



**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA KLİNİK AKTİVASYON  
VE MEAN PLATELET VOLUME (MPV) İLİŞKİSİ**

**DR. RAMAZAN YOLAÇAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**



**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA KLİNİK AKTİVASYON  
VE MEAN PLATELET VOLUME (MPV) İLİŞKİSİ**

**DR. RAMAZAN YOLAÇAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR. MURAT BIYIK**

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmam sırasında bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, desteğini benden esirgemeyen, yol gösteren ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Yrd. Doç. Mehmet Asıl, Uzm. Dr. Sami Çiftçi ve Uzm. Dr. Ramazan Dertli'ye,

Hasta yaklaşımı ve bilgisiyle eğitimime katkıda bulunan çok değerli Uzm. Dr. Bülent Savut, Uzm. Dr. Mustafa Karaağaç, Uzm. Dr. Mustafa Sağlam, Uzm. Dr. Şevket Arslan, Uzm. Dr. Ramazan Uçar, Uzm. Dr. Sinan Demircioğlu'na,

Dostluklarından memnun kaldığım Dr.Selahattin Sağlam, Dr.Ali Doğan, Dr.Mehmet Alagöz, Dr.Muaz Bayram, Dr.Tacettin Akçal, Dr. Şakir Torun, Dr.Alican Erdem'e,

Tezimin hazırlanması sürecinde değerli zamanını bana ayıran, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konusunda emek ve ilgisini benden eksik etmeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Murat Bıyık'a

Yaptığım her işte emeği olan ve duasını benden esirgemeyen anneme, babama, abilerime ve kardeşlerime,

Bu zorlu süreçte desteğini, emeğini, sevgisini ve sabrını benden eksik etmeyen hayatımı paylaştığım sevgili eşim Merve Yolaçan'a,

En derin saygılarımla teşekkür ederim.

Eylül 2016

Dr. Ramazan YOLAÇAN

## ÖZET

### İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA KLİNİK AKTİVASYON VE MEAN PLATELET VOLUME(MPV)İLİŞKİSİ

DR.RAMAZAN YOLAÇAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

**Giriş ve Amaç:** İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, alevlenme-remisyonlarla seyreden, genetik yatkınlık gösteren ve ekstraintestinal belirtiler gösterebilen kronik seyirli hastalıklardır. İBH'nın hastalık aktivasyonunu göstermek için pek çok aktivite indeksleri kullanılmasına rağmen hastalığın aktivasyonunun belirlenmesinde henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı İBH'da ucuz ve ek bir masraf gerektirmeyen mean platelet volüme'nin (MPV) klinik aktivasyonu göstermede bir markır olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

**Yöntem:** N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Servisi ve Poliklinikleri ile İç Hastalıkları Polikliniklerinde Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilmiş olan 18 yaş üzeri, kolonoskopik ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanan, klinik olarak aktif 94 Ülseratif Kolit, 45 Crohn hastası ve sağlıklı 140 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların poliklinik ve servis dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Anamnez bilgileriyle birlikte, laboratuvar sonuçları, kolonoskopik ve patoloji raporları kayıt altına alınmıştır. Ülseratif kolit aktivasyonu için Rachmilewitz Klinik Aktivite ve Endoskopik İndeksleri, Crohn Hastalığı aktivasyonu için Crohn's Disease Activity Index (CDAI) kullanılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama trombosit hacmi (MPV), inflamatuvar barsak hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca MPV değerleri, aktif hastalık dönemlerinde, remisyon grubundakiler ile karşılaştırıldığında yine daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** İnflamatuvar barsak hastalıklarında inflamatuvar parametreler hastalığın tanı ve aktivasyonunda kullanılabilir. MPV de bir inflamasyon markırını gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında aktivasyonunu göstermede kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, MPV, İnflamatuvar Barsak Hastalığı

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL ACTIVITY AND MEAN PLATELET VOLUME (MPV) IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Dr. Ramazan YOLAÇAN

MEDICAL SPECIALIZATION THESIS

KONYA, 2016

**Introduction and aim:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are, chronic diseases which can involve regions and layers of the gastrointestinal tract from mouth to anus, characterized by flares and remissions, and extraintestinal symptoms, with genetic predisposition. Despite the use of many disease activity index to show the activation of IBD for determining the activation of the disease, consensus was not achieved yet. The aim of this study was to investigate MPV as a biochemical marker to show clinical activation and severity of the disease which is inexpensive and do not require additional cost.

**Materials and Methods:** A total of 94 Ulcerative Colitis and 45 Crohn's disease patients, >18 years of age and clinically active with confirmed diagnosis by colonoscopy and histopathology and 140 healthy control were included in this study in N.E.U. Meram Medical Faculty, Department of Gastroenterology and Internal Medicine between January 2010- December 2015. File records of the patients were reviewed retrospectively. Medical history, laboratory, colonoscopy and pathology reports were recorded. Rachmilewitz Clinical Activity and Endoscopic Activation Index were used for Ulcerative Colitis. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was used for activation of Crohn's Disease.

**Results:** Mean platelet volume (MPV), was significantly lower in the inflammatory bowel group than control group ( $p<0.05$ ). Furthermore, in active disease group MPV value was significantly lower than remission group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In inflammatory bowel disease, inflammatory parameters can be used for diagnosis and disease activity. MPV can be used as an inflammatory marker for determination of inflammatory bowel disease activity.

**Keywords:** Ulcerative colitis, Crohn's Disease, MPV, Inflammatory Bowel Disease

## İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR .....  | III  |
| ÖZET .....  | IV   |
| ABSTRACT .....  | V    |
| İÇİNDEKİLER .....   | VI   |
| TABLolar .....  | VII  |
| ŞEKİLLER .....  | VIII |
| KISALTMALAR .....   | IX   |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ .....   | 1    |
| 2.İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA GENEL BİLGİLER.....     | 2    |
| 2.1.EPIDEMİYOLOJİ .....                                       | 4    |
| 2.2.ETYOLOJİ ve PATOGENEZ .....                               | 5    |
| 2.3.KLİNİK.....   | 10   |
| 2.4.EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR.....                            | 17   |
| 2.5.KOMPLİKASYONLAR .....                                     | 20   |
| 2.6.DİSPLAZİ VE KANSER GELİŞİMİ.....                          | 20   |
| 2.7.TANI.....   | 20   |
| 2.8.LABORATUVAR BULGULARI .....                               | 21   |
| 2.9.ENDOSKOPİK BULGULAR .....                                 | 22   |
| 2.10.RADYOLOJİK BULGULAR .....                                | 24   |
| 2.11.AYIRICI TANI.....  | 26   |
| 2.12. TEDAVİ.....   | 28   |
| 2.13. MEAN PLATELET VOLUME (ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ-MPV) ... | 32   |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM.....  | 34   |
| 4.BULGULAR .....  | 36   |
| 5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....                                      | 48   |
| 6.KAYNAKLAR.....  | 54   |

## TABLÖLAR

|   |    |
|---|----|
| Tablo 2.3.1.1.Truelove ve Witts Aktivite İndeksi.....   | 11 |
| Tablo 2.3.1.2.Ülseratif Kolit “Klinik Aktivite İndeksi” (CAI) .....                           | 12 |
| Tablo 2.3.1.3.Kompleks Aktivite İndeksi (AI) .....  | 13 |
| Tablo 2.3.2.1.Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI). .....                                  | 14 |
| Tablo 2.3.2.2.Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) .....   | 14 |
| Tablo 2.3.2.3.Harvey-Bradshaw Index score .....   | 15 |
| Tablo 2.3.2.4.Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi..... | 15 |
| Tablo 2.3.2.5.Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolitteki bulgular .....                           | 16 |
| Tablo 2.9.1.Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi.....                                     | 23 |
| Tablo 2.11.1.İnflamatuvar barsak hastalıklarının ayırıcı tanısı .....                         | 27 |
| Tablo 2.12.1.Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları .....        | 31 |
| Tablo 4.1.İBH ve Kontrol grubunun aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri.....              | 37 |
| Tablo 4.2.ÜK, CH ve Kontrol grubunun aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri .....          | 39 |
| Tablo 4.3.Ülseratif Kolit aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri .....                     | 42 |
| Tablo 4.4.Crohn Hastalığının aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri.....                   | 43 |

## ŞEKİLLER

|   |    |
|---|----|
| Şekil 4.1.Grupların aktif dönemdeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması .....                         | 38 |
| Şekil 4.2.Grupların remisyon dönemindeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması.....                     | 38 |
| Şekil 4.3.ÜK, CH ve kontrol gruplarının aktif dönemdeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması.....      | 41 |
| Şekil 4.4.ÜK, CH ve kontrol gruplarının remisyon dönemindeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması..... | 41 |
| Şekil 4.5.ÜK aktif ve remisyon dönemindeki MPV düzeylerinin karşılaştırılması .....                           | 43 |
| Şekil 4.6.CH aktif ve remisyon dönemindeki MPV düzeylerinin karşılaştırılması .....                           | 44 |
| Şekil 4.7.ÜK aktif ve remisyon dönemlerindeki MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi .....         | 45 |
| Şekil 4.8.ÜK remisyon ve kontrol grubunun MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi .....             | 45 |
| Şekil 4.9.CH aktif ve remisyon dönemlerindeki MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi .....         | 46 |
| Şekil 4.10.CH remisyon ve kontrol grubunun MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi .....            | 47 |

## KISALTMALAR

|                |  |
|----------------|--|
| <b>5-ASA:</b>  | 5-Aminosalisilat                                       |
| <b>6-MP:</b>   | 6-Merkaptopr n   |
| <b>ASCA:</b>   | Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikor                  |
| <b>AZA:</b>    | Azatioprin   |
| <b>c-ANCA:</b> | Sitoplazmik Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor        |
| <b>CAI:</b>    | Clinical Activity Index (Klinik Aktivite İndeksi)      |
| <b>CDAI:</b>   | Crohn's Disease Activity Index                         |
| <b>CH:</b>     | Crohn Hastalığı  |
| <b>CRP:</b>    | C-reaktif protein                                      |
| <b>ESR:</b>    | Eritrosit sedimantasyon hızı                           |
| <b>İBH:</b>    | İnflamatuvar Barsak Hastalığı                          |
| <b>KRK:</b>    | Kolorektal Kanser                                      |
| <b>LPS:</b>    | Lipopolysaccharide                                     |
| <b>MDP:</b>    | Muramyl Dipeptide                                      |
| <b>MPV:</b>    | Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)        |
| <b>MTX:</b>    | Metotreksat  |
| <b>NOD 2:</b>  | Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containing 2 |
| <b>NSAİİ:</b>  | Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaç                      |
| <b>p-ANCA:</b> | Perinükleer Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor        |
| <b>PSK:</b>    | Primer Sklerozan Kolanjit                              |
| <b>TLR:</b>    | Toll-Like Reseptör                                     |
| <b>TNF- :</b>  | Tümör Nekrozis Faktör-Alfa                             |
| <b> K:</b>     |  lseratif Kolit  |

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), ince ve kalın barsağın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, alevlenme-remisyonlarla seyreden, genetik yatkınlık gösteren ve ekstraintestinal belirtiler görülebilen kronik seyirli hastalıklardır (Gismera and Aladrén 2008, Fatahzadeh 2009).

Etiyolojileri tam bilinmemekle birlikte genetik, çevresel, mikrobiyal etkenler ve özellikle immünite ile kompleks bir etkileşim sonucu oluştukları düşünülmektedir (Torres and Rios 2008). Bununla birlikte trombositlerin olayın patogenezeine katkıları çalışmalarda gösterilmiştir. Trombosit sayısının artışı hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur (Van Wersch, Hauben et al. 1990).

Mean Platelet Volume (MPV) rutin tam kan sayımı esnasında, sıklıkla klinisyenlerin dikkate almadığı bir parametredir. Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (Kapsoritakis, Koukourakis et al. 2001). Artmış trombosit hacmi geniş çalışmalarda koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü kabul edilmiştir (Endler, Klimesch et al. 2002, Bath, Algert et al. 2004).

İBH'da hastalık aktivasyonunu belirlemede henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı İBH'da ucuz ve ek bir masraf gerektirmeyen MPV'nin klinik aktivasyonu göstermede biyokimyasal bir belirteç olabilirliğini ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

## 2.İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, alevlenme-remisyonlarla seyreden, genetik yatkınlık gösteren ve ekstraintestinal belirtiler gösterebilen kronik seyirli hastalıklardır. İBH'nın Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki klinik formu vardır (Gismera and Aladrén 2008, Fatahzadeh 2009).

Ülseratif Kolit sıklıkla rektumu tutmakla birlikte, rektumdan başlayıp proksimale doğru aralıksız olarak kolon mukozası ve submukozasında inflamasyon ile seyreden, relaps ve remisyon ile giden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Gasche, Scholmerich et al. 2000, Silverberg, Satsangi et al. 2005). Kolon mukozasındaki inflamasyon, hastalığın kolonda tuttuğu bölgelere göre sınıflandırılır. Semptomların tutulum yerine göre farklılık göstermesinden dolayı böyle bir sınıflandırma yapılmıştır.

Proktit; Hastalığın rektum'a sınırlı olan tutulumudur.

Proktosigmoidit/Distal kolit: Hastalığın inen kolun'u içermeyen rektum ve sigmoid kolon'a sınırlı tutulumudur.

Sol kolit: Hastalığın rektumdan başlayıp splenik fleksuraya kadar olan tutulumudur.

Ekstansif kolit: Rektum, sigmoid kolon, inen kolon ve transvers kolon tutulumuna denir.

Pankolit: İnflamasyonun çekuma kadar uzanıp tüm kolonu tutmasıdır.

Pankolitli hastaların az bir kısmında "backwash ileitis" tarzında terminal ileumda da inflamasyon görülebilir.

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tutulum atlamalı bir şekilde olup bağırsağın tüm katmanlarını içerebilmektedir. Çoğunlukla ileum ve proksimal kolon tutulmaktadır (Sleisenger, Feldman et al. 2010).

İBH tanısında tanı koydurucu patognomonik özel bir test olmadığından tanı, hastalardaki klinik, endoskopik ve histopatolojik özelliklere göre konur. İBH içinde yer

alan ÜK ve CH'nın ayırıcı tanısında kullanılan endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, hasta ve aile öyküsü, laboratuvar testlerinin yanında diğer gastrointestinal hastalıkların ekarte edilmesine yönelik olarak yapılan tetkiklere rağmen, hastaların %10-15 inde ayırıcı tanıya ulaşmak mümkün olmamaktadır. Tam olarak adlandırılmayan bu gruba "İndetermine Kolit" denir (Griffiths A.M. 2000).



## 2.1.EPIDEMİYOLOJİ

### 2.1.1.İnsidans ve Prevelans

Dünya üzerinde farklı coğrafyalarda yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda ÜK ve CH'nin insidans ve prevelansında farklılıklar izlenmiştir. İBH sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan gruplarda ve kentsel alanlarda yaşayanlarda daha sık görülmektedir. Hastalık Yahudi etnik kökenlilerde daha sık görülür (Loftus E 2002, Fegan B 2003). Her iki hastalığın insidans ve prevelansı Avrupa, İngiltere ve Kuzey Amerika'da en yüksek orana sahiptir. Kuzey Amerika'da insidans ÜK için yılda 2,2-14,3/100.000 iken, CH için 3,1-14,6/100.000'dir. Prevelans oranları ise ÜK için yılda 37-246/100.000 iken, CH için 26-199/100.000'dir. Avrupa'da insidans oranları ÜK için yılda 1,5-20,3/100.000 iken CH için 0,7-9,8/100.000'dir. Prevelans oranları ise ÜK için yılda 21-243/100.000, CH için 8-214/100.000'dir.

İBH her yaşta görülebileceği gibi ilk pikini 15-30 yaşları arasında, ikinci pikini ise 60-80 yaşları arasında yapar. Erkek/kadın oranı CH için 1,1-1,8/1 iken, ÜK için 1/1'dir (Loftus 2004).

Ülkemizde popülasyona dayalı çalışma yoktur. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği tarafından, 2004-2007 yılları arasında, hastane verilerine dayalı epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 10 ilden 19 merkez katılmıştır. Toplam 3.954 olgu değerlendirilmiş. Olguların %74'ü ÜK, %25'i CH olup, insidansları sırası ile 4,1/100.000 ve 2,6/100.000 olarak bildirilmiştir (grubu. 2007). Ülkemizde çok merkezli hastane verilerine dayalı bir başka çalışmada ÜK ve CH insidansı sırası ile 4,4/100.000 ve 2,2/100.000 olarak bildirilmiştir (Tozun, Atug et al. 2009). Ülkemizde İBH prevelansı ÜK için 25,2/100.000, CH için 7,7/100.000 bulunmuştur.

## 2.2.ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

İnflamatuvar barsak hastalıklarının etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemesine rağmen bazı risk faktörlerinin üzerinde durulmaktadır.

### 2.2.1.Çevresel ve Eksojen Faktörler

**a)Sigara:** Yapılan çalışmalarda sigara kullanmayan ve sigarayı bırakmış insanlardaki ÜK sıklığının, sigara kullanan insanlara göre 2-6 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (Greenstein, Lachman et al. 1988, Jewell DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M 2002). CH'da ise ÜK'nın aksine sigara kullanımı hastalık sıklığını artırmaktadır (Lindberg, Tysk et al. 1988). CH'da sigara kullanımı ayrıca hastalığın daha kötü ve agresif seyretmesine neden olmaktadır. Etki mekanizması tam açık olmamakla birlikte 'nikotin'in burada aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Sigarada bulunan nikotin özellikle ÜK patogenezinde önemli bir rol üstlenen Th2 fonksiyonunu inhibe etmekteyken, CH patogenezinde rol oynayan Th2 fonksiyonu üzerine etki etmemektedir (Madretsma, Wolters et al. 1996).

**b)Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):** Yapılan çeşitli retrospektif çalışmalarda NSAİİ kullanımının İBH'nın başlamasına ve hastalığın alevlenmesine neden olduğu gösterilmiştir (Felder J.B. 2000, Meyer, Ramzan et al. 2006, Singh, Graff et al. 2009). NSAİİ'lar mukozal koruyucu prostoglandinleri azaltarak lökosit adezyon ve migrasyonunu artırarak bu etkiyi yapmaktadırlar (Evans, McMahon et al. 1997).

**c)Oral Kontraseptifler:** İBH gelişimi ve aktivasyonu ile oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki net değildir. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında hastalık ile oral kontraseptif kullanımı arasında ilişki saptanırken, bazılarında bu ilişki saptanmamıştır (Loftus E 2002).

**d)Hijyen:** Hijyenik olan ve kalabalık olmayan ortamlarda yetişen insanlarda İBH daha sık gözlenirken, hijyenik olmayan ve kalabalık olan ortamlarda yetişen insanlarda hastalık daha az gözlenmektedir. Burada hijyenik ortamda intestinal floradaki bazı bakterilerin maruziyetinin azalması sonucu floranın değişmesinin rolü olduğu düşünülmektedir (Farrell RJ 2002, Krishnan and Korzenik 2002).

**e)Sosyoekonomi:** Sosyoekonomik gelişmişlik ile İBH gelişim sıklığı arasında doğrusal bir orantı mevcuttur (Andres and Friedman 1999, Loftus E 2002).

**f)Beslenme:** İBH sıklığı ile beslenme arasında net bir ilişki bilinmemektedir. Yağ asit içeriği yüksek olan besinler ile beslenmenin İBH gelişiminde bir risk faktörü olabileceği yönünde bazı görüşler vardır (Persson, Ahlbom et al. 1992). Süt tüketiminin ÜK için potansiyel bir risk faktörü olduğu, CH için ise koruyucu olduğuna dair veriler mevcuttur. Besin öğelerinden sütün çıkarıldığı ve remisyona gözlenildiği ÜK hastalarına süt verildiğinde hastalığın nüksettiği gözlenmiştir (Truelove 1961).

**g)Appendektomi:** Appendisit nedeniyle erken yaşlarda yapılan appendektominin ÜK gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Appendisit haricinde hastalıktan korunmak için yapılan appendektominin herhangi bir koruyuculuğunun olmadığı gözlenmiştir (Koutroubakis and Vlachonikolis 2000, Andersson, Olaison et al. 2001). Appendektomi ile CH riski arasında literatürde farklı bilgiler mevcuttur. Riski artırdığını ve azalttığını gösteren karşıt çalışmalar mevcuttur (Frisch, Johansen et al. 2001, Andersson, Olaison et al. 2003).

**h)Psikolojik Stres:** İBH aktivasyonunda psikolojik stresin (boşanma, aile yakını kaybı, aile içi geçimsizlik gibi) tetikleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir (Levenstein, Prantera et al. 2000).

**ı)İnfeksiyöz Etkenler:** İBH'da bozulmuş koruyucu mukozal bariyer infeksiyon ajanların kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (Kleessen, Kroesen et al. 2002). Bu konuda pek çok mikroorganizma suçlanmış olmasına rağmen bunların primer etiyolojik faktör mü veya sekonder infeksiyöz etkenler mi olduğu gösterilememiştir (Griffiths A.M. 2000, Krishnan and Korzenik 2002).

**i)İnflamasyon:** İBH, T lenfositlerin neden olduğu anormal proinflamatuvar sitokin üretimi ile giden bir hastalıktır. Bağırsak bakterilerine karşı İL-10'un eksikliği makrofaj cevabında bozulmalara ve bağırsakta lezyonların gelişmesine neden olmaktadır. Hasarlı İL-2 genleri otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir. İBH'da yatkın bireylerde uyarıcı faktörlerin etkisiyle bağırsakta inflamasyon meydana gelir. Sağlıklı bireylerde diyet ve enterik bakteriyel antijenler bağışıklık sistemini uyararak bağırsak cidarında inflamasyonu meydana getirir. Normalde inflamasyon bağışıklık sistemi tarafından baskılanırken, İBH'da bu mekanizma işlememle birlikte aksine inflamasyonda artış meydana gelmektedir. İnflamasyonun başlayabilmesi için artmış bağırsak permeabilitesi varlığında başlatıcı faktörün antijen sunan hücreler aracılığıyla T lenfositlere sunulması

gerekmektedir. Th1 hücrelerinin stimülasyonu ile İNF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , İL-1 $\beta$ , İL-1 ve İL-2 gibi sitokinlerin aşırı salgılanması sonucu Crohn hastalığı oluşur. Bu sitokinler apoptozise nazaran hücrel immün mekanizmanın daha fazla aktive olmasına ve lenfosit birikimine neden olur. ÜK'da Th2 hücrelerinin stimülasyonu ile İL-4, İL-5, İL-6 ve İL-10 gibi sitokinler aracılığı ile B lenfositlerden Ig G salgılanmasına sebep olur. Bu da otoimmün yanıtın oluşmasına neden olur. Ig G fagositleri ve kompleman sistemini aktive ederek, nötrofillerden serbest oksijen radikalleri açığa çıkartarak doku hasarına neden olur (Abbas AK 2000, Itoh, de La Motte et al. 2001, Plevy 2002). P-ANCA'nın ÜK'da %70, CH'da % 6 pozitif olması iki hastalık arasında immün farklılıklar olduğunu göstermektedir. ANCA ile Anti-saccharomyces cerevisiae antikorlarının (ASCA) kombinasyonu CH için daha spesifik ve sensitif bir belirteç olur. Tüm bu immün mekanizmalar hipotalamik-hipofizer aksta bazı hormonların ve nöropeptidlerin düzeyini değiştirerek bağırsakta motilite artışına, elektrolit ve suyun salınımı ile ishale neden olur (Özkan 2003)

**j)İntestinal Permeabilite:** İBH patogenezinde artmış bağırsak permeabilitesi erken predispozan bir faktör olarak tanımlanmıştır (Teahon, Smethurst et al. 1992). Yapılan çeşitli çalışmalarda Crohn hastalarının semptomu olmayan yakınları ve sağlıklı insanların %10-15'inde artmış bağırsak permeabilitesi gözlenmiştir (Peeters, Geypens et al. 1997). Artmış barsak permeabilitesinin Crohn hastalığında bir aktivasyon belirteci olabileceğine dair bazı çalışmalar vardır. Fakat bu konuda elle tutulur kanıtlar yoktur bu nedenle halen tartışmalıdır (Jørgensen, Ranløv et al. 2001). Artmış bağırsak geçirgenliğinin, antijenik materyallerin geçişine izin vererek, diyet ve enterik bakteriyel antijenlere karşı gelişen immün cevaba katkıda bulunduğu bilinmektedir. Periferik dolaşımdaki bellek hücrelerin sayısı ile bağırsak geçirgenliği arasında direk ilişki olduğu gösterilmiştir (Yacyshyn and Meddings 1995).

### 2.2.2.Genetik Faktörler

Geçtiğimiz yıllarda genetik faktörlerin İBH üzerindeki rolü daha net anlaşılmıştır (Gaya, Russell et al. 2006). Hastaların akrabalarında yapılan çalışmalarda İBH ile ilişkili gen bölgelerine rastlanmıştır, bu da bazı genlerin hastalık ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. İBH'da tanımlanan 160'dan fazla gen bölgelerinden bazıları ÜK ve CH için tekli veya kombine risk oluşturmaktadır (Duerr RH 2006, Burton, Clayton et al. 2007, Barrett, Hansoul et al. 2008, Fisher, Tremelling et al. 2008, Franke, Balschun et al. 2008, Franke, Balschun et al. 2008, Kaser, Lee et al. 2008). 2001 yılında keşfedilen NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) geni İBH'da genetik

çalışmalarda bir devrim niteliğindedir. Bu CH için tanımlanan ilk genidir (Ogura, Bonen et al. 2001).

NOD2 geni gram pozitif ve gram negatif bakterilerin peptidoglikan tabakasında bulunan ve intrasellüler reseptörlerinin tanımlanmasında rol alan bir protein olan MDP'yi (muramyl dipeptide ) kodlar (Inohara, Ogura et al. 2003). MDP'nin stimülasyonu kazanılmış ve edinilmiş immün yanıt oluşturarak bakteriyel replikasyon ve antijen sunumunu kontrol eden otofajiyi indükler (Cooney, Baker et al. 2010, Travassos, Carneiro et al. 2010, Shaw, Kamada et al. 2011). MDP'nin yapısında bulunan NOD2 parçacıkları T hücre yanıtı gibi yolakların düzenlenmesinde rol alır (Sabbah, Harnack et al. 2009).

Genetik analizler İBH'daki immün yanıtta otofajinin kaçınılmaz rolünün olduğunu göstermiş ve otofaji ile ilgili ATG16L1 ve IRGM isimli iki farklı gen tanımlanmıştır (Hampe, Franke et al. 2007, Rioux, Xavier et al. 2007, McCarroll, Huett et al. 2008). ATG16L1 geni otofajinin tüm formları için esansiyel öneme sahiptir ve T300A genindeki mutasyon CH için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. IRGM geni p47 immünite ile ilişkili GTP ase ailesine aittir. CH'daki IRGM genindeki polimorfizmler artmış protein sentezine sebep olur. Epitel ve dendritik hücrelerde bulunan ATG16L1 ve NOD2 varyantları antibakteriyel otofajideki defektleri yansıtır (Kuballa, Huett et al. 2008, Travassos, Carneiro et al. 2010). IL23R geni Th17 hücrelerinin üretiminde rol alan ve bir proinflamatuvar sitokin olan interleukin (İL)-23' ün reseptörünün alt ünitesi içerir. Th17 ve IL-23 yolakları İBH'nın patogeneğinde rol alır. İBH'da aynı zamanda İL23R, İL12B, JAK2 ve STAT3 gen lokasyonları da tanımlanmıştır (Brand 2009, Anderson CA 2011).

İL-12 ve İL-23'ün p40 alt ünitesini içeren İL-12B varyantları İBH ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. İL-10'un fonksiyonlarındaki defektler ÜK ve CH ile ilişkili bulunmuştur (Tremelling, Cummings et al. 2007). İmmün regülasyonda rol alan CARD9, İL1R2, REL, SMAD ve PRDM1 de İBH ile ilişkilendirilmiştir. Bir yandan İBH'da tanımlanan genetik lokalizasyonlar arttıkça hastalığın patogeneğinde önem arz eden komponentler açığa çıkarken, diğer yandan şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda bu gen lokalizasyonlarının %20-25'i tanımlanmıştır. Bu sadece İBH için geçerli değil, diğer poligenik kalıtmımlı hastalıklar için de geçerlidir (Zuk, Hechter et al. 2012).

### **2.2.3.İmmünolojik Faktörler**

Doğal immün sistem patojenlere karşı ilk savunma mekanizmasıdır. Bu sistem non spesifik olup dakikalar ve saatler içinde yanıt verir. Doğal immün sistem yanıtı epitel hücreleri, nötrofiller, dendritik hücreler, monositler ve doğal katil hücreler tarafından

sağlanmaktadır (Medzhitov R 2000). İmmüitenin bu formu mikrobiyal ajanların tanıtılması ile bağlantılı olup, sitoplazmadaki NOD-like reseptörler ve hücre yüzeyindeki toll-like reseptörlerin (TLRs) tanıtılması da aynı yolla olmaktadır (Abreu, Fukata et al. 2005). Son yapılan çalışmalar, İBH olan bireylerde hücrelerin davranışı doğal immün sistem ile ilişkisi, TLRs ve NOD proteinlerinin salınımı ve fonksiyonlarının değiştiğini göstermiştir. NOD2 mutasyonlarının nelere sebep olduğu halen tartışma konusu olmasına rağmen, bu mutasyonların NF-κB'nin aktivasyonu azalttığı kanıtlanmıştır (Wehkamp, Harder et al. 2004). Bu yetersiz yanıt azalmış antikor üretimi ve patojenik mikrobiyal invazyon ile sonuçlanabilir (Abraham and Cho 2006). NOD2 fonksiyon kaybını inceleyen diğer çalışmalarda, TLR2 stimülasyon inhibisyonu olmaması, inflamatuvar yolakların aktivasyonuna ve artmış Th1 cevabıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (Watanabe, Kitani et al. 2004). Ayrıca NOD2 immün toleransa da katkıda bulunur. NOD2 mutasyonu olan hastaların hücrelerinde bu etkiler bozulmuştur (Noguchi, Homma et al. 2009).

İL-23 hem doğal hem de kazanılmış immünitede anahtar sitokindir. Mikrobiyal ajanlara karşı erken cevabın yönetilmesinde merkezi role sahiptir. İL-23 reseptör (İL-23R) polimorfizmi hem ÜK hem de CH ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum İL-23'ün kronik intestinal inflamasyonda ortak bir inflamatuvar molekül olduğunu yansıtabilir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar İL-23'ün Th17 üzerindeki etkilerinin yanında, doğal immün sistem hücreleri üzerinde de etkili olduğunu gösterilmiştir (Takatori, Kanno et al. 2009). Ek olarak İBH tanısı olan hastalarda bozulmuş epitel bariyeri ve artmış intestinal permeabilite uzun zamandan beri bilinmektedir (Salim and Söderholm 2011). Bakterilere ve gıda antijenlerine karşı ilk fiziksel bariyer luminal epitel yüzeyini kaplayan mukus tabakasıdır. Bakteriyel geçişin ve intestinal inflamasyonun önlenmesinde mukusun rolü birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Van der Sluis M 2006). Bakteri invazyonuna karşı ikinci sıra savunma; enterosit, goblet ve panet hücreleri gibi özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşan intestinal epitelyumdur. Epitel hücreleri, fiziksel bariyer oluşturmanın yanında bir takım antimikrobiyal peptidler salgılar. Antimikrobiyal peptidlerin üretimindeki bozukluklar CH'larda gösterilmiştir (Wehkamp, Harder et al. 2003).

## 2.3.KLİNİK

ÜK ve CH olan hastaların sırasıyla %90 ve %65 sıklıkta olan ortak primer şikâyeti kronik diyaredir. Hastalığın yaygınlığı, anatomik lokalizasyonu, biyolojik davranışları ve ekstraintestinal tutulum bulgularının varlığına göre klinik tablo ve semptomlar değişkenlik göstermektedir (Özkan 2003)

### 2.3.1.Ülseratif Kolit

Üç tip klinik ile karşımıza çıkmaktadır. Remisyon ve alevlenmelerle giden kronik intermittan tip, sürekli hafif aktivasyon bulguları ile seyreden kronik sürekli tip ve şiddetli tek bir atak ile karakterize akut fulminan tip (Giaffer, Clark et al. 1992). ÜK'nın ana semptomları diyare, rektal kanama, tenezm, mukus akıntısı ve kramp şeklinde karın ağrısıdır (Baumgart and Sandborn 2007).

Semptomların başlangıcı akut olmaktan daha çok yavaş ve sinsidir. Semptomlar bazen hasta hekime başvurmadan haftalar veya aylar öncesinden başlamıştır. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 4,5-9 aydır (Pimentel, Chang et al. 2000, Vind, Riis et al. 2006). Bu sürede hem hasta hem de hekim kronik bir hastalığın başlamasından daha çok bakteriyel, viral ve paraziter bir enfeksiyonu veya hemoroid hastalığını ön planda tutarlar. Buna yönelik olarak hastalar başlangıç döneminde sıklıkla antibakteriyel tedavi ve özellikle amip tedavisi görürler. Ancak bazen hastalık enfeksiyöz bir koliti takiben akut olarak da başlayabilir. Bu durum evvelden mevcut olan ancak asemptomatik olan hastalığın enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklendiğini düşündürmektedir. Semptomlar, hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile orantılıdır. Hastalık, vakaların %68'inde hafif, %26'sında orta şiddette ve %6'sında şiddetli seyreder (Travis 2004). Vakaların %40-50 kadarında distal tutulum, %30-40 kadarında sol kolon tutulumu ve %20 kadarında pankolit tutulumu vardır. Proktitli hastalar genellikle ya dışkı ile karışmış ya da normal veya sert dışkının yüzeyine sıvanmış şekilde taze kan ya da kanlı mukus çıkarırlar. Hastaların aynı zamanda tenezmleri veya tam boşalamama hissi ile birlikte acil dışkılama ihtiyaçları vardır fakat karın ağrıları nadirdir. Proktit veya proktosigmoiditi olanlarda proksimal transit yavaştır bu da distal hastalığı olan hastalardaki konstipasyonu açıklar. Hastalık rektumun proksimaline uzandığında kan genellikle dışkıya karışmış veya aşikâr olarak kanlı diyare şeklinde görülebilir. Tutulan barsakta geçişin hızlanması nedeniyle inflamasyonda kolon motilitesi değişir. Hastalık şiddetli olduğunda hastalar kan, püvy ve fekal materyal içeren sıvı bir dışkı çıkarırlar. Diyare sıklıkla noktörmal ve/veya postprandiyaldir. Şiddetli ağrı önde gelen bir semptom değilse de, aktif hastalığı

olan bazı hastalarda alt abdomende rahatsızlık veya hafif santral abdominal ağrı hastalığın şiddetli ataklarında görülebilir. Orta ve şiddetli hastalıkta diğer semptomlar anoreksi, bulantı, kusma, ateş ve kilo kaybıdır (Baumgart and Sandborn 2007).

### **Klinik Aktivite**

ÜK aktivitesini göstermek için çeşitli yazar ve gruplar tarafından tanımlanan aktivite indeksleri bulunmaktadır. Aktivite indekslerinin hemen tümü, klinik çalışmalarda hastalık aktivitesinin objektif değerlendirilmesi ve ölçümü için geliştirilmiştir. ÜK'da ilk randomize kontrollü çalışma 1955 yılında yapılan aktif hastalıkta kortizonun etkinliğinin gösterildiği çalışmadır. Bu çalışmada Truelove-Witts Klinik Aktivite indeksi geliştirilmiştir. Bu çalışmadan sonra ÜK klinik aktivasyonunu göstermek için çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bu indekslerden en çok kullanılanları Rachmilewitz, Truelove ve Witts kriterleri ve Japon Seo tarafından geliştirilen aktivite indeksleridir. Bütün bu indekslerde defekasyon sayısı, gaitada kan olup olmadığı, ateşin eşlik edip etmediği, hemoglobin değeri ve sedimantasyon hızı genellikle vardır; karın ağrısı, barsak dışı tutulum ve hastanın genel durumu ise bazen eklenir (ÖKTEN 2001).

**Tablo 2.3.1.1. Truelove ve Witts Aktivite İndeksi (Truelove SC. 1955).**

|                    | Hafif  | Ağır           | Fulminan         |
|--------------------|--------|----------------|------------------|
| Defekasyon sıklığı | <4     | >6             | >10              |
| Kanlı dışkılama    | Seyrek | Sık            | Sürekli          |
| Ateş               | Normal | >37,5          | >37,5            |
| Nabız              | Normal | >90            | >90              |
| Hemoglobin         | Normal | Normalden <%75 | Kan tx gerekmesi |
| Sedimantasyon      | <30    | >30            | >30              |

\* Orta aktiviteli hastalıkta hafif-ağır arasındadır.

**Tablo 1.3.1.2. Ülseratif Kolit “Klinik Aktivite İndeksi” (CAI) (Rachmilewitz 1989).**

Skor

|   | 0     | 1      | 2       | 3                               | 4        |
|---|-------|--------|---------|---------------------------------|----------|
| Defekasyon s./hf  | <18   | 18-35  | 36-60   | >60                             | -        |
| Kanlı dışkılama/hf                                      | yok   | -      | az      | -                               | çok      |
| Semptomatik olarak araştırmacı global değerlendirilmesi | iyi   | orta   | kötü    | Çok kötü                        | -        |
| Karın ağrısı/kramp                                      | yok   | hafif  | orta    | şiddetli                        | -        |
| Kolite bağlı ateş (C <sup>0</sup> )                     | 37-38 | -      | -       | >38                             | -        |
| Ekstraintestinal belirtiler (herbiri 3 puan )           | -     | -      | -       | Artrit, iritis, eritema nodozum | -        |
| Laboratuvar bulguları                                   | -     | ESR>50 | ESR>100 | -                               | Hb<10g/L |

**\*Klinik Aktivite İndeksi (CAI):** Rachmilewitz İndeksi olarak da bilinir. 1988'de Rahmilewitz ve ekibi, aktif ÜK'da “kaplı mesalamin” (Claversal) ve sulfasalazinin karşılaştırıldığı çalışmayı sundular ve bu çalışma sonucu CAI adı verilen, 7 komponentden oluşan bir indeks oluşturulmuş oldu.

Skor: 0-29 arasında değişmekte, en yüksek skor, ağır aktiviteli hastalığa işaret eder. Klinik remisyon: CAI skor ≤4 puandır.

**Tablo 2.3.1.3. Kompleks Aktivite İndeksi (AI) (al. 1992).**

|  |             |      |
|--|-------------|------|
| Kanlı gaita<br>yok veya<br>çok az var      | 0<br>1      | x60  |
| Günlük defkasyon sayısı<br><4<br>5-7<br>>8 | 1<br>2<br>3 | x13  |
| Sedimantasyon (mm/h)                       |             | x0.5 |
| Hemoglobin (gr/dl)                         |             | x-4  |
| Albümin (gr/dl)                            |             | x-15 |
| Sabit                                      |             | 200  |

\*<150:Hafif                      150-200: Orta                      >200:Aktif

### 2.3.2. Crohn Hastalığı

CH klinikte inflamatuvar, penetran (fistülizan) ve stenozan tip olmak üzere üç tipte görülebilir. CH'da semptomlar, hastalığın şiddeti, tutulan organ ve yaygınlık derecesi göre değişir. En sık tutulan yer terminal ileumdur. Karın ağrısı en sık rastlanan semptom iken, ishal, kilo kaybı, kanama ve anemi diğer sık görülen semptomlardır. Gastrointestinal tutulum sonucu görülen bu semptomların haricinde ankilozan spondilit, sklerozan kolanjit, artrit, iritis, üveit, piyoderma gangrenozum ve eritema nodosum gibi ekstraintestinal belirtiler de görülebilir (Bennis M 2012).

CH'da karın ağrısı, inflamasyon, abse veya obstrüksiyon gelişimine bağlı olabilir. Ağrı genellikle kolik şeklindedir. Ağrının yeri ve şekli genellikle hastalık tutulum yeri ile uyumludur. Ağrı defekasyon öncesi başlar ve defekasyon ile hafifler. Batında distansiyon, bulantı ve kusma ağrıya eşlik edebilir (Lichtenstein, Hanauer et al. 2009). CH'da bir diğer sık görülen semptom ishaldir. İshal değişik nedenlere bağlı olabilir. Genellikle inflamasyonlu ince veya kalın barsakta sıvı emiliminin azalması ve fazla miktarda sıvı sekresyonu sonucu oluşmaktadır. Bunun dışında terminal ileum rezeksiyonu sonucu safra tuzlarının malabsorbsiyonu ve safra tuzu kaybına bağlı yağlı ishal şeklinde de görülebilmektedir. Fistüllerde absorbtif mukoza ile temasın azalması da ishale neden olabilir. İnce barsak tutulumlarında tenezzimin eşlik etmediği sulu ve bol hacimli ishal görülmektedir. Rektum tutulumunda ise tenezzim ile birlikte seyreden sık sık, az hacimli

kanlı mukuslu ishal görülür. CH’da kanama sıklıkla mikroskopik düzeyde görülmektedir. Aşikâr kanama ÜK’den daha seyrek olarak görülür. Makroskopik kanama kolon tutulumunun olduğu hastalık durumunda karşımıza çıkmakta olup daha çok distal kolon tutulumu olan hastalarda görülmektedir. ÜK’da gördüğümüz ciddi demir eksikliği anemisine yol açan kanamalar CH’da daha azdır. Bu hastalarda görülen kilo kaybı; diyare, anoreksi ve yeme korkusu nedeniyle gelişmektedir (Feldman, Friedman et al. 2010).

### **Klinik Aktivite**

CH’da aktivasyon derecesinin belirlenmesi için “Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi” ve “Harvey-Bradshaw İndeksi” gibi indeksler kullanılmaktadır.

**Tablo 2.3.2.1.Crohn hastalığı aktivite indeksi (CAI) (Feldman, Friedman et al. 2010).**

| 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 değerlendirilerek) | x5                       |
| Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)               | x7                       |
| Komplikasyon varlığı   | x20                      |
| İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı  | x30                      |
| Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)                             | x10                      |
| Hematokrit (erkek için < %47 kadın için < %42)                                     | x6                       |
| Hasta kilosundaki standart sapma   | x1                       |

**Tablo 2.3.2.2.Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) (Harvey and Bradshaw 1980).**

|   |
|---|
| Genel iyilik hali (0: çok iyi; 1: ortalamanın biraz altında; 2: kötü; 3: çok kötü; 4: berbat) |
| Karın ağrısı (0: yok; 1: hafif; 2: ortalama; 3: ciddi)  |
| Günlük sıvı dışkılama sayısı  |
| Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin)                           |
| Komplikasyonların herbiri için 1 puan   |

**Tablo 2.3.2.3.Harvey-Bradshaw Index score (Services.).**

|                        |      |
|------------------------|------|
| Remisyon               | <5   |
| Hafif hastalık         | 5-7  |
| Orta şiddette hastalık | 8-16 |
| Şiddetli hastalık      | >16  |

**Tablo 2.3.2.4.Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi (Best, Becketl et al. 1976).**

|  |   |
|--|---|
| Asemptomatik remisyon<br>(CDAI<150):                   | Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Steroid tedavisi altında asemptomatik hastalar remisyonda kabul edilmez.  |
| Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı<br>(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<br>(CDAI 220-450):       | Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ve defans, bulantı- kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalardır.   |
| Ciddi-fulminan hastalık<br>(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. |

**Tablo 2.3.2.5.Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolitteki bulgular**

| Bulgu               | Crohn hastalığı | Ülseratif kolit                       |
|---------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Rektal kanama       | Nadir           | Sık                                   |
| Abdominal kitle     | Sık             | Görülmez                              |
| Rektal hastalık     | Nadir           | Hemen her zaman                       |
| İleal tutulum       | Sık             | Görülmez (“Bachwash ileitis” dışında) |
| Perianal hastalık   | Sık             | Çok nadir                             |
| Striktür            | Sık             | Çok nadir                             |
| Kesintili lezyon    | Sık             | Çok nadir                             |
| Transmural tutulum  | Sık             | Çok nadir                             |
| Kript absesi        | Daha az         | Sık                                   |
| Granüloma           | Sık             | Çok nadir                             |
| Kolon kanseri riski | Hafif artmış    | Çok artmış                            |

## 2.4.EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

İBH klinik olarak farklı şekillerde karşımıza çıkan, birden fazla sistemi etkileyen ve ekstraintestinal tutulumlara neden olabilen kronik, tekrarlayıcı inflamasyonlar ile karakterize bir hastalıktır. İBH'da ekstraintestinal tutulumlar çeşitli serilerde farklı bildirilmesine rağmen yaklaşık olarak %40 oranında görülebilmektedir (Bernstein, Blanchard et al. 2001, Ricart, Panaccione et al. 2004). İBH çok sayıda ekstraintestinal tutulumuna neden olmakla birlikte, eklem, cilt ve göz tutulumları en sık tutulan ekstraintestinal tutulumlardır. Bu sistem tutulumları hastalık aktivitesine eşlik edebilir.

### 2.4.1.Romatolojik

**Periferik artrit:** CH'da daha sık olup İBH'lı hastaların yaklaşık %15-20'sinde görülür (Baumgart and Sandborn 2007). Periferik artrit seronegatif artrit olup deformite bırakmaz. En sık diz, topuk ve el-ayak bileği eklemlerinde ağrı ve şişlik ile karşımıza çıkar. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir (McEwen, Lingg et al. 1962).

**Ankilozan spondilit:** CH'da ÜK'dan daha sık olup İBH'da yaklaşık olarak %10 oranında görülmektedir. İBH'lı hastaların yaklaşık üçte ikisinde HLA-B27 antijeni pozitifdir. Ankilozan Spondilit (AS) aktivitesi hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. AS periferik artrit aksine tuttuğu eklemlerde deformite oluşturur. En sık omurga ve pelvisi etkileyerek sırt ağrısı, kalça ağrısı ve sabah sertliği ile karşımıza çıkmaktadır (Baumgart and Sandborn 2007).

**Sakroileit:** ÜK ve CH'da eşit sıklıkta görülmekte olup genellikle asemptomatiktir. Eklem tutulumu simetrikdir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (Baumgart and Sandborn 2007).

### 2.4.2.Dermatolojik

**Eritema nodozum:** ÜK'da %10, CH'da %15 oranında görülmektedir. Daha çok bacağın ön yüzeyinde görünen 1-5 cm çapında ağrılı, eritemli lezyonlardır. Hastalık aktivitesi ile lezyonlar ilişkilidir (Baumgart and Sandborn 2007).

**Piyoderma gangrenozum:** ÜK'da daha sık görülmektedir. Lezyonlar sıklıkla ayak ve bacakların dorsal yüzeylerinde görülmekte olup, papül, püstül veya nodül olarak başlayabilirler. Lezyonlar hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (Baumgart and Sandborn 2007).

### 2.4.3.Oküler

İBH'da %1-10 oranında görülür. En sık episklerit, konjunktivit ve anterior üveit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Gözde ağrı, fotofobi, bulanık görme ve baş ağrısı sık gözlenen semptomlardır. Oküler bulgular hastalığın remisyon dönemlerinde de görülebilmektedir (Baumgart and Sandborn 2007).

### 2.4.4.Hepatobiliyer

**Hepatik steatoz:** ÜK ve CH olan hastaların karaciğer biyopsilerinin yaklaşık yarısında yağlı karaciğer görülmüştür. Bu hastalarda genellikle karaciğer büyüklüğü de izlenmiştir. Kronik düşünlük hali, glukokortikoid tedavisi ve malnütrisyon yağlı karaciğere neden olabilmektedir (Baumgart and Sandborn 2007).

**Kolelitiazis:** CH'da ÜK'dan daha sık gözlenir. İleal rezeksiyon veya ileit geçiren hastaların yaklaşık %10-35'inde safra taşı oluşumu izlenmektedir. Safra asitlerinin malabsorbsiyonu sonucu safra tuzu havuzunun azalması ve litojenik safranin sekresyonu safra taşının oluşumuna neden olmaktadır (Baumgart and Sandborn 2007).

**Primer sklerozan kolanjit (PSK):** İntrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize olup çoğunlukla hepatik yetmezlik ve biliyer siroza neden olabilen karaciğer hastalığıdır. İBH'da en sık görülen hepatobiliyer bulgu primer sklerozan kolanjittir. İBH'lı hastaların %1-5'inde PSK görülürken, PSK'lı hastaların %50-75'inde İBH görülür. Hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olduklarında yorgunluk, karın ağrısı, sarılık, ateş ve halsizlik ile bulgu verirler (Baumgart and Sandborn 2007).

### 2.4.5.Ürolojik

**Nefrolitiazis:** CH'da görülür. Hastalığın ince barsak tutulumunda veya ince barsak rezeksiyonu sonucu emilemeyen yağ asitleri kalsiyumu bağlar ve oksalatı serbest bırakır. Serbest kalan oksalat özellikle inflamasyon varlığında kolayca emilir ve oksalat taşları oluşur (Baumgart and Sandborn 2007).

### 2.4.6.Metabolik Kemik Bozuklukları

İBH'lı hastaların %3-30'unda kemik kütlelerinde düşüklük vardır. Glukokortikoidler, metotreksat, siklosporin ve total parenteral nutrisyon bu bozukluğun oluşumunda en büyük

risk faktörleridir. İBH'ya bağlı metabolik kemik hastalıkları başlıca osteoporoz ve osteomalasidir. Hastalarda osteoporoz osteomalasiden daha sık görülmektedir. Metabolik kemik hastalığı CH'da daha fazla görülmektedir (Baumgart and Sandborn 2007).

#### **2.4.7.Hematolojik**

**Anemi:** Gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı, vitamin B12 eksikliği, folik asit ve kullanılan ilaçların kemik iliğini baskılaması aneminin başlıca sebepleridir (Su C 2006).

**Tromboembolik bozukluk:** İBH'lı hastalarda hastalık aktivasyonu olmadan da hem venöz hem de arteriyel tromboz riskinde artış mevcuttur. Hiperhomosisteinemi, trombosit-endotel etkileşim anormallikleri, koagülasyon kaskatındaki değişiklikler, fibrinolizisteki bozukluklar, otoantikorlar ile normal koagülasyon sisteminin bozulması, doku faktörü içeren mikroveziküllerin tutulumu ve genetik predispozisyon bu hastalarda tromboemboliye yatkınlık oluşumuna neden olmaktadır (Baumgart and Sandborn 2007).

## 2.5.KOMPLİKASYONLAR

Masif kanama, fulminan kolit, toksik megakolon, perforasyon, striktürler ve perianal lezyonlar ÜK'da görülen başlıca komplikasyonlardır. Toksik megakolon en sık ölüm sebebi olan komplikasyondur. CH'da ise en sık görülen komplikasyonlar perianal hastalık, fistüller ve striktürlerdir. İBH'lı hastalarda görülen bu komplikasyonların erken tanınması ve tedavilerinin uygun şekilde yapılması mortalite ve morbiditeyi büyük oranda azaltabilmektedir.

## 2.6.DİSPLAZİ VE KANSER GELİŞİMİ

İBH'da kolorektal kanser (KRK) gelişme riski artmış olup özellikle ÜK'da rektum kanseri riski belirgin olarak artmıştır. CH'da KRK gelişme riski normal popülasyondan 4-20 kat daha fazladır (Weedon, Shorter et al. 1973, Goldacre, Wotton et al. 2008). İBH'da gastrointestinal sistem dışındaki karsinomlarda da gelişme riski artmıştır. Normal popülasyon ile kıyaslandığında ÜK'da karaciğer ve over kanseri riski artmışken, CH'da serviks kanseri riski artmıştır (Gyde, Prior et al. 1980). İBH'da hastalık süresi uzadıkça KRK'nin evresi de ilerler (Brackmann, Andersen et al. 2009). ÜK'nın yaygın kolon tutulumu ile giden formunda KRK gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. CH'da görülen ince barsak kanseri riski normal popülasyon ile kıyaslandığında 40 kat daha fazla arttığı gözlenmiştir (Jess, Loftus et al. 2006). İBH'da PSK varlığı KRK riskini belirgin olarak artırır. NSAİİ'lerin KRK'den koruyuculuğu normal popülasyon ile kıyaslandığında benzer olduğu gözlenmiştir.

## 2.7.TANI

İBH'daki tanı yöntemleri, hastalığın aktivasyonunu, yaygınlığını ve komplikasyonlarını göstermede kullanılmaktadır. Hastadan alınan iyi bir anamnez ve yapılan ayrıntılı fizik muayene sonrasında bakılan biyokimyasal testler, gayta tetkiki, endoskopik inceleme ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi ve gerektiğinde radyolojik incelemeler kullanılan başlıca tanı yöntemleridir. İBH tanısı için kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi tüm bu yöntemler içinde en değerli olanlarıdır (Tözün and Hamzaoglu 1997).

## 2.8.LABORATUVAR BULGULARI

İBH'da laboratuvar bulguları hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve tanıya yönlendirmede önemlidir. Hastalarda gözlenen anemi, kronik kan kaybı, vitamin B12 ve folik asit eksikliği veya kullanılan ilaçların kemik iliğinde yaptığı supresyon sonucu oluşur. Bu hastalarda gelişen anemi hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi, hipokalemi, hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları görülebilir. Lökositoz, trombositoz, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızında artma, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artma hastalığın aktivite derecesini göstermede kullanılan önemli belirteçlerdir (Aktan H 1988, WF. 2006). Karaciğer enzimlerinde yükselme ÜK'lı hastaların hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir. Ağır ataklarda aspartat aminotransferaz ve alkalen fosfataz daha fazla yükselir, atak düzelince bu parametrelerin de normal değerlere gerilemesi beklenir. Bu parametrelerin normal değerlere gerilemeyip daha uzun süre yüksek kalması PSK'yı düşündürmelidir (Lee and Feldman 1998). Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), ÜK'da %40-80, CH'da ise %2-20 oranında pozitif bulunmuştur. Anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA), CH'da %40-70, ÜK'da ise %5-15 oranında pozitif bulunmuştur. Dolayısıyla ÜK ve CH ayırıcı tanısında bu iki parametreye birlikte bakılmalıdır (Tözün 2004). Hastalardan alınan gayta örneğinin direkt mikroskopik incelenmesinde eritrosit ve lökositler görülebilir. Hastalığın aktivasyon döneminde amip enfeksiyonu araştırılmalıdır. E.coli, Clostridium difficile, Campylobacter, Salmonella ve Shigella için gayta kültürü ekilmelidir. Bu hastalarda Clostridium difficile toksin-A da bakılmalıdır (Tözün N 2003).

## 2.9.ENDOSKOPIK BULGULAR

İBH’da endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanması gibi tanısal amaçlarla kullanılabileceği gibi biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amaçlı da kullanılabilir. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler endoskopi alanında da yeni gelişmelere neden olmuştur. Enteroskopi, kapsül endoskopi, magnifiye endoskopi günümüzde kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca mukozayı boyayarak lezyonları daha görünür hale getirme yöntemi olan kromoendoskopi daha sık kullanılmaya başlanmıştır. İleo-kolonoskopi, ÜK ve CH koliti ve ileiti’nin tanısında hala en önemli tanı aracıdır. Tüm İBH olgularına başlangıçta ileokolonoskopi yapılmalı, kolonun ve ileoçekal valfin, terminal ileumun mukozası değerlendirilmeli, kolonun 5 bölgesi ile terminal ileumdan, mukoza normal olsa bile 2 adet biyopsi alınmalıdır. Bu biyopsilere varsa darlık bölgelerinden ve polipoid lezyonlardan alınan biyopsiler de eklenmelidir (Digness A 2012, Annese, Daperno et al. 2013). ÜK, anorektal bileşkeden başlayarak proksimale doğru kolon mukozasını kesintisiz ve simetrik olarak tutar. Rektum tutulumu hemen her zaman vardır. Kolonun pankolit olarak etkilendiği olguların yaklaşık % 20’sinde ileumun inflamasyonunun da tabloya eklendiği “backwash ileitis” görülür. ÜK’da en erken endoskopik bulgular vasküler konjesyona bağlı eritem ve ödemdir. Daha sonra submukozal damar yapılarında bulanıklaşma, kayıp ve kronik olgularda distorsiyon izlenir. Frajilite artışı olur. İnflamasyonun şiddetine göre spontan ya da endoskopun dokunması ile mukozal kanamalar meydana gelir. Hastalık ilerledikçe olgularda mukoza üzerinde eksuda, yüzeysel ülserler, derin ülserler, mukozal atrofi, hastrasyon kaybı, kolon çapında daralma izlenebilir. Uzun süreli olgularda atrofik mukoza ve granülasyon dokusu gelişir. Bu iyileşme süreci daha sonra değişik biçimlerde polip adını alır. Bu poliplere psödopolip denir (Simpson P 2008, Blonski W 2010, Chan, Fefferman et al. 2012, Carter D 2014). ÜK tutulum yerlerine göre başlıca proktit, proktosigmoidit/distal kolit, sol kolit, ekstansif kolit ve pankolit olarak adlandırılır. Günümüzde ÜK’nın endoskopik bulgularının değerlendirilmesinde “Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi” kullanılmaktadır (Rachmilewitz 1989).

**Tablo 2.9.1. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) (Rachmilewitz 1989).**

| Endoskopik Bulgu                                      | Skor |
|---|------|
| Granülasyon   |      |
| Yok   | 0    |
| Var   | 2    |
| Vasküler patern                                       |      |
| Normal  | 0    |
| Azalmış   | 1    |
| Yok (izlenmiyor)                                      | 2    |
| Frajilite   |      |
| Yok   | 0    |
| Dokunma ile kanama                                    | 2    |
| Spontan kanama  | 4    |
| Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser) |      |
| Yok   | 0    |
| Hafif   | 2    |
| Şiddetli  | 4    |

\*0-4 puan remisyon, >4 puan aktif hastalık göstergesidir.

CH, gastrointestinal kanalda ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi atlamalı “skip area” olarak tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık ileoçekal bölgeye lokalizedir. İzole kolon veya ileum tutulumu da görülmektedir. Bu tutulum yerlerine göre ileit, ileokolit ve kolit olarak adlandırılır. Tutulum bağırsağın tüm katmanlarını içerebilmektedir. CH’da Üst Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu son derece nadir olup genellikle alt bölge tutulumları ile birliktelik gösterir. Üst GİS tutulumunu atlamamak için bu hastalara üst GİS endoskopisi mutlaka yapılmalıdır (Farrel RJ 2002). CH düşünülen hastalarda konvansiyonel endoskopların ulaşamadığı alanları görüntülemek için kapsül endoskopi veya enteroskopi kullanılmaktadır. CH’da ÜK’dan farklı olarak tutulum heterojen olup asimetriktir. Tutulan segment tam kat olarak etkilenir. CH’da en erken bulgu aftöz ülserlerdir. Bu ülserler ilerleyerek fissürlere ve ülserlere dönüşebilir (Fujimura, Kamoi et al. 1996). Ülserler arasında mukoza, eritemli, ödemli, hiperplastik ve bazen de polipoid olabilir. Bu görünüme kaldırım taşı manzarası “cubblestoning” denilmektedir.

## 2.10.RADYOLOJİK BULGULAR

**Direkt Karın Grafisi:** İBH'da daha çok komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. ÜK'da görülen toksik megakolon ve perforasyonun değerlendirilmesinde, CH'da ise darlık gelişmesi halinde proksimaldeki ince barsak segmentlerinin gazla dolu halini göstermede kullanılmaktadır. Transvers kolonda kolon çapının 6 cm'den daha büyük olması toksik megakolon lehine bir bulgudur.

**Çift Kontrastlı Baryumlu Grafi:** Lümendeki mukozal değişiklikleri gösterebilir ancak endoskopik incelemenin yaygın kullanılması nedeniyle daha az tercih edilmektedir. İBH'da hastalığın hafif dönemlerinde normal bulgular izlenebilir. ÜK'da erken evrede irritabilite ve spazma bağlı olarak kolonda yer yer dolma defektleri, aşırı sekresyona bağlı olarak konturlarda belirsizleşme, yüzeysel ve küçük ülserlere bağlı olarak barsak duvarında testere dişi görünümü, derin ülserlere bağlı olarak "yaka düğmesi" görünümü, submukozadaki longitudinal ülserlere bağlı olarak "çift ray" görünümü, kolon kıvrımlarında karşılıklı kalınlaşmaya bağlı olarak "psödopolipler" ve "parmak basısı bulgusu" izlenebilir. İleri evrede ise kolon boyunda kısılma, kolonda daralma, rijidite ve haustraların kaybına bağlı olarak "kurşun boru" görünümü izlenebilir (Maklansky D 1995, DK. 2002).

CH'da erken dönemde görülen aftöz ülserler baryumlu grafide etrafında radyolüsen haleler ile çevrili küçük ayrı baryum birikintileri şeklinde izlenir. CH'nın ileri dönemlerinde bu aftöz ülserler genişler, derinleşir ve birbiriyle birleşerek lineer ülserlere döner. Bu aftöz ülserlerin arasında kalan mukoza normaldir ve baryumlu grafide nodüler bir görünüm oluşturur. Bu görünüme "kaldırım taşı manzarası" denir. CH'da ülserlerin derinleşmesi ile abse veya fistüller oluşabilir. Striktürler ve fistülleri tespit etmede baryumlu grafi endoskopik yöntemden üstündür. CH'da tutulan segmentlerin arasında, normal atlama segmentleri izlenmektedir bu segmentlere "skip area" denilmektedir. Submukozadaki kalınlaşma, fibrozis ve spazm sonucu stenoz ve bu alanın proksimalinde dilatasyon görülür. Terminal ileum iyice daralır ve buna baryumlu grafide ip belirtisi "string sign" denilmektedir. Terminal ileum tutulumlu CH'da çekum basıya bağlı olarak daralır buna grafide balıkçıl kuşu başı görünümünü 'heron sign' denilir (Halligan 2003).

**Ultrasonografi:** Yumuşak dokuları göstermede BT'ye göre üstün bir yöntemdir. İnflamasyonun yaygınlığını ve komplikasyonları değerlendirmede kullanılmaktadır. Gebelerde kullanılabilmesi diğer bir üstünlüğüdür.

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** İBH tanısında kullanılan en yararlı radyolojik yöntem olup barsak duvarını, çevre dokuyu ve komşu organları eş zamanlı olarak değerlendirme olanağı sunan hızlı ve etkin bir yöntemdir. Barsak duvarında hastalığın oluşturduğu değişiklikleri, komplikasyonları ve diğer organ tutulumlarını gösterir.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** İBH'da intestinal ve ekstraintestinal yapılar hakkında bilgi verir. MR enterografi, MR enteroklizis ve MR kolonografi intestinal sistemi değerlendirmeye yönelik kullanılan MRG uygulamalarıdır.



## 2.11.AYIRICI TANI

İBH’da tanı, ayırıcı tanı ve tedavi yapılırken anamnez, fizik muayene ve klinik bulgular ve bunları destekleyecek laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgular bir bütün olarak değerlendirilmelidir. İBH’nın kolit kliniğinde görülen kanlı ve sulu diyare, karın ağrısı ve ateş gibi spesifik olmayan bulgularla kolitin nedenini belirlemek zor olabilir. Yanlış tanı ve tedavi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden ayırıcı tanının yapıp kesin tanının konulması bu aşamada çok önemlidir. İBH tanısı konulduğunda vakaların %15 kadarında ÜK ve CH’yı net olarak ayırt etmenin mümkün olmadığı tabloya “İndetermine Kolit” denir. İBH’yı taklit edebilen bakteriyel, fungal, viral ve protozoal kaynaklı enfeksiyon hastalıkları olabileceği gibi enfeksiyöz olmayan pek çok hastalık da bu tabloyu taklit edebilir.

**Tablo 2.11.1.İnflamatuvar barsak hastalıklarının ayırıcı tanısı**

| Enfeksiyöz Hastalıklar   |   |   |   |                                       |
|--|---|---|---|---------------------------------------|
| <u>Bakteriyel</u>  | <u>Parazitik</u>  | <u>Viral</u>  | <u>Fungal</u>                               | <u>Mikobakteriyel</u>                 |
| -Escherichia coli<br>-Salmonella<br>-Shigella<br>-Campylobacter<br>-Yersinia<br>-Clostridium<br>difficile<br>-Gonorrehea<br>-Chlamydia<br>trachomatis<br>-Aeromonas<br>-Plesiomonas  | -Amebiyasis<br>-İsospora<br>-Trichuris trichura<br>-Strongyloides                                 | -Cytomegalovirus<br>-Herpes simplex<br>-HIV   | -Histoplasmosis<br>-Candida<br>-Aspergillus | -Tuberculosis<br>-Mycobacterium avium |
| Non-enfeksiyöz Hastalıklar   |   |   |   |                                       |
| <u>İnflamatuvar</u>  | <u>Neoplastik</u>   | <u>İlaç ve kimyasallar</u>  |   |                                       |
| -Apendisit<br>-Divertikülit<br>-Diversiyon koliti<br>-İskemik kolit<br>-Soliter rektal ülser sendromu<br>-Radyasyon koliti<br>-Nötropenik nekrotizan enterokolit<br>-Eozinofilik kolit<br>-Vaskülite sekonder kolit<br>-Granülomatöz kolit<br>-Behçet sendromu<br>-Graft versus host hastalığı | -Lenfoma<br>-Familyal polipozis<br>-Metastatik karsinom<br>-İleum karsinomu<br>-Karsinoid sendrom | -Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar<br>-Kokain<br>-Altın<br>-Oral kontraseptifler<br>-Kemoterapi<br>-Fosfasoda |   |                                       |

## 2.12. TEDAVİ

İBH'da tedavinin temel amacı mukozal inflamasyonun azaltılarak semptomların ortadan kaldırılması, sosyal hayatı normalleştirmek, klinik remisyonu sağlamak ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. Bu amaçla pekçok ilaç kullanılmaktadır.

### **5-Aminosalisilat (5-ASA)**

5-ASA grubu ilaçlar sulfasalazin, meselazin, olsalazin ve balsalaziddir. Bu gruptaki ilaçlardan ülkemizde bulunanlar ise sulfasalazin ve meselazindir. İBH tedavisinde kullanılan 5-ASA preparatlarının suppozituar, enema, köpük ve oral formları bulunmaktadır. Oral alınan form ince barsaktan emilmeden ve herhangi bir değişikliğe uğramadan kolona ulaşır. Böylece preparatın lokal etkisinden maksimum fayda sağlanırken oluşabilecek sistemik yan etkilerinden de korunmuş olunur. 5-ASA preparatlarının etki mekanizması net olarak bilinmemekte olup bu ajanlar anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkiye sahiptirler. 5-ASA preparatları ÜK ve CH'da hastalığın remisyona induksiyonunda ve ÜK'nın idamesinde kullanılmaktadırlar. CH'nın idamesinde plaseboya üstünlükleri gösterilememiştir. 5-ASA grubundaki ilaçların birbirine üstünlükleri bulunmamaktadır (Ford, Achkar et al. 2011, Feagan, Chande et al. 2013). Bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji ve ateş bu ilaçların en sık görülen yan etkileridir. Kemik iliği süpresyonu yapabilirler. Yan etkileri doz ile ilişkili olup yüksek dozlarda hasta takibi daha yakından yapılmalıdır (Loftus, Kane et al. 2004). 5-ASA preparatları ile renal yetmezlik gelişme riski çok düşük olsa da renal yetmezliği olan hastalarda bu ilaçlar dikkatlice kullanılmalıdır (Gisbert, González-Lama et al. 2007).

### **Glukokortikoidler**

Anti-inflamatuvar etki nedeniyle İBH'da kullanılmaktadırlar. Glukokortikoidler orta-ağır aktiviteli ÜK ve CH'da remisyona induksiyonunda kullanılan ilaçlardır. Yan etkileri nedeniyle İBH'da idame tedavide kullanılmazlar. Ağır aktiviteli hastalıkta sıklıkla parenteral kullanılırlar. ÜK'da hastalığın tutulum yeri ve şiddeti glukokortikoid kullanımını belirler. Hafif-orta aktiviteli hastalıkta 5-ASA preparatlarına yanıt vermeyen hastalarda glukokortikoidler kullanılır. CH'da glukokortikoidler klinik remisyonun elde edilmesinde yüksek etkinliğe sahip olup birinci basamak tedavisinde tercih edilirler. Sistemik glukokortikoidler orta-ağır aktiviteli CH'nın tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılırlar (Ford, Bernstein et al. 2011). Budesonid orta-hafif aktiviteli, terminal ileum tutulumlu CH'da kullanılabilen sistemik steroidlere nazaran yan etki profili daha dar olan bir preparattır. İdame tedavisinde kullanılmaz. Karaciğerde ilk eliminasyona uğraması

nedeniyle sistemik etkileri daha azdır (Seow CH 2008). Herpes simplex keratiti, varicella enfeksiyonu, sistemik fungal enfeksiyonlar, kontrolsüz diyabet, kontrol altına alınmamış enfeksiyonlar, perineal veya batin içi absesi olup daha önce drenaj veya antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon kontrolü sağlanmayan durumlarda glukokortikoidlerin kullanımı kontrendikedir (Hoes, Jacobs et al. 2007, Seow CH 2008). Glukokortikoid kullanımına bağlı olarak abdominal strialar, ödem, yağ dağılımında değişiklikler, hiperglisemi, posterior subkapsüler katarakt, osteonekroz, myopati, emosyonel bozukluklar, enfeksiyona yatkınlık gibi yan etkiler görülebilir (Seow CH 2008).

### **Pürin Analogları**

Azatioprin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) steroide bağımlı ÜK tedavisinde ve CH'da remisyonun idamesinde sıklıkla kullanılan iki pürin analoglarıdır. Ayrıca CH'nın postoperatif döneminde profilaksi amaçlı da kullanılmaktadırlar. AZA'nın oral emilimi iyi olup 6-MP'ye dönüşür. Dolayısı ile AZA bir ön ilaçtır. 6-MP de aktif metaboliti olan tiioinosinik asite çevrilir ve bu aktif metabolit pürin ribonükleotid sentezinin ve hücre proliferasyonunun inhibisyonunda rol oynar. Bu ilaçların etkileri 3-4 haftada ortaya çıkar. Bu ilaçların kullanımına bağlı akut pankreatit, bulantı, kusma, dispepsi, iştahsızlık, ateş artralji, döküntü, hepatit ve doza bağımlı olarak kemik iliği süpresyonu görülen başlıca yan etkileridir (Present, Meltzer et al. 1989). AZA ve 6-MP kullanımına bağlı olarak lenfoma ve melanoma dışı deri kanseri riski artmıştır. Bu risk ilaçlar, altta yatan hastalık veya her ikisine bağlı da olabilir (Kandiel A 2005).

### **Antibiyotikler**

İBH tedavisinde endikasyon alanı sınırlı olmasına rağmen günlük pratikte fulminan kolit, toksik megakolon, poşit, perianal hastalıkta lokalize enfeksiyon varlığında ve fistülizan CH'da kullanılmaktadırlar.

### **Metotreksat**

Metotreksat (MTX), Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini bozar. İBH'da etki mekanizması net olarak anlaşılmayan anti-inflamatuvar özelliğinden dolayı kullanılmaktadır. MTX genellikle AZA'nın yan etki nedeniyle kullanılmadığı durumlarda tercih edilmektedir. CH'da intramüsküler veya subkutan 25 mg/hafta MTX remisyon indüksiyonunda ve 15 mg/hafta MTX idame tedavisinde kullanılmaktadır. Lökopeni ve hepatik fibrozis MTX'in potansiyel yan etkileridir. MTX başlanan hastalara 1 mg folik asit de rutin olarak başlanmalıdır (PARK, GRISHINA et al. 2005).

### **Siklosporin**

İmmün-modulator etkisi nedeniyle İBH'da kullanılmaktadır. Steroide refrakter ÜK'da etkili olup vakaların büyük çoğunluğunda yanıt alınmaktadır (Onken, Gallup et al. 2006, Le Blanc and Ringden 2007, Liang, Zhang et al. 2011). Siklosporin nefrotoksik olup böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Hipertansiyon, baş ağrısı, gingiva hiperplazisi, hipertrikozis, tremor, parestezi, konvülsiyon ve elektrolit anormallikleri sık görülen yan etkileridir (Garcia-Olmo D 2009, Ciccocioppo, Bernardo et al. 2011).

### **Takrolimus**

Siklosporin ile benzer etki mekanizmasına sahiptir. Siklosporinden 100 kat daha güçlüdür. Refrakter fistülizan CH'da, steroide bağımlı veya refrakter ÜK ve CH'da kullanılmaktadır (Ringdén, Uzunel et al. 2006). Siklosporin gibi nefrotoksiktir. Lökopeni, parestezi, baş ağrısı, tremor, böbrek yetmezliği ve artralji görülebilecek yan etkileridir (Herreros, Garcia-Arranz et al. 2012).

### **TNF-Alpha Blokerleri**

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), İBH'da rol oynayan temel sitokinlerden olup bu sitokinin bloke edilmesi ile hastalığın semptomlarının ortadan kaldırılması amaçlanır. İnfliksımab, adalimumab, certolizumab pegol bu amaçla İBH'da etkinliği kanıtlanmış ve kullanılmakta olan TNF- $\alpha$  blokerleridir. Bu ajanlar CH ve ÜK'da remisyonun indüksiyonunda ve idame tedavide tercih edilmektedirler. İnfliksımab intravenöz uygulanırken, adalimumab ve certolizumab pegol subkutan uygulanmaktadır. TNF- $\alpha$  blokerleri latent tüberkülozu aktif hale getirebileceğinden bu ilaçları kullanan hastalar tüberküloz reaktivasyonu açısından tedavi süresince izlenmelidir. Yine bu ilaçların kullanımı ile lenfoma riskinin az da olsa arttığı bilinmektedir. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riski de artmaktadır (Kroesen, Widmer et al. 2003). New York Heart Association fonksiyonel klas III/IV kalp yetmezliği olan hastalarda semptomları alevlendirebilir (Gabriel 2008).

## Cerrahi Tedavi

**Tablo 2.12.1. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları**

| ÜK'da cerrahi tedavi endikasyonları   | CH'da cerrahi tedavi endikasyonları   |
|---|---|
| -Medikal tedaviye cevapsız akut fulminan kolit<br>-Kronik persistan semptomlar<br>-Perforasyon<br>-Tedaviye yanıtızsız toksik megakolon<br>-Şiddetli rektal kanama<br>-Displazi veya kanser | -Medikal tedaviye cevap vermeyen striktür ve obstrüksiyon<br>-Masif kanama<br>-Perforasyon<br>-İntraabdominal abse<br>-İnatçı fistül<br>-Displazi veya kanser |

### 2.13. MEAN PLATELET VOLUME (ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ-MPV)

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden üretilmektedir. Trombositlerin megakaryositlerden üretimi sırasında trombosit hacminin oluştuğu bilinmektedir (Martin 1988). Trombosit boyut ve hacmi kemik iliğinde üretim koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir. Trombosit hacminin trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bath and Butterworth 1996, Kapsoritakis, Koukourakis et al. 2001, Endler, Klimesch et al. 2002, Bath, Algert et al. 2004). Trombosit sayısı ile MPV arasında ters bir ilişki vardır. Trombosit sayısının azaldığı ve trombosit üretiminin arttığı koşullarda MPV artar (Chatterji, Lynch et al. 1971, Cole, Marzec et al. 1998). Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve daha yüksek trombotik potansiyel taşımaktadır (Norgaz, Hobikoglu et al. 2004).

Kronik hastalıklar kemik iliğinde değişik seriler üzerinde etki etmektedir. Lökosit sayısı ile birlikte trombosit sayıları, büyüklükleri ve işlevleri de değişebilir (DB 2003). İmmun trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, miyeloproliferatif bozukluklar, preeklampsi, geçici hipoplazi (sitotoksik kemoterapi) MPV'nin arttığı durumların başında gelir. Kemik iliği aplazisi gibi durumlarda ise trombosit üretiminin azalması sonucunda MPV azalır. İmmun trombositopeni, preeklampsi, sepsis ve bazı kalıtsal trombosit bozuklukları (Bernard-Soulier Sendrom vb.) gibi durumlarda trombosit yıkımı arttığı için trombositopeni ile birlikte MPV artışı olur. Hipersplenizm veya kemik iliğinde trombosit üretiminin azaldığı durumda düşük MPV ile birlikte trombositopeni gözlenir. Bu duruma aplastik anemi, sitotoksik ilaç tedavisi ve Wiskott Aldrich Sendromu örnek verilebilir. Reaktif trombositozun olduğu enfeksiyon, inflamasyon ve malignite durumlarında trombositoz ile birlikte düşük MPV gözlenir (ErtanYetkin 2008). Reaktif trombositozda, kemik iliği megakaryopoezisin uyarılması sonucu normalin on katından daha fazla çalışabilir (Klinger and Jelkmann 2002). Enfeksiyon, inflamasyon ve malignitede proenflamatuar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının aşırı üretiminin, megakaryopoezis sürecini etkileyerek, sonradan kemik iliğinden küçük hacimli trombositlerin salınmasına ve böylece trombosit büyüklüğünün azalmasına sebep olabileceği ileri sürülmüştür (Bath and Butterworth 1996). Trombosit sayısı ile MPV arasındaki bu ters ilişki, dolaşımdaki trombosit kütlelerini sabit tutarak hemostazı sağlama eğilimini yansıtmaktadır. Bu ters ilişki nedeniyle, trombosit yapımının uyarılarak dolaşımdaki trombosit sayısının arttığı, ancak enflamatuar hastalıklarda büyük hacimli

trombositlerin enflamasyon bölgesine göç ederek bu bölgelerde tüketildiği bildirilmiştir (Thompson 1985, Thompson and Jakubowski 1988). İL-6 reaktif trombositoz patogenezinde en önemli ajandır. IL-6, hepatik trombopoietin (TPO) üretimini artırarak direk ve indirek olarak megakaryopoezi uyarır (Wolber and Jelkmann 2000, Wolber, Fandrey et al. 2001). Nöroblastom, hepatoblastom, lenfoma ve diğer tümörlerde gelişen trombositoz, artmış TPO üretimi ile ilişkilidir (Komura, Matsumura et al. 1998, Sasaki, Takahashi et al. 1999). Yüksek MPV ve trombositoz miyeloproliferatif bozukluklar ile ilişkili primer trombositoz durumunda gözlenir. KML ve hipertiroidi durumunda trombosit sayısı normal olmasına rağmen MPV yüksek seyrederken, kronik böbrek yetmezliğinde trombosit sayısı normal olmasına rağmen MPV düşük seyrederek.

Trombosit aktivasyon ve agregasyonu koroner plak oluşmasından sonra trombosit adezyonunda veya trombüs formasyonunun oluşmasında önemli bir rol oynar. MPV trombositlerin işlevsel durumu ile ilişkilidir ve aterotromboz için ortaya çıkan risk belirteçidir (Adil, Adil et al. 2009).

Ayrıca MPV tekrarlayan miyokard infarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olabilir. Acil servise başvuran akut koroner sendrom hastalarında risk sınıflaması için konvansiyonel kalp biyobelirteçleri ile birlikte kullanılabilen basit ve ucuz bir laboratuvar parametresidir (Ertan Yetkin 2008).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Servis ve Poliklinikleri ile İç Hastalıkları Polikliniklerinde klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanan klinik olarak aktif Ülseratif kolit, Crohn hastası ve sağlıklı kişilerde, MPV'nin İBH'da klinik aktivasyonunu göstermede ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya dosya, klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılan 141'i kadın 138'i erkek toplam 279 olgu dâhil edildi. Malignite, kalp yetmezliği, kronik hematolojik hastalığı olan hastalar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, aktif endoskopik aktivite indeksi, aktif ve remisyonda klinik aktivite indeksi, hastalık tipi ve süresi, hastalığın barsaktaki tutulum yeri ve yaygınlığı, sigara içiciliği, biyokimyasal parametreleri (LDH, CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Albümin) ve hematolojik parametreleri (Lökosit, Nötrofil, Hemoglobin, Hematokrit, Trombosit, MPW, RDW, PDW) kaydedildi.

Ülseratif Kolit aktivasyonu için Rachmilewitz Klinik ve Endoskopik Aktivite İndeksleri kullanıldı. Crohn Hastalığı aktivasyonu için Crohn's Disease Activity Index'i (CDAI) kullanıldı.

Ülseratif Kollitte kullanılan Rachmilewitz Klinik Aktivite İndeksi'nde 7 komponent sorgulandı (Tablo 2.3.1.2). Bu indekste elde edilen skor 0-29 arasında değişmekteydi. Klinik aktivite indeksi  $\leq 4$  olan hastalar remisyonda kabul edilirken,  $>4$  olan hastalar klinik olarak aktif kabul edildi.

Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi'nde 4 bulguya göre skorlama yapıldı (Tablo 2.9.1). Skorlama 0-12 arasında değişmekteydi. Elde edilen skor 0-4 arasında ise hastalık remisyonda kabul edilirken, skorun  $>4$  olması aktif hastalık olarak kabul edildi.

Crohn hastalığı aktivasyonu için kullanılan CDAI'de 7 komponent değerlendirildi (Tablo 2.3.2.1). Elde edilen skorun;

<150 olması; remisyonda hastalık,

150-220 arasında olması; hafif-orta şiddette hastalık,

220-450 arasında olması; orta-şiddetli hastalık;

>450 olması; ciddi-fulminan hastalık olarak kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16,0 ve örneklem büyüklüğünün hesaplanması için GPOWER paket programları kullanıldı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde; sayısal değişkenler ise ortalama±ss şeklinde verildi. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve Histogram yöntemi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için grup karşılaştırmaları parametrik yöntemler ile yapıldı. İki bağımsız grup karşılaştırması için Student t-testi; iki bağımlı grubun karşılaştırılması için Paired-Samples T testi; çoklu grup karşılaştırmalarında ise ANOVA varyans analizi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmamızda  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi,  $p > 0,05$  değeri istatistiksel olarak farklılık saptanmadı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 139 hasta ve 140 kontrol grubunun %49,5'inin (n=138) erkek, %50,5'inin (n=141) kadın olduğu tespit edildi. Hasta grubunda %62,6 (n=87) erkek, %37,4 (n=52) kadın olduğu saptandı. Hastaların %67,6'sının (n=94) Ülseratif Kolit, %32,4'ünün (n=45) Crohn hastası olduğu tespit edildi. Ülseratif Kolit hastalarının %63,8'i (n=60) erkek, %36,2'si (n=34) kadın idi. Crohn hastalarının %60'ı (n=27) erkek, %40'ı (n=18) kadın idi. Kontrol grubunun %60,7'sinin (n=85) erkek, %39,3'ünün (n=55) kadın olduğu tespit edildi.

Çalışmamızdaki 139 hastanın yaş ortalaması  $45,70 \pm 16,46$  yıl, 140 kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $42,86 \pm 14,16$  yıl olarak bulundu. Hasta grubundaki 94 ÜK hastasının yaş ortalaması  $46,56 \pm 16,91$  yıl olarak bulunurken, 45 CH olan hastanın yaş ortalaması  $43,89 \pm 15,51$  yıl olarak bulundu.

ÜK hastalarımızın %8,5'inde (n=8) proktit, %13,8'inde (n=13) proktosigmoidit, %39,4'ünde (n=37) sol kolit, %6,8'inde (n=19) pankolit, %6,1'inde (n=17) ekstansif kolit olduğu tespit edildi.

Crohn hastalarının %24,4'ünde (n=11) kolonik, %24,4'ünde (n=11) ileokolonik %51,1'inde (n=23) ileal tutulumun olduğu tespit edildi.

Ülseratif kolit hastalarının ortalama hastalık süresi 41,9 ay, Crohn hastalarının ortalama hastalık süresi 22,2 ay idi.

Ülseratif kolit hastalarının %16'sı (n=15) sigara içerken, %84'ü (n=79) sigara içmiyordu. Crohn hastalarının %40'ı (n=18) sigara içerken, %60'ı (27) sigara içmiyordu. Kontrol grubunda ise %53,6 (n=75) sigara içerken, %36,4 (n=65) sigara içmiyordu.

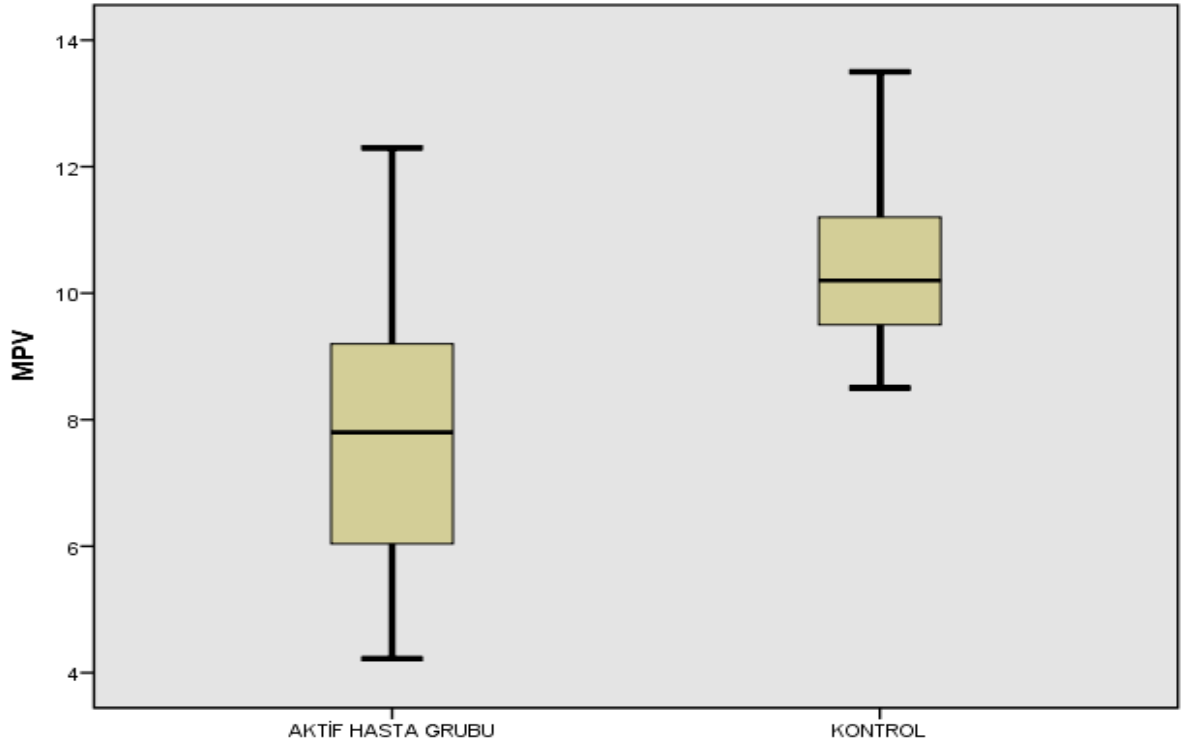
**Tablo 4.1.İBH ve Kontrol grubunun aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri**

|                                | İnflamatuvar Barsak Hastalığı (n=139) | Kontrol (n=140) | p       |
|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------|---------|
| LDH-1(g/dL)                    | 239,12±88,92a                         | 184,02±40,64b   | <0.0001 |
| LDH-2(g/dL)                    | 212,00±87,33a                         | 184,02±40,64b   | 0,001   |
| CRP-1(mg/dL)                   | 41,35±45,39a                          | 3,20±4,08b      | <0.0001 |
| CRP-2(mg/dL)                   | 10,91±18,55a                          | 3,20±4,08b      | <0.0001 |
| ESH-1(mm/h)                    | 35,23±28,30a                          | 11,26±12,42b    | <0.0001 |
| ESH-2(mm/h)                    | 22,67±22,13a                          | 11,26±12,42b    | <0.0001 |
| Albümin-1 (g/dL)               | 3,52±0,62a                            | 4,76±3,62b      | <0.0001 |
| Albümin-2 (g/dL)               | 3,55±0,61a                            | 4,76±3,62b      | <0.0001 |
| Lökosit-1 (mm <sup>3</sup> )   | 9,22±3,63a                            | 7,05±1,77b      | <0.0001 |
| Lökosit-2 (mm <sup>3</sup> )   | 8,29±2,87a                            | 7,05±1,77b      | <0.0001 |
| Nötrofil-1(mm <sup>3</sup> )   | 6,32±3,20a                            | 4,17±1,54b      | <0.0001 |
| Nötrofil-2(mm <sup>3</sup> )   | 5,56±2,49a                            | 4,17±1,54b      | <0.0001 |
| Hemoglobin-1 (g/dL)            | 11,24±2,46a                           | 14,11±1,80b     | <0.0001 |
| Hemoglobin-2 (g/dL)            | 11,72±2,36a                           | 14,11±1,80b     | <0.0001 |
| Hematokrit-1 (%)               | 34,98±6,21a                           | 42,17±4,84b     | <0.0001 |
| Hematokrit-2 (%)               | 36,02±6,08a                           | 42,17±4,84b     | <0.0001 |
| Trombosit-1 (mm <sup>3</sup> ) | 359,09±160,66a                        | 267,87±62,32b   | <0.0001 |
| Trombosit-2 (mm <sup>3</sup> ) | 326,01±126,10a                        | 267,87±62,32b   | <0.0001 |
| MPV-1 (fl)                     | 7,70±1,93a                            | 10,36±1,13b     | <0.0001 |
| MPV-2 (fl)                     | 8,28±1,89a                            | 10,36±1,13b     | <0.0001 |
| RDW-1 (%cv)                    | 14,66±2,87a                           | 13,69±1,51b     | <0.0001 |
| RDW-2 (%cv)                    | 15,80±3,96a                           | 13,6±1,51b      | <0.0001 |
| PDW-1 10(GSD)                  | 19,90±11,38a                          | 13,92±2,57b     | <0.0001 |
| PDW-2 10(GSD)                  | 18,09±9,66a                           | 13,92±2,57b     | <0.0001 |

\*1 Grupların aktif dönemdeki, 2 Grupların remisyon dönemdeki verileri

Aktif İBH grubunda enfeksiyon parametrelerinden CRP, ESR ve lökosit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (P<0.05). Aynı parametreler hastalığın remisyon döneminde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (P<0.05). Negatif akut faz reaktanı olarak kullanılan albüminin hastalığın hem aktif hem de remisyon döneminde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (P<0.05). İBH grubunun aktif ve remisyon dönemdeki hemoglobin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (P<0.05). Trombosit sayısı hastaların aktif ve remisyon döneminde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (P<0.05). İBH grubunda hem aktif hem de remisyon döneminde MPV kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulundu (P<0.05) (Tablo 4.1), (Şekil 4.1-4.2).

**Şekil 4.1. Grupların aktif dönemdeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması**



**Şekil 4.2. Grupların remisyon dönemindeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması**



**Tablo 4.2.ÜK, CH ve Kontrol grubunun aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri**

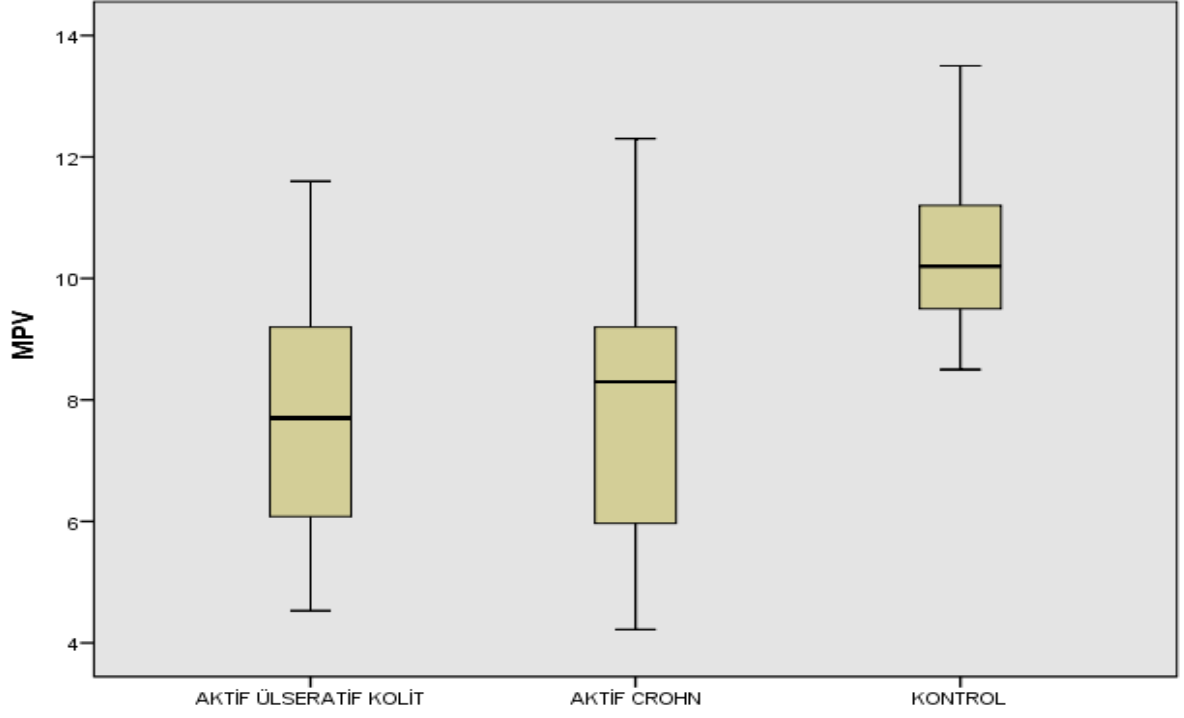
|                                | Ülseratif Kolit<br>(n=94) | Crohn<br>(n=45)         | Kontrol<br>(n=140)      | p       |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Sigara içen (n,%)              | 15 (16) <b>a</b>          | 18 (40) <b>b</b>        | 75 (53,6) <b>b,c</b>    | <0.0001 |
| LDH-1 (g/dL)                   | 231,30±74,52 <b>a</b>     | 254,02±110,85 <b>a</b>  | 184,02±40,64 <b>b</b>   | <0.0001 |
| LDH-2 (g/dL)                   | 212,91±86,53 <b>a</b>     | 210,17±89,99 <b>a,b</b> | 184,02±40,64 <b>b,c</b> | 0,004   |
| CRP-1(mg/dL)                   | 38,39±41,99 <b>a</b>      | 47,48±51,68 <b>a</b>    | 3,20±4,08 <b>b</b>      | <0.0001 |
| CRP-2(mg/dL)                   | 10,42±19,55 <b>a</b>      | 11,90±16,31 <b>a</b>    | 3,20±4,08 <b>b</b>      | <0.0001 |
| ESR-1(mm/h)                    | 36,98±30,42 <b>a</b>      | 31,62±23,24 <b>a</b>    | 11,26±12,42 <b>b</b>    | <0.0001 |
| ESR-2(mm/h)                    | 23,55±24,15 <b>a</b>      | 20,84±17,31 <b>a</b>    | 11,26±12,42 <b>b</b>    | <0.0001 |
| Albümin-1 (g/dL)               | 3,56±0,65 <b>a</b>        | 3,45±0,43 <b>a</b>      | 4,76±3,62 <b>b</b>      | <0.0001 |
| Albümin-2 (g/dL)               | 3,64±0,65 <b>a</b>        | 3,38±0,49 <b>b</b>      | 4,76±3,62 <b>c</b>      | 0.001   |
| Lökosit-1 (mm <sup>3</sup> )   | 8,79±3,16 <b>a</b>        | 10,10±4,37 <b>a</b>     | 7,05±1,77 <b>b</b>      | <0.0001 |
| Lökosit-2 (mm <sup>3</sup> )   | 8,29±3,05 <b>a</b>        | 8,29±2,50 <b>a</b>      | 7,05±1,77 <b>b</b>      | <0.0001 |
| Nötrofil-1(mm <sup>3</sup> )   | 5,73±2,47 <b>a</b>        | 7,56±4,13 <b>b</b>      | 4,17±1,54 <b>c</b>      | <0.0001 |
| Nötrofil-2(mm <sup>3</sup> )   | 5,57±2,67 <b>a</b>        | 5,54±2,11 <b>a</b>      | 4,17±1,54 <b>b</b>      | <0.0001 |
| Hemoglobin-1 (g/dL)            | 11,06±2,49 <b>a</b>       | 11,63±2,37 <b>a</b>     | 14,11±1,80 <b>b</b>     | <0.0001 |
| Hemoglobin-2 (g/dL)            | 11,75±2,55 <b>a</b>       | 11,67±1,95 <b>a</b>     | 14,11±1,80 <b>b</b>     | <0.0001 |
| Hematokrit-1 (%)               | 34,51±6,28 <b>a</b>       | 35,97±5,99 <b>a</b>     | 42,17±4,84 <b>b</b>     | <0.0001 |
| Hematokrit-2 (%)               | 36,19±6,55 <b>a</b>       | 35,68±5,06 <b>a</b>     | 42,17±4,84 <b>b</b>     | <0.0001 |
| Trombosit-1 (mm <sup>3</sup> ) | 365,46±171,07 <b>a</b>    | 345,80±137,25 <b>a</b>  | 267,87±62,32 <b>b</b>   | <0.0001 |
| Trombosit-2 (mm <sup>3</sup> ) | 326,25±135,03 <b>a</b>    | 325,53±106,72 <b>a</b>  | 267,87±62,32 <b>b</b>   | <0.0001 |
| MPV-1 (fl)                     | 7,62±1,86 <b>a</b>        | 7,85±2,09 <b>a</b>      | 10,36±1,13 <b>b</b>     | <0.0001 |
| MPV-2 (fl)                     | 8,28±1,90 <b>a</b>        | 8,28±1,91 <b>a</b>      | 10,36±1,13 <b>b</b>     | <0.0001 |
| RDW-1 (%cv)                    | 14,57±2,63 <b>a</b>       | 14,85±3,35 <b>a</b>     | 13,69±1,51 <b>b</b>     | 0,002   |
| RDW-2 (%cv)                    | 15,71±3,94 <b>a</b>       | 15,99±4,05 <b>a</b>     | 13,6±1,51 <b>b</b>      | <0.0001 |
| PDW-1 10(GSD)                  | 19,25±9,92 <b>a</b>       | 21,24±13,93 <b>a</b>    | 13,92±2,57 <b>b</b>     | <0.0001 |
| PDW-2 10(GSD)                  | 17,13±7,03 <b>a</b>       | 20,06±13,45 <b>a</b>    | 13,92±2,57 <b>b</b>     | <0.0001 |

\*1 Grupların aktif dönemindeki, 2 Grupların remisyon dönemindeki verileri

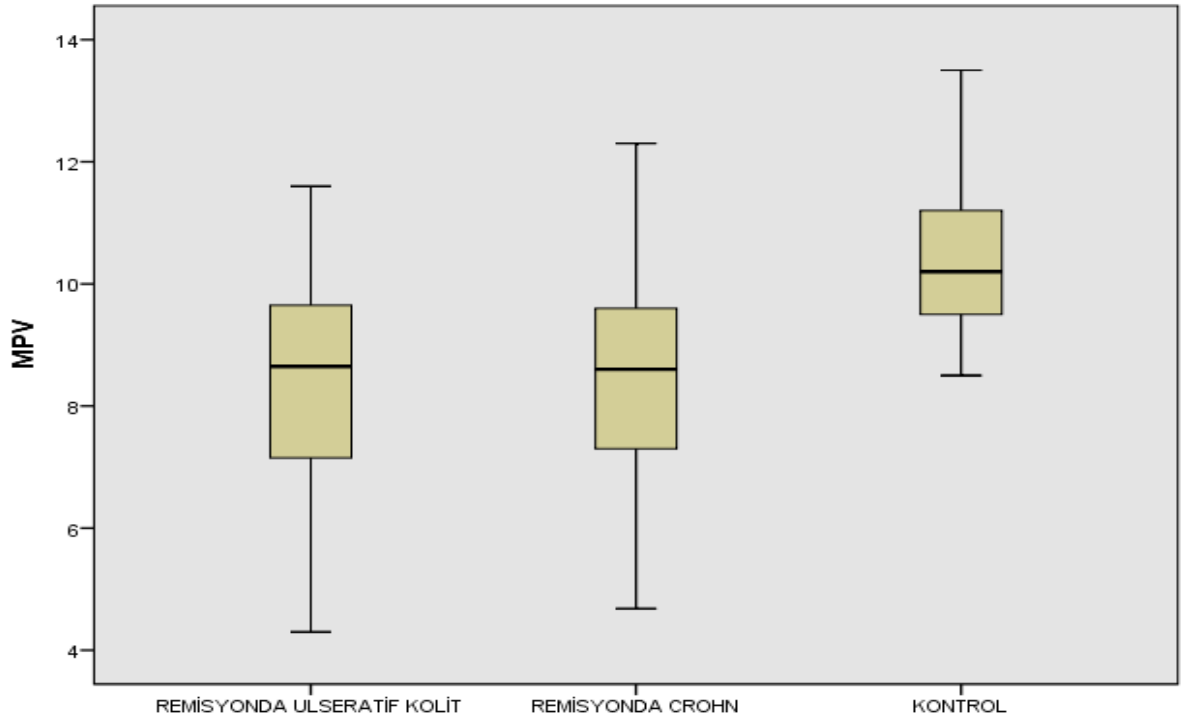
ÜK'da sigara içmek CH ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalığın aktivasyonu açısından anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0.05$ ). CH'da sigara içmek kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hastalığın aktivasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $P>0.05$ ). Enfeksiyon parametrelerinden CRP, ESH ve lökosit değerleri açısından kıyaslanma yapıldığında ÜK ve CH'nin aktif dönemleri arasında anlamlı fark gözlenmezken ( $P>0.05$ ), hem ÜK hem de CH'nin aktif dönemi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında bu parametreler arasında anlamlı derecede fark vardı ( $P<0.05$ ). Grupların remisyon dönemlerindeki CRP, ESH ve lökosit değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu parametreler arasında anlamlı derecede fark vardı ( $P<0.05$ ). Aktif ÜK'lı grupta albümin aktif CH grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark gözlenmezken, ÜK ve CH'nin aktif dönemindeki albümin kontrol grubuna göre anlamlı

derecede düşüktü ( $P<0.05$ ). Remisyonda ÜK'lı grupta albümin hem CH hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $P<0.05$ ). Remisyonda CH'lı grupta albümin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulundu ( $P<0.05$ ). ÜK ve CH'nin hem aktif hem de remisyon dönemlerindeki hemoglobin miktarları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $P>0.05$ ), her iki hasta grubunun aktif ve remisyon dönemlerindeki hemoglobin miktarları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü ( $P<0.05$ ). ÜK ve CH'nin hem aktif hem de remisyon dönemlerinde trombosit sayıları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark gözlenmezken ( $P>0.05$ ), ÜK ve CH'nin aktif ve remisyon dönemlerindeki trombosit sayıları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti ( $P<0.05$ ). ÜK ve CH'nin hem aktif hem de remisyon dönemlerindeki MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $P>0.05$ ), her iki hasta grubunun aktif ve remisyon dönemlerindeki MPV kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü ( $P<0.05$ ) (Tablo 4.2), (Şekil 4.3- 4.4).

**Şekil 4.3.ÜK, CH ve kontrol gruplarının aktif dönemdeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması**



**Şekil 1.4.ÜK, CH ve kontrol gruplarının remisyon dönemindeki ortalama MPV düzeylerinin karşılaştırılması**

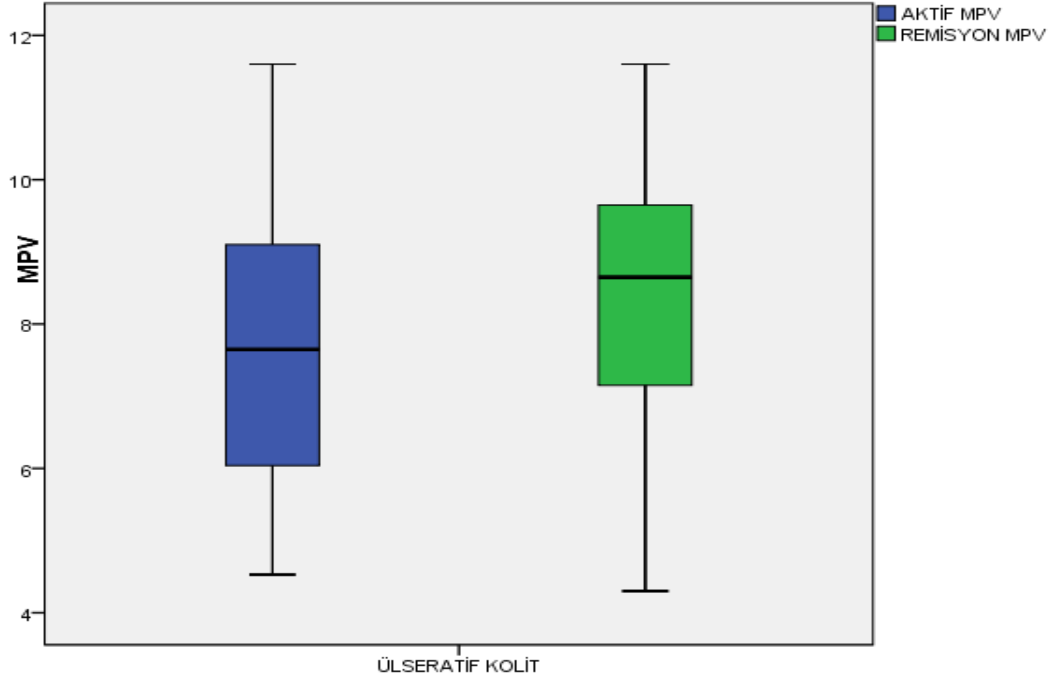


**Tablo 4.3. Ülseratif Kolit aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri**

|                              | ÜK Aktif (n=94) | ÜK Remisyon (n=94) | p       |
|------------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| LDH (g/dL)                   | 231,30±74,52a   | 212,91±86,53a      | 0,134   |
| CRP (mg/dL)                  | 38,39±41,99a    | 10,42±19,55b       | <0.0001 |
| ESR (mm/h)                   | 36,98±30,42a    | 23,55±24,15b       | <0.0001 |
| Albümin(g/dL)                | 3,56±0,65a      | 3,64±0,65a         | 0,386   |
| Lökosit (mm <sup>3</sup> )   | 8,79±3,16a      | 8,29±3,05a         | 0,178   |
| Nötrofil (mm <sup>3</sup> )  | 5,73±2,47a      | 5,57±2,67a         | 0,635   |
| Hemoglobin (g/dL)            | 11,06±2,49a     | 11,75±2,55b        | 0,001   |
| Hematokrit (%)               | 34,51±6,28a     | 36,19±6,55b        | 0,002   |
| Trombosit (mm <sup>3</sup> ) | 365,46±171,07a  | 326,25±135,03b     | 0,002   |
| MPV (fl)                     | 7,62±1,86a      | 8,28±1,90b         | <0.0001 |
| RDW (%cv)                    | 14,57±2,63a     | 15,71±3,94b        | <0.0001 |
| PDW 10(GSD)                  | 19,25±9,92a     | 17,13±7,03b        | 0,001   |

Çalışmamızdaki ÜK'lı hastaların aktif dönemleri ile remisyon dönemlerindeki enfeksiyon parametrelerinden CRP ve ESR değerleri karşılaştırıldığında bu parametrelerin hastalığın aktif döneminde remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken ( $P<0.05$ ), lökosit değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $P>0.05$ ). ÜK'lı hastaların aktif ve remisyon dönemlerindeki albümin değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı derecede fark yoktu ( $P>0.05$ ). Aynı hasta grubunda aktif ve remisyon dönemlerindeki hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı ( $P<0.05$ ). Bu hastaların aktif dönemlerindeki trombosit değerlerinin remisyon dönemlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $P<0.05$ ). ÜK'lı hastaların MPV değerlerinin aktif dönemde remisyon dönemine göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlendi ( $P<0.05$ ) (Tablo 4.3), (Şekil 4.5).

#### Şekil 4.2.ÜK aktif ve remisyon dönemindeki MPV düzeylerinin karşılaştırılması

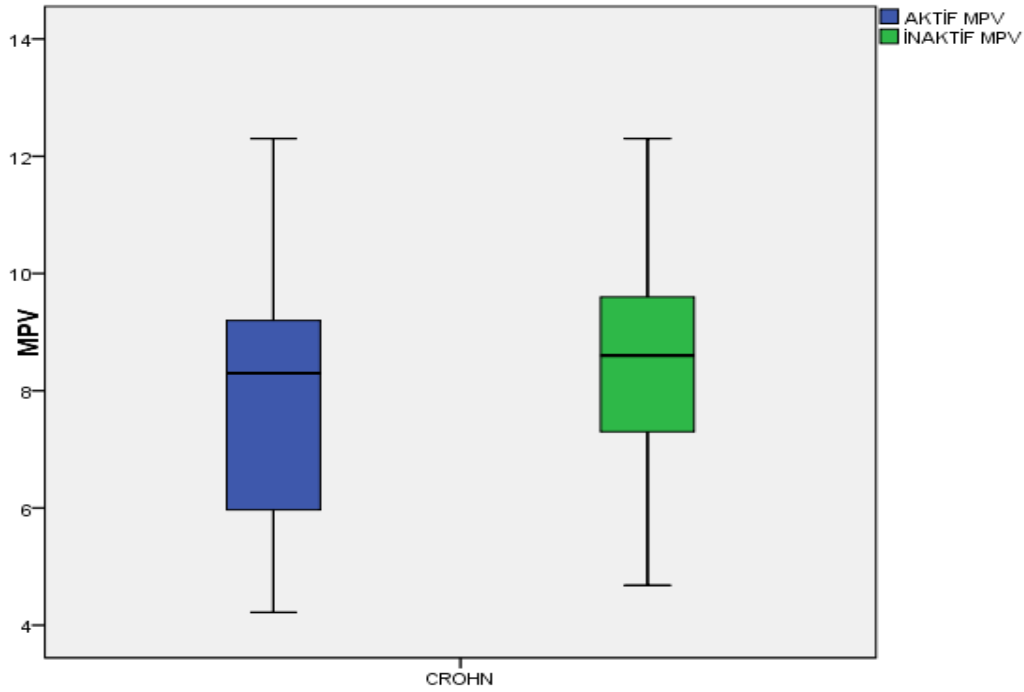


**Tablo 4.4.Crohn Hastalığının aktif ve remisyon dönemlerindeki verileri**

|                              | Crohn Hastalığı Aktif (n=45) | Crohn Hastalığı Remisyon(n=45) | p       |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------|
| LDH (g/dL)                   | 254,02±110,85a               | 210,17±89,99b                  | 0,017   |
| CRP (mg/dL)                  | 47,48±51,68a                 | 11,90±16,31b                   | <0.0001 |
| ESR (mm/h)                   | 31,62±23,24a                 | 20,84±17,31b                   | 0,002   |
| Albümin (g/dL)               | 3,45±0,43a                   | 3,38±0,49a                     | 0,336   |
| Lökosit (mm <sup>3</sup> )   | 10,10±4,37a                  | 8,29±2,50b                     | 0,008   |
| Nötrofil (mm <sup>3</sup> )  | 7,56±4,13a                   | 5,54±2,11b                     | 0,002   |
| Hemoglobin (g/dL)            | 11,63±2,37a                  | 11,67±1,95a                    | 0,893   |
| Hematokrit (%)               | 35,97±5,99a                  | 35,68±5,06a                    | 0,700   |
| Trombosit (mm <sup>3</sup> ) | 345,80±137,25a               | 325,53±106,72a                 | 0,190   |
| MPV (fl)                     | 7,85±2,09a                   | 8,28±1,91b                     | 0,025   |
| RDW (%cv)                    | 14,85±3,35a                  | 15,99±4,05b                    | 0,001   |
| PDW 10(GSD)                  | 21,24±13,93a                 | 20,06±13,45a                   | 0,094   |

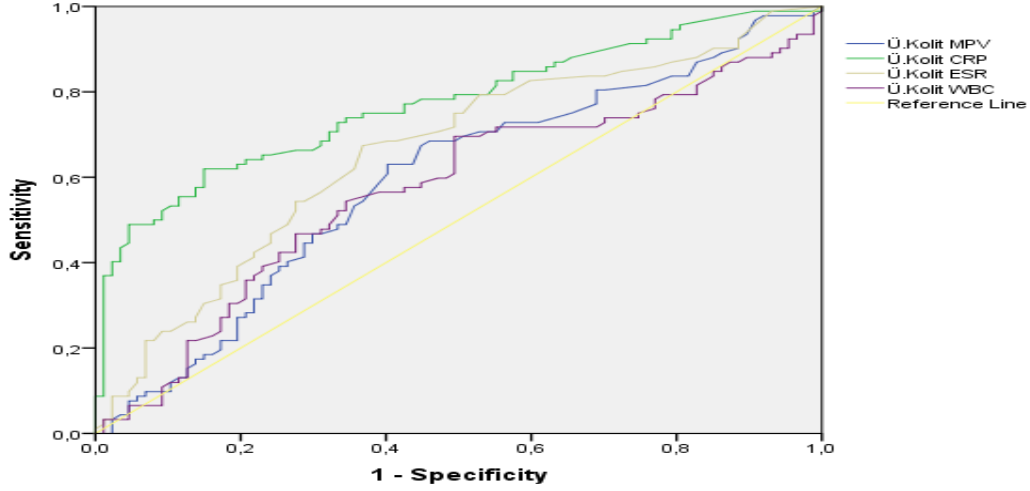
CH'da enfeksiyon parametrelerinden CRP, ESR ve lökosit değerlerinin hastalığın aktif döneminde remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (P<0.05). Hastalığın bu iki dönemi arasında albümin, hemoglobin ve trombosit değerleri açısından anlamlı fark yoktu (P>0.05). CH'nın aktif dönemindeki MPV değerlerinin remisyon dönemindeki değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (P<0.05) (Tablo 4.4), (Şekil 4.6).

Şekil 4.3.CH aktif ve remisyon dönemindeki MPV düzeylerinin karşılaştırılması



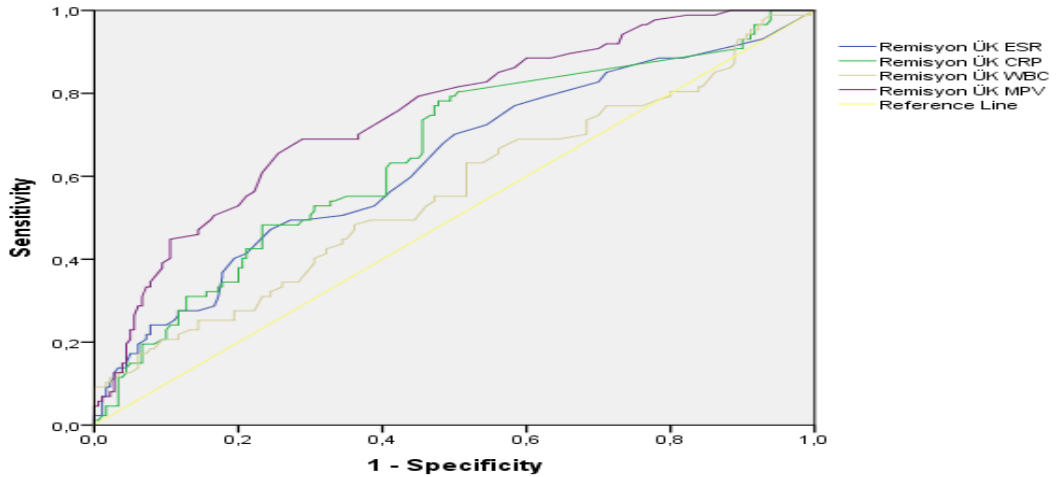
ÜK'nın aktif ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında aktif ÜK ile remisyon dönemdeki ÜK'yı ayırmada, MPV 8,25 değeri için eğri altındaki alan (AUC)=0,592 (%95 CI:0,508-0,677) olarak bakılmış olup 8,25 MPV cut-off değeri için sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %63 ve %58,2 olarak bulundu. CRP değeri için AUC=0,772 (%95 CI:0,703-0,840) olarak bakılmış olup 9,07 CRP cut-off değeri için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %72,8 ve %65,5 olarak bulundu. ESR değeri için AUC=0,658 (%95 CI:0,578-0,739) olarak bakılmış olup 20,50 ESR cut-off değeri için sensitivitesi %67,4 spesifitesi %63,2 olarak bulundu. WBC değeri için AUC=0,573 (%95 CI:0,488-0,657) olarak bakılmış olup 7,325 WBC cut-off değeri için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %69,6 ve %50,6 olarak bulundu (Şekil 4.7).

**Şekil 4.4.ÜK aktif ve remisyon dönemlerindeki MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi**



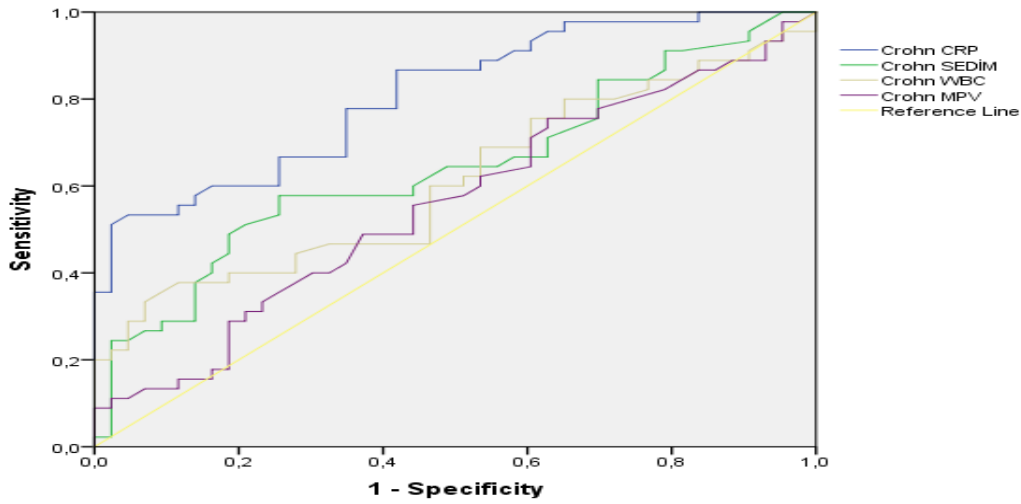
ÜK'nın remisyon dönemi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında remisyon dönemindeki ÜK'yı ayırmada, MPV 9,51 değeri için AUC=0,748 (%95 CI:0,686-0,810) olarak bakılmış olup 9,51 MPV cut-off değeri için sensitivitesi %69, spesifitesi %63,7 olarak bulundu. CRP değeri için AUC=0,653 (%95 CI:0,582-0,723) olarak bakılmış olup 1,99 CRP cut-off değeri için sensitivitesi %73,6 ve spesifitesi %64,4 olarak bulundu. ESR değeri için AUC=0,632 (%95 CI:0,559-0,705) olarak bakılmış olup 11,50 ESR cut-off değeri için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %59,8 ve %65,1 olarak bulundu. WBC değeri için AUC=0,560 (%95 CI:0,484-0,636) olarak bakılmış olup 6,85 WBC cut-off değeri için sensitivitesi %63,2 ve spesifitesi %46,1 olarak bulundu (Şekil 4.8).

**Şekil 4.5.ÜK remisyon ve kontrol grubunun MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi**



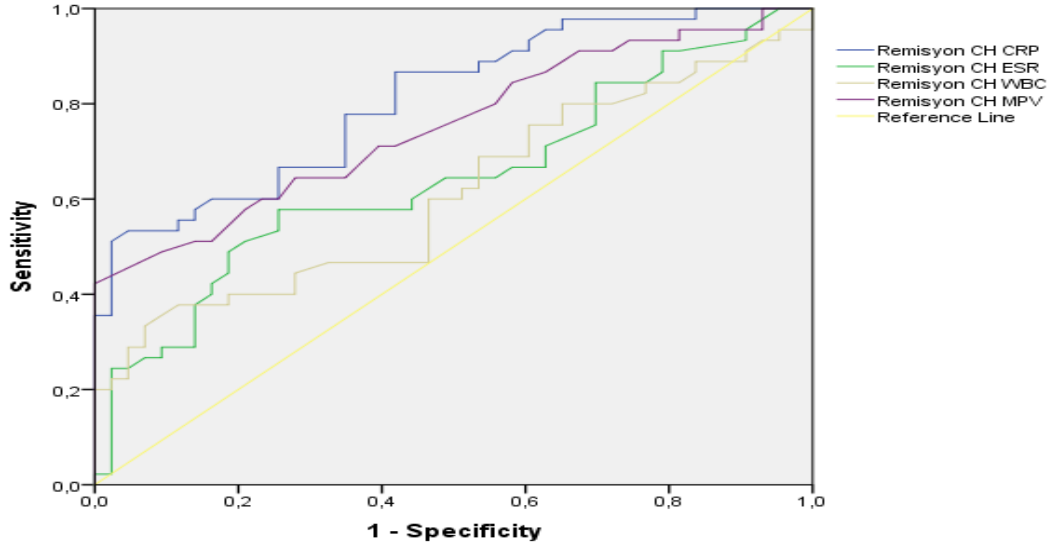
CH'nın aktif ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında Aktif CH ile remisyon dönemindeki CH'yı ayırmada, MPV 8,54 değeri için eğri altındaki alan (AUC)=0,558 (%95 CI:0,438-0,679) olarak bakılmış olup 8,54 MPV cut-off değeri için sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %57,8 ve %48,8 olarak bulundu. CRP değeri için AUC=0,809 (%95 CI:0,721-0,897) olarak bakılmış olup 8,78 CRP cut-off değeri için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %77,8 ve %65,1 olarak bulundu. ESR değeri için AUC=0,643 (%95 CI:0,527-0,760) olarak bakılmış olup 18,50 ESR cut-off değeri için sensitivitesi %60, spesifitesi %55,8 olarak bulundu. WBC değeri için AUC=0,611 (%95 CI:0,492-0,729) olarak bakılmış olup 8,87 WBC cut-off değeri için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %60 ve %48,8 olarak bulundu (Şekil 4.9).

**Şekil 4.6.CH aktif ve remisyon dönemlerindeki MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi**



CH'nın remisyon dönemi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında remisyon dönemindeki CH'yı ayırmada, MPV 9,55 değeri için AUC= 753 (%95 CI:0,653-0,854) olarak bakılmış olup 9,55 MPV cut-off değeri için sensitivitesi %71,1 ve spesifitesi % 58,1 olarak bulundu. CRP değeri için AUC=0,809 (%95 CI:0,721-0,897) olarak bakılmış olup 8,22 CRP cut-off değeri için sensitivitesi %78,2 ve spesifitesi %64,4 olarak bulundu. ESR değeri için AUC=0,643 (%95 CI:0,527-0,760) olarak bakılmış olup 17,50 ESR cut-off değeri için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %64,4 ve %51,2 olarak bulundu. WBC değeri için AUC=0,611 (%95 CI:0,492-0,729) olarak bakılmış olup 8,53 WBC cut-off değeri için sensitivitesi %62,2 ve spesifitesi %48,8 olarak bulundu (Şekil 4.10).

Şekil 4.7.CH remisyon ve kontrol grubunun MPV ve diğer inflamasyon markırlarının ROC eğrisi



## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı olarak sınıflandırılan inflamatuvar barsak hastalıkları genetik olarak yatkın kişilerde, nedeni ve mekanizması tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, alevlenme ve remisyonlar ile seyreden inflamatuvar bir hastalık grubudur (Hanauer 2006, Vermeire, Van Assche et al. 2006, Scaldaferri and Fiocchi 2007). İnflamatuvar barsak hastalıklarında tanının gecikmesi ve yetersiz tedavi yüksek morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarında ciddi artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle bu hastalara zamanında tanı konulmalı ve hastalığın aktivasyonunu gösteren parametreler dikkatle takip edilmelidir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, hastalığın ciddiyetinin ve aktivitesinin belirlenmesi, hastalığa yaklaşımda, tedavinin şekillenmesinde, tedaviye verilen yanıtın takip edilmesinde ve prognozun değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle günümüze kadar yapılan çalışmalarda hastalık aktivasyonunu gösterecek ideal bir test bulunmak istenmiştir. Aktivasyonu göstermek için kullanılacak bu test non invaziv olmalı, kolay uygulanabilmeli, ucuz olmalı, hastalığın aktivasyonunu doğru yansıtmalı, hastalığa spesifik olmalı ve hastalarda hastalığın relaps durumunu gösterebilmelidir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında aktivite tayini için önceleri klinik ve endoskopik bulgular kullanılmaktaydı. Daha sonra klinik ve endoskopik bulgulara ek olarak hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik bulguların da eklendiği skorlama sistemleri kullanılmıştır. Günümüze kadar İBH'nın aktivitesinin tayininde kullanılacak tartışmasız ve altın standart bir test henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle bu hastalıklarda klinik, hematolojik ve biyokimyasal belirteçler, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik verilerden istifade edilmektedir. Özellikle aktivite tayini ve tedavinin düzenlenmesi amacı ile çok sayıda indeks geliştirilmiş olup, bunlardan bazıları klinik bazıları ise klinik ve endoskopik verilere dayanılarak oluşturulmuştur (Marzo, Felice et al. 2011, Mowat, Cole et al. 2011). Son yıllarda intestinal inflamasyonu göstermek için pek çok noninvaziv yöntem denenmiş olmasına rağmen herkes tarafından kabul gören ve başarı şansı yüksek olan basit bir test gösterilememiştir (Travis, Stange et al. 2008, Tromm, Bunganič et al. 2011). İBH'nın tanısında ve aktivitesinin gösterilmesinde kullanılacak altın test için arayışların bugüne kadar sürdürüldüğü gibi gelecekte de sürdürüleceği bir gerçektir.

Çalışmamızda rutin laboratuvar tetkiklerinde sıkça kullanılan hematolojik parametrelerden olan ortalama trombosit hacmi (MPV) ile İBH'nın klinik aktivasyonu

arasındaki ilişkiyi inceledik.

İnfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların tanısında, hastalık şiddetinin tayininde ve hastalıkların tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde, tüm hekimler tarafından istenen rutin laboratuvar tetkiklerin başında bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), inflamatuvar bir belirteç olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve tam kan sayımı gelmektedir. Tam kan sayımı sırasında bakılan trombosit sayısı inflamasyon süresince bu inflamasyona cevap olarak değişebilmektedir. Trombositler değerlendirilirken eş zamanlı trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV de değerlendirilebilir.

MPV'nin bazı çalışmalarda inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiştir. Zareifar ve arkadaşları akut infeksiyöz hastalığı olan ve aktif inflamatuvar dönemde olan 100 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalığın tedavi öncesi akut fazında MPV düzeylerinin düşük olduğu ve tedaviden sonra bu düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Buradan MPV'nin hastalığın aktivitesini göstermede ve tedavi yanıtının takibinde kullanılabilecek bir parametre olduğunu söylemişlerdir (Sandhaus and Meyer 2002).

Ekiz ve arkadaşlarının ülkemizde kronik Hepatit B ve kronik Hepatit C hastalarında yapmış oldukları çalışmada MPV'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterilmiştir (Ekiz, Yüksel et al. 2011, Karaman, KARAKÜKCÜ et al. 2013, Purnak, Olmez et al. 2013). Ceylan ve arkadaşlarının kronik Hepatit B hastalarında yapmış oldukları çalışmada fibroz skor ve MPV düzeyleri karşılaştırılmış olup fibroz skoru arttıkça MPV düzeyinde artış olduğunu bulmuşlardır. Yine başka bir çalışmada MPV'nin karaciğer fibrozis şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (Ceylan, Fincanci et al. 2013). Farklı bir mekanizma olarak kronik hepatit B hastalarındaki fibrozis arttıkça portal hipertansiyon artar, hipersplenizm meydana gelir ve buna bağlı olarak trombosit sayısı azalır, MPV artar.

Literatürde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların varlığında veya bu hastalıklarının risk faktörlerinin ve düşük inflamasyonun olduğu durumlarda MPV'nin arttığı, Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, İBH ve Ailesel Akdeniz Ateşi gibi yüksek inflamasyon ile seyreden hastalıklarda ise MPV'nin azaldığı gösterilmiştir (Yuri Gasparyan, Ayvazyan et al. 2011). Kısacık ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit hastalarında hastalığın aktif döneminde MPV düzeylerindeki azalma ile ilişkisi gösterilmiştir (Kısacık, Tufan et al. 2008). Ayrıca preeklampsi, renal arter stenozu, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda da MPV'nin artmış olduğu ve koroner arter

hastalığına sahip hastalarda MPV'nin miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (Jagroop and Mikhailidis 2003).

Son dönemlerde gastroenterolojik hastalıklarda MPV'nin hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceği çeşitli yayınlara konu olmuştur. Yüksel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MPV'nin ÜK'lı hastalarda hastalık aktivitesinin bir belirteci olabileceği vurgulanmış olup MPV'nin İBH'da özellikle hastalığın aktif dönemlerinde azaldığı gösterilmiştir (Yüksel, Helvacı et al. 2009). Kapsoritakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MPV düşüklüğü ile İBH aktivasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir (Shah, Morgan et al. 1989, Collins, Cahill et al. 1993, Järemo and Sandberg-Gertzen 1996, Kapsoritakis, Koukourakis et al. 2001). Başar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da İBH'lı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MPV'nin hasta grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur (Basar, Ertugrul et al. 2000).

Bizim çalışmamızda da MPV'nin benzer şekilde özellikle hastalığın aktif dönemlerinde düştüğü ve kontrol grupları ile kıyaslandığında aralarında anlamlı derecede fark olduğu bulundu. Hem ÜK hem de CH grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında MPV değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Yine hasta gruplarımızın kendi aktif ve remisyon dönemleri arasında yapılan karşılaştırılmasında her iki hasta grubumuzun aktif dönemlerindeki MPV değerlerinin remisyon dönemlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. ÜK'nın aktif ve remisyon dönemlerindeki MPV karşılaştırıldığında 8,25 cut-off değeri için sensitivitesi %63 ve spesifitesi %58,2 olarak bulundu. ÜK'nın remisyon dönemi ile kontrol grubundaki MPV karşılaştırıldığında 9,51 cut-off değeri için sensitivitesi %69 ve spesifitesi %63,7 olarak bulundu. CH'nın aktif ve remisyon dönemindeki MPV değerleri karşılaştırıldığında 8,54 cut-off değeri için sensitivitesi %57,8 ve spesifitesi %48,8 olarak bulundu. CH'nın remisyon dönemi ile kontrol grubunun MPV değerleri karşılaştırıldığında 9,55 cut-off değeri için sensitivitesi %71,1 ve spesifitesi %58,1 olarak bulundu.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının da içinde bulunduğu pek çok inflamatuvar hastalıkta CRP artar. ÜK ve CH arasında CRP yanıtı farklılık göstermektedir. CH'da güçlü bir CRP yanıtı varken ÜK'da daha ılımlı bir CRP yanıtı vardır. Günlük pratiğimizde CRP'yi kullanırken bu farka dikkat etmeliyiz (Pepys, Druguet et al. 1977, Saverymuttu, Hodgson et al. 1986). Fegan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CRP ve ESH'nın hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterdiğini ancak CRP'nin bu konuda daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (Fagan, Dyck et al. 1982). Yapılan başka çalışmalarda CRP'nin hastalık aktivasyonunu için en iyi belirteç olduğu sonucuna varılmış (Jensen,

Jarnum et al. 1975). ÜK ve CH'da laboratuvar belirteçleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki korelasyon CH'da ÜK'dan daha güçlüdür (Fagan, Dyck et al. 1982). Mayo klinik verilerinde klinik aktivasyonun yanı sıra CH'da CRP ile endoskopik ve histolojik aktivite arasında da korelasyon olduğu, bu korelasyonun ÜK'da daha zayıf olduğu gösterilmiş (Solem, Loftus et al. 2005).

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde CRP ve ESH sonuçları elde edildi. İBH'da CRP ve ESH'nin hastalığın hem aktif hem de remisyon dönemlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. ÜK ile CH olan hastaların aktif dönemlerindeki hem CRP hem de ESH değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Yine bu hastaların remisyon dönemlerindeki CRP ve ESH değerleri arasında da anlamlı fark yoktu. ÜK'nin aktif dönemindeki CRP ve ESH değerleri remisyon dönemi ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. CH'nin aktif dönemindeki CRP ve ESH değerleri remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksekti. ÜK'nin aktif ve remisyon dönemindeki CRP değerleri karşılaştırıldığında 9,07 cut-off değeri için sensitivitesi %72,8 ve spesifitesi %65,5 olarak, ÜK'nin remisyon ve kontrol gruplarının CRP değerleri karşılaştırıldığında 1,99 cut-off değeri için sensitivitesi %73,6 ve spesifitesi %64,4 olarak bulundu. CH'nin aktif ve remisyon dönemindeki CRP değerleri karşılaştırıldığında 8,78 cut-off değeri için sensitivitesi %77,8 ve spesifitesi %65,1 olarak, CH'nin remisyon ve kontrol gruplarının CRP değerleri karşılaştırıldığında 8,22 cut-off değeri için sensitivitesi %78,2 ve spesifitesi %64,4 olarak bulundu. ÜK'nin aktif ve remisyon dönemindeki ESH değerleri karşılaştırıldığında 20,50 cut-off değeri için sensitivitesi %67,4 ve spesifitesi %63,2 olarak bulundu. ÜK'nin remisyon ve kontrol gruplarının ESH değerleri karşılaştırıldığında 11,5 cut-off değeri için sensitivitesi %59,8 ve spesifitesi %65,1 olarak bulundu. CH'nin aktif ve remisyon dönemindeki ESH değerleri karşılaştırıldığında 18,50 cut-off değeri için sensitivitesi %60 ve spesifitesi %55,8 olarak, CH'nin remisyon ve kontrol gruplarının ESH değerleri karşılaştırıldığında 17,50 cut-off değeri için sensitivitesi %64,4 ve spesifitesi %51,2 olarak bulundu.

İBH'da lökositler akut faz reaktanı olarak artarlar. Bu durumda meydana gelen lökositöz İBH'ya has bir özellik olmayıp diğer inflamasyon ve stresli durumlarda da artar. Lökosit sayısı aynı zamanda İBH'nin tedavisinde kullanılan bazı ilaçlara bağlı olarak da değişebilmektedir. Örneğin glukokortikoid kullanımına bağlı lökosit sayısı artar iken, azatioprin ve 6-merkaptopurin kullanımına bağlı lökosit sayısında azalma olmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların lökosit değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yükseklik olduğu gözlemlendi. ÜK ile CH'nin hem aktif hem de remisyon

dönemlerindeki lökosit değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı derecede fark yoktu. ÜK ile kontrol grubu ve CH ile kontrol grubu lökosit sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarında hastalık lehine anlamlı derecede yükseklik vardı. ÜK'nın aktif dönemdeki lökosit sayısı remisyon dönemi ile kıyaslandığında aralarında anlamlı fark yoktu. CH'nın aktif dönemindeki lökosit değerlerinin remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. ÜK'nın aktif ve remisyon dönemindeki lökosit değerleri karşılaştırıldığında 7,33 cut-off değeri için sensitivitesi %69,6 ve spesifitesi %50,6 olarak bulundu. ÜK'nın remisyon ve kontrol gruplarının lökosit değerleri karşılaştırıldığında 6,85 cut-off değeri için sensitivitesi %63,2 ve spesifitesi %46,1 olarak bulundu. CH'nın aktif ve remisyon dönemindeki lökosit değerleri karşılaştırıldığında 8,87 cut-off değeri için sensitivitesi %60 ve spesifitesi %48,8 olarak, CH'nın remisyon ve kontrol gruplarının lökosit değerleri karşılaştırıldığında 8,53 cut-off değeri için sensitivitesi %62,2 ve spesifitesi %48,8 olarak bulundu.

Trombosit sayısında da artma olmaktadır, bu artış inflamasyonun bir göstergesi olabilir. Trombosit sayısının normal aralığı göz önüne alındığında bunun daha az kullanışlı bir parametre olduğu kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki İBH hastalarının trombosit sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. ÜK ile CH'nın hem aktif hem de remisyon dönemlerindeki trombosit değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı derecede fark yoktu. ÜK ile kontrol grubu ve CH ile kontrol grubu trombosit sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarında hastalık lehine anlamlı derecede yükseklik vardı. ÜK'nın aktif dönemindeki trombosit değerlerinin remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. CH'nın aktif dönemdeki trombosit sayısı remisyon dönemi ile kıyaslandığında aralarında anlamlı fark yoktu.

Albümin tipik bir negatif akut faz reaktandır ve inflamasyon süresince düşük seviyede bulunabilir. Ancak malabsorbsyon ve malnütrisyon gibi başka nedenlere bağlı olarak da albümin seviyesi düşebilir. Diğer akut faz reaktanlarının içinde sialik asit, alfa1 asit glikoprotein, orosomuroid, fibrinojen, laktoferrin, beta-2 mikroglobulin, serum amiloid A, alfa-2 globulin ve alfa-1 antitripsin bulunmaktadır. Bu parametrelerin çoğu İBH'da incelenmiş olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu proteinlerin yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle İBH'da kullanımları CRP'ye üstün değildir. Orosomuroid'in hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak yarı ömrünün beş gün olması bu markırın günlük pratikte daha az kullanılmasına neden olmuştur (Jensen, Jarnum et al. 1975, Andre, Descos et al. 1981). İBH'da gayta örneğinin kolaylıkla alınabilmesi fekal

markır arayışlarına neden olmuştur. Serum belirteçleri barsak inflamasyonun olmadığı durumlarda da artabilir. Bu nedenle fekal markırların gastrointestinal infeksiyonun olmadığı durumlarda, İBH için daha yüksek spesifiteye sahip olmaları öngörülebilir. Eğer fekal markırlar İBH’da mukozal inflamasyonu gösterebilirlerse potansiyel endoskopiler önlenir. Fekal laktoferrin, lizozim, elastaz, miyeloperoksidaz ve kalprotektin bu nedenle incelenen fekal belirteçlerdir. Bunların içinde kalprotektin gastrointestinal inflamasyonu göstermek için çok hassas bir belirteçtir. Fakat neoplazi, infeksiyonlar, İBH ve poliplerde seviyesinin artması nedeniyle spesifik bir markır değildir (Sugi, Saitoh et al. 1996, Tibble, Teahon et al. 2000). ÜK ve CH’da fekal kalprotektin ile endoskopik ve histolojik aktivite arasında iyi bir korelasyonun olduğu, inflamasyonun azalması ile kalprotektin seviyesinde artma olduğu gösterilmiştir (Røseth, Aadland et al. 1997, Røseth, Aadland et al. 2004).

Çalışmamızda MPV, CRP, ESH ve lökosit parametrelerinin ÜK ve CH’daki sensitivite ve spesifitelerine bakıldı. Hem ÜK hem de CH’nın aktif dönemindeki verileri remisyon dönemindeki verileriyle, remisyon dönemindeki verileri kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı. Yapılan bu karşılaştırma sonucunda baktığımız parametrelerden sensitivite ve spesifitesi en yüksek parametrenin CRP olduğu sonucuna vardık.

Sonuç olarak; ana oluşum mekanizması intestinal inflamasyon olan inflamatuvar barsak hastalıklarında inflamatuvar parametreler hastalığın tanı ve aktivasyonunda kullanılabilir. Bu amaçla çeşitli laboratuvar parametreleri araştırılmış olmasına rağmen mevcut tanı araçları içinde hiçbirinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Bugüne kadar pek çok hastalıkta araştırma konusu olan ortalama trombosit hacminin inflamatuvar barsak hastalıklarındaki etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Buna rağmen MPV günlük pratiğimizde sık kullandığımız tam kan sayımı esnasında rahatlıkla değerlendirilebilen ve ek bir masraf gerektirmeyen bir parametredir. Yaptığımız çalışma sonucunda MPV’nin inflamatuvar barsak hastalıklarında aktivasyonunu göstermede kullanılacak bir parametre olduğunu düşünüyoruz. Gelecekte yapılacak çalışmalarda İBH’nın aktivasyonunu göstermede daha spesifik markırlar araştırılabilir.

## 6.KAYNAKLAR

- Abbas AK, L. A., Pober JS. (2000). "Immunity to Microbes. I: Cellular and Molecular Immunology 4th edition. ." 343- 467.
- Abraham, C. and J. H. Cho (2006). "Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations." *Inflammatory bowel diseases* 12(7): 641-650.
- Abreu, M. T., M. Fukata and M. Arditi (2005). "TLR signaling in the gut in health and disease." *The Journal of Immunology* 174(8): 4453-4460.
- Adil, E., T. Adil, F. Fedok and G. Kauffman (2009). "Speech therapy and rehabilitation." *Radiology* 251: 422-428.
- Aktan H (1988). "İltihabi Barsak Hastalığı. ." 178-190.
- Anderson CA, B. G., Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A. (2011). "Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* ." 246-252. .
- Andersson, R. E., G. Olaison, C. Tysk and A. Ekbom (2001). "Appendectomy and protection against ulcerative colitis." *New England Journal of Medicine* 344(11): 808-814.
- Andersson, R. E., G. Olaison, C. Tysk and A. Ekbom (2003). "Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease." *Gastroenterology* 124(1): 40-46.
- Andre, C., L. Descos, P. Landais and J. Fermanian (1981). "Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index." *Gut* 22(7): 571-574.
- Andres, P. G. and L. S. Friedman (1999). "Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease." *Gastroenterology Clinics of North America* 28(2): 255-281.
- Annese, V., M. Daperno, M. D. Rutter, A. Amiot, P. Bossuyt, J. East, M. Ferrante, M. Götz, K. H. Katsanos and R. Kießlich (2013). "European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease." *Journal of Crohn's and Colitis* 7(12): 982-1018.
- Barrett, J. C., S. Hansoul, D. L. Nicolae, J. H. Cho, R. H. Duerr, J. D. Rioux, S. R. Brant, M. S. Silverberg, K. D. Taylor and M. M. Barmada (2008). "Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease." *Nature genetics* 40(8): 955-962.
- Basar, Ö., I. Ertugrul and M. Ibis (2000). "İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi." *Yeni Tip Dergisi* 2: 46-49.
- Bath, P., C. Algert, N. Chapman and B. Neal (2004). "Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease." *Stroke* 35(3): 622-626.
- Bath, P. and R. Butterworth (1996). "Platelet size: measurement, physiology and vascular disease." *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 7(2): 157-161.
- Baumgart, D. C. and W. J. Sandborn (2007). "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies." *The Lancet* 369(9573): 1641-1657.
- Bennis M, T. E. (2012). "Surgical management of ulcerative colitis.": 11-17.
- Bernstein, C. N., J. F. Blanchard, P. Rawsthorne and N. Yu (2001). "The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study." *The American journal of gastroenterology* 96(4): 1116-1122.
- Best, W. R., J. M. Beckett, J. W. Singleton and F. Kern (1976). "Development of a Crohn's disease activity index." *Gastroenterology* 70(3): 439-444.
- Blonski W, K. D., Linchtenstein G. (2010). "Endoscopy of İnflammatory Bowel Disease. In: *Gastroenterological Endoscopy.* ." 617-640.
- Brackmann, S., S. N. Andersen, G. Aadodt, F. Langmark, O. P. Clausen, E. Aadland, O. Fausa, A. Rydning and M. H. Vatn (2009). "Relationship between clinical parameters and the

- colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease." *Scandinavian journal of gastroenterology* 44(1): 46-55.
- Brand, S. (2009). "Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease." *Gut* 58(8): 1152-1167.
- Burton, P. R., D. G. Clayton, L. R. Cardon, N. Craddock, P. Deloukas, A. Duncanson, D. P. Kwiatkowski, M. I. McCarthy, W. H. Ouwehand and N. J. Samani (2007). "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls." *Nature* 447(7145): 661-678.
- Carter D, E. R. (2014). "Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. ." 0000000000000074.
- Ceylan, B., M. Fincanci, C. Yardimci, G. Eren, Ü. Tözalgan, C. Müderrisoglu and E. Pasaoglu (2013). "Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B?" *European journal of gastroenterology & hepatology* 25(5): 606-612.
- Chan, G., D. S. Fefferman and R. J. Farrell (2012). "Endoscopic assessment of inflammatory bowel disease: colonoscopy/esophagogastroduodenoscopy." *Gastroenterology clinics of North America* 41(2): 271-290.
- Chatterji, A., E. Lynch, S. Garg, E. Amorosi and S. Karpatkin (1971). "Circulating large platelets." *The New England journal of medicine* 284(25): 1440-1441.
- Ciccocioppo, R., M. E. Bernardo, A. Sgarella, R. Maccario, M. A. Avanzini, C. Ubezio, A. Minelli, C. Alvisi, A. Vanoli and F. Calliada (2011). "Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease." *Gut* 60(6): 788-798.
- Cole, J. L., U. M. Marzec, C. J. Gunthel, S. Karpatkin, L. Worford, I. B. Sundell, J. L. Lennox, J. L. Nichol and L. A. Harker (1998). "Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients." *Blood* 91(9): 3239-3246.
- Collins, C., M. Cahill and D. Rampton (1993). "Paradoxical association between increased platelet activation and reduced platelet volume in Crohn's disease." *Gut* 34(Suppl 4): S63.
- Cooney, R., J. Baker, O. Brain, B. Danis, T. Pichulik, P. Allan, D. J. Ferguson, B. J. Campbell, D. Jewell and A. Simmons (2010). "NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation." *Nature medicine* 16(1): 90-97.
- DB, W. (2003). "Acquired platelet defects." 1599-1600
- Digness A, E. R., Magro F, et al. (2012). ". Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis." *J Crohn's & Colitis* 965-990.
- DK., P. (2002). "Inflammatory bowel disease. ." 417-429. .
- Duerr RH, T. K., Brant SR, et al. (2006). "A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.": 1461.
- Ekiz, F., O. Yüksel, E. Koçak, B. Yılmaz, A. Altınbaş, Ş. Çoban, İ. Yüksel, O. Üsküdar and S. Köklü (2011). "Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B." *Journal of clinical laboratory analysis* 25(3): 162-165.
- Endler, G., A. Klimesch, H. Sunder-Plassmann, M. Schillinger, M. Exner, C. Mannhalter, N. Jordanova, G. Christ, R. Thalhammer and K. Huber (2002). "Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease." *British journal of haematology* 117(2): 399-404.
- ErtanYetkin, M. (2008). "Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement." *Thromb Haemost* 100: 3-4.

- Evans, J., A. McMahon, F. E. Murray, D. G. McDevitt and T. M. MacDonald (1997). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease." *Gut* 40(5): 619-622.
- Fagan, E., R. Dyck, P. Maton, H. Hodgson, V. Chadwick, A. Petrie and M. Pepys (1982). "Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis." *European journal of clinical investigation* 12(4): 351-359.
- Farrel RJ, P. M. (2002). "Ulcerative Colitis. ." 331-340.
- Farrell RJ, L. J. (2002). "Microbial factors in inflammatory bowel disease.": 41–62.
- Fatahzadeh, M. (2009). "Inflammatory bowel disease." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108(5): e1-10.
- Feagan, B. G., N. Chande and J. K. MacDonald (2013). "Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews." *Inflammatory bowel diseases* 19(9): 2031-2040.
- Fegan B, R. S. (2003). "Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: The clinician's guide to inflammatory bowel disease. ." 1-6. .
- Felder J.B., K. B. I., Rajapakse R., Schwarz S., Horatagis A.P., Gleim G. (2000). "Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. ." *Am. J. Gastroenterol*: 1949–1954. .
- Feldman, M., L. S. Friedman and L. J. Brandt (2010). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, expert consult premium edition-enhanced online features*, Elsevier Health Sciences.
- Fisher, S. A., M. Tremelling, C. A. Anderson, R. Gwilliam, S. Bumpstead, N. J. Prescott, E. R. Nimmo, D. Massey, C. Berzuini and C. Johnson (2008). "Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease." *Nature genetics* 40(6): 710-712.
- Ford, A. C., J.-P. Achkar, K. J. Khan, S. V. Kane, N. J. Talley, J. K. Marshall and P. Moayyedi (2011). "Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis." *The American journal of gastroenterology* 106(4): 601-616.
- Ford, A. C., C. N. Bernstein, K. J. Khan, M. T. Abreu, J. K. Marshall, N. J. Talley and P. Moayyedi (2011). "Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis." *The American journal of gastroenterology* 106(4): 590-599.
- Franke, A., T. Balschun, T. H. Karlsen, J. Hedderich, S. May, T. Lu, D. Schuldt, S. Nikolaus, P. Rosenstiel and M. Krawczak (2008). "Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis." *Nature genetics* 40(6): 713-715.
- Franke, A., T. Balschun, T. H. Karlsen, J. Sventoraityte, S. Nikolaus, G. Mayr, F. S. Domingues, M. Albrecht, M. Nothnagel and D. Ellinghaus (2008). "Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility." *Nature genetics* 40(11): 1319-1323.
- Frisch, M., C. Johansen, L. Mellekjær, E. A. Engels, G. Gridley, R. J. Biggar and J. H. Olsen (2001). "Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases." *Surgery* 130(1): 36-43.
- Fujimura, Y., R. Kamoi and M. Iida (1996). "Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry." *Gut* 38(5): 724-732.
- Gabriel, S. E. (2008). "Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis?" *Arthritis & Rheumatism* 58(3): 637-640.

- Garcia-Olmo D, H. D., Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. (2009). "Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. ." 79-86.
- Gasche, C., J. Scholmerich, J. Brynskov, G. D'Haens, S. B. Hanauer, E. J. Irvine, D. P. Jewell, D. Rachmilewitz, D. B. Sachar and W. J. Sandborn (2000). "A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998." *Inflammatory bowel diseases* 6(1): 8-15.
- Gaya, D. R., R. K. Russell, E. R. Nimmo and J. Satsangi (2006). "New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases?" *The Lancet* 367(9518): 1271-1284.
- Giaffer, M., A. Clark and C. Holdsworth (1992). "Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance." *Gut* 33(8): 1071-1075.
- Gisbert, J. P., Y. González-Lama and J. Maté (2007). "5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review." *Inflammatory bowel diseases* 13(5): 629-638.
- Gismera, C. S. and B. S. Aladrén (2008). "Citation of This Article." *World J Gastroenterol* 14(36): 5491-5498.
- Goldacre, M. J., C. J. Wotton, D. Yeates, V. Seagroatt and D. Jewell (2008). "Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study." *European journal of gastroenterology & hepatology* 20(4): 297-304.
- Greenstein, A., P. Lachman, D. Sachar, J. Springhorn, T. Heimann, H. Janowitz and A. Aufses (1988). "Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms." *Gut* 29(5): 588-592.
- Griffiths A.M. , B. H. B. (2000). "Inflammatory Bowel Disease In." *Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition*. Ontario: B.C. Decker Inc: 613- 652.
- Griffiths A.M. , B. H. B. (2000). "Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (eds). ." 613- 652.
- grubu., D. Ü. v. İ. ç. (2007). "Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey." 3-12.
- Gyde, S., P. Prior, J. Macartney, H. Thompson, J. Waterhouse and R. Allan (1980). "Malignancy in Crohn's disease." *Gut* 21(12): 1024-1029.
- Halligan (2003). " The Large Bowel. In: Sutton D, Ed. *Textbook of Radiology and Imaging*." 635-662.
- Hampe, J., A. Franke, P. Rosenstiel, A. Till, M. Teuber, K. Huse, M. Albrecht, G. Mayr, F. M. De La Vega and J. Briggs (2007). "A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1." *Nature genetics* 39(2): 207-211.
- Hanauer, S. B. (2006). "Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities." *Inflammatory bowel diseases* 12(5): S3-S9.
- Harvey, R. and J. Bradshaw (1980). "A simple index of Crohn's-disease activity." *The Lancet* 315(8167): 514.
- Herreros, M., M. Garcia-Arranz, H. Guadalajara, P. De-La-Quintana and D. Garcia-Olmo (2012). "Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation." *Diseases of the colon & rectum* 55(7): 762-772.
- Hoes, J., J. Jacobs, M. Boers, D. Boumpas, F. Buttgerit, N. Caeyers, E. Choy, M. Cutolo, J. Da Silva and G. Esselens (2007). "EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases." *Annals of the rheumatic diseases* 66(12): 1560-1567.

- Inohara, N., Y. Ogura, A. Fontalba, O. Gutierrez, F. Pons, J. Crespo, K. Fukase, S. Inamura, S. Kusumoto and M. Hashimoto (2003). "Host Recognition of Bacterial Muramyl Dipeptide Mediated through NOD2 IMPLICATIONS FOR CROHN' S DISEASE." *Journal of Biological Chemistry* 278(8): 5509-5512.
- Itoh, J., C. de La Motte, S. Strong, A. Levine and C. Fiocchi (2001). "Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease." *Gut* 49(1): 35-41.
- Jagroop, I. and D. Mikhailidis (2003). "Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease." *British journal of haematology* 120(1): 169-170.
- Järemo, P. and H. Sandberg-Gertzen (1996). "Platelet density and size in inflammatory bowel disease." *Thrombosis and haemostasis* 75(4): 560-561.
- Jensen, K., S. Jarnum, G. Koudahl and M. Kristensen (1975). "Serum orosomucoid in ulcerative colitis: its relation to clinical activity, protein loss, and turnover of albumin and IgG." *Scandinavian journal of gastroenterology* 11(2): 177-183.
- Jess, T., E. V. Loftus, F. S. Velayos, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, T. C. Smyrk, C. D. Schleck, W. J. Tremaine, L. J. Melton and P. Munkholm (2006). "Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota." *Gastroenterology* 130(4): 1039-1046.
- Jewell DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, F. L., Sleisenger MH (eds). (2002). "Gastrointestinal and liver disease. ." 2039-2069. .
- Jørgensen, J., P. Ranløv, P. Bjerrum, H. Diemer, K. Bisgaard and L. Elsborg (2001). "Is an increased intestinal permeability a valid predictor of relapse in Crohn disease?" *Scandinavian journal of gastroenterology* 36(5): 521-527.
- Kandiel A, F. A., Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. (2005). "Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. ." 1121-1125.
- Kapsoritakis, A. N., M. I. Koukourakis, A. Sfiridaki, S. P. Potamianos, M. G. Kosmadaki, I. E. Koutroubakis and E. A. Kouroumalis (2001). "Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity." *The American journal of gastroenterology* 96(3): 776-781.
- Karaman, H., Ç. KARAKÜKCÜ, A. Karaman, T. Kayman, S. Yalcin, E. A. TAŞDEMİR, G. ZARARSIZ and O. K. POYRAZOĞLU (2013). "Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis C." *Turkish Journal of Medical Sciences* 43(1): 39-45.
- Kaser, A., A.-H. Lee, A. Franke, J. N. Glickman, S. Zeissig, H. Tilg, E. E. Nieuwenhuis, D. E. Higgins, S. Schreiber and L. H. Glimcher (2008). "XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease." *Cell* 134(5): 743-756.
- Kisacik, B., A. Tufan, U. Kalyoncu, O. Karadag, A. Akdogan, M. A. Ozturk, S. Kiraz, I. Ertenli and M. Calguneri (2008). "Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis." *Joint Bone Spine* 75(3): 291-294.
- Kleessen, B., A. Kroesen, H. Buhr and M. Blaut (2002). "Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls." *Scandinavian journal of gastroenterology* 37(9): 1034-1041.
- Klinger, M. H. and W. Jelkmann (2002). "Review: role of blood platelets in infection and inflammation." *Journal of interferon & cytokine research* 22(9): 913-922.
- Komura, E., T. Matsumura, T. Kato, T. Tahara, Y. Tsunoda and T. Sawada (1998). "Thrombopoietin in patients with hepatoblastoma." *Stem cells* 16(5): 329-333.

- Koutroubakis, I. and I. Vlachonikolis (2000). "Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies." *The American journal of gastroenterology* 95(1): 171-176.
- Krishnan, A. and J. R. Korzenik (2002). "Inflammatory bowel disease and environmental influences." *Gastroenterology Clinics of North America* 31(1): 21-39.
- Kroesen, S., A. Widmer, A. Tyndall and P. Hasler (2003). "Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- $\alpha$  therapy." *Rheumatology* 42(5): 617-621.
- Kuballa, P., A. Huett, J. D. Rioux, M. J. Daly and R. J. Xavier (2008). "Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant." *PloS one* 3(10): e3391.
- Le Blanc, K. and O. Ringden (2007). "Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience." *Journal of internal medicine* 262(5): 509-525.
- Lee, M. and M. Feldman (1998). "Nausea and vomiting." *Sleisenger and Fordstran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, ed 6: 117-127.
- Levenstein, S., C. Prantera, V. Varvo, M. L. Scribano, A. Andreoli, C. Luzi, M. Arca, E. Berto, G. Milite and A. Marcheggiano (2000). "Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission." *The American journal of gastroenterology* 95(5): 1213-1220.
- Liang, J., H. Zhang, D. Wang, X. Feng, H. Wang, B. Hua, B. Liu and L. Sun (2011). "Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease." *Gut: gutjnl-2011-300083*.
- Lichtenstein, G. R., S. B. Hanauer and W. J. Sandborn (2009). "Management of Crohn's disease in adults." *The American journal of gastroenterology* 104(2): 465-483.
- Lindberg, E., C. Tysk, K. Andersson and G. Järnerot (1988). "Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study." *Gut* 29(3): 352-357.
- Loftus, E., S. Kane and D. Bjorkman (2004). "Short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 19(2): 179-189.
- Loftus E, S. W. (2002). "Epidemiology of inflammatory bowel disease. ." 1-20.
- Loftus, E. V. (2004). "Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences." *Gastroenterology* 126(6): 1504-1517.
- Madretsma, S., L. M. Wolters, J. P. van Dijk, C. J. Tak, C. Feyerabend, J. P. Wilson and F. J. Zijlstra (1996). "In-vivo effect of nicotine on cytokine production by human non-adherent mononuclear cells." *European journal of gastroenterology & hepatology* 8(10): 1017-1020.
- Maklansky D, L. A. (1995). "Ulcerative colitis. Radiologic Features. ." 1342-1349.
- Martin, J. (1988). "The relationship between megakaryocyte ploidy and platelet volume." *Blood Cells* 15(1): 108-121.
- Marzo, M., C. Felice, G. L. Rapaccini, L. Guidi and A. Armuzzi (2011). "Infliximab: A Review of Its Use in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease." *Clinical Medicine Insights. Therapeutics* 3: 15.
- McCarroll, S. A., A. Huett, P. Kuballa, S. D. Chilewski, A. Landry, P. Goyette, M. C. Zody, J. L. Hall, S. R. Brant and J. H. Cho (2008). "Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease." *Nature genetics* 40(9): 1107-1112.
- McEwen, C., C. Ligg, J. B. Kirsner and J. A. Spencer (1962). "Arthritis accompanying ulcerative colitis." *The American Journal of Medicine* 33(6): 923-941.
- Medzhitov R, J. C. (2000). "Innate immunity. ." 338 344. .

- Meyer, A. M., N. N. Ramzan, R. I. Heigh and J. A. Leighton (2006). "Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Digestive diseases and sciences* 51(1): 168-172.
- Mowat, C., A. Cole, A. Windsor, T. Ahmad, I. Arnott, R. Driscoll, S. Mitton, T. Orchard, M. Rutter and L. Younge (2011). "Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults." *Gut* 60(5): 571-607.
- Noguchi, E., Y. Homma, X. Kang, M. G. Netea and X. Ma (2009). "A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1." *Nature immunology* 10(5): 471-479.
- Norgaz, T., G. Hobikoglu, H. Aksu, O. Bolca, H. Uyarel, M. Eren and A. Narin (2004). "The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis." *Acta cardiologica* 59(4): 391-395.
- Ogura, Y., D. K. Bonen, N. Inohara, D. L. Nicolae, F. F. Chen, R. Ramos, H. Britton, T. Moran, R. Karaliuskas and R. H. Duerr (2001). "A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease." *Nature* 411(6837): 603-606.
- Onken, J., D. Gallup, J. Hanson, M. Pandak and L. Custer (2006). Successful outpatient treatment of refractory Crohn's disease using adult mesenchymal stem cells. American College of Gastroenterology Annual Meeting.
- ÖKTEN, A. E. (2001). "Gastroenterohepatoloji, ." 189-211.
- Özkan, T. B. (2003). "İnflamatuvar Barsak Hastalıkları - Derleme." *the Journal of Current Pediatrics*.
- PARK, O., I. GRISHINA, P. S. LEUNG, M. Gershwin and T. Prindiville (2005). "Analysis of the Foxp3/scurfin gene in Crohn's disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1051(1): 218-228.
- Peeters, M., B. Geypens, D. Claus, H. Nevens, Y. Ghooos, G. Verbeke, F. Baert, S. Vermeire, R. Vlietinck and P. Rutgeerts (1997). "Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease." *Gastroenterology* 113(3): 802-807.
- Pepys, M., M. Druguet, H. Klass, A. Dash, D. Mirjah and A. Petrie (1977). Immunological studies in inflammatory bowel disease. Ciba Foundation Symposium 46-Immunology of the Gut, Wiley Online Library.
- Persson, P.-G., A. Ahlbom and G. Hellers (1992). "Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study." *Epidemiology* 3(1): 47-52.
- Pimentel, M., M. Chang, E. J. Chow, S. Tabibzadeh, V. Kirit-Kiriak, S. R. Targan and H. C. Lin (2000). "Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis." *The American journal of gastroenterology* 95(12): 3458-3462.
- Plevy, S. (2002). "The immunology of inflammatory bowel disease." *Gastroenterology Clinics of North America* 31(1): 77-92.
- Present, D. H., S. J. Meltzer, M. P. Krumholz, A. Wolke and B. I. Korelitz (1989). "6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short-and long-term toxicity." *Annals of Internal Medicine* 111(8): 641-649.
- Purnak, T., S. Olmez, S. Torun, C. Efe, A. Sayilir, E. Ozaslan, I. Tenlik, I. H. Kalkan, Y. Beyazit and O. Yuksel (2013). "Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis." *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 37(1): 41-46.
- Rachmilewitz, D. (1989). "Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial." *Bmj* 298(6666): 82-86.
- Ricart, E., R. Panaccione, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister and W. J. Sandborn (2004). "Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease. A case-control study." *Inflammatory bowel diseases* 10(3): 207-214.

- Ringdén, O., M. Uzunel, I. Rasmussen, M. Remberger, B. Sundberg, H. Lönnies, H.-U. Marschall, A. Dlugosz, A. Szakos and Z. Hassan (2006). "Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease." *Transplantation* 81(10): 1390-1397.
- Rioux, J. D., R. J. Xavier, K. D. Taylor, M. S. Silverberg, P. Goyette, A. Huett, T. Green, P. Kuballa, M. M. Barmada and L. W. Datta (2007). "Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis." *Nature genetics* 39(5): 596-604.
- Røseth, A., E. Aadland and K. Grzyb (2004). "Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease." *Scandinavian journal of gastroenterology* 39(10): 1017-1020.
- Røseth, A., E. Aadland, J. Jahnsen and N. Raknerud (1997). "Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein." *Digestion* 58(2): 176-180.
- Sabbah, A., R. Harnack, V. Frohlich, K. Tominaga, P. H. Dube, Y. Xiang and S. Bose (2009). "Activation of innate immune antiviral responses by Nod2." *Nature immunology* 10(10): 1073-1080.
- Salim, S. a. Y. and J. D. Söderholm (2011). "Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases." *Inflammatory bowel diseases* 17(1): 362-381.
- Sandhaus, L. M. and P. Meyer (2002). "How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians?" *American journal of clinical pathology* 118(5): 787-793.
- Sasaki, Y., T. Takahashi, H. Miyazaki, A. Matsumoto, T. Kato, K. Nakamura, S. Iho, Y. Okuno and K. Nakao (1999). "Production of thrombopoietin by human carcinomas and its novel isoforms." *Blood* 94(6): 1952-1960.
- Saverymattu, S., H. Hodgson, V. Chadwick and M. Pepys (1986). "Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis." *Gut* 27(7): 809-813.
- Scaldaferri, F. and C. Fiocchi (2007). "Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis." *Journal of digestive diseases* 8(4): 171-178.
- Seow CH, B. E., Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH (2008). "Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane ".
- Services., B. C. M. o. H. "Worksheet based on the Harvey-Bradshaw Index."
- Shah, A., G. Morgan, J. Rose, R. Fifield and J. Rhodes (1989). "Platelet number and size in relation to serum orosomucoid concentration in Crohn's disease." *Medical laboratory sciences* 46(1): 79-80.
- Shaw, M. H., N. Kamada, N. Warner, Y.-G. Kim and G. Nuñez (2011). "The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation." *Trends in immunology* 32(2): 73-79.
- Silverberg, M. S., J. Satsangi, T. Ahmad, I. D. Arnott, C. N. Bernstein, S. R. Brant, R. Caprilli, J.-F. Colombel, C. Gasche and K. Geboes (2005). "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." *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19(Suppl A): 5A-36A.
- Simpson P, P. K. (2008). "Endoscopic Evaluation of Patients with Inflammatory Bowel Disease. ." 1287-1297.
- Singh, S., L. A. Graff and C. N. Bernstein (2009). "Do NSAIDs, Antibiotics, Infections, or Stress Trigger Flares in IBD&quest." *The American journal of gastroenterology* 104(5): 1298-1313.
- Sleisenger, M. H., M. Feldman, L. S. Friedman and L. J. Brandt (2010). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, Saunders/Elsevier.

- Solem, C. A., E. V. Loftus, W. J. Tremaine, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister and W. J. Sandborn (2005). "Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease." *Inflammatory bowel diseases* 11(8): 707-712.
- Su C, L. G. (2006). "Ulcerative colitis.": 2499-2548.
- Sugi, K., O. Saitoh, I. Hirata and K.-i. Katsu (1996). "Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins." *American Journal of Gastroenterology* 91(5).
- Takatori, H., Y. Kanno, W. T. Watford, C. M. Tato, G. Weiss, I. I. Ivanov, D. R. Littman and J. J. O'Shea (2009). "Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22." *The Journal of experimental medicine* 206(1): 35-41.
- Teahon, K., P. Smethurst, A. Levi, I. Menzies and I. Bjarnason (1992). "Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives." *Gut* 33(3): 320-323.
- Thompson, C. (1985). "From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets?" *Progress in clinical and biological research* 215: 361-371.
- Thompson, C. B. and J. A. Jakubowski (1988). "The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity." *Blood* 72(1): 1-8.
- Tibble, J., K. Teahon, B. Thjodleifsson, A. Roseth, G. Sigthorsson, S. Bridger, R. Foster, R. Sherwood, M. Fagerhol and I. Bjarnason (2000). "A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease." *Gut* 47(4): 506-513.
- Torres, M. and A. Rios (2008). "Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy." *World journal of gastroenterology* 14(13): 1972.
- Tozun, N., O. Atug, N. Imeryuz, H. O. Hamzaoglu, A. Tiftikci, E. Parlak, U. Dagli, A. Ulker, S. Hulagu and H. Akpinar (2009). "Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey." *Journal of clinical gastroenterology* 43(1): 51-57.
- Tözün, N. (2004). "Atuğ Ö. İltihabi barsak hastalıkları." Memik F (Editör). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi: 448-461.
- Tözün, N. and H. Hamzaoglu (1997). "İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler." *Güncel Gastroenteroloji* 1(2): 287-294.
- Tözün N, Ö. Ö. (2003). "İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Amip İnfeksiyonu. ." *Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 329-335.
- Travassos, L. H., L. A. Carneiro, M. Ramjeet, S. Hussey, Y.-G. Kim, J. G. Magalhães, L. Yuan, F. Soares, E. Chea and L. Le Bourhis (2010). "Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry." *Nature immunology* 11(1): 55-62.
- Travis, S. (2004). "Predicting outcome in severe ulcerative colitis." *Digestive and liver disease* 36(7): 448-449.
- Travis, S., E. Stange, M. Lémann, T. Øresland, W. Bemelman, Y. Chowers, J. Colombel, G. D'Haens, S. Ghosh and P. Marteau (2008). "European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management." *Journal of Crohn's and Colitis* 2(1): 24-62.
- Tremelling, M., F. Cummings, S. A. Fisher, J. Mansfield, R. Gwilliam, A. Keniry, E. R. Nimmo, H. Drummond, C. M. Onnie and N. J. Prescott (2007). "IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* 132(5): 1657-1664.
- Tromm, A., I. Bunganič, E. Tomsová, Z. Tulassay, M. Lukáš, J. Kykal, M. Bátorvský, B. Fixa, L. Gabalec and R. Safadi (2011). "Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease." *Gastroenterology* 140(2): 425-434. e421.

- Truelove, S. (1961). "Ulcerative colitis provoked by milk." *British medical journal* 1(5220): 154.
- Truelove SC., W. L. (1955). "Med J ": 1041-1048.
- Van der Sluis M, D. K. B., De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB, Büller HA, Dekker J, Van Seuningen I, Renes IB. (2006). "Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. ." 117-129. .
- Van Wersch, J., P. Hauben and J. Rijken (1990). "Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of inflammatory bowel disease." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 28(8): 513-518.
- Vermeire, S., G. Van Assche and P. Rutgeerts (2006). "Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?" *Gut* 55(3): 426-431.
- Vind, I., L. Riis, T. Jess, E. Knudsen, N. Pedersen, M. Elkjær, I. B. Andersen, V. Wewer, P. Nørregaard and F. Moesgaard (2006). "Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database." *The American journal of gastroenterology* 101(6): 1274-1282.
- Watanabe, T., A. Kitani, P. J. Murray and W. Strober (2004). "NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2–mediated T helper type 1 responses." *Nature immunology* 5(8): 800-808.
- Weedon, D. D., R. G. Shorter, D. M. Ilstrup, K. A. Huizenga and W. F. Taylor (1973). "Crohn's disease and cancer." *New England Journal of Medicine* 289(21): 1099-1103.
- Wehkamp, J., J. Harder, M. Weichenthal, O. Mueller, K. R. Herrlinger, K. Fellermann, J. M. Schroeder and E. F. Stange (2003). "Inducible and constitutive  $\beta$ -defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis." *Inflammatory bowel diseases* 9(4): 215-223.
- Wehkamp, J., J. Harder, M. Weichenthal, M. Schwab, E. Schäffeler, M. Schlee, K. Herrlinger, A. Stallmach, F. Noack and P. Fritz (2004). "NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal  $\alpha$ -defensin expression." *Gut* 53(11): 1658-1664.
- WF., S. (2006). "İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. ." 861-869. .
- Wolber, E.-M., J. Fandrey, U. Frackowski and W. Jelkmann (2001). "Hepatic thrombopoietin mRNA is increased in acute inflammation." *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*- 86(6): 1421-1424.
- Wolber, E.-M. and W. Jelkmann (2000). "Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B." *Journal of Interferon & Cytokine Research* 20(5): 499-506.
- Yacyshyn, B. R. and J. B. Meddings (1995). "CD45RO expression on circulating CD19+ B cells in Crohn's disease correlates with intestinal permeability." *Gastroenterology* 108(1): 132-137.
- Yuri Gasparyan, A., L. Ayvazyan, D. P Mikhailidis and G. D Kitas (2011). "Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?" *Current pharmaceutical design* 17(1): 47-58.
- Yüksel, O., K. Helvacı, Ö. Başar, S. Köklü, S. Caner, N. Helvacı, E. Abaylı and E. Altıparmak (2009). "An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume." *Platelets*.
- Zuk, O., E. Hechter, S. R. Sunyaev and E. S. Lander (2012). "The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109(4): 1193-1198.