

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİTOKROM P450 2C19 (CYP2C19) GENETİK
POLİMORFİZMLERİNİN ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN
HASTALIĞINDAKİ ETKİLERİ**

Dr. Sıla SOYLU KOÇOĞLU

**Tıbbi Farmakoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2023**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİTOKROM P450 2C19 (CYP2C19) GENETİK
POLİMORFİZMLERİNİN ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN
HASTALIĞINDAKİ ETKİLERİ

Dr. Sıla SOYLU KOÇOĞLU

Tıbbi Farmakoloji Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU

ANKARA
2023

ONAY SAYFASI**SİTOKROM P450 2C19 (CYP2C19) GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN ÜLSERATİF
KOLİT VE CROHN HASTALIĞINDAKİ ETKİLERİ****Sıla SOYLU KOÇOĞLU****Danışman****Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU**

Bu tez çalışması 04.08.2023 tarihinde jürimiz tarafından “ Tıbbi Farmakoloji
Doktora Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Alper B. İSKİT* (imza)
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye: *Prof. Dr. Canan ULUOĞLU* (imza)
(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye: *Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS* (imza)
(Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye: *Doç. Dr. A. Mert ERTUNÇ* (imza)
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye: *Doç. Dr. Güray SOYDAN* (imza)
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

04 Eylül 2023

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN***Enstitü Müdürü**

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK, Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

04.09.2020

¹"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokollü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU'nun danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma aşamasında ve doktora eğitimim süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU'na,

Doktora eğitimimde bilgi ve tecrübesinden faydalandığım başta Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Alper B. İSKİT olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bu süreçte bilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. İlder DEĞER ve Uzm. Dr. Mert Can ONGUN'a,

Doktora eğitimi süresince birlikte çalıştığım Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ve çalışanlarına,

Hastaların çalışmaya dahil edilmesinde büyük katkı sağlayan başta Prof. Dr. Tarkan KARAKAN olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı üyelerine,

Hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş canım aileme,

Hayatımın her anında desteğini hissettiğim sevgili eşim Uzm. Dr. Mücahit KOÇOĞLU ve çocuklarım Ali ve Ela'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sıla Soylu Koçoğlu

ÖZET

KOÇOĞLU, S. S., Sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) Genetik Polimorfizmlerinin Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığındaki Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2023.

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile karakterize hastalıklardır. Bu hastalıkların içinde yer alan ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) iki ayrı patolojik durumdur ve birbirinden farklı özelliklere sahiptir. Genetik faktörler bu bozuklukların patogeneğinde önemli yer tutar. Hastalıkla ilişkili olabilecek genetik polimorfizmlerin saptanması, patofizyolojinin aydınlatılmasına yardımcı olabileceği gibi tanı ve tedavide, ayrıca tedavinin bireyselleştirilmesinde yol gösterici olabilir. CYP2C19 bir epoksijenaz enzimi olup araşidonik asitten vazodilatör ve anti-inflamatuvar özellikleri olan epoksieikozatrienoik asitlerin (EET) sentezinden kısmen sorumludur. İlaç metabolize eden enzim aktivitesinin inflamasyondan etkilendiği, akut ya da kronik inflamasyonun CYP enzim aktivite ve düzeyini inhibe edebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. CYP2C19 genetik varyantlarının Behçet hastalığı, diyabetik retinopati, koroner arter hastalığı, preeklampsi gibi inflamatuvar hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, ÜK ve Crohn hastalarında *CYP2C19**2 ve *17 genetik polimorfizmlerinin etkilerinin incelenmesidir. Kontrol grubuna 110 sağlıklı gönüllü, çalışma grubuna 131 İBH'lı hasta dahil edildi. Genetik analizler için polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon analizi yöntemi kullanıldı. Kontrol, ÜK ile CH grupları arasında *CYP2C19**2 ve *17 genetik polimorfizmlerinin genotip ve alel sıklıkları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. CH grubunda, genotipler ile tutulum lokalizasyonu (ileal, kolon ve ileokolon tutulum) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yabanıl (*1/*1) genotipi olan hastalarda, ileum tutulumu %20 ve kolon/ileokolon tutulumu % 80 dolayında iken, *2 veya *17 aleli taşıyan hastalarda lokalizasyon dağılımı sırasıyla %60 ve %40 dolayında idi ($p<0,05$). Hastaların tümü incelendiğinde, yabanıl genotipte (*1/*1) olanların yaklaşık %25'inde; yabanıl tip dışında kalan diğer genotiplerde olanların yaklaşık %10'unda cerrahi rezeksiyon öyküsü mevcut idi ve dağılımdaki fark anlamlı idi ($p=0,02$). Crohn hastalık davranışı, tanı yaşı, medikal tedavi tipi, ekstraintestinal bulgular, perianal hastalık gibi klinik özelliklerle genotipler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışma sonuçları, *CYP2C19**2 ve *17 polimorfizmlerinin inflamatuvar barsak hastalarının tanı, tedavi ve izleminde yararlı biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Farmakogenetik, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, İnflamatuvar barsak hastalıkları, CYP2C19, Genetik polimorfizm

ABSTRACT

KOÇOĞLU, S. S., Effects of Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) Genetic Polymorphisms in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease, Hacettepe University Graduate School, Department of Medical Pharmacology, Thesis for PhD, Ankara, 2023. Inflammatory bowel diseases (IBD) are diseases characterized by chronic inflammation of the intestinal mucosa. Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CH) are clinical entities presenting different characteristics. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of inflammatory conditions. Detection of genetic polymorphisms associated with these disorders may help understand the pathophysiology, as well as may guide the diagnosis and individualized treatment. CYP2C19 is an enzyme that is partially responsible for the synthesis of epoxyeicosatrienoic acids (EETs) with vasodilatory and anti-inflammatory properties. Various studies have shown that acute or chronic inflammation can modulate activities of CYP enzymes. CYP2C19 genetic variants have been reported among risk factors for inflammatory diseases, such as Behçet's disease, diabetik retinopathy, coronary artery disease and preeclampsia. The aim of this study is to examine the effects of genetic polymorphisms of CYP 2C19 (*CYP2C19*2* and **17*) in patients with UC and CH. Healthy volunteers (n=110) as the control group and patients with IBD (n=131) were included. PCR and restriction fragment length polymorphism analysis were used for genetic analysis. There were no significant differences among the control, UC and CD groups in terms of distribution of *CYP2C19*2* or **17* alleles or genotypes. In CH group, while ileum involvement was about 20% and colon/ileocolon involvement was around 80% in patients with the wild-type genotype, the respective ratios in non-wild-type patients were about 60% and 40% (p<0,05). There was a statistically significant distribution difference for a higher frequency (25% vs. 10 %) of surgical resection in patients with the wild-type (**1/*1*) genotype, as compared to the patients with other genotypes (p=0,02). There were no significant differences among genotype groups for other clinical features, such as the age at the diagnosis, the type of medical treatment applied, or presence of extra-intestinal findings. Our results may suggest that *CYP2C19*2* and **17* polymorphisms may be useful biomarkers in the diagnosis, treatment and follow-up of patients with IBD.

Key words: Pharmacogenetics, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Diseases, CYP2C19, genetic polymorphism

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyopatogenez	3
2.1.3. Ülseratif Kolit	5
2.1.4. Crohn Hastalığı	6
2.1.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları	8
2.1.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarına İlişkin Komplikasyonlar	9
2.1.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular	9
2.1.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedavi	9
2.2. Sitokrom P450 enzimleri (CYP'ler)	12
2.3. CYP2C19 Genetik Polimorfizmi	13
2.4. CYP'ler ve İnflamasyon	14
2.5. Çalışmanın Hipotezi	16
2.6. Çalışmanın Amacı	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi	17
3.2. Etik Kurul İzni	17
3.3. Çalışmanın Uygulanması	17
3.4. Tanımlar ve Kullanılan Araçlar	18

3.5. Hastalık Aktivitesi	19
3.6. Genetik Polimorfizm Analizi	20
3.6.1. Genotipleme DeneYlerinde Kullanılan Araç ve Gereçler	20
3.6.2. DNA İzolasyonu	20
3.6.3. Genotipleme DeneYleri	20
3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi	22
4. BULGULAR	23
4.1. Demografik Özellikler ve Hastalığa Ait Klinik Özellikler	23
4.2. Hardy-Weinberg Eşitliğine Uygun Dağılım Gösterilmesi	25
4.3. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ile İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	26
4.3.1. CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Sıklıkları	26
4.5. Serumda Ölçülen Parametreler ile Genotipler Arasındaki İlişki	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	45
7. KAYNAKÇA	46
8. EKLER	60
Ek 1: Olgu İzlem Formu	
Ek 2: Etik Kurul İzlemleri	
Ek 3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	66

KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	5-Aminosalisilik Asit
AA	Araşidonik asit
ASCA	Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
AZA	Azatiopürin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBC	Tam Kan Sayımı
CDAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksidir
CH	Crohn Hastalığı
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-Reaktif Protein
CYP	Sitokrom P450 enzimi
DHET	Dihidroksieikosatetraenoik asit
DM	Diyabetes Mellitus
D Vit	25-OH-Kolekalsiferol
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EET	Epoksieikosatrienoik asit
GIS	Gastrointestinal Sistem
Hb	Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HETE	Hidroksieikosatetraenoik asit
HLA	Human Lökosit Antijeni
HT	Hipertansiyon
IFN-γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
JAK	Janus Kinaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LOX	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotreksat

NF- κB	Nükleer Faktör- κ B
NK	Natural Killer
NOD	Nucleotide-binding Oligomerization Domain
p-ANCA	Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PG	Prostaglandin
PPARγ	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör γ
SNP	Tek nükleotid polimorfizm
sEH	Solubl epoksit hidrolaz
sEHi	Solubl epoksit hidrolaz inhibitörü
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
TGFβ	Transforming Growth Factor β
USG	Ultrasonografi
ÜK	Ülseratif Kolit
VKI	Vücut Kitle indeksi

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1. Türk toplumunda <i>CYP2C19</i> *2 ve *17 genetik polimorfizmlerinin özellikleri	14
2. Montreal sınıflamasına göre ÜK'li hastaların sınıflandırılması	18
3. Montreal sınıflamasına göre CH olanların sınıflandırılması	18
4. MAYO skorlaması.	19
5. CDAI ölçeği.	19
6. PCR için kullanılan primerler, RFLP için kullanılan kesim enzimleri ve kesim paternleri	21
7. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Demografik Özellikleri	23
8. ÜK ve CH olan hastalara ait klinik özellikler	24
9. Kontrol grubundaki genotiplerin dağılımı	25
10. Hasta grubundaki genotiplerin dağılımı	26
11. Kontrol ve İBH olanlarda <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Sıklıkları	27
12. Kontrol, ÜK ve CH olanlarda <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Sıklıkları	28
13. <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmleri ve ÜK lokalizasyonu arasındaki ilişki	29
14. <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmleri ve CH lokalizasyonu arasındaki ilişki	30
15. Yabanıl/yabanıl olmayan genotiplerle CH lokalizasyonu arasındaki ilişki	30
16. <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmleri ve Crohn Hastalık davranışı arasındaki ilişki	31
17. <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmleri ve abdominal cerrahi öyküsü arasındaki ilişki	32
18. Yabanıl/yabanıl olmayan genotiplerle İBH'lı hastalarda abdominal cerrahi öyküsü arasındaki ilişki	32
19. Yabanıl/yabanıl olmayan genotiplerle CH olanlarda abdominal cerrahi öyküsü arasındaki ilişki	33
20. <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmleri ve tanı yaşı arasındaki ilişki	33
21. <i>CYP2C19</i> Genetik Polimorfizmleri ile medikal tedavide biyolojik ilaç kullanma arasındaki ilişki	34

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. İnflamatuvar barsak hastalıklarında etyopatogenez (21) numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.	5
2. Crohn hastalığı Montreal sınıflaması (30) no.'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır	8
3. İBH'li hastalarda tedavi hedefleri (43) numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. <i>QqL: quality of life</i>	10
4. Araşidonik asitten CYP epoksijenaz ve CYP ω-hidroksilaz enzimleri aracılığıya EET'lerin ve 20-HETE oluşumu (52).	13
5. <i>CYP2C19*2</i> genetik polimorfizmi için kesim paterni örneği.	21
6. <i>CYP2C19*17</i> genetik polimorfizmi için kesim paterni örneği.	22
7. CH ve ÜK tutulum lokalizasyonuna göre sınıflandırılması.	25
8. Remisyon dönemindeki İBH'lı hastalarda CRP ile genotipler arasındaki ilişki (p=0,469)	35
9. Atak dönemindeki İBH'lı hastalarda CRP ile genotipler arasındaki ilişki (p=0,950)	35
10. Remisyon dönemindeki İBH'lı hastalarda ESH (mm/saat) ile genotipler arasındaki ilişki (p=0,640)	36
11. Atak dönemindeki İBH'lı hastalarda ESH (mm/saat) ile genotipler arasındaki ilişki (p=0,743)	36
12. Remisyon dönemindeki İBH'lı hastaların D vitamini düzeyleri ile genotipler arasındaki ilişki (p=0,663)	37
13. Atak dönemindeki İBH'lı hastaların D vitamini düzeyleri ile genotipler (p=0,362)	37

1. GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile karakterize hastalıklardır. Bu hastalıkların içinde yer alan ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) iki ayrı patolojik durum olarak aynı çatı altında incelenmekle birlikte birbirinden farklı özelliklere sahiptir. İBH'nın nedeni halen tam olarak bilinmese de, son yıllardaki çalışmalarda hastalığın patogenezinde genetik duyarlılık, barsak mikrobiyotası, çevresel faktörler ve immünolojik anormallikler gibi etmenler suçlanmaktadır. İBH'de meydana gelen bağışıklık sistemi disregülasyonundan, epitelyal hasar sonucu, intestinal flora ve lamina propria'ya göç eden çok sayıda hücre (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller) sebebiyle inflamasyonun kontrolsüzleşip genişlemesi sorumludur. TNF, İL-1 β , IFN- γ , IL23/Th17 yolağının sitokinleri gibi proinflamatuvar sitokinler yüksek miktarda ortama salıverilir. İBH'de pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması sebebiyle normalde olan "oral/mukozal tolerans" bozulmuştur ve barsak içeriğine tepki gelişmektedir. Hastalıkla ilişkili olabilecek genetik polimorfizmlerin saptanması, patofizyolojinin aydınlatılmasına yardımcı olabileceği gibi tanı ve tedavide, ayrıca tedavinin bireyselleştirilmesinde yol gösterici olabilir.

Sitokrom P450 monooksijenaz (CYP) enzimleri karaciğerde eksprese edilir ve ksénobiyotiklerin oksidatif biyotransformasyonunun yanı sıra steroid hormonlar, vitamin D, kolesterol ve yağ asitleri gibi endojen moleküllerin metabolizmasında da görev almaktadır. Araşidonik asit (AA) membran fosfolipidlerinin ana bileşeni olup, plazma membranından fosfolipaz A2 tarafından serbest hale getirilir. CYP yolağı ile araşidonik asitten epoksieikosatrienoik asit (EET) ve hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) sentezi meydana gelir. Bu mediyatörlerin çoğu kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğundan terapötik hedef olarak araştırılmaktadır.

İlaç metabolize eden enzim aktivitesinin inflamasyondan etkilendiğı, akut ya da kronik inflamasyonun CYP enzim aktivite ve düzeyini inhibe edebileceğı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. CYP inhibisyonunun mekanizmalarından biri İL-6, İL-1 β , İL-2, IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerdir. CYP2C19 bir epoksijenaz enzimi

olup araşidonik asitten vazodilatör ve anti-inflamatuvar özellikleri olan EET'lerin sentezinden kısmen sorumludur. CYP'ler bireyler ve/veya ırklar arasında genetik varyasyonlar göstermektedir. Bu varyasyonlar ya da polimorfizmler enzim fonksiyonunu değiştirebilmekte ve bunun sonucunda da çeşitli patolojiler ve hastalıklar meydana gelebilmektedir. *CYP2C19*2* genetik polimorfizmi enzim aktivitesinin azalmasına neden olur. *CYP2C19*17* genetik polimorfizmi gen ekspresyonunda artışa sebep olarak enzim aktivitesini artırır. CYP2C19 varyantlarının diyabetik retinopati, koroner arter hastalığı, preeklampsi v.b. gibi inflamatuvar hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda CYP genetik polimorfizmlerinin ÜK ve CH yatkınlığıyla ilişkili olabildiği gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) tanısı alan hastalarda *CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmlerinin etkilerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile karakterize hastalıklar veya bozukluklar olarak tanımlanır (1). Bu hastalıkların içinde yer alan ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) iki ayrı patolojik durum olarak incelenir. Bu iki hastalığın birbirinden farklı patofizyolojik özellikler sergiledikleri bilinmektedir. Her iki hastalık çevresel değişiklikler, genetik varyasyonlar, barsak mikrobiyotasındaki niceliksel ve niteliksel anormallikler, regülasyonu bozulmuş immün yanıt gibi çok sayıda patojenik faktörle ilişkilidir (2). Histopatolojik olarak CH ya da ÜK olarak ayırt edilemeyen olgular için kullanılan “İndetermine (belirsiz) kolit” patolojik bir terimdir (3, 4).

İki hastalık arasında klinik seyir, hastalığa olan genetik yatkınlık, tedavi yanıtı, prognoz oldukça farklılık gösterebilir. ÜK’de mukoza ve submukoza ile sınırlı olan inflamasyon CH’de transmuraldir yani tüm barsak duvarı tutulmuştur. ÜK’de tutulum kolonla sınırlıdır. CH genelde terminal ileum, çekum, perianal bölge ve kolonu tutmakla birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü de tutabilir (5, 6).

20. yüzyılda İBH, Kuzey Amerika ve Avrupa’daki batılılaşmış ülkelerin hastalığı iken, 21. Yüzyılda Asya, Güney Amerika, Afrika kıtalarındaki ülkelerin endüstrileşmesiyle birlikte bu bölgelerde de görülme sıklığı artmıştır (7). Ülkemizde 2017’de yapılan bir çalışmada, ÜK insidansı 2,6/100.000 ve CH insidansı 1,4/100.000 olarak saptanmıştır (8).

2.1.2. Etiyopatogenez

İBH’nin nedeni halen tam olarak bilinmese de, son yıllardaki çalışmalarda hastalığın patogenezinde genetik duyarlılık, barsak mikrobiyotası, çevresel faktörler ve immünolojik anormallikler gibi etmenler suçlanmaktadır (9).

İBH ile ilişkili etmenler incelendiğinde bu hastalıklardaki inflamatuvar bozukluğun, barsak homeostazının sürdürülmesinde bazı düzensizlikler (disregülasyon) ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Örneğin, epitelyal bariyer fonksiyonunda, doğal mukozal bağışıklıkta, bağışıklık regülasyonunda, hücre göçünde ve diğer bazı adaptif bağışıklıkta yer alan bazı yollarda bozukluklar bulunur (10). Gen düzeyindeki bazı çalışmalarda, hastaların yaklaşık üçte birinde CH ile ilişkili olan “Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)” mutanlığı saptanmıştır (11). Yine bazı genomik çalışmalara göre, İL-23 reseptöründeki (IL23R) tek nükleotid polimorfizmleri (SNP’ler) ÜK ve CH ile ilişkilidir (12). Avrupalı hastalarda NOD2 ve İL23R varyantları diğer toplumlara göre daha sık görülmesine karşın, Doğu Asyalı hastalarda bulunmamaktadır. Ayrıca, İBH ilişkili riskli lokus taşıyanların küçük bir kısmında hastalık gelişmektedir. Genetik etmenlere ek olarak, çevresel faktörler, barsak mikrobiyotası ve mukozal bağışıklık sistemi patogeneizde önemli rol oynamaktadır (13).

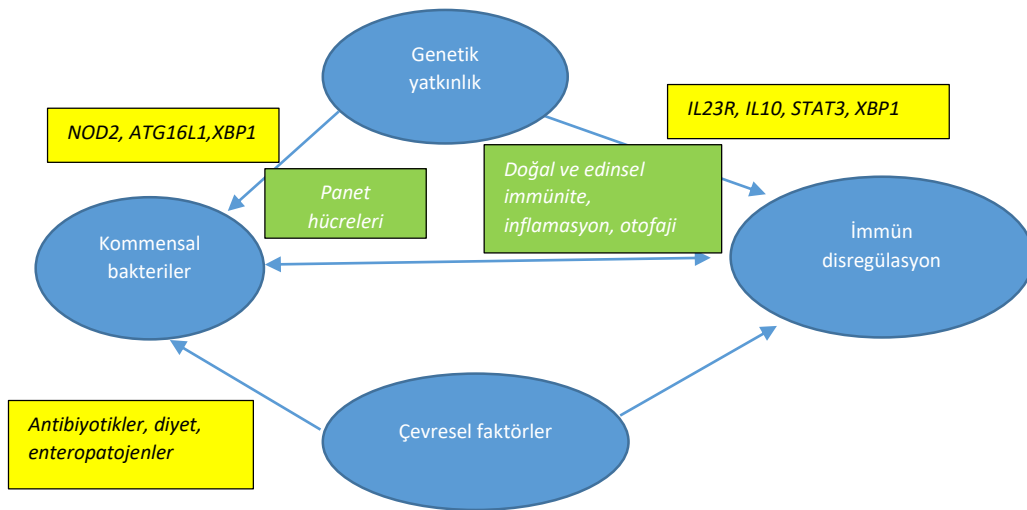
İBH’nın intestinal mikrobiyotaya anormal konakçı immün yanıtı sonucunda geliştiği düşünülmektedir. İntestinal mikrobiyotaya İBH patogenezinde yer alan önemli çevresel etkenlerinden biridir. Mikrobiyotaya, diyet, probiyotikler, prebiyotikler, antibiyotikler ve daha pek çok etmeden etkilenebilir (13-15). Hayvan çalışmalarında, barsak mikrobiyotasının bazı durumlarda proinflamatuvar, bazen de antiinflamatuvar rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak, insanda İBH ile mikrobiyotanın doğrudan ilişkisini göstermek zordur (16). Örneğin, *Clostridium difficile* kolonizasyonunun, ÜK ve CH’li hastalarda relaps ve remisyon dönemlerinde arttığı ve antiinflamatuvar kommensal *Faecalibacterium prausnitzii*’nin CH hastalarında azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (17).

Besinler de İBH gelişimini etkileyen çevresel etmenlerden biridir. Meyve ve sebzedden zengin beslenme, CH riskini azaltırken, endüstriyel hazır yemekler “fastfood” ile zengin beslenme, batı tipi karbonhidratlardan zengin beslenmenin barsak bariyer fonksiyonunu bozarak intestinal inflamasyonu dolayısıyla CH gelişmesini tetikleyebileceği bilinmektedir (18). Sigara, ÜK üzerinde koruyucu, CH üzerinde ise kötüleştirici etkisi bulunan bir diğer çevresel faktördür. Hücresel ve humoral immün yanıtları etkilemesi, Th2 hücreleri inhibe etmesinin yanı sıra

otofajiyi de olumsuz etkilemesi sebebiyle özellikle CH üzerinde kötüleştirici etkisi olduğu düşünülmektedir (19). Stres, apendektomi öyküsü, diyet, ilaçlar diğer çevresel faktörlerdir (13).

İBH’de meydana gelen bağışıklık sistemi disregülasyonundan, epitelial hasar sonucu, intestinal flora ve lamina propriaya göç eden çok sayıda hücre (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller) sebebiyle inflamasyonun kontrolsüzleşip genişlemesi sorumludur. TNF, İL-1 β , İFN- γ , IL23/Th17 yolağının sitokinleri gibi proinflamatuvar sitokinler yüksek miktarda ortama salıverilir (20). İBH’de pro ve anti-inflamtuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması sebebiyle normalde olan “oral/mukozal tolerans” bozulmuştur ve barsak içeriğine tepki gelişmektedir (21).

Şekil 1’de etyopatogenez ile ilgili özet bir şekil gösterilmiştir.



Şekil 1. İnflamatuvar barsak hastalıklarında etyopatogenez (21) numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

2.1.3. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit barsak distalinde başlayıp proksimale de uzanım gösterebilen, atak ve remisyon dönemleriyle seyreden mukozal inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır. Kanlı ishal, karın ağrısı, tenezm, fekal inkontinans ile başvurabilmektedir (22). Hastalık 15 ve 30 yaşlarında pik yapmakla birlikte herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Bazılarında tıbbi tedaviye rağmen hastalık aktivitesi

devam eder. Fulminan hastalık denen hızlı başlangıçlı ve progresif bir kolit kliniği ile prezente olan az bir grup hasta da mevcuttur. ÜK kliniği ile başvuran hastada infektif nedenleri ekarte etmek için öncelikle gaita kültürü ve Clostridium difficile için toksin taraması yapılmalıdır. Hastalık genelde aktif dönemde tanı alır, endoskopik bulgular spesifik olmamakla birlikte yol gösterebilir; vasküler yapıların kaybı, mukozal granülarite ve frajilite, ödem, erozyonlar, derin ülserasyonlar, spontan kanamalar görülebilir. Kronikleştikçe inflamatuvar polipler (psödopolip) gelişebilir (21). Biyopside kript abseleri varlığı kript atrofisi ve yapısının bozulması tanıyı destekleyen bulgulardır (23, 24). Aktif hastalık yatıştıktan sonra ayırıcı tanı ve tutulum yaygınlığı belirlemek için ileokolonoskopi yapılmalıdır (25). Tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), endoskopi kadar yararlı olmamakla birlikte kullanılabilir. Toksik megakolon ya da perforasyon yokluğunda direkt grafi bilgi vermez (21).

Uygun tedavi algoritmasını belirlemek için hastalık lokalizasyonu ve şiddetinin değerlendirilmesi önemlidir. Montreal sınıflamasına göre ÜK hastaları üç grupta incelenir: Proktit (hastalık rektumla sınırlıdır), sol kolit (hastalık splenik fleksuranın distalindedir) ve yaygın kolit (hastalık splenik fleksuranın proksimalindedir). Sol kolit ve yaygın kolit artmış ilaç kullanımı, kolektomi ve kolorektal kanser riski ile ilişkilidir (22).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Truelove and Witts, Mayo Skoru, Rachmilewitz İndeksi, Basit (Simple) Klinik Kolit Aktivite İndeksi (SCCAI), Pediatrik ÜK Aktivite İndeksi gibi birçok aktivite indeksi geliştirilmiştir (26).

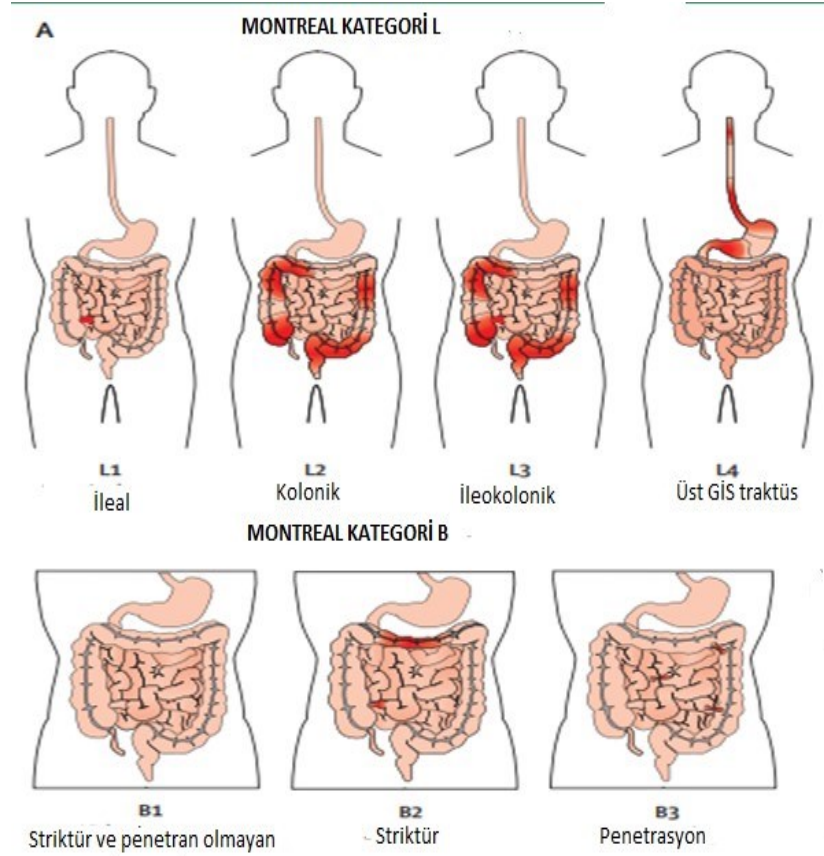
Remisyonun tanımından, semptomatik remisyon ve endoskopik mukozal iyileşmenin birlikteliği anlaşılmalıdır. Son zamanlarda histolojik remisyon da hedeflenmeye başlamıştır ve prognozda önemli olanın histolojik normalizasyon olduğu bazı araştırmalarda gösterilmiştir (27)

2.1.4. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin (GİS) herhangi bir yerini tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK'de rektum tutulumu hemen hemen tüm

vakalarda bulunurken, CH'de rektum sıklıkla korunmuştur. CH'de inflamasyonlu alanlar arasında korunmuş alanlar bulunur, atlamalı tutulum mevcuttur. Ayrıca inflamasyon sadece mukoza ve submukoza tutulumu ile giden ÜK'nin aksine transmuraldir (21). Tutulumun yerine göre klinik bulgular değişkenlik gösterebilir. Tutulum en sık terminal ileumdadır ve rekürren ataklar halinde sağ alt kadranda ağrısı ve ishal olmaktadır. İnflamasyon tüm barsak duvarını ilgilendirdiğinden fistül, mikroperforasyonlar gelişebilir. Tutulum yerine bağlı olarak malabsorpsiyon, ishal, karın ağrısı, rektal kanama, anorektal fistül perirektal abseler, bulantı, kusma gibi çeşitli klinik belirtilerle karşımıza gelebilir (21).

Tanıda altın standart denebilecek bir yöntem yoktur. Klinik verilere ek olarak endoskopik, histopatolojik, radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerin kombinasyonu ile tanı konabilir (28). Endoskopik olarak rektum tutulumunun görülmemesi, aftöz ülserasyonlar, fistüller, striktürler ve atlamalı tutulum CH lehinedir. İleokolonoskopik değerlendirme normal saptanıp, BT enterografi ile tanı alan olgular mevcuttur. CH tanısında ileokolonoskopi ve radyolojik görüntüleme yöntemleri birbirinin tamamlayıcısıdır (29). Aftöz ülserler, fokal kript abseleri ve non-kazeifiye granülomlar histolojik olarak saptanabilir. Granülomlar CH için patognomonik olmakla birlikte nadiren görülmektedir (21). Tanıdan sonra Montreal sınıflandırmasına göre sınıflandırmak, ekstraintestinal semptomlar açısından sorgulamak, hastalık aktivitesini değerlendirmek tedavi rejimi belirlemek ve prognozu ön görmek açısından önemlidir (30). Montreal sınıflaması tanı anındaki yaş, hastalık lokalizasyonu ve hastalık davranışını temel alan bir sınıflamadır. Hastalık aktivitesine göre sınıflandırmada en çok tercih edilen Crohn Hastalığı Aktivite İndeksidir (CDAI) (4). Populasyon temelli bir çalışmaya göre hastaların yarısından çoğu tanı yaşı 17-40 (Montreal A2) arasında saptanmış, tutulum lokalizasyonu olarak %45'i terminal ileumda lokalize, %32'sinde kolon tutulmuş, %19'u ileokolonik, %4'ünde üst GIS tutulumu mevcut olarak saptanmış. Hastaların çoğu non-striktüre non-penetrant tipte saptanmış ve tanıdan 20 yıl sonra hastaların yarısı agresif hastalığa ilerlemiş olarak saptanmıştır (31).



Şekil 2. Crohn hastalığı Montreal sınıflaması (30) no.'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır

2.1.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları

Aktif hastalıkta sıklıkla eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksek saptanmakla birlikte endoskopik olarak aktif, normal CRP düzeyine sahip olgular mevcuttur (32). Dışkıda kalprotektin, laktoferrin saptanması intestinal inflamasyona işaret eder ve bazı olgularda yol gösterici olarak kullanılabilir (33). CH masif İL-6 salınması sebebiyle güçlü CRP yanıtı ile karakterizedir. Spesifitesi yüksek, ama sensitivitesi düşüktür. CRP ve ESH hastalık aktivitesini izleme amaçlı da kullanılabilir. Remisyon ve hafif hastalığa kıyasla ağır seyreden hastalarda daha yüksek değerler görebiliriz (34). CRP'nin prognostik önemi olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Remisyondaki CH ile yapılan bir çalışmada CRP, ESH, WBC, hemoglobin, albümin, alfa-2 makroglobulin, serum demiri ölçülmüş ve rekürrens riski ile en ilişkili parametre CRP saptanmıştır (35). Anti-

Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) İBH tanısında çalışılan serolojik belirteçlerdendir (36).

2.1.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarına İlişkin Komplikasyonlar

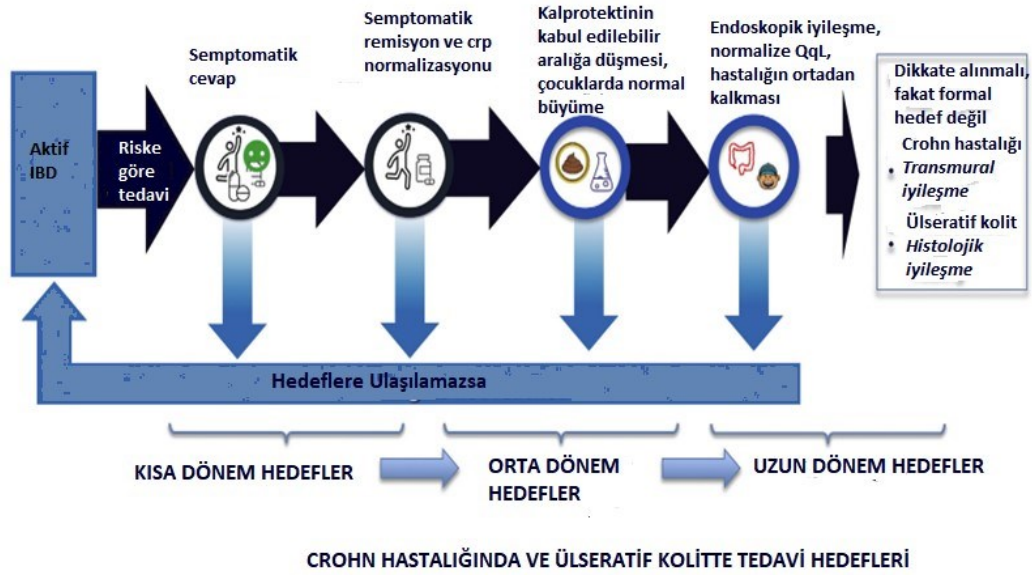
ÜK'de özellikle ağır ataklarda masif hemoraji, toksik megakolon, perforasyon en korkulan komplikasyonlardır. İBH'li hastalarda kolorektal kanser riski artmıştır (37). Erkek cinsiyet, erken tanı yaşı, yaygın kolit ÜK'lilerde kolorektal kanser için majör risk faktörleridir (38). CH'de fistül oluşumu, abseler, intestinal obstrüksiyon, masif hemoraji, malabsorpsiyon ve ağır perianal hastalık diğer komplikasyonlardır (21).

2.1.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular

İBH'li hastalarda %5-50 arasında ekstraintestinal belirti ve bulgu saptandığı belirtilmektedir. En sık eşlik eden bulgu artrit, takiben oral aftöz ülser ve üveitir. Çoğu ekstraintestinal belirti ve bulgu, hastalık aktivitesi ile ilişkiliyken (aftöz ülserler, artrit, eritema nodosum, episklerit vs) ankilozan spondilit ve üveit gibi bazı ekstraintestinal tablolar hastalık aktivitesinden bağımsızdır. İBH tanısından önce ya da tanıdan sonra ya da tanı anında eşlik edebilir (39).

2.1.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedavi

İBH tedavisinde, farmakoterapi ve gerektiğinde cerrahi tedavi gibi konvansiyonel tedavi yöntemleri semptom kontrolünü amaçlar. Hastaların tedaviye yanıt vermemesi veya var olan yanıtın kaybolması zamanla yeni tedavi stratejilerinin gündeme gelmesine sebep olmuştur. Küçük moleküller, aferez tedavisi, intestinal mikroekolojinin iyileştirilmesi, hücre tedavisi, eksozom tedavisi yeni tedavi seçeneklerinden bazılarıdır. Tedavi hedefleri de değişmektedir. Semptom kontrolünden öte, mukozal iyileşmenin hatta histolojik iyileşmenin hedeflenmesi gerektiğini inceleyen çalışmalar mevcuttur (40, 41). Tedaviyi bireyselleştirmek, proaktif hasta yönetimi, mukozal ve histolojik iyileşme gibi daha objektif hedeflere yönelmek gibi yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır (42). Şekil 3'de tedavi hedefleri özetlenerek gösterilmektedir.



Şekil 3. İBH'li hastalarda tedavi hedefleri (43) numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. *QqL: quality of life*

a. Tıbbi (Medikal) Tedavi

5-Aminosalisilik Asit (5-ASA): Kolondaki T reg hücreleri indüklemesi sonucu TGF- β yolağının aktive olmasıyla kolit tedavisinde antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (44). Hafif-orta şiddetli ÜK tedavisinde temel tedavi olmakla birlikte, CH remisyon induksiyonunda veya idamede sınırlı etkiye sahiptir ve literatür çelişkilidir (21, 40).

Glukokortikoidler: Orta-ağır şiddetteki ÜK hastaları ve orta-ağır şiddetteki veya lezyonları yaygın olan hafif-orta şiddetteki CH tedavisinde etkilidir, hastaların %60-70'inde remisyon induksiyonunda başarılı olabilir. İdame tedavide yeri yoktur. Sistemik oral steroidlerin birçok yan etkisi mevcut olup hastaların %15-40'ında steroid bağımlılığı veya aşırı kullanımı olduğu bilinmektedir. Uygun steroid kullanımı konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulur (40). Sentetik bir steroid olan budesonid distal ileum ve çıkan kolonda salıverilme mekanizması sayesinde sistemik dolaşıma daha az katılır, yan etki açısından daha güvenilirdir ve hafif-orta şiddetli CH'de kullanılmaktadır (21, 40).

İmmünmodülatörler: Azotiyopürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP), T-lenfosit proliferasyonu ve aktivasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. CH ve ÜK

üzerinde benzer etkilidirler, hastaneye yatış ve cerrahi gereksinimi azalttıkları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (45). Metotreksat (MTX), dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini bozar ve birçok inflamatuvar sitokin (İL-1, İL-2, İL-6, İL-8 vs.) üretiminin azalmasına sebep olur (40). Ciddi olabilecek yan etkileri ve tam kan sayımı (CBC) ve karaciğer enzim takibi gerektirmesi kullanımını kısıtlamaktadır (21).

Biyolojik tedaviler: Proinflamatuvar sitokin inhibitörleri ve integrin antagonistleri olarak temelde iki grupta incelenirler. Son yirmi yılda orta-ağır İBH tedavisinde 10'dan fazla biyolojik ilaç onay almıştır (46).

Anti-TNF tedavi: TNF- α 'nın aşırı ifadenmesi kronik inflamasyona sebep olur ve otoimmün hastalıklar ve doku hasarı ile sonuçlanır. İBH tedavisinde kullanılan anti-TNF grubu ilaçlar; infliksimab, adalimumab, sertolizumab ve golimumab TNF- α aracılı inflamatuvar cevabı ve doku hasarını inhibe ederler (40). Steroid ve diğer tedavilere dirençli CH'nin %65'i infliksimaba yanıt verirken üçte birinde tam remisyona sağlanmıştır (21). Perianal ve enterokütanöz fistüllü CH'deki etkinliği gösterilmiştir (47). ÜK'li hastalarda kolektomi, hastane yatış ve cerrahi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (48). Hastaların %40'ı anti-TNF tedavisine yanıtızsken, %23-46'sı da 1 yıl içinde sekonder yanıtızsız hale gelmektedir (40).

Anti İL-12/23 tedavisi: Preklinik çalışmalar İL-23 ve İL-23'ün İBH patofizyolojisinde rol aldığını ayrıca genomik çalışmalar İL-12/23 yolağı ile CH arasında ilişki olduğunu göstermiştir (49, 50). Ustekinumab, mirikizumab, risankizumab üzerinde çalışılan ilaçlardır (40).

Anti-integrin tedavi: Bu grupta yer alan natalizumab ve vedolizumab lökositlerin yüzeyinde eksprese edilen ve lökositlerin vasküler adezyonuna aracı olan molekül olan integrinleri bloke ederek intestinal dokuya lökosit göçüne engel olur dolayısıyla lokal barsak inflamasyonunu azaltır (21, 40).

Küçük inhibitör moleküller: Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri grubundan olan tofasitinib, filgotinib, upadasitinib ve sfingozin-1 fosfat reseptör modülatörü olan ozanimod Faz-2 ve Faz-3 çalışma aşamasında olan küçük inhibitör molekül

grubu ilaçlardandır (40). Golimumab, tofasitinib, upadasitinib ve ozanimod1 sadece ÜK'lilerde kullanılırken; natalizumab, risankizumab sadece CH'li olanlarda kullanılır (46).

b. Cerrahi Tedavi

ÜK'de yaygın kolitli hastaların neredeyse yarısı medikal tedaviye direnç, fulminan hastalık, toksik megakolon, kolonik perforasyon veya obstrüksiyon, masif hemoraji, kolon kanseri veya displazi nedeniyle ilk 10 yılda cerrahiye gider. CH olan bireyler yaşam boyu en az bir kez operasyon geçirir (21).

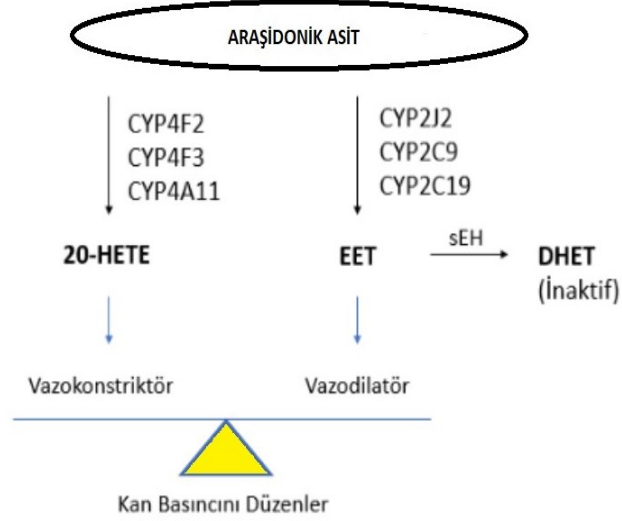
2.2. Sitokrom P450 enzimleri (CYP'ler)

Sitokrom P450 monooksijenaz (CYP) enzimleri karaciğerde eksprese edilir ve ksenobiyotiklerin oksidatif biyotransformasyonundan sorumludur (51). CYP enzimleri ayrıca steroid hormonlar, vitamin D, kolesterol ve yağ asitleri gibi endojen moleküllerin metabolizmasında da görev almaktadır (52). CYP'ler çok sayıda enzimden oluşan geniş bir enzim süperfamilyası teşkil eder. Bu enzimlerin aktiviteleri genetik veya genetik olmayan etmenlerden etkilenebilir (53).

Araşidonik asit (AA) membran fosfolipidlerinin ana bileşeni olup yirmi karbonlu uzun zincirli doymamış bir yağ asididir. AA, plazma membranından fosfolipaz A2 tarafından serbest hale getirilir. Siklooksijenaz (COX) yoluyla prostaglandin/tromboksan sentezi, lipoksijenaz (LOX) yoluyla lökotrien sentezi, CYP yoluyla epoksieikosatrienoik asitler (EETler) ve hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) sentezi meydana gelir (52). Bu mediyatörlerin çoğu kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğundan terapötik hedef olarak araştırılmaktadır (54).

CYP epoksijenaz enzimleri, araşidonik asit metabolitleri gibi endojen lipid mediyatörleri aracılığıyla inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar (55). EET'lerin oluşumunda majör CYP epoksijenaz enzimleri CYP2C ve CYP2J alt ailelerine aittir (56). CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2J2 AA'nın EET'lere biyotransformasyonundan sorumlu ana CYP enzimleridir (52). Araşidonik asitten

CYP epoksijenaz ve CYP ω -hidroksilaz enzimleri aracılığıyla EET ve 20-HETE oluşumu Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Araşidonik asitten CYP epoksijenaz ve CYP ω -hidroksilaz enzimleri aracılığıyla EET’lerin ve 20-HETE oluşumu (52).

CYP’ler bireyler ve/veya ırklar arasında genetik varyasyonlar gösterir. Genetik polimorfizmler enzim fonksiyonunu değiştirebilmekte, bunun sonucunda da çeşitli patolojiler ve hastalıklar meydana gelebilmektedir (57).

2.3. CYP2C19 Genetik Polimorfizmi

CYP2C19, proton pompa inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, benzodiazepinler, vorikonazol gibi yaygın olarak kullanılan ilaçların metabolizmasında önemli role sahip bir enzimdir (58). Halen PharmVar’da tanımlanmış 35 adet CYP2C19 genetik polimorfizmi bulunmaktadır. (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>, erişim tarihi 01.07.2023). Bunlardan en çok çalışılanları, fonksiyonel önemleri nedeniyle *CYP2C19**2, *3 ve *17’dir.

*CYP2C19**2 tüm ırklarda en yaygın defektif alleldir (58). Ekzon 15 üzerinde bulunan tek nükleotid (G→A) değişimidir ve enzim aktivitesinin azalmasına (“loss of function”) neden olur (59). Bu alellere sahip bireylere CYP2C19 yavaş metabolizörü olan bireyler denir (60). *CYP2C19**3 ve *CYP2C19**2 birlikte CYP2C19 yavaş metabolizör fenotip olarak adlandırılır. CYP2C19 yavaş

metabolizör fenotip prevalansı beyaz ırklar ve afrikalılarda %2-5, asyalılarda %15'dir (61). Türk toplumunda yapılan bir çalışmada *CYP2C19*2* alel sıklığı %10,0 olarak saptanmıştır (58).

*CYP2C19*17* genetik polimorfizmi (C→T) 2006 yılında tanımlanmıştır. *CYP2C19*17* aleli gen ekspresyonunda artışa sebep olarak enzim aktivitesini artırır, bu aleli taşıyanlarda enzim aktivitesi artar ("gain of function") ve bu bireyler çok hızlı metabolizör olarak adlandırılır (62). Bu alelin görülme sıklığı Avrupalılarda % 18-28, Afrikalılarda % 17-18, Asya toplumlarında % 0,3-4 olarak bildirilmiştir (63, 64). Ülkemizde yapılan iki çalışmada *CYP2C19*17* alel sıklığı % 18,4 ve % 24,4 olarak saptanmıştır (58, 65). Tablo 1'de *CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmlerinin özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 1. Türk toplumunda *CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmlerinin özellikleri

Genetik Polimorfizm	Alel Sıklığı (%)	Nükleotid Değişimi	Fenotip
<i>CYP2C19*2</i>	(10,0)	G > A	Yavaş metabolizör
<i>CYP2C19*17</i>	(18,4 veya 24,4)	C > T	Çok hızlı metabolizör

Farmakogenetik çalışmalar sayesinde bireyler arası farmakokinetik ve farmakodinamik çeşitlilikler açıklanabilir, genetik varyasyonların bilinmesiyle tedavinin bireyselleştirilmesi sağlanabilir (66).

2.4. CYP'ler ve İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun patojenlere, hücre hasarına ya da toksinler gibi uyarılara yanıt olarak meydana gelen hücresel ve vasküler olaylar dizisidir. İnflamasyon sitokin ve kemokinlerin sistemik salınması ile karakterizedir (67). İnflamasyon akut veya kronik olabilir. Sistemik kronik inflamasyon kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabetes mellitus, yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi hastalıklara neden olabilir (66).

İlaç metabolize eden enzim aktivitesinin de inflamasyondan etkilendiği, akut ya da kronik inflamasyonun CYP enzim aktivite ve düzeyini inhibe edebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (66, 68). CYP inhibisyonunun mekanizmalarından biri İL-6, İL-1 β , İL-2, İFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerdir. Örneğin İL-6 Janus kinaz (JAK)/STAT protein 3, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi yollar aracılığıyla CYP inhibisyonu yapmaktadır. Bu etki *in vitro* ve insanda yapılan birçok çalışmada incelenmiştir (69, 70). Bir çalışmada sistemik olarak verilen İL-2 sonrası sağlıklı kontrollere göre kanserli hastada non-tümöral karaciğer dokusunda CYP enzimlerinin azaldığı gösterilmiştir (71). 2022 yılında yapılan bir derlemede İL-6 ve İL-1 β 'nın CYP2C19 mRNA ekspresyonunu 2-5 kat azalttığı belirtilmiştir (67).

CYP2C19 varyantlarının diyabetik retinopati ve koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Düşük EET seviyeleri ile ilişkili CYP2C19 varyantları inflamatuvar belirteçlerde artışa sebep olmaktadır (72, 73). Kafkas ırkından ve kronik hastalığı olmayan rastgele seçilen bireylerde yapılan bir çalışmada CYP2C19 yavaş metabolizör tipli bireylerde IL-6 ve CRP gibi inflamasyon belirteçleri anlamlı yüksek bulunmuştur (74).

2016 yılında inflamasyon ile ilişkili bir hastalık olan Behçet hastalığı olanlarla yapılan çalışmada, sağlıklı kontrollere göre Behçet hastalarında anlamlı derecede düşük CYP2C19 enzim aktivitesi ve *CYP2C19*17* frekansının olduğu gösterilmiştir (75). 2015 yılında yine Behçet hastalarında yapılan başka bir çalışmada inflamasyonun *CYP2C9 *1/*1* “down”-regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (76). Başka bir çalışmada, koroner mikrovasküler bozukluğu olan kişilerde *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* alellerindeki fonksiyon kaybının düşük EET düzeylerine neden olduğu gösterilmiştir (77). 2017’de yapılan bir çalışmada CYP2C19 yavaş metabolizörü bireylerde azalmış olan EET’lerin, kronik inflamasyon sebebiyle mikrovasküler anjinanın olası bir nedeni olduğu belirtilmiştir (78).

2008 yılında yapılan bir çalışmada, *CYP2C19*2* polimorfizmi ve inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonları arasında ilişki bulunması nedeniyle

CYP2C19'un inflamasyon aracılı kardiyovasküler risk için yeni aday gen olabileceği belirtilmiştir (74).

Bazı çalışmalara göre CYP genetik polimorfizmleri ile ÜK ve CH yatkınlığı ilişkili olabilir (79). CYP epoksijenaz enzimlerinden olan CYP2J2 asıl olarak kardiyovasküler sistemde bulunsa da barsaklar, mide ve diğer dokularda da gösterilmiştir. CH'da bakteriyel enfeksiyona yanıtta CYP2J2 eksikliğinin hastalık patogenezeine katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (80). 2018 yılında yapılan ÜK'li hastalarda CYP2J2 ekspresyonu ve EET değerlendirildiği bir çalışmada barsakta inflame alanlarda non-inflame alanlara göre EET konsantrasyonu daha yüksek saptanmış, inflame alanlarda solubl epoksit hidrolaz (sEH) ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca CYP2J2 ekspresyonu ÜK'li hastalarda artmış bulunmuştur. Bu gelişmelerle terapötik olarak yeni ilaç hedefleri geliştirilebilir (81).

2018'de yapılan bir çalışmada deneysel olarak ÜK modeli oluşturulmuş farelerden alınan serum örneklerine insan CYP enzimlerini eksprese eden *Escherichia coli* bakterileri eklenmiş, bu enzimlerin metabolize edebileceği floresan reaktifler verilmiştir. Sonuçta floresan substratların metabolizmasının kontrol grubuna göre CYP2C19 tarafından anlamlı derecede daha az metabolize edildiği ortaya konulmuştur (82).

2.5. Çalışmanın Hipotezi

*CYP2C19**2 ve *17 genetik polimorfizmlerinin ülseratif kolit ve Crohn hastalıklarının klinik seyri üzerine etkileri vardır.

2.6. Çalışmanın Amacı

- i) *CYP2C19**2 ve *17 genetik polimorfizmlerinin ülseratif kolit ve Crohn hastalıklarının klinik seyri üzerindeki etkilerini ortaya koymak.
- ii) Türk toplumunda, kontrol grubu ve ülseratif kolit ve Crohn hastalıklarında *CYP2C19**2 ve *17 alel ve genotip dağılımlarının belirlenmesi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi

Bu çalışma tanımlayıcı ve kesitsel gözlemsel bir çalışma olup 01.08.2019 – 31.10.2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 131 İBH'lı hasta çalışmaya dahil edildi. %95 güven aralığında %80 güç ile örneklem hesabı yapıldığında örneklem büyüklüğü 126 kişi olarak hesaplandı. Kontrol grubu olarak 110 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Polikliniklere genel kontrol amaçlı başvuran, tanı almış herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

Dahil Etme (İçleme) Kriterleri:

- İBH'lı hastaların 18 yaşından büyük olması, İBH dışında ek hastalığının bulunmaması.
- Kontrol grubunda olanların 18 yaşından büyük olması, tanı konmuş herhangi bir kronik hastalığının bulunmaması.

Hariç Tutma (Dışlama) Kriterleri:

- Hasta grubunda İBH tedavisi dışında düzenli ilaç kullanımı olması.
- Kontrol grubunda herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanımı olması.

3.2. Etik Kurul İzni

Bu çalışmanın Etik Kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (18.09.2019 - GO-19/1080).

3.3. Çalışmanın Uygulanması

Çalışmada, demografik özelliklerin, İBH'li hastalara ait klinik özelliklerin (aldığı tedavi, hastalık lokalizasyonu, cerrahi öyküsü, perianal hastalık durumu, tanı yaşı, Crohn hastalığı için hastalık davranışı v.b. gibi) hastalık aktivite ölçeklerinin ve laboratuvar parametrelerinin yer aldığı veri toplama formu kullanılmıştır. Hastaların

rutin muayenelerinde değerlendirilen laboratuvar tetkikleri (kan sayımı, biyokimya değerleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, D vitamini, albümin, anemi parametreleri, kolesterol değerleri v.b.) ile boy, kilo ve VKİ değerleri veri toplama formuna kaydedildi. Olgu formu ekte sunulmuştur.

Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin yaş, cinsiyet, boy, kilo bilgileri forma kaydedildi.

3.4. Tanımlar ve Kullanılan Araçlar

İBH'lı hastalar için lokalizasyon sınıflandırmasında Montreal sınıflaması kullanıldı. ÜK'li hastalar proktit, sol kolit ve yaygın kolit olarak üç grupta incelendi. Montreal'e göre CH olanlar hastalık tanı yaşı (≤ 16 yaş, 17-40 yaş ve >40 yaş), lokalizasyon (ileal, ileokolonik, kolonik ve üst GİS traktüs), hastalık davranışı (striktür ve penetran olmayan, striktüre, penetran) şeklinde sınıflandırıldı. Montreal sınıflamaları Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir (83).

Tablo 2. Montreal sınıflamasına göre ÜK'li hastaların sınıflandırılması

Lokalizasyon	Anatomik Tanım
E1- Proktit	Rektuma sınırlı inflamasyon vardır (inflamasyonun proksimali, rektosigmoid köşenin distalinde kalır)
E2- Sol kolit	İnflamasyon, splenik fleksuranın distaline yerleşmiştir
E3- yaygın kolit	İnflamasyon, splenik fleksuranın proksimaline yayılmıştır

Tablo 3. Montreal sınıflamasına göre CH olanların sınıflandırılması

Tanı yaşı	A1 ≤ 16 y A2 17-40 y A3 >40 y
Lokalizasyon	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 üst GİS traktüs
Davranış	B1 striktür ve penetran olmayan B2 striktür B3 penetran

3.5. Hastalık Aktivitesi

Hastalık aktivite durumu değerlendirmek amacıyla ÜK hastaları için MAYO kullanıldı ve MAYO skoru >2 olanlar atak olarak kabul edildi. CH için Kronik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) kullanıldı ve CDAI skoru <150 olanlar remisyonda, ≥150 olanlar atakta kabul edildi. Aktivite ölçekleri ayrıntılı olarak Tablo 4 ve 5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. MAYO skorlaması.

Dışkı paterni	Hastanın normal sayıda günlük dışkılaması	0
	Normalden 1-2 fazla	1
	Normalden 3-4 fazla	2
	Normalden 5 fazla	3
Günlük en belirgin rektal kanama	Yok	0
	Yarisından az seferde görülen kanama	1
	Çoğu seferde görülen kanama	2
	Bütünüyle kan gelmesi	3
Endoskopi bulguları	Normal veya inaktif kolit	0
	Hafif kolit; hafif frajilite, eritem, vaskülaritede azalma	1
	Orta kolit; frajilite, belirgin eritem, vaskülarite kaybolmuş, erozyonlar mevcut	2
	Ağır kolit; ülserasyonlar ve kendiliğinden kanamalar	3
Doktorun değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta kolit	2
	Ağır kolit	3

MAYO skor; ≤2: remiyon, 3-5: hafif şiddetli, 6-10: orta şiddetli, 11-12: ağır şiddetli

Tablo 5. CDAI ölçeği.

Klinik veya laboratuvar değişkenleri	Faktör ağırlık katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilecek)	X5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0:iyi; 4:çok kötü)	X7
Komplikasyon varlığı	X20
İshal nedeniyle antidiyareik ilaç kullanımı	X30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5:kesin)	X10
Hematokrit (erkeklerde<47; kadınlarda<42)	X6
Hasta kilosundaki standart sapma	X1

CDAI; <150: asemptomatik remiyon, 150-220: hafif-orta şiddetli, 220-450: orta-şiddetli, >450: ciddi-fulminan hastalık

3.6. Genetik Polimorfizm Analizi

3.6.1. Genotipleme Deneylerinde Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden alınan kan numunelerinden DNA izolasyonunda GeneJET Tam Kan Genomik DNA Saflaştırma Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, A.B.D.) kullanıldı. İlgili genin PCR yöntemiyle çoğaltılması için Applied Biosystems 2720 (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, A.B.D.) termal döngü cihazı kullanıldı. Kullanılan primerler α -DNA (Montreal, Kanada)'dan temin edildi. Elde edilen PCR ürününün kesilmesi işleminde kullanılan rekombinant enzimler New England Biolaboratories (Massachusetts, A.B.D.)'ten alındı. PCR ve RFLP işlemlerinin kontrolünü sağlamak amacıyla gerçekleştirilen elektroforezlerin görüntülemeleri için Kodak Gel Logic Imaging System (New York, A.B.D.) cihazı kullanıldı.

3.6.2. DNA İzolasyonu

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden alınan kan örneklerinden DNA izolasyonunun yapılması ve izole edilen DNA'lardan genetik polimorfizmlerin çalışılması Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yer alan laboratuvarlarda yapıldı. Toplam 241 gönüllünün dahil edildiği çalışmada 131 hasta gönüllüye ve 110 sağlıklı gönüllüye ait kan örnekleri numaralandırılarak üreticinin silika bazlı kolon yöntemine göre DNA izolasyonu yapıldı.

3.6.3. Genotipleme Deneyleri

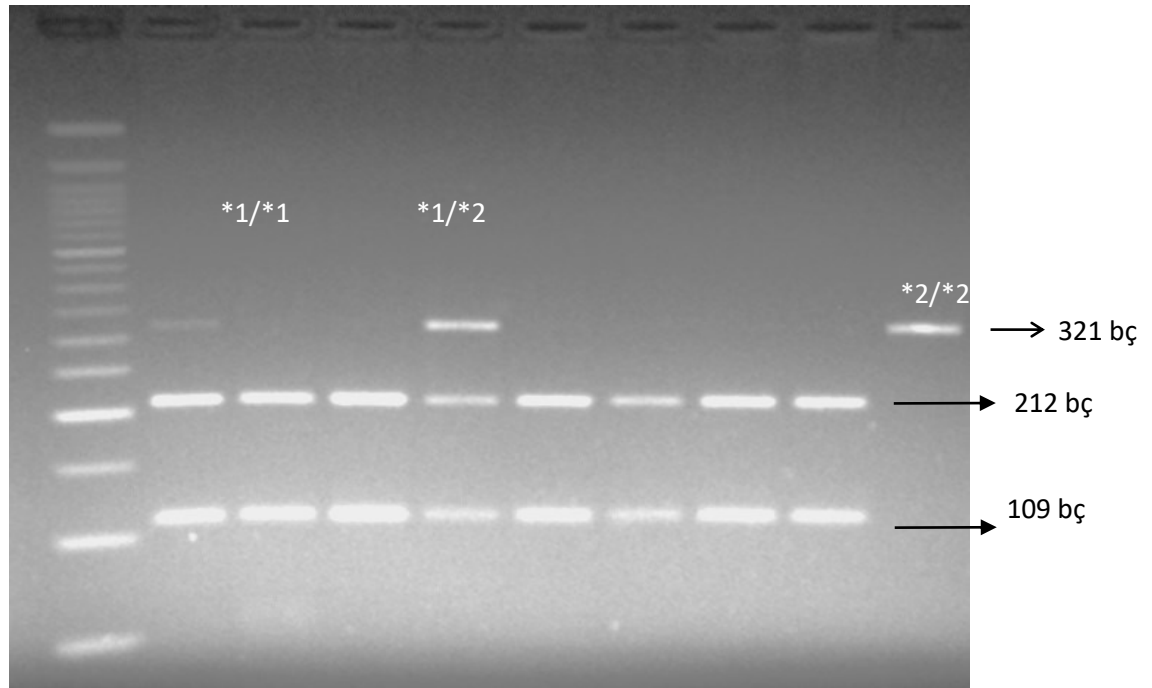
Örneklerin genotiplemesi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon analizi (restriction fragment length polymorphism, RFLP) yöntemi kullanılarak yapıldı. PCR reaksiyonu, 94°C'de 5 dakikalık ilk denatürasyon basamağından sonra 35 döngülük 94°C'de 20 saniye denatürasyon, 53.9 (*2 için) ve 52.1 (*17 için) °C'de 20 saniye bağlanma ve 72°C'de 20 saniye uzama basamaklarını içerecek şekilde kurgulandı. 72°C'de 5 dakikalık son uzama basamağıyla tamamlandı. PCR için kullanılan primerler, RFLP için kullanılan kesim enzimleri ve kesim ürünlerinin baz çifti büyüklükleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6’da belirtilen kesim enzimleri kullanılarak elde edilen kesim ürünleri jel elektroforez yöntemi ile etidyum bromür içeren %2,5’luk agaroz jel üzerinde ayrılıp ultraviyole ışık altında görüntülendi. Genotipleme analizlerinden örnekler Şekil 5 ve 6’da gösterilmiştir.

Genotip sıklıklarının Hardy-Weinberg eşitliğine uygun dağılım gösterip göstermediği incelendi.

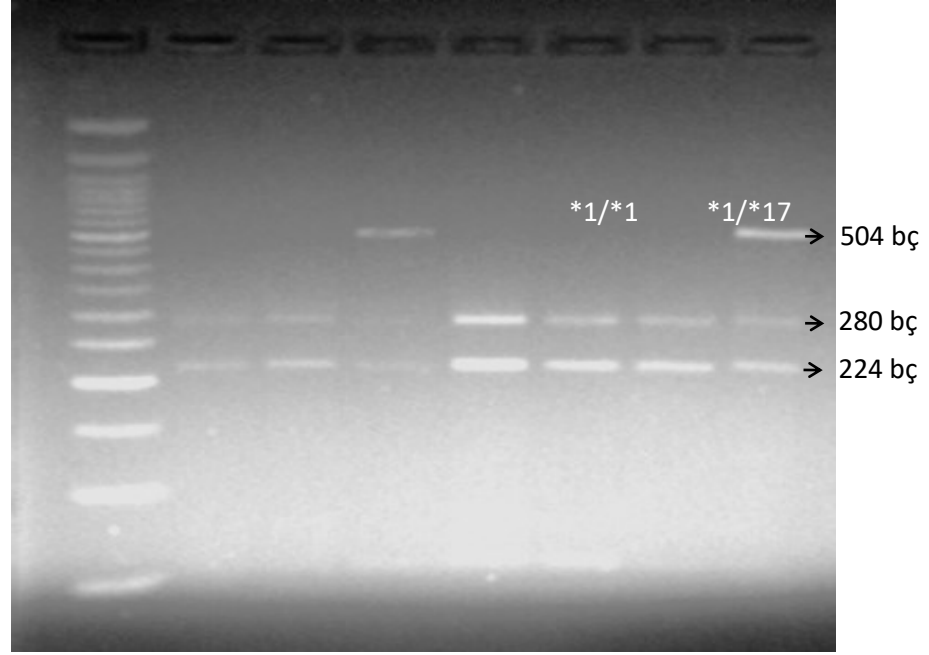
Tablo 6. PCR için kullanılan primerler, RFLP için kullanılan kesim enzimleri ve kesim paternleri

Genetik Polimorfizm	PCR Primerleri	Kesim Enzimi	Kesim Ürünü (bç)
<i>CYP2C19*17</i> —3402C>T	Forward: 5’- AATAAAGATGACCTTGATCTGG-3’	<i>MnlI</i>	WT: 280 + 224
	Reverse: 5’-GTCTCCTGAAGTGTCTGTAC-3’		Polimorfik: 504
<i>CYP2C19*2</i> 681G>A	Forward: 5’- CAGAGCTTGGCATATTGTATC-3’	<i>SmaI</i>	WT: 212 + 109
	Reverse: 5’- GTAAACACACAACACTAGTCAATG-3’		Polimorfik: 321



Şekil 5. *CYP2C19*2* genetik polimorfizmi için kesim paterni örneği.

Örnekler yabancı tip alel (*1) içerdiğinde 212 ve 109 baz çifti uzunluğundaki ürünlere kesilirken, polimorfik alel (*2) içerdiğinde ise kesim olmayıp 321 baz çifti uzunluğunda kalmaktadır. Şekilde homozigot yabancı (*1/*1), heterozigot polimorfik (*1/*2) ve homozigot polimorfik (*2/*2) genotip örnekleri gösterilmiştir.



Şekil 6. *CYP2C19*17* genetik polimorfizmi için kesim paterni örneği.

Örnekler yabancı tip alel (**1*) içerdiğinde 280 ve 224 baz çifti uzunluğundaki ürünlere kesilirken, polimorfik alel (**17*) içerdiğinde kesim olmayıp 504 baz çifti uzunluğunda kalmaktadır. Şekilde homozigot yabancı (**1/*1*) ve heterozigot genotip (**1/*17*) örnekleri gösterilmiştir.

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Tanımlayıcı istatistikler özne sayısı, (n, %); ve ortalama \pm o.s.h. (ortalamanın standart hatası) tarzında sunulmuştur. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin karşılaştırılmasında, gruplar arasındaki sıklık (frekans) dağılımlarında ve diğer kategorik değişkenler bakımından fark olup olmadığı ki-kare testi ve gerekli yerlerde Fisher'in kesin testi ile incelendi. Kategorik olmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, parametrik test koşullarının sağlanma durumuna göre iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız iki grup için t-testi ya da Mann Whitney U testi; üç ve daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ya da Kruskal Wallis-H Testi (post-hoc Tukey testi) kullanıldı.

İstatistiksel analizler GraphPad Prism v.6 (Graphpad Inc., Kaliforniya, A.B.D.) yazılımı ile yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Hastalığa Ait Klinik Özellikler

Bu çalışmaya, 110 sağlıklı (kontrol grubu) birey ile 74 ülseratif kolit hastası, 57 Crohn hastası olmak üzere toplam 131 inflamatuvar barsak hastalığı olan hasta grubu katıldı.

Tablo 7’de çalışmaya katılan bireylere ait demografik bilgiler sunulmaktadır. Görüldüğü üzere, ÜK’li hastaların yaş ortalaması $39,4 \pm 1,6$, CH’nin yaş ortalaması $36,6 \pm 1,6$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $33,1 \pm 1,2$ idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,005$). ÜK’li hastaların VKİ ortalaması $24,1 \pm 0,5$, CH’li olanların VKİ ortalaması $24,1 \pm 0,6$, kontrol grubunun ise $25,1 \pm 0,4$ saptandı ve gruplar bu açıdan birbirine benzerdi. ÜK’li hastaların %37,8’i kadın, CH’lilerin %49,1’i kadın, kontrol grubunun ise %72,7’si kadın idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,01$).

Tablo 7. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Demografik Özellikleri

	Kontrol (n=110)	ÜK (n=74)	CH (n=57)	P
Yaş (yıl)	$33,1 \pm 1,2$	$39,4 \pm 1,6$	$36,6 \pm 1,6$	0,005
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	30 (27,3)	46 (62,2)	29 (50,9)	<0,01
Kadın	80 (72,7)	28 (37,8)	28 (49,1)	
VKİ (kg/m²)	$25,1 \pm 0,4$	$24,1 \pm 0,5$	$24,1 \pm 0,6$	0,208

Ortalama değerler ort \pm o.s.h. olarak gösterilmiştir. (ort: ortalama, o.s.h.:ortalamanın standart hatası)

Tablo 8’de hastalara ait klinik özellikler sunulmaktadır. Görüldüğü üzere, ÜK hastalarının tanı yaşı ortalaması $33,1 \pm 1,6$, CH’li olanların $30,4 \pm 1,6$ idi. Yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların toplamda %59’u remisyon döneminde, %41’i atak dönemde başvurmuş idi. CH’li olanların %35,1’inde, ÜK’li hastaların %4,1’inde perianal tutulum mevcut idi, aradaki fark anlamlı bulundu. Ekstraintestinal tutulum varlığı, medikal tedavi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. CH’li olanların %26,3’ü, ÜK’lilerin %6,8’i İBH nedenli abdominal

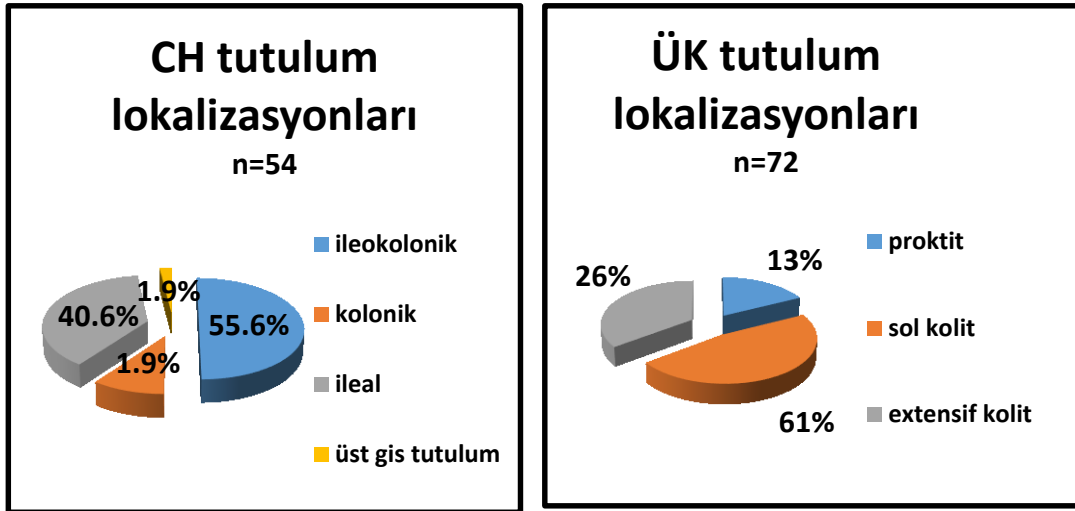
rezeksiyon geçirmiş idi. İki grup arasında cerrahi rezeksiyon açısından anlamlı fark vardı. Crohn hastalığının özelliği olan hastalık davranış durumuna baktığımızda %64,8'inin penetran/striktür davranışını sergilediği görüldü.

Tablo 8. ÜK ve CH olan hastalara ait klinik özellikler

	ÜK (n=74)	CH (n=57)	P
Tanı Yaşı	33,1 ± 1,6	30,4 ± 1,6	0,229
Klinik aktivite durumu, n (%)			
Remisyon	39 (55,7)	36 (63,1)	0,396
Aktif hastalık	31 (44,3)	21 (36,9)	
Perianal tutulum, n (%)			
Olanlar	3 (4,1)	20 (35,1)	<0,001
Olmayanlar	54 (95,9)	37 (64,9)	
Ekstraintestinal tutulum, n (%)			
Olanlar	6 (8,1)	9 (15,8)	0,171
Olmayanlar	68 (91,9)	48 (84,2)	
Medikal Tedavi, n (%)			
Biyolojik İlaçlar	26 (35,1)	29 (50,9)	0,07
Diğer tedavi	48 (64,9)	28 (49,1)	
Crohn hastalık davranışı, n (%)			
Penetran ve striktür olmayan		19 (35,2)	
Penetran/Striktür		35 (64,8)	
Abdominal rezeksiyon, n (%)			
Olanlar	5 (6,8)	15 (26,3)	0,002
Olmayanlar	67 (93,2)	42 (73,7)	

Biyolojik ilaçlar: İnfliksimab, vedolizumab, golimumab, adalimumab, sertolizumab pegol; Diğer tedavi: 5-ASA, steroid/budenosid, immünmodülatör.

Aşağıdaki Şekil 7'de hastalarda Montreal sınıflandırmasına göre tutulum lokalizasyonları verilmektedir. Lokalizasyonlar incelendiğinde, CH'da %40,0 ileal, %1,9 kolonik, %55,6 ileokolonik ve % 1,9 üst gastrointestinal tutulum mevcuttu. ÜK'de ise %61 sol kolit, %26 yaygın kolit, %13,0 proktit tutulumu vardı.



Şekil 7. CH ve ÜK tutulum lokalizasyonuna göre sınıflandırılması.

4.2. Hardy-Weinberg Eşitliğine Uygun Dağılım Gösterilmesi

Bu tez çalışmasında saptanan genotip sıklıkları Hardy-Weinberg eşitliği ile öngörülen dağılımdan farklı bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya dahil edilen 241 bireyde genotip dağılımı Tablo 9 ve 10'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Kontrol grubundaki genotiplerin dağılımı

Enzim	Genetik polimorfizm	Kontrol (n=110)	
		Genotipler	Genotip sıklığı
CYP2C19	*2	GG	80 0,73
		GA	28 0,25
		AA	2 0,02
	*17	CC	70 0,64
		CT	38 0,35
		TT	2 0,02

Tablo 10. Hasta grubundaki genotiplerin dağılımı

İBH				
(n=131)				
Enzim	Genetik	Genotipler	Genotip sıklığı	
	polimorfizm			
CYP2C19	*2	<i>GG</i>	90	0,69
		<i>GA</i>	39	0,30
		<i>AA</i>	2	0,02
	*17	<i>CC</i>	81	0,62
		<i>CT</i>	41	0,31
		<i>TT</i>	9	0,07

4.3. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ile İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

4.3.1. CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Sıklıkları

Tablo 11 ve 12’de CYP2C19 genetik polimorfizmine ait genotip ve alel bulguları gösterilmiştir.

Tablo 11’de özetlendiği üzere, kontrol ve İBH’lı hasta gruplarında CYP2C19 genotip ve alel sıklık dağılımları istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi (genotipler ve aleller için sırasıyla, $p=0,451$ ve $p=0,480$).

Tablo 12’de gösterildiği üzere İBH grubu içinde, ÜK ve CH alt grupları ayrı ayrı incelendiğinde, kontrol, ÜK ve CH hasta gruplarında CYP2C19 genotip ve alel sıklık dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (genotip için $p=0,569$, aleller için $p=0,380$).

Tablo 11. Kontrol ve İBH olanlarda CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Sıklıkları

Genotip	CYP2C19 Genotip / Alel Sıklıkları				P
	Kontrol (n=110)		İBH (n=131)		
	n	(%)	n	(%)	
<i>*1/*1</i>	47	(42,7)	48	(36,6)	0,451
<i>*1/*2</i>	21	(19,1)	31	(23,7)	
<i>*1/*17</i>	31	(28,2)	33	(25,2)	
<i>*2/*2</i>	2	(1,8)	2	(1,5)	
<i>*2/*17</i>	7	(6,4)	8	(6,1)	
<i>*17/*17</i>	2	(1,8)	9	(6,9)	
Alel					
<i>*1</i>	146	(66,4)	160	(61,1)	0,480
<i>*2</i>	32	(14,5)	43	(16,4)	
<i>*17</i>	42	(19,1)	59	(22,5)	

Tablo 12. Kontrol, ÜK ve CH olanlarda CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Sıklıkları

CYP2C19 Genotip / Alel Sıklıkları							
Genotip	Kontrol (n=110)		ÜK (n=74)		CH (n=57)		P
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	
<i>*1/*1</i>	47	(42,7)	22	(29,7)	26	(45,6)	0,56
<i>*1/*2</i>	21	(19,1)	20	(27,0)	11	(19,3)	
<i>*1/*17</i>	31	(28,2)	20	(27,0)	13	(22,8)	
<i>*2/*2</i>	2	(1,8)	1	(1,4)	1	(1,8)	
<i>*2/*17</i>	7	(6,4)	5	(6,8)	3	(5,3)	
<i>*17/*17</i>	2	(1,8)	6	(8,1)	3	(5,3)	
Alel							
<i>*1</i>	146	(66,4)	84	(56,7)	76	(66,7)	0,38
<i>*2</i>	32	(14,5)	27	(18,2)	16	(14,0)	
<i>*17</i>	42	(19,1)	37	(25,0)	22	(19,3)	

Tablo 13’de ÜK lokalizasyonu ile CYP2C19 genetik polimorfizmleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Genotip ile ÜK lokalizasyonuna göre proktit, sol kolit ve yaygın kolit tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 13. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ve ÜK lokalizasyonu arasındaki ilişki

CYP2C19 Genotipi	ÜK (n=71)						p
	Proktit (n=9)		Sol kolit (n=44)		Yaygın kolit (n=18)		
	n	(%)	N	(%)	N	(%)	
<i>*1/*1</i>	1	(4,8)	14	(66,7)	6	(28,6)	0,785
<i>*1/*2</i>	3	(15,8)	13	(68,4)	3	(15,8)	
<i>*1/*17</i>	3	(15,7)	10	(52,9)	6	(31,4)	
<i>*2/*2</i>	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(100,0)	
<i>*2/*17</i>	1	(20,0)	3	(60,0)	1	(20,0)	
<i>*17/*17</i>	1	(16,7)	4	(66,7)	1	(16,7)	

Tablo 14’de CH lokalizasyonu ile CYP2C19 genetik polimorfizmleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Genotip ile CH lokalizasyonuna göre ileal, kolon ve ileokolon tutulum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,043). Bu farkı ortaya çıkaran en büyük etmen, yabancıl tip (wild-type) genotipi olan hastalarda, ileum tutulumu %20 ve kolon/ileokolon tutulumu %80 dolayında iken, *2 veya *17 aleli taşıyan hastalarda lokalizasyon dağılımının sırasıyla yaklaşık %60 ve %40 dolayında bulunması idi. Lokalizasyona göre dağılım oranları Tablo 15’de görülmektedir.

Tablo 14. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ve CH lokalizasyonu arasındaki ilişki

		CH lokalizasyonu (n=55)						
		İleal (n=22)		Kolonik (n=3)		İleokolonik (n=30)		P
CYP2C19 Genotipi	n	(%)	N	(%)	N	(%)		
*1/*1	5	(19,2)	1	(3,8)	20	(76,9)		0,043
*1/*2	6	(54,5)	1	(9,1)	4	(36,4)		
*1/*17	8	(61,5)	1	(7,7)	4	(30,8)		
*2/*2	1	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)		
*2/*17	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(100,0)		
*17/*17	2	(66,7)	0	(0,0)	1	(33,3)		

Tablo 15. Yabanıl/yabanıl olmayan genotiplerle CH lokalizasyonu arasındaki ilişki

		CH lokalizasyonu (n=55)				
		İleal (n=22)		Kolonik/ileokolonik (n=33)		p
CYP2C19 Genotipi	n	%	n	%		0,041
*1/*1	5	(19,2)	21	(80,8)		
*1/*1 olmayanlar	17	(58,7)	12	(41,3)		

4.4. Crohn Hastalık Davranışı ve Genotip arasındaki ilişki

Tablo 16, CYP2C19 genetik polimorfizmleri ile CH davranış fenotipi (striktür/penetran olup olmama) arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Görüldüğü üzere,

genetik polimorfizmler ile CH davranışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. *CYP2C19*17* aleli taşıyanlarda, striktür/penetran davranış sergileme oranı striktür ve penetran olmayan gruba göre daha yüksek görülse de fark anlamlı değildi ($p=0,398$) (Tablo 16).

Tablo 16. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ve Crohn Hastalık davranışı arasındaki ilişki

CYP2C19 Genotipi	Striktür/ penetran olmayan (n=19)		Striktür/ Penetran olan (n=35)		p
	n	(%)	n	(%)	
<i>*1/*1</i>	8	(32,0)	17	(68,0)	0,398
<i>*1/*2</i>	6	(54,5)	5	(45,5)	
<i>*1/*17</i>	3	(23,1)	10	(76,9)	
<i>*2/*2</i>	1	(100,0)	0	(0,0)	
<i>*2/*17</i>	0	(0,0)	1	(100,0)	
<i>*17/*17</i>	1	(33,3)	2	(66,7)	

Tablo 17’de CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ile İBH’lı hastalarda abdominal cerrahi rezeksiyon öyküsü arasındaki ilişki gösterilmektedir. Rezeksiyon öyküsü varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı, ancak genotipi yabancı tipte (**1/*1*) olan hastalarda rezeksiyona daha sık rastlanması yönünde istatistiksel bir eğilim (trend) vardı ($p=0,094$). Bu nedenle, cerrahi öyküyü inceleme açısından ayrıca bir alt grup analizi yapıldı. Bu analiz sonuçları Tablo 18’de gösterilmektedir.

Tablo 17. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ve abdominal cerrahi öyküsü arasındaki ilişki

		İBH (n=129)				
		Opere olmayanlar (n=109)		Opere olanlar (n=20)		P
CYP2C19		n	(%)	N	(%)	
	<i>*1/*1</i>	35	(74,4)	12	(25,6)	0,094
	<i>*1/*2</i>	30	(96,8)	1	(3,2)	
Genotip	<i>*1/*17</i>	27	(81,8)	6	(18,2)	
	<i>*2/*2</i>	2	(100,0)	0	(0,0)	
	<i>*2/*17</i>	6	(85,7)	1	(14,3)	
	<i>*17/*17</i>	9	(100,0)	0	(0,0)	

Tablo 18’de yabancı genotipte olanlarla olmayanların abdominal cerrahi öyküleri arasındaki dağılım farkı gösterilmektedir. Yabancı genotipte olanların yaklaşık %25’inde, diğer genotipte olanların yaklaşık %10’unda operasyon öyküsü mevcut idi ve aradaki fark anlamlı idi (p=0,02). Operasyon geçirenlerin çoğu CH olduğu için (bkz. Tablo 8’de verilen klinik özellikler), CH’da cerrahi öyküsü ile genotip arasındaki ilişki ayrıca Tablo 19’da incelendi. Bu tabloda da görüldüğü üzere, yabancı genotipte olanların %46,1’inde cerrahi rezeksiyon öyküsü mevcut iken diğer genotip gruplarında %16,1 idi ve dağılımlar arasındaki fark anlamlı idi (p=0,02).

Tablo 18. Yabancı/yabancı olmayan genotiplerle İBH’lı hastalarda abdominal cerrahi öyküsü arasındaki ilişki

		İBH (n=129)				
		Opere olmayanlar (n=109)		Opere olanlar (n=20)		p
CYP2C19		n	%	n	%	
Genotip	<i>*1/*1</i>	35	(74,4)	12	(25,6)	0,023
	<i>*1/*1</i> olmayanlar	74	(90,2)	8	(9,8)	

Tablo 19. Yabanıl/yabanıl olmayan genotiplerle CH olanlarda abdominal cerrahi öyküsü arasındaki ilişki

		CH (n=57)				P
		Opere olmayanlar (n=40)		Opere olanlar (n=17)		
CYP2C19		n	%	n	%	
Genotip	<i>*1/*1</i>	14	(53,9)	12	(46,1)	0,020
	<i>*1/*1</i> olmayanlar	26	(83,9)	5	(16,1)	

Tablo 20’de CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ile İBH’lı hastaların tanı yaş ortalaması arasındaki ilişki gösterilmektedir. Gruplar arasında tanı alma yaşı dağılımı açısından fark yoktu. **17/*17* homozigot polimorfik olanların daha erken yaşta tanı aldığı saptandı ancak fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,646$).

Tablo 20. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ve tanı yaşı arasındaki ilişki

		İBH Tanı yaşı (n=130)	p
		ort±o.s.h	
CYP2C19	<i>*1/*1</i> (n=48)	30,4 ± 1,2	0,646
	<i>*1/*2</i> (n=31)	35,2 ± 2,6	
Genotip	<i>*1/*17</i> (n=33)	32,0 ± 2,0	
	<i>*2/*2</i> (n=2)	31,0 ± 6,0	
	<i>*2/*17</i> (n=7)	32,8 ± 5,1	
	<i>*17/*17</i> (n=9)	28,4 ± 3,8	

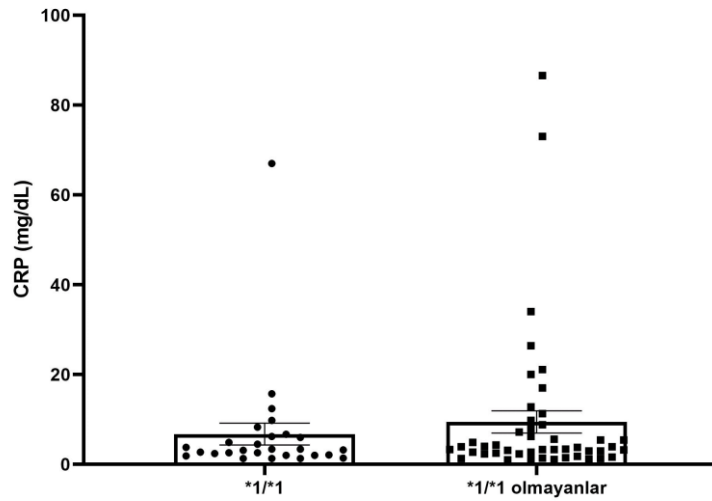
Tablo 21’de CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ile İBH’lı hastaların biyolojik ilaç alıp almamasına göre tedavi durumları arasındaki ilişki gösterilmektedir. Gruplar arasında biyolojik ilaç kullanma açısından fark yoktu ($p=0,782$).

Tablo 21. CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri ile medikal tedavide biyolojik ilaç kullanma arasındaki ilişki

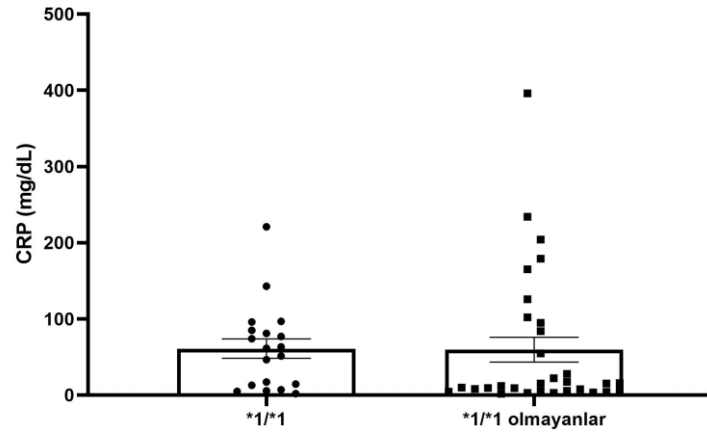
	Biyolojik ilaç alanlar (n=55)		Biyolojik ilaç almayanlar (n=76)		p	
	n	(%)	n	(%)		
CYP2C19						
	*1/*1	22	(45,8)	26	(54,2)	
	*1/*2	10	(32,2)	21	(67,8)	
Genotip	*1/*17	16	(48,5)	17	(51,5)	0,782
	*2/*2	1	(50,0)	1	(50,0)	
	*2/*17	3	(37,5)	5	(62,5)	
	*17/*17	3	(33,3)	6	(66,7)	

4.5. Serumda Ölçülen Parametreler ile Genotipler Arasındaki İlişki

Şekil 8 ve 9’da İBH’lı hastaların remisyon ve atak döneminde olmalarına göre ortalama CRP değerleri ile genotip arasındaki ilişki gösterilmektedir. Remisyondaki hastalardan yabancı genotipte olanların ortalama CRP düzeyi $6,7 \pm 2,4$ mg/dl iken diğer genotip gruplarında $9,4 \pm 2,4$ mg/dl saptandı ($p=0,469$). Ataktaki hastalardan yabancı tipte olanlarda ortalama CRP $61,1 \pm 12,7$ mg/dl ve diğer genotiplerde $59,6 \pm 16,4$ mg/dl saptandı ($p=0,950$). Gruplar arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

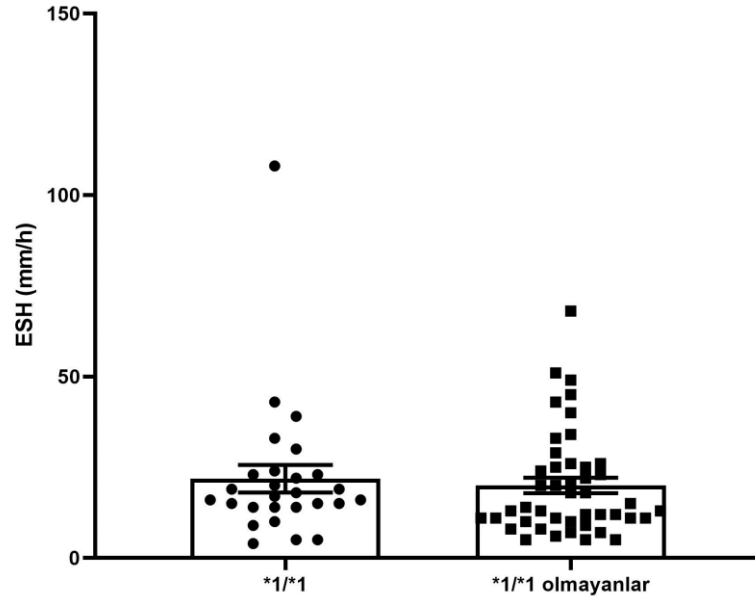


Şekil 8. Remisyon dönemindeki İBH'lı hastalarda CRP ile genotipler arasındaki ilişki (p=0,469)

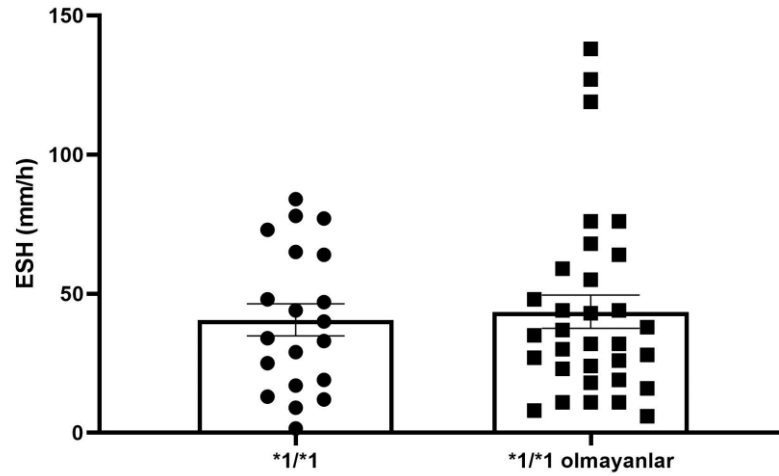


Şekil 9. Atak dönemindeki İBH'lı hastalarda CRP ile genotipler arasındaki ilişki (p=0,950)

Şekil 10 ve 11'de İBH'lı hastaların remisyon ve atak döneminde olmalarına göre ortalama ESH değerleri ile genotip arasındaki ilişki gösterilmektedir. Remisyondaki hastalardan yabancı tipte olanların ortalama ESH düzeyi $21,8 \pm 3,7$ mm/saat iken diğer genotip gruplarında $19,9 \pm 2,1$ mm/saat saptandı (p=0,640). Ataktaki hastalardan yabancı tipte olanlarda ortalama ESH $40,6 \pm 5,7$ mm/saat ve diğer genotiplerde $43,5 \pm 5,9$ mm/saat saptandı (p=0,743). Gruplar arasında ESH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.



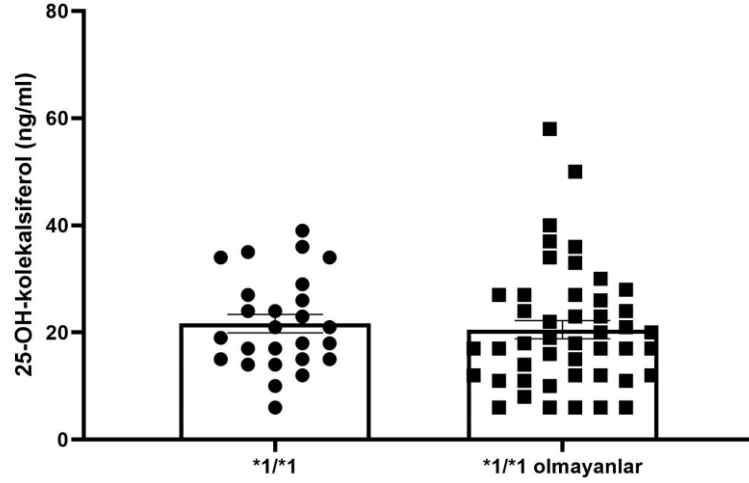
Şekil 10. Remisyon dönemindeki İBH'lı hastalarda ESH (mm/saat) ile genotipler arasındaki ilişki ($p=0,640$)



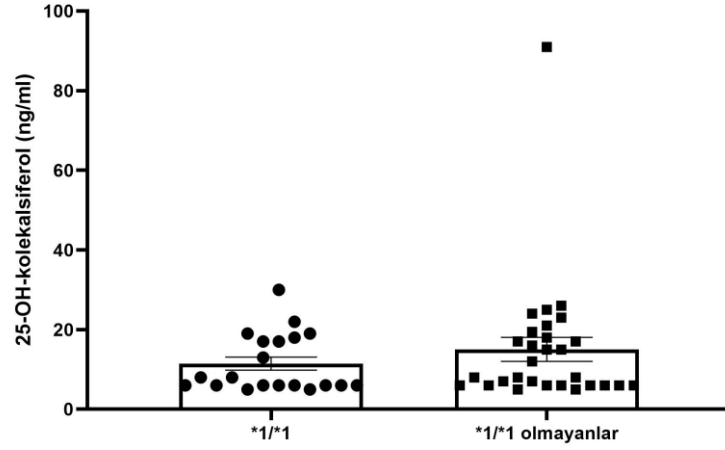
Şekil 11. Atak dönemindeki İBH'lı hastalarda ESH (mm/saat) ile genotipler arasındaki ilişki ($p=0,743$)

Şekil 12 ve 13'de İBH'lı hastaların remisyon ve atak döneminde olmalarına göre ortalama 25-OH-kolekalsiferol (D vitamini) değerleri ile genotip arasındaki ilişki gösterilmektedir. Remisyondaki hastalardan yabancı tipte olanların ortalama D vitamini düzeyleri $21,6 \pm 1,7$ ng/ml iken diğer genotip gruplarında $20,5 \pm 1,6$ ng/ml

saptandı ($p=0,663$). Ataktaki hastalardan yabancı tipte olanlarda ortalama D vitamini $11,4 \pm 1,6$ ng/ml ve diğer genotiplerde $15,0 \pm 3,0$ ng/ml saptandı ($p=0,362$). Gruplar arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark çıkmadı.



Şekil 12. Remisyon dönemindeki İBH'lı hastaların D vitamini düzeyleri ile genotipler arasındaki ilişki ($p=0,663$)



Şekil 13. Atak dönemindeki İBH'lı hastaların D vitamini düzeyleri ile genotipler ($p=0,362$)

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, inflamatuvar barsak hastalıkları olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığının klinik seyirleri üzerinde CYP2C19 genetik polimorfizmlerinin etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark var iken, VKİ her iki grupta benzerdi. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması daha küçük ve kontrol grubunda kadın cinsiyet oranı daha fazla idi. Obezite tek başına inflamasyon ve karıştırıcı faktör olabileceğinden iki grup arasında VKİ değerlerinin benzer olması önemlidir. Çalışma için gönüllülerin verilerinin toplanması pandemi dönemine denk geldiği için iki grup arasındaki yaş ve cinsiyet oran benzerliği sağlanamadı.

Hastalık klinik özelliklerinden tanı yaşı, hastalık aktivasyon durumu, ekstraintestinal tutulum medikal tedavi durumu açısından ÜK ve CH arasında fark yoktu. Hastalık kaynaklı abdominal rezeksiyon ve perianal hastalık CH olanlarda daha sık bulundu. ÜK ve CH her ikisi de üç ila dördüncü dekatlarda pik yapar başlangıç yaşları benzerdir ve cinsiyet farkı gözetmez (84, 85). Çalışmamızdaki demografik bulgular da literatürle uyumluydu. ÜK'lilerin tanı yaşı ortalaması daha büyük olsa da iki hastalığın tanı yaşı arasında anlamlı fark çıkmadı. Cao ve diğ. (2019) çalışmasında ÜK'lilerin tanı yaşı anlamlı olarak CH'a göre daha yüksek çıkmıştır (86).

İBH akut alevlenmelerle (ataklarla) giden kronik bir hastalıktır. Bir kohort çalışmasında, hastaların remisyonda veya inflamatuvar atakta olma durumunun herhangi bir anda ölçüldüğünde yarı yarıya oranda olduğu belirtilmiştir (85, 87). Çalışmamızda remisyondaki hastaların oranı benzer şekilde yüzde 59 idi. Anlamlı fark olmasa da ÜK'lilerde remisyon oranı CH'ye göre daha fazla idi.

Literatürde ÜK'de tanıdan sonraki 10 yıl içinde barsak rezeksiyon cerrahisi geçirme sıklığı %24 civarındadır (85). Çalışmamızda ise daha düşük oranda bulundu. Bizim çalışmamızda, hasta alımında tanıdan itibaren 10 yılı geçmiş olma kriteri olmadığı için böyle bir oran farkı ortaya çıkmış olabilir. CH'de cerrahi öyküsü %26

bulundu. Literatürde bu konuda çeşitli bilgiler vardır. Cao ve diğ. (2019) çalışmasında benzer şekilde cerrahi öyküsü CH'de ÜK'ye göre daha sık (% 24) bulunmuştur (86). 25.000 hastayı içeren bir metaanalizde CH tanısından sonra 10 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısının cerrahiye gittiği saptanmıştır (84). OCH olanların yaklaşık üçte ikisi striktür/penetran davranış sergilemekteydi. Csontos ve diğ. (2017) çalışmasında bu oran %38 olarak bildirilmiştir (88). CH'lerin yarısı biyolojik ilaç alırken, ÜK'li hastaların yaklaşık 1/3'ü tedavide biyolojik ilaç almakta idi. İBH tedavisinin esası basamak tedavisidir, biyolojik ilaç alanlar genelde hastalığın kontrol altına alınmadığı ya da komplikasyon gelişen hastalardır. Operasyon öyküsü, perianal hastalık öyküsü, striktür/ penetran hastalık davranışı gibi sebeplerden dolayı CH'de biyolojik ilaçların daha sık kullanılması beklenmektedir. Literatürde de benzer bir yayın mevcuttur (86). Çalışmamızda, ÜK'li hastaların % 61'inde sol kolit, % 26'sında yaygın kolit saptanırken CH'nin %40'ında ileal, %55,6'sında ilekolonik tutulum saptandı. 2017'de yapılan bir çalışmada ÜK'de sol kolit %34, yaygın kolit %6 saptanırken, CH'de ileal tutulum %4, ileokolonik tutulum %55 saptanmıştır (88).

Çalışmamızda, kontrol ve İBH ya da kontrol, ÜK ve CH grupları arasında *CYP2C19*2*, **17* genotip ve alel sıklık dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ÜK'lilerde kontrol grubuna göre hem *CYP2C19*2* hem de *CYP2C19*17* alel sıklığı daha fazlaydı ancak fark anlamlı çıkmadı. CH'de ise her iki genetik polimorfizm için alel sıklığı kontrol grubuyla benzerdi. Bazı çalışmalarda, *CYP2C19* enziminin ülseratif kolit için bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (82). Literatürde henüz insanda ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*17* genetik polimorfizmlerinin ilişkisini değerlendiren bir çalışma yoktur. CYP epoksijenaz enzimlerinden olan *CYP2J2* ile İBH ilişkisini araştıran bazı yayınlar mevcuttur. Önceki bazı çalışmalar EET'lerin antiinflamatuvar özelliklerini ortaya koymuştur. EET düzeyleri ile ÜK ilişkisinin ilk kez araştırıldığı Qiu ve diğ.'nin (2018) çalışmasında kolektomi yapılan ÜK'li hastalar kullanılmıştır. EET düzeylerinin ve *CYP2J2* ekspresyonunun ÜK'li hastaların barsak dokusundaki inflame alanlarda inflame olmayan alanlara göre artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca CYP epoksijenazları metabolize ederek aktivitesinin azalmasından sorumlu olan sEH düzeyinin de barsaktaki inflame alanlarda inflame olmayan alanlara göre azalmış olduğu bildirilmiştir (81). Otte ve

diğ. (2005) *CYP2J2*7* polimorfizminin kontrol grubuna kıyasla ÜK ve CH'de daha sık olduğunu göstermiştir (89). *CYP2J2* ekspresyonlarının kardiyovasküler hastalıklarda ve preeklampsi gibi inflamasyonla ilişkili hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (90). *CYP2J2*7* polimorfizminin enzim aktivitesini azalttığı bilinmektedir. Bu genetik polimorfizm, bazı çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar, iskemik serebral hastalıklar ve hipertansiyon gibi inflamasyon ilişkili hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (91). Bystrom ve diğ. (2013) çalışmasında *CYP2J2*'nin inflamasyon ile indüklenen, anti-inflamatuvar özellikler gösteren bir epoksijenaz olduğu ve Crohn hastalığında *CYP2J2* yokluğunun bakteriyel enfeksiyona makrofaj yanıtını etkileyerek hastalık patogenezinde katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. O çalışmanın sonuçları, epoksijenaz ürün düzeyini artırmanın ya da EET mimetik etkili bileşenlerin Crohn ve İBH tedavisi için terapötik yeni hedefler olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (80).

Çalışmamızda ÜK'li hastalarda *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*17* alel sıklıkları kontrol grubuna göre fazla çıkmıştır ama sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni, alınan hasta ve kontrol birey sayılarının görece yetersizliği olabilir. *CYP2C19*2* genetik polimorfizmi enzim aktivitesinde azalma ile ilişkilirken, *CYP2C19*17* polimorfizmi enzim aktivitesinde artışla ilişkilidir. İki alelin enzim fonksiyonu üzerinde birbirine karşı etkileri olduğundan, inflamasyon üzerinde de birbirine karşı etkiler beklenebilir. Genetik polimorfizmlerin fonksiyon üzerine yansımaları değerlendiren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda hem *CYP2C19*2*, hem de *CYP2C19*17* polimorfik alellerinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre alel sıklıklarının arttığı gösterilmiştir (92, 93).

CYP2C19, *CYP2C9* ve *CYP2J2* ile birlikte EET üretiminden sorumlu asıl CYP epoksijenaz enzimlerinden biridir. EET'lerin kan damarlarında vazodilatör ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (94). EET'ler solubl epoksit hidrolaz (sEH) enzimi tarafından hızlıca daha az aktif molekül olan dihidroksieikosatetraenoik asitlere (DHET)'e metabolize edilir (95). 20-HETE, prostaglandinler, lökotrienler gibi proinflamatuvar kaskadın önemli mediyatörlerindedir. Antiinflamatuvar etkili EET ve proinflamatuvar etkili HETE arasında denge mevcuttur (96). Diyabet, gebelik, obezite, yaşlanma gibi durumlarda yolak daha inflamatuvar tarafa doğru

kaymaktadır (97). Bir çalışmada deneysel İBH modelinde IL10 (-/-) farede, sEH gen inhibisyonu inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve aktif ülser oluşumunda azalma ile sonuçlanmıştır (98). Çalışmamızda, EET düzeylerinin doğrudan veya dolaylı olarak ölçülmesi genetik polimorfizmlerin fonksiyonelliğe yansımaları değerlendirmek açısından önemli olabilirdi. Bu ölçümlerin teknik nedenlerle ve COVID pandemisi kaynaklı zaman kısıtlılığı nedeniyle yapılamaması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Literatürde CYP2C19 gen polimorfizminin inflamasyonla giden kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır. 2016'da yapılan bir çalışmada CYP2C19 yavaş metabolizör olanlarda CRP düzeyleri ve koroner mikrovasküler hastalık sıklığı daha yüksek bulunmuştur ve yavaş metabolizör fenotipinin koroner hastalıklar için risk faktör aday olabileceği belirtilmiştir (77). *CYP2C19*2* polimorfizminin, iskemik inme rekürrensi ve periferik endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (99, 100). Başka bir çalışmada, hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*17* polimorfik alel sıklıkları artmış saptanmıştır (101). Ongun ve diğ. (2023) çalışmasında, *CYP2C19*2* ve **17* alel sıklıkları kontrol grubuna kıyasla gestasyonel hipertansiyon grubunda daha yüksek saptanmıştır (93). 2023'de yapılan bir başka çalışmada, *CYP *1/*2*, **1/*3*, **2/*2* genotipleri ile hipertansiyon riskinde artış ilişkili olduğu saptanmıştır (92).

Çalışmamızda incelenen bir başka konu, İBH'a ait klinik özellikler ile *CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmlerinin ilişkisinin incelenmesi idi. Çok sayıda klinik özellik arasında, Crohn hastalığının lokalizasyonu ve tüm İBH'lı hastalar ile CH'li olanlarda abdominal rezeksiyon öyküsü ile genotiplerin ilişkili bulunması haricinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Crohn hastalarında yabancı tip genotipi olan hastalarda, **2* veya **17* aleli taşıyan hastalara göre kolonik/ileokolonik tutulum sıklığının daha fazla olduğunu saptadık. Çalışmamızda ileal tutulum %40,6, kolonik tutulum %1,9, ileokolonik tutulum %55,6 saptandı. Literatüre baktığımızda genelde hastaların %30-40'ında ileal, %40-55'inde ileokolonik, %15-25'inde kolonik bulunmaktadır (31). Bizim çalışmamızda kolonik tutulum olan hastalar az sayıda idi. CH'de ileal tutulumun ayrı bir klinik durum olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan yayınlar mevcuttur

(102, 103). Gelecekte Crohn hastalığında lokalizasyona göre bireyselleştirilmiş hedefe yönelik tedaviler geliştirilebileceği düşünülmektedir (102, 104). 2020’de yapılan retrospektif bir çalışmada, yaygın olarak kullanılan Montreal sınıflandırması yerine hastalar kolonik tutulum gösterenler (kolonik ve ileokolonik) ve kolonik tutulum göstermeyenler olarak iki grupta incelenmiştir. Kolonik tutulumlularda daha erken tanı yaşı, daha sık perianal hastalık ve ekstraintestinal hastalık öyküsü saptanırken, striktür kolonik tutulum olmayanlarda daha sık saptanmıştır. Bununla birlikte kolon tutulumu olanların daha çok steroide bağımlı hastalığa sahip oldukları görülmüştür (105). Hastalığın lokalizasyonunu belirlemek uygun tedavi algoritmasını oluşturmak ve prognozu değerlendirmek için önemlidir. Literatürde ince barsak tutulumu ile gidenlerin daha kötü prognozlu olduğunu, cerrahi rezeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (106, 107). Çalışmamızda polimorfik alet taşıyanlarda kolonik/ileokolonik tutulumun daha fazla olması genotip ve hastalık lokalizasyon ilişkisini desteklemesi açısından önemli bulundu. Daha fazla sayıda hastada ve yalnız Crohn hastalarında ileri çalışmalar yapılabilir.

*CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmleri ile İBH’lı hastalarda rezeksiyon öyküsü varlığı arasında anlamlı fark bulunamadı, ancak genotipi yabanıl tipte (**1/*1*) olan hastalarda rezeksiyona daha sık rastlanması yönünde istatistiksel bir eğilim vardı. Hastaların tümü ele alındığında, yabanıl genotipte (**1/*1*) olanların yaklaşık %25’inde, yabanıl dışı diğer genotiplerde olanların yaklaşık %10’unda cerrahi rezeksiyon öyküsü vardı ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0.02$). Çalışmamızda cerrahi geçirenlerin çoğu CH olduğu için, bu grupta abdominal cerrahi öyküsü ile genotip ilişkisi ayrıca incelendi. CH’de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yabanıl genotiptekilerde cerrahi rezeksiyon öyküsü, diğer genotip gruplarına göre daha sık bulundu. İBH’lı hastalarda cerrahi rezeksiyon, medikal tedaviye direnç, perforasyon veya obstrüksiyon, kolon kanseri veya displazi, medikal tedaviye yanıtız striktür ve penetran hastalık gibi nedenlerle yapılır. CH olan çoğu birey yaşam boyu en az bir kez cerrahi operasyon geçirir, operasyon ihtiyacı hastalık süresi ve tutulum yeri ile yakından ilişkilidir (21). Operasyon öyküsü birçok etmenle ilişkili olabilir, bunlardan biri de hastalık tutulum yeridir. Tajra ve diğ. (2023) yaptığı kohort çalışmasında, cerrahinin en sık endikasyonu ileal darlık olarak saptanmıştır (108). Kimura ve diğ. (2021) çalışmasında, farklı olarak ileokolonik tutulumlularda cerrahi sıklığı daha

fazla bulunmuştur (109). Bir çalışmada kolon tutulumunun olmasının majör abdominal cerrahi için koruyucu faktör olduğu saptanmıştır (105). Çalışmamızda yabancı tipte olanlarda kolonik/ileokolonik tutulum ve cerrahi öykü sıklığı daha yüksek bulundu. Cerrahi öyküsü olan hastaların daha önceki cerrahi rezeksiyon hikayesi, cerrahinin tipi, biyolojik ilaç alıp almadığı gibi klinik özellikler önem taşıdığından bu konuda tüm bu etmenlere dikkat edilerek yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Laboratuvar belirteçleri hastalık teşhisi, hastalık aktivite izlemi, ayırıcı tanı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, atak tahmininde belirleyici olması gibi farklı amaçlarla kullanılabilir (34). ESH ve CRP her ikisi de hastalık izleminde kullanılsa da CRP hastalık aktivitesini belirlemede ESH'ye göre daha üstündür (34, 110, 111). CH'nin, CRP yanıtı ile ilişkisi ÜK'ye göre daha güçlüdür (112). CRP yüksekliği endoskopik hastalık aktivitesi için yüksek spesifiteye sahiptir, ama duyarlılığı düşüktür (113). CRP üretimi ayrıca hastalık tutulum yeri ile de ilişkilidir, örneğin ileal tutulumlu CH olanlarda CRP yüksek bulunmuştur (114). Çalışmamızda remisyondaki İBH'li hastalarda yabancı genotipi olanlarda ortalama CRP düzeyi daha düşük bulunsun da fark anlamlı değildi. Yabancı genotipte olma ya da polimorfik alel taşıma durumu ile ESH arasında da anlamlı ilişki saptamadık. Bazı hastalarda klinik remisyona sağlansa da inflamatuvar belirteçler yüksek sebat edebiliyor. Bu hastalarda patolojik olarak da remisyona durumunu belirleyip, genotip ile inflamatuvar belirteç düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. CRP ya da ESH ile genotip arasındaki ilişki araştırılırken hastalık tutulum yerine göre ayrı gruplarla çalışma yapmak yararlı olabilir. Ayrıca hastalar belli bir süre takip edilip zaman içindeki CRP ya da ESH seyirleri belirlenerek genotiple ilişkilerine bakılabilir.

Yabancı genotip ile yabancı olmayan genotipler ile remisyona/atak dönemindeki hastaların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Atak dönemindeki hastaların D vitamini ortalaması, remisyona döneminde olanlara göre belirgin olarak düşüktü. D vitamini sinyal yolağı immün sistemi düzenleyen gen ekspresyonunda, dolayısıyla inflamatuvar yanıtta etkilidir (115). İnflamasyonla ilişkisi sebebiyle İBH'li hastalarda da D vitamini düzeyleri araştırılmıştır (115-117) ve hastalık aktivitesi ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir

(118). D vitamininin hastalık aktivite göstergesi olarak potansiyel biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (119, 120). Çalışmamızda hastaların D vitamini takviyesi alıp almadığı kaydedilmedi, ancak atak dönemindeki hastalarda D vitamini düzeylerinin belirgin olarak daha düşük bulunması literatürü destekler bir bulgudur.

Özet olarak, bu çalışmada ÜK ve CH hasta gruplarında CYP2C19 genotip ve alel sıklıkları kontrol grubuyla ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Alel ve genotip dağılımları her üç grupta da benzer saptanmıştır. CYP2C19 genotiplerinin dağılımı ile İBH'lı hastalarda abdominal cerrahi öyküsünün bulunması ve Crohn hastalık lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki saptandı.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- i. CYP2C19 genotip ve alel dağılımları karşılaştırıldığında, kontrol, ÜK, CH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- ii. CH lokalizasyonu ile CYP2C19 genetik polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Yabanıl (*1/*1) genotipi olanlarda kolonik/ileokolonik tutulum sıklığı ileal tutulumuna göre daha fazla (%80'e karşı %20) idi.
- iii. CYP2C19*17 aleli taşıyanlarda striktür/penetran davranış görülme sıklığı daha fazla bulunsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- iv. Tüm hasta grubunda, yabanıl tipte (*1/*1) olan bireylerde, yabanıl tipte olmayanlara göre anlamlı olarak daha sıklıkla rezeksiyon öyküsüne rastlandı.
- v. CH grubunda, CYP2C19 yabanıl genotipinde % 46,1'inde cerrahi rezeksiyon öyküsü mevcut iken, diğer genotip gruplarında bu oran % 16,1 idi ve bu fark anlamlı idi.
- vi. CYP2C19 genetik polimorfizmleri ile serumda ölçülen CRP, ESH, D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.
- vii. Bu konuda başka çalışmaların yapılmasıyla, inflamatuvar barsak hastalıklarında CYP2C19 genetik polimorfizmlerin etkileri daha iyi anlaşılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(11):1970.
2. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27.
3. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*. 1978;31(6):567-77.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
5. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(21):2066-78.
6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
8. BURAN T. İnflamatuar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans. *Turkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*. 2017;10(1):15-7.
9. Monteleone G, Fina D, Caruso R, Pallone F. New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(4):361-4.

10. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
11. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(12):895-904.
12. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-3.
13. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238.
14. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10.
15. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):331-45.
16. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573-84.
17. Melgar S, Shanahan F. Inflammatory bowel disease—from mechanisms to treatment strategies. *Autoimmunity*. 2010;43(7):463-77.
18. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1).
19. Monick MM, Powers LS, Walters K, Lovan N, Zhang M, Gerke A, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol*. 2010;185(9):5425-35.

20. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(1):2-13.
21. L. Kasper SF, L. Hauser, L. Longo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th Edition 2015.
22. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):135-9.
23. Meyers S, Janowitz HD. The "natural history" of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *Journal of clinical gastroenterology.* 1989;11(1):33-7.
24. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018;16(3):343-56. e3.
25. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012;61(4):535-42.
26. Walsh A, Ghosh A, Brain A, Buchel O, Burger D, Thomas S, et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8(4):318-25.
27. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, Kassim O, Gibson PR, Turner JR, et al. Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(10):1557-64.e1.
28. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016;11(1):3-25.

29. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Jr., Becker B, Fletcher JG, Mandrekar JN, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1253-9.
30. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-605.
31. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1147-55.
32. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(4):829-37.
33. Akyüz Ü, Akyüz F. İnflamatuvar bağırsak hastalığı mı? İrritabl bağırsak sendromu mu. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2011;18:35-40.
34. Cappello M, Morreale GC. The Role of Laboratory Tests in Crohn's Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2016;9:51-62.
35. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1986;91(6):1490-4.
36. Plevy S, Silverberg MS, Lockton S, Stockfish T, Croner L, Stachelski J, et al. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1139-48.
37. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2015;9(11):945-65.

38. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2012;10(6):639-45.
39. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
40. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765474.
41. Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1582-97.
42. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351-61.e5.
43. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
44. Oh-Oka K, Kojima Y, Uchida K, Yoda K, Ishimaru K, Nakajima S, et al. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Mesalamine by Activating the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(1):135-51.
45. Jharap B, Seinen ML, de Boer NK, van Ginkel JR, Linskens RK, Knepelhout JC, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1541-9.
46. Bressler B. Is there an optimal sequence of biologic therapies for inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231159452.

47. Sands BE, Blank MA, Patel K, Van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(10):912-20.
48. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1250-60; quiz 520.
49. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med*. 2007;13(1):26-8.
50. Wang K, Zhang H, Kugathasan S, Annese V, Bradfield JP, Russell RK, et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. *Am J Hum Genet*. 2009;84(3):399-405.
51. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41.
52. Shahabi P, Siest G, Meyer UA, Visvikis-Siest S. Human cytochrome P450 epoxygenases: variability in expression and role in inflammation-related disorders. *Pharmacol Ther*. 2014;144(2):134-61.
53. Kayaalp O. *Tibbi Farmakoloji*2012.
54. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):94.
55. Deng Y, Theken KN, Lee CR. Cytochrome P450 epoxygenases, soluble epoxide hydrolase, and the regulation of cardiovascular inflammation. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(2):331-41.

56. Schuck RN, Zha W, Edin ML, Gruzdev A, Vendrov KC, Miller TM, et al. The cytochrome P450 epoxygenase pathway regulates the hepatic inflammatory response in fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9(10):e1110162.
57. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1612):20120431.
58. Gumus E, Karaca O, Babaoglu MO, Baysoy G, Balamtekin N, Demir H, et al. Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):629-36.
59. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*. 1994;269(22):15419-22.
60. Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, Bouchardy C, Blaisdell J, Ibeanu G, et al. A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284(1):356-61.
61. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(2):328-32.
62. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):103-13.
63. Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M, Gornik W, Kaldonska M, et al. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1267-74.

64. Dehbozorgi M, Kamalidehghan B, Hosseini I, Dehghanfard Z, Sangtarash MH, Firoozi M, et al. Prevalence of the CYP2C19*2 (681 G>A), *3 (636 G>A) and *17 (-806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):4195-202.
65. Karaca RO, Kalkisim S, Altinbas A, Kilincalp S, Yuksel I, Goktas MT, et al. Effects of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and MDR1 Transporter on Pantoprazole Metabolism and Helicobacter pylori Eradication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120(2):199-206.
66. Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, Guilhaumou R. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther.* 2020;215:107627.
67. Dunvald AD, Järvinen E, Mortensen C, Stage TB. Clinical and Molecular Perspectives on Inflammation-Mediated Regulation of Drug Metabolism and Transport. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(2):277-90.
68. Lauschke VM, Zhou Y, Ingelman-Sundberg M. Novel genetic and epigenetic factors of importance for inter-individual differences in drug disposition, response and toxicity. *Pharmacol Ther.* 2019;197:122-52.
69. Reeh H, Rudolph N, Billing U, Christen H, Streif S, Bullinger E, et al. Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):46.
70. Değer O, Babaoglu E, Babaoglu MO. Effects of Inflammation on Drug Metabolism and Pharmacogenetic Factors. *Türkiye Klinikleri Özel Sayı.* 2023.
71. Elkahwaji J, Robin MA, Berson A, Tinel M, Lettéron P, Labbe G, et al. Decrease in hepatic cytochrome P450 after interleukin-2 immunotherapy. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(8):951-4.

72. Kajiwara A, Saruwatari J, Kita A, Kamihashi R, Miyagawa H, Sakata M, et al. Sex differences in the effect of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the risk of diabetic retinopathy: a retrospective longitudinal study in Japanese patients with type 2 diabetes. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(12):717-20.
73. Hokimoto S, Tabata N, Akasaka T, Arima Y, Kaikita K, Morita K, et al. Gender Differences in Impact of CYP2C19 Polymorphism on Development of Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2015;65(2):148-52.
74. Bertrand-Thiébault C, Berrahmoune H, Thompson A, Marie B, Droesch S, Siest G, et al. Genetic Polymorphism of CYP2C19 gene in the Stanislas cohort. A link with inflammation. *Ann Hum Genet*. 2008;72(Pt 2):178-83.
75. Goktas MT, Karaca RO, Kalkisim S, Cevik L, Kilic L, Akdogan A, et al. Decreased Activity and Genetic Polymorphisms of CYP2C19 in Behçet's Disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(4):266-71.
76. Goktaş MT, Hatta F, Karaca O, Kalkisim S, Kilic L, Akdogan A, et al. Lower CYP2C9 activity in Turkish patients with Behçet's disease compared to healthy subjects: a down-regulation due to inflammation? *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(10):1223-8.
77. Akasaka T, Hokimoto S, Sueta D, Tabata N, Sakamoto K, Yamamoto E, et al. Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(11):H1494-500.
78. Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Tabata N, Takashio S, Izumiya Y, et al. CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2017;15:15-20.
79. Sen A, Stark H. Role of cytochrome P450 polymorphisms and functions in development of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(23):2846-62.

80. Bystrom J, Thomson SJ, Johansson J, Edin ML, Zeldin DC, Gilroy DW, et al. Inducible CYP2J2 and its product 11,12-EET promotes bacterial phagocytosis: a role for CYP2J2 deficiency in the pathogenesis of Crohn's disease? *PLoS One*. 2013;8(9):e75107.
81. Qiu YE, Qin J, Luo Y, Qin SL, Mu YF, Cun R, et al. Increased epoxyeicosatrienoic acids may be part of a protective mechanism in human ulcerative colitis, with increased CYP2J2 and reduced soluble epoxide hydrolase expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2018;136:9-14.
82. Yamamoto R, Muroi K, Imaishi H. Serum derived from ulcerative colitis mouse changes the metabolism of the fluorescent substrate by P450 depending on the degree of disease progression. *Chem Biol Interact*. 2018;290:88-98.
83. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5a-36a.
84. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-92.
85. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
86. Cao Q, Huang YH, Jiang M, Dai C. The prevalence and risk factors of psychological disorders, malnutrition and quality of life in IBD patients. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(12):1458-66.
87. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11.
88. Csontos Á A, Molnár A, Piri Z, Pálfi E, Miheller P. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition

- screening in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(1):26-32.
89. Otte JM, Spiecker M, Jagiello P, Brand S, Felderbauer P, Griga T, et al. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with a promoter polymorphism of the cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2 gene. *Gastroenterology.* 2005;128(4):446-7.
 90. Aliwarga T, Evangelista EA, Sotoodehnia N, Lemaitre RN, Totah RA. Regulation of CYP2J2 and EET Levels in Cardiac Disease and Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7).
 91. Spiecker M, Darius H, Hankeln T, Soufi M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Risk of coronary artery disease associated with polymorphism of the cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2. *Circulation.* 2004;110(15):2132-6.
 92. Cai N, Li C, Gu X, Zeng W, Zhong J, Liu J, et al. CYP2C19 loss-of-function is associated with increased risk of hypertension in a Hakka population: a case-control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):185.
 93. Ongun MC, Tonyali NV, Kaplan O, Deger I, Celebier M, Akduman NEB, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP2J2, CYP2C9, CYP2C19, CYP4F2, CYP4F3 and CYP4A11 enzymes in preeclampsia and gestational hypertension. *Placenta.* 2023;137:88-95.
 94. Cheng J, Wu CC, Gotlinger KH, Zhang F, Falck JR, Narsimhaswamy D, et al. 20-hydroxy-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid mediates endothelial dysfunction via IkappaB kinase-dependent endothelial nitric-oxide synthase uncoupling. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332(1):57-65.
 95. Hoxha M, Zappacosta B. CYP-derived eicosanoids: Implications for rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2020;146:106405.
 96. Luria A, Weldon SM, Kabcenell AK, Ingraham RH, Matera D, Jiang H, et al. Compensatory mechanism for homeostatic blood pressure regulation in Ephx2 gene-disrupted mice. *J Biol Chem.* 2007;282(5):2891-8.

97. Williams JM, Murphy S, Burke M, Roman RJ. 20-hydroxyeicosatetraenoic acid: a new target for the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56(4):336-44.
98. Zhang W, Yang AL, Liao J, Li H, Dong H, Chung YT, et al. Soluble epoxide hydrolase gene deficiency or inhibition attenuates chronic active inflammatory bowel disease in IL-10(-/-) mice. *Dig Dis Sci.* 2012;57(10):2580-91.
99. Tabata N, Hokimoto S, Akasaka T, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, et al. Patients with both CYP2C19 loss-of-function allele and peripheral endothelial dysfunction are significantly correlated with adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *J Cardiol.* 2016;67(1):104-9.
100. Bai Y, Huang R, Wan L, Zhao R. Association between CYP2C19 gene polymorphisms and lipid metabolism in Chinese patients with ischemic stroke. *J Int Med Res.* 2020;48(7):300060520934657.
101. Riaz S, Mansoor A, Siddiqi S, Tareen MU, Rubab S, Batool A, et al. Association of CYP2C19* 2 and* 17 genetic variants with hypertension in Pakistani population. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2019;18(4):851-5.
102. Atreya R, Bojarski C, Kühl AA, Trajanoski Z, Neurath MF, Siegmund B. Ileal and colonic Crohn's disease: Does location makes a difference in therapy efficacy? *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022;3:100097.
103. Atreya R, Siegmund B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2021;18(8):544-58.
104. Atreya R, Neurath MF. Mechanisms of molecular resistance and predictors of response to biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(11):790-802.
105. Lin S-N, Zheng D-P, Qiu Y, Zhang S-H, He Y, Chen B-L, et al. Classifying Crohn's disease into colon-involving versus non-colon-involving groups is a

- better predictor of clinical outcomes than the Montreal classification. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020;13:1756284820968732.
106. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2000;87(12):1697-701.
 107. Keh C, Shatari T, Yamamoto T, Menon A, Clark MA, Keighley MR. Jejunal Crohn's disease is associated with a higher postoperative recurrence rate than ileocaecal Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2005;7(4):366-8.
 108. Tajra JBM, Calegari JU, Silva SME, Silveira DB, Ribeiro LM, Crispim SM, et al. ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR SURGERY TREATMENT OF CROHN'S DISEASE: A HOSPITAL COHORT. *Arq Bras Cir Dig*. 2023;36:e1730.
 109. Sakurai Kimura CM, Scanavini Neto A, Queiroz NSF, Horvat N, Camargo MGM, Borba MR, et al. Abdominal Surgery in Crohn's Disease: Risk Factors for Complications. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6(1):18-24.
 110. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12(4):351-9.
 111. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(6):643-6.
 112. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
 113. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer*. 2008;123(5):1133-40.

114. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008;57(11):1518-23.
115. Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2022;14(2).
116. Myint A, Sauk JS, Limketkai BN. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: a guide for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(7):539-52.
117. Schäffler H, Schmidt M, Huth A, Reiner J, Glass Ä, Lamprecht G. Clinical factors are associated with vitamin D levels in IBD patients: A retrospective analysis. *J Dig Dis*. 2018;19(1):24-32.
118. Valvano M, Magistrini M, Cesaro N, Carlino G, Monaco S, Fabiani S, et al. Effectiveness of Vitamin D Supplementation on Disease Course in Inflammatory Bowel Disease Patients: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022.
119. Valvano M, Magistrini M, Mancusi A, D'Ascenzo D, Longo S, Stefanelli G, et al. The Usefulness of Serum Vitamin D Levels in the Assessment of IBD Activity and Response to Biologics. *Nutrients*. 2021;13(2):323.
120. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(4):217-25.

8. EKLER

Ek 1: Olgu İzlem Formu

İnflamatuvar Barsak Hastalarında CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Etkileri

Anket No:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Tanı Yaşı:

Sigara:

Hastalık lokalizasyonu (bilmeyenler için kolonoskopi raporundan bakılacak):

Barsak dışı tutulum:

Perianal hastalık öyküsü:

Abdominal cerrahi öyküsü:

Crohn Hastalık davranışı (Penetran ya da striktür öyküsü)

Tedavi:

LABORATUVAR DEĞERLERİ:

Sedim

Crp

Albümin

Hb

Plt

D vitamini

Ülseratif Kolit MAYO Skoruyla Sistemi

Dışkı paterni	Hastanın normal sayıda günlük dışkılaması	0
	Normalden 1-2 fazla	1
	Normalden 3-4 fazla	2
	Normalden 5 fazla	3
Günlük en belirgin rektal kanama	Yok	0
	Yarisından az seferde görülen kan izleri	1
	Çoğu seferde görülen kanama	2
	Bütünüyle kan gelmesi	3
Endoskopi bulguları	Normal veya inaktif kolit	0
	Hafifkolit;hafifrajlite, eritem, vaskülaritede azalma	1
	Orta kolit; frajlite, belirgin eritem, vaskülarite kaybolmuş,erozyonlar mevcut	2
	Ağır kolit; ülserasyonlar ve kendiliğinden kanamalar	3
Doktorun değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta kolit	2
	Ağır kolit	3

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karn ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
Ishal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47 kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1
Asemptomatik remisyon (CDAI<150):	Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Steroid tedavisi altında asemptomatik hastalar remisyonda kabul edilmez.
Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı (CDAI 150-220):	Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya <%10'dan fazla kilo kaybı olmaması durumudur.
Orta-şiddetli Crohn hastalığı (CDAI 220-450):	Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karn ağrısı ve defans, bulantı-kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalardır.
Ciddi-fulminan hastalık (CDAI>450):	Konvansiyonel kortikosteroid veya biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği ayaktan hastalar veya yüksek ateş, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya apse saptanan hastalardır.

Ek 2: Etik Kurul İzinleri



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Tarih: 03/08/2023 11:38
Sayı: E-16969557-050.01.04-
00002997975



00002997975

Sayı : E-16969557-050.01.04-00002997975
Konu : Kurul Kararı (GO 19/1080)

03/08/2023

Sayın Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU

Kurulumuzun 05.11.2019 tarihli toplantısında GO 19/1080 kayıt numarası ile onaylanmış olan ve “*Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında CYP2J2, CYP2C9, CYP2C19 ve Solubl Epoksit Hidrolaz Genetik Polimorfizmlerin Etkileri*” başlıklı projeniz için vermiş olduğunuz 19.07.2023 tarihli sorumlu araştırmacı değişikliği dilekçeniz 25.07.2023 tarihli toplantıda değerlendirilmiş olup, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından oy birliği ile kabul edilen sorumlu araştırmacı değişikliği bilgisi alınmış ve kayıtlarımıza eklenmiştir (Yeni sorumlu araştırmacı: Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU).

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN
Kurul Başkan Vekili

Ek _____ :

1. Katılım Tutanağı

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 748F5AF8-8B70-471B-87FB-2D99D9A24F19

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/hu-ebys>

Adres: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye/Ankara

Bilgi için: Tuğba YILMAZ

E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr Elektronik Ağ: www.hacettepe.edu.tr

Memur

Telefon: 0 (312) 305 1082 Faks: 0 (312) 310 0580

Telefon: 3123051082

Kep:





T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 2020

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 05 KASIM 2019 SALI
Toplantı No : 2019/26
Proje No : GO 19/1080 (Değerlendirme Tarihi: 05.11.2019)
Karar No : 2019/26-35

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ümit YAŞAR'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Tarkan KARAKAN, Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU, Prof. Dr. Nursabah Elif Başçı AKDUMAN, Doç. Dr. Mustafa ÇELEBİER, Dr. Mert Can ONGUN, Dr. Mukaddes İSPİRLİ, Dr. Ozan DEĞER, Arş. Gör. Ozan KAPLAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Sıla Soylu KOÇOĞLU'nun doktora tezi olan, GO 19/1080 kayıt numaralı, "Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında CYP2J2, CYP2C9, CYP2C19 ve Solubl Epoksit Hidrolaz Genetik Polimorfizmlerin Etkileri" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 06 Kasım 2019-06 Haziran 2021 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	9. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
İZİNLİ		İZİNLİ	
2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	10. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAHİN	(Üye)	11. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL	(Üye)
4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
5. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	(Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
6. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)	14. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
7. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	15. Av. Meltem ONURLU	(Üye)
8. Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)		

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

Ek 3: Tez Çalışması Orjinallik Raporu

5.09.2023 11:14 Feedback Studio

1 / 1

Edelemlere Genel Bakış

İndirmeye hazırlanıyor...

%13

1 / 29 Eşleşmesi

1	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	%5
2	openaccess.hacettepe... İnternet Kaynağı	%3
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	%<1
5	tfd.org.tr İnternet Kaynağı	%<1
6	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	%<1
7	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%<1
8	ankamedj.com İnternet Kaynağı	%<1
9	ÜLGER, Mahmut, EMEK... Yayın	%<1
10	guncelpediatri.com İnternet Kaynağı	%<1
11	na.eventscloud.com İnternet Kaynağı	%<1
12	Baskent University' ne ... Öğrenci Yazılı Ödevi	%<1
13	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%<1
14	Middle East Technical ...	%<1

Soyu Polim Ünive Anka

İnflar karakt hastalı Genet olabile yardım göster ve ant kısme etkileri edebil Behçe inflar

Bu ç polim çalışır reaksi arasın açısın lokali fark s ve kol lokali incele dışınd öyküs

Sayfa: 3 / 51 Kelime Sayısı: 9061

S... Y... Aç Q

https://ev.tumitin.com/app/carta/tr/?s=1&u=1072359049&lang=tr&o=2157485441 1/1

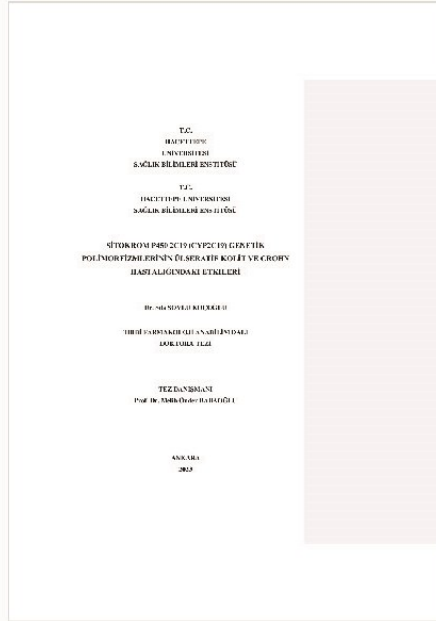


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Sila Soylu Koçoğlu
 Ödev başlığı: SİTOKROM P450 2C19 (CYP2C19) GENETİK POLİMORFİZMLER...
 Gönderi Başlığı: SİTOKROM P450 2C19 (CYP2C19) GENETİK POLİMORFİZMLER...
 Dosya adı: turnitin_icin_sila_tez_son_04-09.docx
 Dosya boyutu: 1.75M
 Sayfa sayısı: 51
 Kelime sayısı: 9,061
 Karakter sayısı: 62,830
 Gönderim Tarihi: 04-Eyl-2023 11:49ÖÖ (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 2157485441



9. ÖZGEÇMİŞ