonunun polimorfizm olmayan kişilere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (7). Balistreri ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan erkek hastalar ile sağlıklı erkek kontroller karşılaştırılmış; sağlıklı bireylerde serum CRP seviyelerinin CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyanlarda taşımayanlara oranla anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir (170). Yazıcı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da tip 2 diyabetes mellitus hastalarında 1059 G/C polimorfizmi ile CRP serum seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (171). Bizim alışmamızda CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan olgularda, serum CRP seviyeleri  $1.2 \pm 0.9$  mg/dl, polimorfizm taşımayan hastalarda ise  $2,2 \pm 4$  mg/dl saptanmıştır. Aslında iki kata yakın fark olmasına rağmen, muhtemelen vaka sayımızın az olması sebebiyle istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. CRP seviyesi ile hastalık aktivite indeksi ise hem polimorfizm taşıyanlarda hem de taşımayanlarda anlamlı olarak korele bulunmuştur. Sonuç olarak; CRP +1059 G/C gen polimorfizmi serum CRP seviyelerinin bir miktar baskılamaktadır, ancak hastalık aktivite skoru bu hastalarda güvenle kullanılabilir.

## 5.2 ÜLSERATİF KOLİT KLİNİK SEYRİ VE CRP İLİşKİSİ

Çalışmamızda olguların ortalama yaşı ÜK grubunda  $45.2 \pm 13.6$  yıl saptanırken, hastalarında ortalama tanı yaşı  $38.6 \pm 3.92$  bulunmuştur. Literatürde iki farklı çalışmada; ÜK ortalama tanı yaşı 37.2 ve 44.9 yıl olarak rapor edilmiştir (159,160). Türkiye'de ise; Özın ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ÜK için ortalama tanı yaşı 46.2 bulunurken, CH için 40 saptanmıştır (161).

ÜK hastalarında; CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olan hastaların ortalama yaşı  $35.3 \pm 15.6$ , polimorfizm saptanmayan hastaların ortalama yaşı ise  $45.6 \pm 13.4$  olarak saptanmıştır.



Benzer şekilde tanı yaşı; CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olan hastalarda  $33.0 \pm 13.5$  iken, polimorfizm olmayanlarda  $38.9 \pm 14.5$  saptanmıştır. ; CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı tanı yaşını yaklaşık 5 yıl erkene çekmektedir. Bu veri literatürde ilk kez saptanmış olup bunun nedeni bilinmemektedir. Ancak ÜK patogenezinde ileri sürülen mekanizmalar arasında alerjen uyarılar, kötü hijyen, düşük sosyoekonomik düzey CRP +1059 G/C gen polimorfizmi mevcut bireylerde daha erken immun sistem uyarılmasına ve ÜK ataklarının daha erken başlamasına yol açabilir.

ÜK grubuna bakıldığında C allel taşıyan 3 hasta da erkektir. Kontrol grubunda ise benzer şekilde 7 C allel taşıyıcısı erkektir. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi hem CH hem ÜK hem de kontrollerde daha fazla rastlanmaktadır. Bunun nedeni ise bilinmemektedir. ÜK hastalarına aile öyküsü açısından bakıldığında; ÜK grubunda % 22.7 pozitif aile öyküsü saptanmıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile aile öyküsü arasında bir bağlantı saptanmamıştır (Tablo 31). Bu da CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığının kalıtsal olmayabileceğini düşündürmektedir.

ÜK hastalarında sigara kullanımı ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasında bir bağlantı saptanamamıştır (Tablo 32). Bu grupta sadece 2 aktif alkol kullanan hasta mevcuttur ve bunlarda mutasyon saptanmamıştır.

ÜK hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olanlarda beden kitle indeksi anlamlı olarak düşüktür. Polimorfizm taşıyan hastaların BKİ ortalaması  $19.8 \pm 6.7$  iken, polimorfizm taşımayanların BKİ ortalaması  $25.0 \pm 3.6$  saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ancak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan bu 3 ÜK hastasından 2' sinde ağır, 1' inde hafif şiddette hastalık saptanmıştır. Bu olgularda CRP +1059 G/C gen polimorfizminden çok hastalığın aktif olması BKİ' yi düşürmektedir. Bu noktada ilginç olarak CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyanlarda hastalık aktif olmasına rağmen serum CRP seviyeleri beklendiği kadar yüksek değildir. Ancak vaka sayısı az olduğu için CRP +1059 G/C gen polimorfizminin, serum CRP seviyelerine etkisi anlamlı bulunmamıştır. Yine de klinik gözlemlerimizde aktif ÜK ile başvurduğu halde serum CRP seviyesi normal veya düşük olan hastalarda CRP mutasyonlarının varlığının araştırılması önerilebilir. Hastalar CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığına göre iki ayrı grupta incelendiğinde; polimorfizm taşımayanlarda serum CRP seviyeleri ile hastalık skorları pozitif korele bulunmuştur. Buna karşın CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olguda hastalık aktivite skoru ile CRP seviyelerindeki korelasyon ortadan kalkmaktadır. Buda CRP +1059

G/C gen polimorfizminin varlığında ÜK hastalarında serum CRP seviyelerinin tek başına aktivite kriteri olarak kullanılmayacağını göstermektedir. Ayrıca hastalarımızın başvuru anındaki hastalık aktiviteleri değerlendirildiğinde %40.1' inin aktif; %59.9' unun remisyonda olduğu belirlenmiştir.

Ülseratif kolitte hastalığın lokalizasyonu inflamasyonun etkilediği mesafeye göre belirlenmektedir. Tutulum bölgesi baz alınarak; rektuma sınırlı hastalık, ülseratif proktit; rektum ve sigmoid kolon tutulumu, ülseratif proktosigmoidit; rektumdan splenik fleksura proksimaline kadar tutulum, sol tutulumlu- distal ülseratif kolit; tüm kolon mukozası tutulumu, pankolit olarak adlandırılır (102). Literatür incelendiğinde Vahedi ve ark. tarafından yapılan çalışmada proktit-proktosigmoidit oranı %51, sol kolon oranı %32, pankolit oranı ise %17 bulunmuştur (164). Ertürk tarafından yapılan çalışmada da olguların %9' unda proktit, %56' sında sol kolon, %36' sında da pankolit saptanmıştır. Özın ve ark. tarafından yapılan çalışmada da hastaların %31.7' sinde proktit, %29.6' sında sol kolon tutulumu, %38.7' sinde de pankolit saptanmıştır (161). Bizim çalışmamızda %30.3 oranında proktit-proktosigmoidit, %27 oranında distal kolit, %42.5 oranında da pankolit saptanmıştır. Vakalarımızda pankolit oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmış olup, bu hastaların çoğunun yeni tanı almış ve kliniğimize ilk atakla başvurup yatarak tedavi görmüş hastalardan oluşmakta olmasına bağlanmıştır. CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun lokalizasyonlarına bakıldığında, 2' sinde pankolit söz konusudur. Ancak hastalık dağılımı diğer grupla farklılık göstermemektedir.

ÜK hastaları tanı anından çalışmaya katıldıkları döneme kadar geçirdikleri atak sayısı açısından değerlendirilmiş ve polimorfizm taşıyan ve taşımayan vakaların ortalama atak sayıları benzer bulunmuştur. ÜK hastalarında stenoz varlığı, psödopolip veya abse gelişimi ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasında bağlantı saptanmamıştır.

Vahedi ve ark. tarafından yapılan çalışmada ÜK hastalarında intestinal rezeksiyon operasyon oranı %3.07 saptanmış olup, masif gastrointestinal kanama öyküsü %7.1 saptanmıştır (164). Ayrıca bir hastada da kolorektal kanser belirlenmiştir. Çalışmamızda hiçbir hasta da kolorektal kanser saptanmazken, 2 (%3) hastada stenoz nedeniyle intestinal rezeksiyon operasyonu öyküsü saptanmıştır. ÜK hastalarında, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı, cerrahi tedavi gereksiniminde etkili görünmemektedir.

Ekstra intestinal tutulum olarak en sık olarak artrit görülmektedir. Sıklıkla da remisyon dönemlerinde kaybolan artralji şeklindedir. Daha az olarak da ankilozan spondilit veya sakroileit görülebilmektedir. Literatürde geçici artrit için %3 ile %32 arasında değişen değerler mevcutken; sakroileit ve ankilozan spondilit oranları %1-2 arasında saptanmıştır. Vahedi ve ark. yaptığı çalışmada %32 oranında artrit, %2 oranında sakroileit saptanırken, Özın ve ark. çalışmasında bu oran %3 ve %1.2 olarak belirtilmiştir (161,164). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada sakroileit saptanmazken, %3 hastada artrit saptanmıştır ve bu oran Türkiye verileriyle uyumludur. Diğer ekstraintestinal tutulumlar açısından değerlendirildiğinde Özın ve ark. çalışmasında, %1.2 göz problemleri ve %0.2 hastada da eritema nodozum saptanmıştır (161). Vahedi ve ark. çalışmasında da, %1 oranında pyoderma gangrenosum saptanırken hiç eritema nodozum saptanmamıştır (164). Bizim çalışmamızda, 1 (%1.5) hastada eritema nodozum, 2 (%3) hastada göz problemleri, 1 hastada da Guillain Barre Sendromu belirlenmiştir. ÜK hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun 2' sinde ekstraintestinal tutulum varlığı dikkat çekmiştir. Bu etkileşim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.. (p<0,01). Bu da CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığında hastalığın daha aktif ve sistemik seyredebildiğini düşündürmektedir.

Özın ve ark. tarafından yapılan çalışmada ÜK hastalarının sadece %4' ünde immusupresif ilaç kullanımı ihtiyacı olduğu saptanmışken, bizim çalışmamızda bu oran %21.4 saptanmıştır (161). İmmunsupresif kullanan hasta sayısının literatürle karşılaştırıldığında yüksek olması, merkezimizin hastalık kontrolü güç olan kişilerin gönderildiği bir yer olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun ortalama CRP seviyesi  $2.4 \pm 0.29$  iken; polimorfizm taşımayan olguların ise ortalama CRP seviyesi  $3.4 \pm 6.5$  saptanmıştır. Bu verilerle CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığının kısmen CRP yanıtını etkileyebileceği düşünülmüştür. CRP +1059 G/C gen polimorfizminin literatürdeki çalışmalarda serum CRP seviyelerini etkilediğine dair veriler mevcuttur. Ancak bu veriler farklı populasyonlarda çelişkili sonuçlar içermektedir(7,170,171).

Sonuç olarak; CRP +1059 G/C gen polimorfizmi İBH hastalarında kalıtsal bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Ancak özellikle Crohn hastalarında bir miktar çevresel faktörlere additif etki ile CH riskini artırabilir. CRP mutasyonları her iki hastalıkta hastalık davranışını veya serum CRP seviyelerini etkileyebilmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit tanımlı hastalarda uygun aktivite indeksleri kullanılarak hastalık aktivitelerinin belirlenmesi, her iki grup hastada CRP +1059 G/C gen polimorfizminin araştırılması ve gen polimorfizmi varlığı ile hastalık tutulum bölgesi, aktivitesi ve serum CRP seviyesi arasında ilişki açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Bu doğrultuda; 2011– 2012 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, klinik ve görüntüleme, radyolojik veya patolojik olarak Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı tanıları konulmuş 130 olgudan dışlama kriterlerine uyan ve onam veren toplam 101 İBH olgusu çalışma grubu olarak belirlenirken; yine aynı zaman diliminde Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvurmuş olan ve bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 115 olgu sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda:

- 1- İBH tanımlı olgularımızın yaklaşık 2/3' ü erkek hastalardan oluşmaktadır.
- 2- ÜK ve CH tanımlı olguların ortalama tanı yaşı 33.9 ve 38.6 saptanmıştır.
- 3- Tüm çalışma grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı incelendiğinde hiçbir olguda homozigot mutasyon saptanmazken, toplam 8 olguda heterozigot mutasyon saptanmıştır.
- 4- İBH grubu ile kontrol grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizmi oranları benzer bulunmuştur.
- 5- CRP +1059 G/C gen polimorfizmi sıklığı CH' de ÜK hastalarından anlamlı olarak yüksektir.
- 6- Crohn hastalarında polimorfizm taşıyanlar ile polimorfizm taşımayanlar arasında tanı yaşı açısından belirgin farklılık saptanmamıştır.
- 7- Crohn hastalarında polimorfizm taşıyanlar ile polimorfizm taşımayanlar arasında sigara kullanımı açısından farklılık saptanmamıştır.
- 8- CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığında Crohn tutuluşunun kolona doğru kaydığı saptanmıştır.
- 9- CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olguda fistülizan tip Crohn saptanırken, 2 olguda stenoz oluşturan tip saptanmıştır, mutasyon taşıyıcılarında inflamatuvar tipte hastalığa rastlanmamıştır.

- 10- CH grubunda hastaların son ataklarındaki hastalık aktiviteleri, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyıcılığı ile bağlantılı bulunmamıştır.
- 11- CH grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyanlarla taşımayanlar arasındaki hastalık süresince olan atak sayısı arasında fark anlamlı bulunmamıştır.
- 12- CH grubunda fistül, abse ve ekstraintestinal tutulum varlığı polimorfizm taşıyan ve taşımayan bireylerde benzer bulunmuştur.
- 13- CH grubunda serum CRP seviyeleri CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyanlarda daha düşük olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- 14- CH' de cerrahi geçirme oranları CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan ve taşımayanlarda benzer bulunmuştur.
- 15- ÜK grubunda toplam 3 hastada CRP +1059 G/C gen polimorfizmi saptanmış olup, olguların tamamı erkektir. Polimorfizm taşımayan grupta ise erkek hasta oranı %60.3 olup, aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.
- 16- ÜK grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizminin varlığı tanı yaşını yaklaşık 5 yıl erkene çekmektedir.
- 17- ÜK grubunda CRP +1059 G/C gen polimorfizmi ile aile öyküsü arasında bir bağlantı saptanmamıştır.
- 18- ÜK hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi olanlarda beden kitle indeksi anlamlı olarak düşüktür. Bu durum hastaların daha aktif hastalığa sahip olabileceğini düşündürmüştür.
- 19- ÜK hastalarında sigara kullanımı ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasında bir bağlantı saptanamamıştır.
- 20- ÜK hastalarında hastalık lokalizasyonu değerlendirildiğinde olguların büyük bölümünde distal kolon tutuluşu izlenmiştir. Serimizde pankolit oranları literatürden yüksektir.
- 21- ÜK hastaları tanı anından çalışmaya katıldıkları döneme kadar geçirdikleri atak sayısı açısından değerlendirilmiş ve polimorfizm taşıyan ve taşımayan vakaların ortalama atak sayıları benzer bulunmuştur.
- 22- ÜK hastalarında stenoz varlığı, psödopolip veya abse gelişimi ile CRP +1059 G/C gen polimorfizmi arasında bağlantı saptanmamıştır.
- 23- ÜK hastalarında, CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığı, cerrahi tedavi gereksiniminde etkili görünmemektedir.

- 24- ÜK hastalarında CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun 2' sinde ekstraintestinal tutulum varlığı dikkat çekmiştir. Bu etkileşim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 25- CRP +1059 G/C gen polimorfizmi taşıyan 3 olgunun ortalama CRP seviyesi  $2.4 \pm 0.29$  iken; polimorfizm taşımayan olguların ise ortalama CRP seviyesi  $3.4 \pm 6.5$  saptanmıştır. Bu verilerle CRP +1059 G/C gen polimorfizmi varlığının kısmen CRP yanıtını etkileyebileceği düşünülmüştür.

## 7.KAYNAKLAR

1. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease, *Clin Microbiol Rev* 2002;15(1):79-94. PMID: 118061.
2. Abernathy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: I. Distribution of the reactive protein in patient's sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with Cpolysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 1941; 73: 173–82.
3. Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat Struct Biol* 1996; 3: 346–54.
4. Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 681–9.
5. Vickers MA, Green FR, Terry C, et al. Genotype at a promoter polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with baseline levels of plasma C-reactive protein. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 1029–34.
6. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3: 14–9.
7. Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002; 162: 217–9.
8. Brull DJ, Serrano N, Zito F, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2063–9.
9. Russell AI, Cunninghame Graham DS, Shepherd C, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 137–47.

10. Thalmaier D, Dambacher J, Seiderer J, et al. The +1059G/C polymorphism in the C-reactive protein (CRP) gene is associated with involvement of the terminal ileum and decreased serum CRP levels in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 (7): 1105-15.
11. Sandler RS, Loftus Jr EV. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Sartor RB Sandborn WJ (eds;). *Kirsner's inflammatory Bowel Disease Wj(eds).* Philadelphia, Saunders. 2004; 245-262.
12. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States, *Gastroenterology* 1991;100(1):143-9.
13. Odes HS, Fraser D, Krawiec J. Incidence of idiopathic ulcerative colitis in Jewish population subgroups in the Beer Sheva region of Israel, *Am J Gastroenterol* 1987; 82(9):854-8.
14. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504.
15. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46.
16. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1424.
17. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey, *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(1):51-7.
18. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350.
19. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:609.



20. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46:336.
21. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, et al. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126:665.
22. Auslander JN, Lieberman DA, Sonnenberg A. Lack of seasonal variation in the endoscopic diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2233.
23. Myszor M, Calam J. Seasonality of ulcerative colitis. *Lancet* 1984; 2:522.
24. Don BA, Goldacre MJ. Absence of seasonality in emergency hospital admissions for inflammatory bowel disease. *Lancet* 1984; 2:1156.
25. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990; 31:179.
26. Sellu DP. Seasonal variation in onset of exacerbations of ulcerative proctocolitis. *J R Coll Surg Edinb* 1986; 31:158.
27. Tysk C, Järnerot G. Seasonal variation in exacerbations of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:95.
28. Sonnenberg A, Jacobsen SJ, Wasserman IH. Periodicity of hospital admissions for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:847.
29. Zeng L, Anderson FH. Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:79.
30. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1399.
31. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, et al. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:31.
32. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1123.

33. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093.
34. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316:707.
35. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462.
36. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:1147.
37. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2113.
38. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:364.
39. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:811.
40. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:47.
41. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:47.
42. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154.
43. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1008.
44. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53:1479.

45. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-622.
46. Vessey M, Jewell D, Smith A, et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:1101.
47. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45:218.
48. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:668.
49. Sandler RS. Appendectomy and ulcerative colitis. *Lancet* 1998; 352:1797.
50. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106:1251.
51. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124:40.
52. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:73.
53. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002; 21:51.
54. Helzer JE, Chammas S, Norland CC, et al. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984; 86:324.
55. Schwarz SP, Blanchard EB. Inflammatory bowel disease: A review of the psychological assessment and treatment literature. *Ann Behav Med* 1990; 12:95.
56. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1219.

57. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1213.
58. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001; 120:816.
59. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96:1016.
60. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:214.
61. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84.
62. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124:1767.
63. Danzé PM, Colombel JF, Jacquot S, et al. Association of HLA class II genes with susceptibility to Crohn's disease. *Gut* 1996; 39:69.
64. Mathew CG, Easton DF, Lennard-Jones JE. HLA and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; 348:68.
65. Hesresbach D, Alizadeh M, Bretagne JF, et al. Investigation of the association of major histocompatibility complex genes, including HLA class I, class II and TAP genes, with clinical forms of Crohn's disease. *Eur J Immunogenet* 1996; 23:141.
66. Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, et al. HLA-Cw\*1202-B\*5201-DRB1\*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 141:864.
67. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:521–533
68. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599.

69. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603
70. Hayward PA, Satsangi J, Jewell DP. Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJM* 1996; 89:713.
71. Schinella RA, Greco MA, Cobert BL, et al. Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Ann Intern Med* 1980; 92:20.
72. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr* 2000; 137:187.
73. Mahida YR, Rolfe VE. Host-bacterial interactions in inflammatory bowel disease, *Clin Sci (Lond)* 2004;107(4):331-41.
74. Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:41-62.
75. Burnham WR, Lennard-Jones JE, Stanford JL, Bird RG. Mycobacteria as a possible cause of inflammatory bowel disease, *Lancet* 1978;2(8092 Pt 1):693-6.
76. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease, *Gastroenterology* 2004;127(2):412-21.
77. Graham DY, Yoshimura HH, Estes MK. DNA hybridization studies of the association of *Pseudomonas maltophilia* with inflammatory bowel diseases, *J Lab Clin Med* 1983;101(6):940-54.
78. Liu Y, van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF. Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's disease, *Gastroenterology* 1995;108(5):1396-404.
79. Kangro HO, Chong SK, Hardiman A, Heath RB, Walker-Smith JA. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 1990;98(3):549-53.

80. Puspok A, Dejaco C, Oberhuber G, Waldhor T, Hirschl AM, Vogelsang H, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on the phenotype of Crohn's disease, *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3239-44.
81. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease, *BMJ* 1988;297(6656):1105-6. PMID: 1834894.
82. Chiodini RJ. Crohn's disease and the mycobacterioses: a review and comparison of two disease entities, *Clin Microbiol Rev* 1989;2(1):90-117. PMID: 358101.
83. Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA, Harmsen D, Heesemann J, Karch H, et al. Prevalence of enteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease, *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1552-8.
84. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpofu C, Nayar M, Singh R, et al. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer, *Gastroenterology* 2004;127(1):80-93.
85. Sonnenberg MS. Pathogenic strategies of enteric bacteria. *Nature*. 2000;406:768–774.
86. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I $\kappa$ B- $\alpha$  ubiquitination. *Science*. 2000;289:1560–1563.
87. Colletti T. IBD—recognition, diagnosis, and therapeutics. *JAAPA*. 2004; 7:16–24.
88. Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I, Philpott-Howard J, Bjarnason I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria, *Gut* 1996;38(3):365-75. PMID: 1383064.
89. Neurath MF, Weigmann B, Finotto S, et al. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. *J Exp Med*. 2002;195:1129–1143.
90. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004;113:1490–1497.

91. Fuss IJ. Cytokine network in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003;2:101–112.
92. Saxon A, Shanahan F, Landers C, et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:202.
93. Roozendaal C, Pogány K, Hummel EJ, et al. Titres of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity. *QJM* 1999; 92:651.
94. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
95. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77:898.
96. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875.
97. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:465.
98. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, El Yafi FAN, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49:777-782
99. Orchard TR, Wordsworth B, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42:387-391.
100. Peppercorn M. Clinical manifestations and diagnosis of Crohn's disease. *UptoDate* 9 (1), 2012. UptoDate, Inc.
101. Harvey RG, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease. *Lancet* 1980;1:51

102. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1371.
103. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625.
104. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7:137.
105. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:602.
106. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:11-17.
107. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002;50:37-42.
108. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, et al. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:261.
109. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:409.
110. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:661.
111. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1383-1389.



112. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986;27:92-95.
113. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115:1079.
114. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130:1039.
115. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol* 2009; 20:574.
116. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139:1147.
117. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:861.
118. Travis S, Lewell D. Ulcerative Colitis: clinical presentation and diagnosis. In: *Inflammatory Bowel Disease*. Edited by Satsangi J and Sutherland L. Elsevier Limited 2003;169-183.
119. Miner P, Daly R, Nester T and the Rowasa1 Study Group. The effect of varying dose intervals of mesalamine enemas for the prevention of relapse in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: A736.
120. Habal FM, Kirkpatrick A, Greenberg GR. Long term safety of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease: a seven year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: A1691.
121. Hawthorne AB, Hawkey CJ. Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. A review of their mechanisms of efficacy and place in therapy. *Drugs* 1989; 38: 267–288.

122. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:47-54.
123. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1699.
124. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987; 423:169.
125. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, et al. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD000297.
126. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39:374.
127. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541.
128. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876.
129. Satsiangi J, Sutherland LR, Eds. *Inflammatory bowel disease*. Churchill and Livingstone, 2003.
130. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:940.
131. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:635.
132. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53:1617.

133. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54:242.
134. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:802.
135. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1071.
136. Sato K, Chiba T, Ohkusa T. Serial changes of cytokines in active ulcerative colitis: effects of antibiotic combination therapy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56:1016.
137. Schwörer H, Bohn M, Waezsada SY, et al. Successful treatment of megacolon associated with colitis with a nitric oxide synthase inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2273.
138. Yıldız C, Oruç N, Kuralay F, ve ark. Sıçanlarda geliştirilen akut ve kronik kolitte pentoksifilin'in etkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008; 7 (3): 129-136
139. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res.* 2001; 393: 287–93.
140. Anderson JK, Stroud RM and Volanakis JE: Studies on the binding specificity of human C-reactive protein for phosphorylcholine. *Fed. Proc.* 1978; 37: 1495.
141. Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, Mold C and DuClos TW: The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is Fcγ receptor II. *J. Exp. Med.* 1999;190: 585–590.
142. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 166: 3998- 4004.
143. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJ, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo. Assessment by measuring circulating complement- C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996; 157: 473-9.

144. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustain an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-63.
145. Calabro P, Willerson JT, Yeh ETH: Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930–1932.
146. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK: C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6–11.
147. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-97.
148. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
149. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094-99.
150. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426–30.
151. Young B, Glesson M, Cripps AW: C-reactive protein a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118–24.
152. Sadee W, Pharmacogenomics. *BMJ*. 1999; 319:1286
153. Stevens A, Lowe J: *Histology*. Gomer Medical Publishing, New York 1992: 15–116.

154. MacGregor AJ, Gallimore JR, Spector TD, Pepys MB. Genetic effects on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid a protein: a comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clin Chem* 2004; 50: 130–4.
155. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, McCrory MA, et al: Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med* 2005; 19: 19.
156. Suk HJ, Ridker PM, Cook NR, Zee RYL: Relation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels. *Atherosclerosis* 2005; 178: 139–145.
157. Berger P, McConnell JP, Nunn M, Kornman KS, Sorrell J, Stephenson K & Duff GW: C-reactive protein levels are influenced by common IL–1 gene variations. *Cytokine* 2002; 17: 171.
158. Eklund C, Jahan F, Pessi T, Lehtimäki T & Hurme M: IL1B gene polymorphism is associated with baseline C-reactive protein levels in healthy individuals. *European Cytokine Network* 2003; 14: 168.
159. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Olfati G, Kazzazi AS, Tabrizian T, et al. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med* 2009;12(5):454-60.
160. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol* 2005;11(17):2630-3.
161. Özin Y, Kilic MZ, Nadir I, Çakal B, Dişibeyaz S, Arhan M, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointest Liver Dis* 2009. 18(2):157-62.
162. Özdil S. Crohn Hastalığı -105 Vakanın Analizi. *Endoskopi* 2001;12(4):132-138
163. Ertürk M. Epidemiological Features of Our Patients With Ulcerative Colitis. *J Clin Anal Med* 2013;4(1): 13-5

164. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Olfati G, Kazzazi AS, Tabrizian T, et al. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med* 2009;12(5):454-60.
165. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol* 2005;11(17):2630-3.
166. Abdul-Baki H, ElHajj I, El-Zahabi LM, Azar C, Aoun E, Zantout H, et al. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease in Lebanon. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ;13(4):475-80.
167. Ülker A, Parlak E, Dağlı Ü, Tezel A, Alkım C, Şahin B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999;10(1) 55-59.
168. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31(2):141-8.
169. Kömürcü-Bayrak E, Erginel-Unaltuna N, Onat A, Ozsait B, Eklund C. Association of C-reactive protein (CRP) gene allelic variants with serum CRP levels and hypertension in Turkish adults. *Atherosclerosis* 2009; 236: 474–479.
170. Balistreri CR, Vasto S, Listi F ve at all: Association between +1059G/C CRP Polymorphism and Acute Myocardial Infarction in a Cohort of Patients from Sicily The New York Academy of Sciences 2006; 1067: 276–281.
171. Yazıcı D, Yavuz DG, Yüksel M, Özben B et al. :C-Reactive Protein 1059G/C Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic patients. *Turkish Journal of Endocrinology ve Metabolism* 2010; 14: 85-8.