

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

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA KÖTÜ METABOLİK DURUM
GÖSTERGESİ OLARAK HDL/ÜRİK ASİT ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KAMURAN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

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

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA KÖTÜ METABOLİK DURUM
GÖSTERGESİ OLARAK HDL/ÜRİK ASİT ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KAMURAN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. HÜSEYİN ATASEVEN

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan deęerli tez hocam Hüseyn ATASEVEN'e,

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetiőmemde emekleri olan Meram Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum pek çok őey paylaőtığım sevgili asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetiőmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan sevgili anneme, babama ve kardeőlerime,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan sevgili eőim Büőra Züleyha'ya kalpten teşekkür ederim.

Aralık 2022

Dr. KAMURAN DOğAN

ÖZET

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA KÖTÜ METABOLİK DURUM GÖSTERGESİ OLARAK HDL/ÜRİK ASİT ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. KAMURAN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ, 2022

Amaç: İnflamatuar barsak hastalıklarında kötü metabolik durum göstergesi olarak HDL/Ürik asit oranının çalışılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi gastroenteroloji kliniği ile genel dahiliye kliniğine Temmuz 2021 ve mayıs 2022 tarihleri arasında başvuran İBH tanılı hastalar ile herhangi bir ek hastalığı olmayan ve fonksiyonel şikayetler ile başvuran hastalar dahil edildi. Hastalar sosyodemografik özellikler, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Çalışmaya 72'si ülseratif kolit (ÜK) , 26'sı crohn tanısı olan ve 102'si inflamatuvar bağırsak hastalığı olmayan toplam 200 katılımcı dahil edildi. Hastaların %56,10'u (n=55) kontrol grubunun ise %43,10'u (n=44) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $41,52 \pm 13,95$ yıl, kontrol grubunun $38,62 \pm 14,20$ yıl olarak kaydedildi. Ülseratif kolit, crohn ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) dağılımı istatistiki olarak benzer bulundu ($p>0,05$). Hasta grubunun %76,50'si (n=72) remisyonda, %23,50'si (n=23) atakta olarak tespit edildi. Hastalık süresi ÜK hastalarında ortalama $6,87 \pm 5,18$ yıl, crohn hastalarında ise $6,30 \pm 3,90$ yıl olarak belirlendi. Hastaların %29,60'mın (n=29) aktif şikâyeti vardı. ÜK hastalarının %2,80'inde (n=2), crohn hastalarının %30,80'inde (n=8) cerrahi öyküsü vardı. HDL/Ürik Asit oranında hasta ve kontrol grupları ile atak ve remisyon grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmayı desteklemesi amacıyla bakılan MPV(Ortalama Trombosit Hacmi), Nötrofil-lenfosit Oranı(NLO), Platelet-Lenfosit Oranı(PLO) ve (Sistemik immün-inflamasyon indeksi)Sİİ değerleri ise her iki hastalıkta atak ve remisyonu göstermede etkili parametreler olarak görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda HDL/Ürik Asit oranı ile inflamatuvar barsak hastalıklarında hasta kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Literatürde İBH ile HDL/Ürik Asit arasında yapılan bir çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamadı. Daha önce yapılan çalışmaların metabolik hastalıklar ile anlamlı çıkmasından dolayı bu parametrenin

inflamasyon ile seyreden hastalıklardan ziyade metabolik yol üzerinden gelişen hastalıklarda daha anlamlı çıkacağı öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: inflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit, crohn hastalığı,
HDL/Ürik Asit oranı

ABSTRACT

EVALUATION OF HDL/URIC ACID RATIO AS A BAD METABOLIC STATUS INDICATOR IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

DR. KAMURAN DOĞAN

SPECIALTY THESIS, 2022

Objective: It is aimed to study the HDL/Uric acid ratio as an indicator of poor metabolic status in inflammatory bowel diseases.

Method: In our study, patients with a diagnosis of IBD and patients who did not have any additional disease and applied with functional complaints were included who applied to the Necmeddin Erbakan University Meram Medical Faculty gastroenterology clinic and general internal medicine clinic between July 2021 and May 2022. Patients were retrospectively screened for sociodemographic characteristics, clinical and laboratory parameters.

Results: A total of 200 participants, 72 with ulcerative colitis (UC), 26 with crohn's and 102 without inflammatory bowel disease, were included in the study. 56.10% (n=55) of the patients and 43.10% (n=44) of the control group were male. The mean age of the patients was 41.52 ± 13.95 years, and 38.62 ± 14.20 years in the control group. The distribution of gender, age and body mass index (BMI) was statistically similar between ulcerative colitis, crohn's and control groups ($p>0.05$). It was determined that 76.50% (n=72) of the patient group were in remission and 23.50% (n=23) were active. Disease duration was determined as 6.87 ± 5.18 years in UC patients and 6.30 ± 3.90 years in Crohn's patients. 29.60% (n=29) of the patients had active complaints. 2.80% (n=2) of UC patients and 30.80% (n=8) of Crohn's patients had a history of surgery. There was no statistically significant difference in HDL/Uric Acid ratio between the patient and control groups, and the attack and remission groups ($p>0.05$). MPV (Mean Platelet Volume), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLO) and (Systemic immune-inflammation index) SII values, which were measured to support the study, were found to be effective parameters in demonstrating relapse and remission in both diseases.

Conclusion: In our study, no significant difference was found between HDL/Uric Acid ratio and patient control groups in inflammatory bowel diseases ($p>0.05$). Since there is no study in the literature between IBD and HDL/Uric Acid, a comparison could not be made. Since previous studies were found to be significant with metabolic diseases, it was predicted that this parameter would be more significant in diseases that developed through the metabolic pathway rather than diseases progressing with inflammation.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, HDL cholesterol to Uric Acid ratio

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
EKLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI.....	2
2.1.2 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.3.2. Genetik Faktörler.....	5
2.1.3.3. Mikrobiyata.....	6
2.1.3.4. İmmunpatoloji.....	6
2.2. ÜLSERATİF KOLİT	7
2.2.1. Tanım.....	7
2.2.2. Klinik Bulgular	7
2.2.4. Tanı.....	11
2.3. Chron hastalığı	12
2.3.1 Tanım.....	12
2.3.2 Klinik bulgular	13
2.3.3 Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme	15
2.3.4. Komplikasyonlar	17
2.4.TEDAVİ	18
2.4.1.Aminosalisilat (5-ASA).....	18
2.4.2 Glukokortikoidler	19
2.4.3. Pürin analogları.....	19

2.4.4. TNF alfa blokerleri	20
2.4.5 Cerrahi	20
2.5. Ürik Asit	21
2.6. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL).....	22
2.7. HDL/Ürik Asit Oranı	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
Verilerin Analizi	24
4. TARTIŞMA	43
5. SONUÇLAR	45

TABLÖLAR

Tablo 1: Ülseratif Kilit Montreal Klinik Sınıflandırılması[45]	9
Tablo 2: Ülseratif kilit’de Truelove-Witts Skorlaması[43]	10
Tablo 3: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite indeksi	12
Tablo 4: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	15
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı.....	25
Tablo 6: Ülseratif Kilit, Crohn ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı.....	26
Tablo 7: Atak, Remisyon ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı	27
Tablo 8: Hasta Grubunun Hastalık Özelliklerinin Dağılımı	28
Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarında Laboratuar Parametrelerinin Dağılımı.....	30
Tablo 10: Ülseratif Kilit, Crohn ve Kontrol Gruplarında Laboratuar Parametrelerinin Dağılımı.....	31
Tablo 11: Atak, Remisyon ve Kontrol Gruplarında Laboratuar Parametrelerinin Dağılımı	34
Tablo 12: Ülseratif Kilit ve Crohn Tanılarında Atak, Remisyon Durumlarına Göre Laboratuar Parametrelerinin Dağılımı	36

ŞEKİLLER

Şekil 1: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarında Hastalık Süresinin Dağılımı	29
Şekil 2: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarında Cerrahi Yapılma Oranlarının Dağılımı ..	29
Şekil 3: WBC Parametresinin ROC Analizi	39
Şekil 4: NLO Parametresinin ROC Analizi	39
Şekil 5: MLO Parametresinin ROC Analizi	40
Şekil 6: Sİİ Parametresinin ROC Analizi	40
Şekil 7: MPV Parametresinin ROC Analizi.....	41
Şekil 8: Sedimentasyon Parametresinin ROC Analizi	41
Şekil 9: CRP Parametresinin ROC Analizi.....	42

KISALTMALAR

İBH	İnflamatuar Barsak Hastalıkları
ÜK	Ülseratif Kolit
CH	Crohn Hastalığı
MDP	Muramil Dipeptit
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması
SNP	Tek Gen Polimorfizmi
AIEC	Adherent-invasive Escheriaca Coli
NK	Natural Killer
TLR	Toll Like Reseptör
İFN-Gama	İnterferon-Gama
İL-2	İnterlökin-2
İL-13	İnterlökin-13
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	C Reaktif Protein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
CHAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
GİS	Gastrointestinal Sistem
p-ANCA	Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
Anti- TNF	Anti Tümör Nekrozis Faktör
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
ÜA	Ürik Asit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
KAH	Koroner Arter Hastalığı
SVH	Serebrovasküler Hastalık
5-ASA	5-aminosalisilik asit
TNF Alfa	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
İPAA	İleal Poş-Anal Anastomozlu

NEÜ	Necmeddin Erbakan Üniversitesi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WBC	Beyaz Kan Hücresi
MPV	Ortalama Platelet Hacmi
NLO	Nötrofil- Lenfosit Oranı
PLO	Platelet-Lenfosit Oranı
MLO	Monosit-Lenfosit Oranı
Sİİ	Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
GGT	Gama Glutamil Transferaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları sebebi tam olarak bilinmeyen ülseratif kolit ve crohn hastalığı olmak üzere iki hastalıktan oluşan gastrointestinal sistemi tutan kronik, atak ve remisyon dönemleriyle karakterize hastalıklardır. Ülseratif kolit başlıca kolonu tutarken crohn hastalığı tüm GİS'te lezyon oluşturabilir [1].

Son yıllarda inflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi ve patofizyolojisine yönelik anlayışımızda büyük ilerlemeler olmasına rağmen, diagnostik ve terapötik yaklaşımlarımızı geliştirmemize izin verecek bir dizi ideal biyobelirteç arayışımız devam etmektedir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ilk tanısı klinik, laboratuvar ve endoskopi sonuçlarının senteziyle yapılabilir. Ancak İBH hastalığının ilk gelişini bir başka akut kolitten ayırt etmek bazen zor olabilir. Ayrıca hastaların zaman içinde takibi de bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir.

İdeal biyobelirteç, klinikte kullanılabilir şekilde temini kolay, invaziv olmayan, doğru, hassas ve hatta düşük maliyetli olmalıdır. Geleneksel olarak İBH'li hastaların değerlendirilmesi, endoskopik biyopsi dahil olmak üzere değerlendirmenin gerekli ancak invaziv olması nedeniyle karmaşık olmuştur. Non-invaziv olarak kullanılan fekal kalprotektin güncel bir göstergedir ancak yüksek maliyeti nedeniyle ülkemizde hala yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu durum, araştırmacıları hem hastalığın tanısında hem de takibinde kullanabileceği invaziv olmayan maliyeti düşük yöntemleri aramaya yönlendirmiştir. Bu çabaların sonucu olarak da değişen derecelerde fayda sağlayan çok sayıda serolojik, biyokimyasal ve dışkı belirteçleri ortaya çıkmıştır, ancak tüm bu biyobelirteçlerin günlük kullanımda kullanılmasına engel olan zayıflıkları mevcuttur.

Son yıllarda ürik asit ve HDL kombinasyonu diyabetik kontrol, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda kullanılmaya başlanan yeni bir parametredir. Gülali A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ürik Asit/HDL oranının tip 2 diyabet hastalarında metabolik sendromun bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir [2]. Yine yapılan bir diğer çalışmada erkeklerde tip 2 diyabetin kontrolünü göstermede etkin olabileceği kaydedilmiştir [3]. HDL ve ürik asit kombinasyonuyla Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarında da benzer sonuçlar alınmıştır [4]. Ayrıca inflamatuvar aktivite göstergeleri olarak NLO, MLO, PLO ve Sİİ son yıllarda hemogram üzerinden elde edilen biyobelirteçler olarak çalışılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalığının tanı ve atak dönemini tespit edebilmesi amacıyla kolonoskopi öncesi kullanıma uygun parametrelere alternatif sunabilmesi için ülseratif kolit ve crohn hastalığında HDL/Ürik asit oranının istatistiksel olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI

2.1.1. Tanım

İnflamatuar barsak hastalıkları, etyopatogenezi tam olarak anlaşılamayan, genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen kronik, remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalık grubudur [1]. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olarak adlandırılan iki ana hastalıktan oluşur. Ülseratif kolit kolon üzerine etkili iken, Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin ağızdan perianal bölgeye kadar herhangi bir bölgesinde tutulum yapabilir [5].

ÜK, kolonda mukoza ile sınırlı inflamasyon ataklarının tekrarlanması ve gerilemesi ile seyreden kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Etkilenen hastalarda genellikle rektum tutulumu görülür. Ülseratif kolitin şiddeti çoğunlukla hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır; ayrıca, hastalık aktivite tanımları kullanılan spesifik endekse veya puana bağlı olarak değişkenlik gösterebilir [6].

Crohn hastalığı, transmural inflamasyon ve atlamalı tutulma alanları ile karakterizedir. Crohn hastalığının transmural inflamatuvar seyirli olması, fibroz ve darlıklara, bununla birlikte ülseratif kolitli hastalardan farklı olarak obstruktif klinik durumlara sebep olabilir. Transmural inflamasyon, mikroperforasyon ve fistül oluşumuna yol açan sinüs oluşumuna da neden olabilir. Crohn hastalığı genellikle ileumda ve proksimal kolonda tutulumu yol açmaktadır [6].

Etiyoloji ve patogenez tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Fizyolojik durumlarda, normal durumda barsakların iç kısmında bulunan epitel hücreleri (barsak epitel hücreleri), komensal mikrobiyota, dokulardaki bağışıklık hücreleri arasında bir denge durumu söz konusudur. Yaygın düşünce, süperorganizma olarak beraber fonksiyon gösteren bu üç ana konakçı bölümleri kendine has çevresel (örneğin, sigara içme, antibiyotikler, enteropatojenler) ve genetik faktörlere duyarlıdır, hassas bir konakçıda bu etkilenme kümülatif ve etkileşimli olarak dengede bozulmaya sebep olur, buna bağlı olarak kronik düzensiz bir inflamasyon durumu oluşur [5].

İBH tedavisinde; steroidler, immünomodülatörler (6- merkaptopürin, metotreksat veya azatiyoprin gibi) ve/veya biyolojik ilaçlar (infliksımab, adalimumab, certolizumab veya natalizumab dahil) kullanılmaktadır. Tedavideki asıl amaç, komplikasyonların oluşmasını

önlemek ve induksiyon oluşturup bunun devam etmesini sağlayarak hayat konforunu yükseltmektedir.

2.1.2 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİ

Ülseratif kolit ve Chron hastalığının prevalansı zamana ve coğrafyaya göre değişir. İBH'nin insidansı ve prevalansı, etnik olarak Yahudi, ırksal olarak beyaz ve coğrafi olarak Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da, Güney Amerika, Afrika, Asya ve Orta Doğu'ya göre daha yüksektir. Bununla birlikte, Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki bazı yeni sanayileşen ülkelerde İBH insidansı artıyor gibi görünmektedir. Her iki hastalık da kuzey enlemlerinde güney enlemlerinden daha yaygındır.[7, 8]. Her iki hastalığın da insidansı 5/100.000 ve prevalansı 50/100.000'dir. İBH en sık 15-25 ve 55-65 yaşları arasında görülmesine rağmen her yaşta ortaya çıkabilir. İBH insidansının yaşa, zamana ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermesi, hastalığın ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir [6, 7, 9].

İBH görülme sıklığında cinsiyetin fark oluşturduğu düşünülmektedir. Erişkin yaşta başlayan Crohn hastalığında, kadın cinsiyette hormon etkisiyle minimal farklılık olduğu , ÜK hastalarında ise erkeklerde minimal düzeyde farklılık bildirilmiştir[8, 10].

Avrupa 'da crohn hastalığı her 100.000 kişide 0,7-9,8 oranında görülmekte iken, ÜK için bu oran her 100.000 kişide 1,5-20,3 arasında seyretmektedir. [11]. Güncel araştırmalarda Kuzey Amerika'da ülseratif kolit için her 100.000 kişide 2,2-19,2 oranında görülürken ve Crohn hastalığı oran 3,1-20,2 aralığında görülmüştür [12].

Kuzey Amerika'da, İBH insidansı ÜK grubunda 100.000 kişi-yıl başına 2.2 ile 19.2 vaka ve CH grubunda ise 100.000 kişi-yıl başına 3.1 ile 20.2 vaka olarak değişiklik göstermektedir [8]. Asya ve Orta Doğu'da Crohn hastalığı ve ÜK görülme sıklığı diğer bölgelere göre daha düşük oranda görülmüştür; ancak Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki gelişmekte olan ülkelerdeki sanayileşme ile görülme sıklığında artış görülmüştür [13].

İBH prevalans çalışmaları ülkemizde ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Trakya bölgesinde 2003 tarihli yapılan araştırmada ÜK prevalansı 100.000'de 4.9, insidansı ise 100.000'de 0.59-0.89 bulunmuştur[13]. İBH çalışma ekibinin yayınladığı 2009 tarihli çok merkezli çalışmada, ÜK için insidans 100.000'de 4.4, Crohn hastalığı için ise 100.000'de 2.2 olarak sonuçlanmıştır [14].

2.1.2.1 Etyopatogenez

İnflamatuvar barsak hastalığının sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik yatkınlık, mikrobiota, çevresel etkenler ve immun yanıtın etyopatogenezde ön planda olduğu kabul edilmektedir. Barsakta mikrobiyotası, barsak epitel hücreleri ve barsak dokusundaki immüniteden sorumlu hücreler arasında bir denge bulunmaktadır. Genetik anlamda riskli bireylerde bu immun dengenin hem çevresel ve hem de mikrobiyal faktörlerin etkisiyle olumsuz yönde değişip kronik süreçte inflamatuvar barsak hastalığının meydana geldiği düşünülmektedir[15].

2.1.3.1 Çevresel faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığı dünyada her geçen gün artmaktadır. Bunun yanında insidans ve prevalansı gelişmişlikle paralel olarak seyir göstermektedir. Gelişmiş ülkelere gelişmekte olan ülkelere göre kentsel alanlarda kırsal kesimlere göre daha fazla izlenmektedir. Buna gerekçe olarak beslenme tarzının ve artan stres faktörünün rol oynadığı düşünülmektedir. Batı diyetindeki karbonhidrat ağırlıklı beslenmenin, kırmızı et oranının yüksek olması ve düşük lifli içeriklerin İBH gelişiminde ön planda olduğu anlaşılmıştır. Crohn hastalığı için lifli beslenmenin koruyucu özellikle olduğu görülmüştür [16]. Yine ülseratif kolit ve crohn için stresinde aktif rol oynadığı düşük stres seviyesindeki bireylerde hastalık görülme oranının daha olduğu anlaşılmıştır [17].

Sigara için de ÜK ve CH açısından etkileri farklılık göstermektedir. İlk olarak 1982 yılında sigaranın ülseratif koliti azalttığı kabul edilmiştir fakat yapılan son çalışmalarla birlikte sigaranın ÜK üzerine koruyucu bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. CH'de ise sigara kullanımı hastalığın gelişme ihtimalini arttırmaktadır[18].

D vitamini ile yapılan son çalışmalarda İBH de dahil olmak üzere sindirim sistemi hastalıkları ile ilişkili olduğu bulunmuştur[19]. Leslie ve ark.nın yaptığı çalışmada, İBH olan bireylerin D vitamini düzeylerinin düşük olduğuna dikkat çekmiştir ve yapılan çalışmada Vitamin D eksikliğinin İBH riskinin artırmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir[20].

Appendektominin ÜK ve CH üzerindeki etkileri farklıdır. Yapılan geniş bir kohort çalışmasında 50 yaşından önce appendektomi yapılan hastalarda appendektominin ÜK üzerinde koruyucu etkisi olabileceği iddia edilmiştir. Bunun aksine, aynı kohort çalışmasında CH için appendektomiden sonraki 20 yılda hastalık görülme oranı normal popülasyona oranla daha fazla saptanmıştır[21].

Aspirin ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAI) İBH ile ilişkili bulunmuştur[22]. Ananthkrishnan ve ark.ları, aspirin kullanımı süre, doz ve sıklığının risk ile ilişki bulunmadığını fakat uzun süreli yüksek doz NSAI kullanımının ÜK ve CH riskini arttırdığını göstermişlerdir[23]. Son dönemde yapılan bir çalışma özellikle erken çocukluk döneminde antibiyotik kullanımının İBH riskini arttırdığı, sebep olarak da barsak mikrobiyotasını değişmesi gösterilmiştir[24]. CH için bu risk ÜK'den daha fazladır[25]. Ancak, Asya'da geniş çaplı yapılan bir çalışmada ise antibiyotik kullanımının inflamatuvar barsak hastalıkları için koruyucu bir faktör olduğu iddia edilmiştir[26].

2.1.3.2. Genetik Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığında güçlü risk faktörlerinden biri de pozitif aile öyküsüdür. İBH patogenezinde genetiğin etkisi, ilk olarak ailesel kümelenme çalışmaları ve ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. CH'lerin %2 -14'ünde aile öyküsü bildirilmiştir. ÜK'li hastaların, %8-14'ünde ailede İBH öyküsü olduğu gösterilmiştir[27]. Bir bireyin her iki ebeveyninde de İBH öyküsü mevcutsa, 30 yaşından önce İBH geliştirme riskinin üçte bir oranında olduğu tahmin edilmektedir[28]. CH için monozigotik ikizlerde uyum oranları %20-50 iken dizigotik ikizlerde bu oran %10'larda bulunmuştur. ÜK için bu oranlar daha düşük olmakla birlikte, monozigotik için %16 ve dizigotik ikizler için %4 olarak tahmin edilmektedir[27, 28]. Son yıllarda DNA analizi ve dizisindeki teknolojik gelişmelerinin kullanımı sayesinde genetik faktörlerin İBH gelişiminde etkisinin çok büyük olduğu gösterilmiştir[27]. Genetik test ve analiz teknolojilerindeki gelişmeler, tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) tanımlayan birçok genom çapında ilişkilendirme çalışmasının (GWAS) tamamlanmasına yardımcı olmuştur. Yapılan son çalışmalar; İBH ile ilişkili gen lokuslarının sayısını, her iki hastalıkta ortak 110 tane olmakla birlikte, 30'u CH'ye özgü ve 23'ü ÜK'ye özgü olmak üzere 163'e çıkarmıştır[22, 27].

CH'de genetik katkı ÜK'ye oranla daha fazla bildirilmiştir. Kromozom 16 perisentromerik bölgesinde ilk CH genetik lokusu tanımlanmış olup bu bölge İBH1 yatkınlık lokusu olarak adlandırılmıştır (İBD1). 2001 yılında bu lokus üzerinde bulunan Nucleotide-binding-oligomerization domain containing-2 (NOD-2) geni tarafından kodlanan protein, CH'de yatkınlığa sebep olmaktadır[29]. NOD-2 gen lokusu homozigot olan kişilerde hastalık riski 20-40 kat artmış olup, heterozigot olan kişilerde 2-4 katlık bir artış saptanmıştır[21]. NOD-2 geninin, hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerden peptidoglikan tabakasında bulunan muramil dipeptidi (MDP) tanıyan bir hücre içi reseptör olarak tanımlanan bir proteini

kodladığı gösterilmiştir[30]. MDP stimülasyonunun, bakteriyel replikasyonu ve antijen sunumunu kontrol eden otofajiyi indükleyip hem doğal hem de adaptif immün yanıtları modüle ettiği ileri sürülmüştür[1]

Yapılan genetik analizler, İBH'deki bağışıklık tepkilerinde otofajinin çok önemli bir rolü olduğunu göstermiştir ve ATG16L1 ve IRGM adlı iki otofaji ile ilişkili gen bildirimini yapmıştır[1, 31]. Otofaji; hücre içi homeostazda yer almaktadır, sitozolik içeriklerin ve organellerin bozulup geri dönüşümüne katkıda bulunmaktadır. Bunlara ilaveten enfeksiyona karşı dirence ve hücre içi mikropların uzaklaştırılmasını da sağlamaktadır[32].

2.1.3.3. Mikrobiyata

Son yıllarda yapılan kohort ve vaka kontrol çalışmaları; geniş aile, erken çocukluk döneminde evcil hayvan ve çiftlik hayvan maruziyeti ve çok sayıda kardeşin olması, İBH riski ile ters orantılı olduğu ve emzirmenin de koruyucu faktör olduğunu göstermiştir[33]. İBH olan bireyler, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında luminal mikrobiyatada disbiyozis denilen, mikrobiyal çeşitliliğin azalmasıyla karakterize olan bir tablo daha sık izlenmektedir[34]. Mikrobiyal çeşitlilikteki bu farklılık CH'de daha fazla izlenmektedir[21].

Adherent-invasive-Escheriaca Coli (AIEC), İBH gelişim mekanizmasına etki eden bir patojen olarak düşünülmektedir. Darfeuille-Michaud ve ark.ları; ileumda lokalize AIEC suşlarını, CH'lilerin %22'sinde, sağlıklı kontrollerin %6,2'sinde göstermişlerdir. AIEC suşu epitele invaze olup makrofajlar içinde kalarak CH oluşma mekanizmasında etkilidir. Bunun aksine bazı mikrobiyal ajanlar da hastalığa karşı koruma sağlayabilirler[35]. Özellikle Firmicutes filumuna ait bütirat üreten bir bakteri olan Faecalibacterium prausnitzii, İBH'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha az sıklıkta görülmektedir. Barsak mikrobiyotasının İBH üzerindeki etkisi yalnız bakteriyel disbiyoz ile sınırlı olmayıp virüsler arkeler ve mantarlar da rol oynamaktadır[36].

2.1.3.4. İmmunpatoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezinin aydınlatılmasına, uzun süredir yapılan mukozal bağışıklık ve özellikle T hücre yanıtı çalışmaları yardımcı olmuştur. Mevcut kanıtlar; İBH'li hastalarda anormal barsak inflamatuvar yanıtına, doğal ve adaptif bağışıklık yollarının disfonksiyonlarının katkıda bulunduğunu göstermektedir[1]. Son 20 yılda yapılan çalışmaların çoğunda, anormal adaptif immün yanıtın İBH patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu adaptif immün yanıt; CH'de T-Helper 1 hücre yanıtı, ÜK için ise T-Helper 2 hücre yanıtı ile

ilişkilendirilmiştir[37]. Yeni tanımlanan T helper-17 hücreleri de İBH'de barsak inflamasyon yanıtından sorumlu bulunmuştur[38].

Doğal bağışıklık; patojenlere karşı savunma mekanizmalarının ilk kuşağını temsil etmektedir. Doğal bağışıklık, nötrofil dendridik hücre, monositler, makrofajlar ve Natural Killer(NK) hücrelerini içeren geniş farklı hücre gruplarıyla yanıt oluşturur[39]. Antijenlerin, sitoplazmadaki NOD like reseptörler ve hücre yüzeyinde bulunan Toll like Reseptörler (TLR) tarafından tanınmasıyla yanıt başlar[40]. Son çalışmalarda İBH olan bireylerde TLR ve NOD protein fonksiyon ve ekspresyonunda ciddi farklılıklar olduğu gösterilmiştir[1].

Adaptif bağışıklık, doğal bağışıklığın aksine oldukça spesifiktir ve yanıtın oluşması T hücre sayı ve türüne bağlı olarak günler sürebilir. CH'de intestinal inflamasyondan, anormal T helper-1 immun yanıtı sorumlu tutulmaktadır. CH'de ÜK veya kontrol grubuna oranla mukozal T hücrelerinden salınan IL-2 ve İFN gama daha yüksek gözlenmiştir [41]. ÜK'de atipik NK T hücrelerinin, kontrol grubu veya CH'den alınan T hücrelerine göre daha yüksek miktarlarda IL-13 saldığı da gösterilmiştir[42]. . IL-23, hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta önemli bir sitokindir ve patojenlere karşı erken cevapta merkezi bir role sahiptir. IL23R polimorfizmleri hem CH hem de ÜK ile ilişkisi bulunmuştur[43].

2.2. ÜLSERATİF KOLİT

2.2.1. Tanım

Ülseratif kolit sık olarak rektumda tutulum gösteren, rektum distal bölgesinden başlayıp kolonda proksimale doğru devamlılık gösteren, kolonun yüzeysel mukoza ile sınırlanan, relaps ve remisyonlarla ilerleyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla rektal kanama, ishal ve karın ağrısı semptomlarıyla kendini gösterir. Tüm kolonda tutulum yapabildiği gibi, nadiren terminal ileumu da tutabilir [5, 44]. Ülseratif kolit tanısı tıbbi öykü ve klinik ile konulur. Laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik sonuçlarla tanı netleştirilir.

2.2.2. Klinik Bulgular

Ülseratif koliti olan hastalar genellikle kanlı ishal ve kronik karın ağrısı ile kliniğe başvururlar. Tenezm, yorgunluk, barsak hareketlerinde artış olması, gaitada mukus, kabızlık ve gece defekasyonları da hastalığın belirtilerinden olabilir. Distal tutulumu belirgin olan hasta grubunda sıklıkla kan ve mukusun görüldüğü paradoksal konstipasyon da olabilir [44, 45].

Hastalarda ateş, halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Yine bazı hasta gruplarında kan kaybından dolayı görülen demir eksikliğine bağlı anemi, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemiye sekonder dispne ve çarpıntı gelişebilir. Sistemik semptomların bulunması ve şiddeti intestinal hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilidir[45].

Semptomlar genellikle yavaş başlangıçlıdır ve haftalar içerisinde semptomlar ilerleyebilir. Semptomlardan haftalar veya aylar önce gaitada kan görülebilir. Semptomların şiddeti, hafif hastalık tablosunda günde 4 defadan az kanlı veya kansız dışkılama şeklinde olabileceği gibi, ağır hastalık durumunda ciddi krampların ve sürekli kanamanın eşlik ettiği günde 10 defadan fazla dışkılama şeklinde de ortaya çıkabilir[45].

Özellikle hafif hastalığı olanlarda fizik muayene genellikle normal görülür. Orta veya ağır hastalığı olanlarda abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk izlenebilir. Kanama varlığı rektal muayene saptanabilir. Uzun süredir ishali olanlarda malnütrisyona bağlı kas kaybı, cilt altı yağ dokusunda azalma ve periferik ödem bulguları meydana gelebilir [45].

Hastalık şiddetini belirlemek hastalığın tedavisini en uygun şekilde planlamak ve uzun vadeli sonuçlarını tahmin edebilmek için önemlidir. Hastalık aktivitesinin şiddeti, klinik hastalık aktivite indeksleri yardımıyla objektif olarak belirlenebilir. Bunlardan klinik ve endoskopik sınıflandırma için Montreal sınıflandırması, klinik sınıflama için Truelove-Witts skorlama sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır[46, 47].

Montreal sınıflandırması Ülseratif kolit'in şiddetini kanlı mukuslu gaita sıklığı, sistemik semptomların ve laboratuvar bulgularının varlığına bağlı olarak hafif, orta ve ağır olarak sınıflandıran bir klinik aktivite indeksidir[48](tablo 1)

Tablo 1: Ülseratif Kolit Montreal Klinik Sınıflandırılması[48]

Klinik remisyon: Asemptomatik
Hafif: Günde dörtten az kanlı veya kan olmadan dışkılama, sistemik toksisite bulguları yok, ESH normal
Orta: Günde dörtten fazla kanlı dışkılama, kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemi, şiddetli olmayan karın ağrısı, minimal sistemik toksisite bulguları mevcut
Şiddetli: Günde altıdan fazla kanlı dışkılama, şiddetli karın ağrısı, ateş, taşikardi(>90/dk) gibi sistemik toksisite bulguları, kilo kaybı, anemi (hgb<10,5 gr/dl), ESH (>30mm/saat) yüksek seyirli

Ülseratif kolitli çoğu hasta hafif şiddette klinik hastalıkla kliniğe başvururlar. Hastaların yaklaşık olarak %27'sinde başvuru anında orta şiddette klinik hastalık bulguları vardır. %1'i ise şiddetli hastalık gelmektedirler [49].

Uygun tedavi planını belirlemede hastalığın yayılımı belirlemek önemli bir role sahiptir. Bu amaçla, Montreal sınıflamasında hastalık tutulumunun tanımlanmasında endoskopik olarak 3 alt grup belirlenmiştir[48].

Ülseratif proktit; tutulum rektum ile sınırlıdır (inflamasyonun proksimal yayılımı, rektosigmoid bileşkenin distalindedir).

Sol taraflı ÜK (distal ÜK); tutulum splenik fleksuranın distalindeki kolorektal bölgededir.

Ekstensiv ÜK (pankolit); tutulum splenik fleksuranın proksimaline uzanır

Ülseratif kolitin aktivite şiddetinde yardımcı bir diğer indeks de Truelove and Witts skorlama indeksidir. Hastalığın invaziv işlem olmadan tamamen klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesine dayanan bir indekstir. Hastanın günlük kanlı gaita sayısı, nabız, ateş, hemoglobin ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C reaktif protein (CRP) ile yapılan klinik değerlendirmedir[46]. (tablo 2)

Tablo 2: Ülseratif kolit’de Truelove-Witts Skorlaması[46]

Truelove Witts	Hafif	Orta	Ağır
Rektal kanama/gün	<4	≥4	≥6
Nabız	<90 vuru/dk	≤90 vuru/dk	>90 vuru/dk
Ateş	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C
Hemoglobin	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL
ESH veya CRP	<20 mm/s Normal	≤30 mm/s ≤30 mg/L	>30 mm/s >30 mg/L

2.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme

ÜK hastaların tetkiklerinde saptanan bulgular hastalığa spesifik parametreler değildir. Yine de lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi, sedim ve CRP yüksekliği gibi bulgular inflamasyonu gösterirken demir eksikliği, anemi benzeri sonuçlar da yetersiz beslenme kaynaklı eksiklikleri gösterir. Bütün bu bulgular hastalık aktivitesi ve komplikasyonların değerlendirilmesine yardımcı olabilir[50, 51].

Kolit semptomları ile başvuran hastaya ÜK ve CH ayrımının net yapılabilmesi için abdominal görüntüleme teknikleri önemli yer tutar. Fakat hafif ve orta düzeyde seyirli kliniği olan hastalarda genellikle batın görüntülemesi normaldir. Proksimal konstipasyon, mukozal kalınlaşma veya ödeme sekonder “parmak izi” görüntüsü ve ağır veya fulminan ÜK hastalarında kolonik dilatasyon bulguları tespit edilebilir [52].

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile barsak duvarında belirgin kalınlaşma görülebilir ancak bu bulgu spesifik bulgu değildir. Hafif ve erken mukozal hastalık varlığında baryumlu grafi, BT ve MRG’ye göre daha sensitif bulunmuştur. Ancak ağır hastalık halinde bu üç yöntemin duyarlılığı eşit kabul edilir. BT, normal batın grafisindeki bulgulara ek olarak, ağır hastalığı olanlarda, abse veya perforasyon gibi komplikasyonları göstermede faydalı görülmüştür [53].

Doppler ultrasonografi ile aktif ÜK olgularında kalınlaşmış hipoekoik mukozal tabaka görüntülenebilir. Daha ciddi hastalarda, transmural barsak duvarı kalınlaşması görülebilir. Ancak, bu sonografik bulgular ÜK için spesifik değildir ve diğer sebeplere bağlı kolitlerde de meydana gelebilir [45].

2.2.4. Tanı

Ülseratif kolitte tanı; klinik yakınmalar ve öykü, endoskopik görüntüleme ve histolojik bulguların kombinasyonu ile genelde konulabilmektedir[54, 55]. ESH ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleri yükselebilir. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar yükselebilir ancak spesifik değildir ve düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle tanı testi olarak önerilmez[48, 54-56]. Fekal kalprotektin, barsakta artan nötrofillerle ilişkili olan dışkıda saptanabilen bir proteindir. İnflamatuar barsak hastalığını ekarte etmede yardımcı olabilir, çünkü düşük fekal kalprotektinli hastalarda inflammatuar barsak hastalığına yakalanma olasılığı %1'den azdır[50, 57, 58]. Radyolojik görüntüleme çalışmalarının tanıyı koymada sınırlı kullanımı vardır. Akut şiddetli ÜK'si olan hastalarda toksik megakolon değerlendirmesi ayakta direkt batın filmi ile yapılmalıdır. Batın tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme kalınlaşmış, haustraları silinmiş kolonu gösterebilir, ancak tanı aracı olacak kadar duyarlı veya özgül değildir[59].

2.2.5. Endoskopi ve Histopatoloji

Endoskopik biyopsi materyallerinin patolojik olarak incelenmesi Ülseratif Kolit tanısında altın standarttır. Her ne kadar endoskopi hasta için irrite edici ve invaziv bir tanı aracı olsa da hastalıklı alanın gözle görülebilmesi, bu bölgeden biyopsi alınarak histopatolojik tanı konulmasının sağlanması, gerektiğinde terapötik girişimler yapılabilmesi ve hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilmesi açısından diğer tanı yöntemlerinden daha üstündür. Aynı zamanda uzun dönemde gelişen displastik değişikliklerin takibi ve olası kolorektal kanser gelişiminin erken tespitini sağlaması sebebi ile diğer tetkiklerden üstün bulunmaktadır. Bu nedenle birçok tanı aracı olmasına rağmen kolonoskopi hala birincil tanı aracıdır[60, 61].

ÜK'de endoskopik bulgular; mukozal yüzeyde devamlılık gösteren eritem, ödem ve ödeme bağlı vaskülaritenin kaybolması, kanamaya eğilim, erozyon ve ülserasyonlardır. Ülserler genellikle yüzeyseldir ve bazen birleşerek büyük dairesel şekilde olabilirler. Endoskopi esnasında normal görünen alanlar da dahil altı farklı alandan (terminal ileum, çıkan, transvers, inen, sigmoid kolon ve rektum) en az iki biyopsi alınmalıdır çünkü normal görünen alanlardaki inflammatuar değişiklikler mikroskopide belirgin hale gelebilmektedir. Literatürde endoskopik olarak hastalığın aktivitesini hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen birçok skorlama sistemi kullanılmıştır. Günümüzde ülseratif kolitin endoskopik bulgularının değerlendirilmesinde "Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi" kullanılmaktadır[62-64].

Tablo 3: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite indeksi

ENDOSKOPIK BULGU	SKOR
Granülasyon	Yok 0
	Var 2
Vasküler patern	Normal 0
	Azalmış 1
Frajilite	Yok 0
	Dokunma ile 2
	Spontan 4
Mukozal hasar	Yok 0
	Hafif 2
	Şiddetli 4
Toplam skor ≥ 4 ise aktif hastalık	

Alınan biyopsinin histolojik incelemesinde, yaygın kript atrofi ve distorsiyonu, villöz yüzey düzensizliği, lamina propriada artmış lenfositler ve plazma hücreleri (bazal plazmositöz), mükün azlığı veya yokluğu ve paneth hücre metaplazisi ÜK lehine bulgular sayılabilir. Bazal plazmositöz, bazal lenfoid agregatlar, artmış lamina propria selüleritesi, lamina propriada eozinofil varlığı Ülseratif Kolit'e ait inflamatuvar özellikler sayılabilmek ile birlikte bu özelliklerin hiçbirisi hastalığa özgü değildir. Fakat mevcut histopatolojik bulgulardan iki veya daha fazlasının varlığı ÜK tanısı için yüksek ihtimale işaret etmektedir[65, 66].

2.3. Chron hastalığı

2.3.1 Tanım

Chron hastalığı sindirim sisteminin ağızdan anüse kadar her segmentini etkileyebilen ve fokal asimetrik transmural tutulumu ile seyreden kronik inflamatuvar hastalıdır. ÜK'de görülen diffüz devamlılık gösteren yüzeyel mukozal tutulum yerine, CH'de fokal transmural bir tutulum söz konusudur. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabileceğinden semptomlar ÜK'e göre çok farklı ve çeşitli olabilir. Bu bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişebilir. Genel olarak bu hastalıkta 'skip area-atlamalı lezyonlar' şeklinde tutulum olduğuna dair yaygın görüşe rağmen bağırsaktaki inflamasyon ve yayılma paterni tamamen kişiye özgüdür [67, 68].

Crohn hastalığının tanısı tek bir parametreden ziyade klinik, radyolojik, endoskopik ve patolojik tanısal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Tıbbi öykü ve klinik değerlendirme ile hastalıktan şüphelenilir ve laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik bulgular ile tanı doğrulanır.

2.3.2 Klinik bulgular

Crohn hastalığının esas belirtileri karın ağrısı ile birlikte uzun süreli kanamalı veya kanamasız ishal, halsizlik ve kilo kaybıdır CH'de tanı sırasında hastaların %60-80'inde karın ağrısı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir. Hastalar genellikle kronik hastalık semptomları ile başvururken, aniden başlayan semptomlarla ile de prezente olabilirler [69].

Crohn hastalığı sıklıkla terminal ileum ve çekumu tutar. Ancak yayılım şekli değişken olabilir. Hastaların yaklaşık %80'inde distal ileumda ince bağırsak tutulumu, hastaların %30'unda kolon tutulumu olmaksızın sadece ileit görülmekteyken, yaklaşık %50'sinde ileokolit ve yaklaşık %20'sinde de kolonla sınırlı hastalık görülmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalık, yaklaşık yüzde 5-15'inde ağız veya gastroduodenal alan tutulumu ve daha az sayıda hastada da özofagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu görülmektedir[69]. Hastalığın başlangıç şekli tutulum yerine, şiddetine, yaygınlığına ve hastalığın bağırsak ve bağırsak dışı komplikasyonlarına bağlıdır[69]. Karın ağrısı, postprandiyal ağrı, kronik ishal (kansız, mukussuz) en sık görülen semptomlar iken bunlara, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder [70]. Hastalık distal ileuma sınırlı ise sağ alt kadranda ağrısı ile prezente olur. Chron hastalığı seyrinde transmural inflamasyon sebebiyle fibrotik striktürler gelişir. Bu striktürler tekrarlayan karın ağrısı ataklarına ve ince barsak obstrüksiyonuna nadiren de kolonik obstrüksiyona sebep olabilir. İntestinal striktürlerin kısmi ya da tam bağırsak tıkanıklığına yol açması sebebiyle bulantı ve kusma gibi şikayetler görülebilir [62].

Chron hastalığında ishal sık görülen bir prezantasyon şeklidir. Uzun süre fakat aralıklı olarak devam eden, masif kanamanın olmadığı diareye İBH'nin cilt, göz, eklem bulguları gibi ekstraintestinal bulguları eklendiğinde akla CH gelmelidir. Sıklıkla gaita içeriğinde mikroskopik kanama tespit edilir. Masif kanlı ishal kolonik tutulumu olan hastalarda gelişebilir. Barsak inflamasyonundan ötürü gelişen aşırı sıvı sekresyonu, bozulmuş sıvı emilimi, inflame terminal ileum sebebiyle safra tuzu emilim bozukluğu ve bununla ilişkili steatore, enteroenterik fistüllerin sonucu olarak emilim yüzeyinin bypass edilmesi Crohn hastalığı ile ilişkili ishalin nedenleri olarak sayılabilir [62].

Ağız tutulumunda aftöz ülserler ve ağız ve diş etlerinde ağrı, özofagus tutulumunda odinofaji veya disfaji, gastroduodenal tutulumla bağlı üst karın ağrısı, bulantı ve postprandiyal kusma gelişebilir görülebilir. İnce bağırsak tutumlu CH; safra tuzu malabsorbsiyonuna, protein

kalorisi yetersiz beslenmeye, hipokalsemi, vitamin eksikliği (örn. B12 vitamini) ve metabolik kemik hastalığına (osteoporoz) yol açabilir[69].

Gastrointestinal semptomlar belirgin hale gelmeden önce hastalar CH'nin bağırsak dışı bulguları ile başvurabilir. Kas-iskelet sistemi anormallikleri, İBH'nin en sık görülen bağırsak dışı bulgularıdır. Diğer barsak dışı bulgular arasında eklem (hem aksial hem de periferik), cilt (piyoderma gangrenozum ve eritema nodosum), göz (üveit, sklerit ve episklerit), ve karaciğer (PSK), vasküler (hem venöz hem arteriyel tromboemboli), kemik ve böbrek hastalıkları yer alır. Barsak dışı bulgular, kolonik tutulumlu CH'de daha sık görülür[63].

Chron hastalığının seyrinde gelişen transmural barsak inflamasyonu, fistül ve flegmon oluşumuna neden olabilmektedir. Bu durum sıklıkla yavaş gelişen bir süreç halindedir ve akut başlangıçlı bir karın ağrısına sebep olmaz. Fistül, epitel dōşeli iki organ arasındaki bağlantı olarak tarif edilebilir ve deri, barsak, mesane veya vajina arasında gelişebilir. Tutulan bölgeye göre klinik bulgular ortaya çıkar. Tanı anında hastaların %4- 10'unda perianal fistüller bulunur ve başvuru şikâyeti olabilir. Perianal fistülü olanlarda, perianal ağrı ve eşlik eden akıntı, perianal apsesi olanlarda ise perianal ağrı, pürülan akıntı ve ateş gelişebilir[62].

Fizik muayene normal olabilir veya halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi spesifik olmayan belirtiler izlenebilir. Abdominal hassasiyet veya palpabl abdominal kitle, skin tag, sinüs yolağı gibi daha spesifik bulgular fizik muayenede saptanabilir [62].

Chron hastalığı sıklıkla alevlenmeler ile seyreden kronik hastalık şeklindedir. Tanıdan sonraki bir yıl içinde hastaların yarısından fazlasında remisyona ulaşılırken %10- 20'sinde klinik alevlenme, %10-15'inde de lokal aktif hastalık devam eder. Fizik muayenede sıklıkla tutulan bölgede hassasiyet ve inflamatuvar kitle saptanır. Perianal bölgenin apse, fistül ve anal striktür açısından muayene edilmesi önemlidir. Göz muayenesinde episklerit veya üveit saptanabilir. Ağız içinde aftöz ülserasyonlar sıktır ve bazen hastada ileri derecede kilo kaybı ve beslenme yetersizliği (şelozis, dil atrofi) gelişmesine neden olacak kadar şiddetli olabilir. Kas iskelet sistemi muayenesinde büyük eklemlerde kızarıklık ve şişlik, parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Cilt muayenesinde eritema nodosum, nadiren de piyoderma gangrenozum görülebilir [62, 64].

Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için çoğunlukla CHAI (Chron Hastalığı Aktivite İndeksi) kullanılır. Ancak semptomlar ve inflamasyon arasında tam bir ayırım yapamadığından ve karmaşık olduğundan klinik uygulamada kullanılması zordur, yine de yerine sayısız alternatif indeks kullanılmış olmasına rağmen hiçbirinin bu indekse üstünlüğü olduğu kabul edilmemiştir. CHAI sisteminde hastaların ishal durumları, antidiyareik

kullanımları, genel iyilik hali, ekstra intestinal komplikasyonlar, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı, anemi, kilo kaybı gibi özellikleri hafiften ağıra doğru puanlanarak indeks hesaplanır. (Tablo 2.4) CHAI 150'nin altında olan Crohn hastaları inaktif olarak kabul edilmiştir. Aktif Crohn hastaları da CHAI'ye göre; CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır[71, 72].

Tablo 4: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Değişken	Tanımlama	Skorlama	Çarpan
Günlük sıvı dışkılama sayısı	günün toplamı		X2
Karın ağrısı	Son 7 günün ortalaması	0=hiç, 1=hafif, 2=orta, 3=ciddi	X5
Genel iyilik hali	Son 7 günün ortalaması	0=iyi 1=iyinin biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat	X7
Ekstra intestinal komplikasyonlar	Komplikasyon sayısı	Artrit, artralji, iritis, üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, anal fissür/fistül/abse, >37.8 °C ateş	X20
Antidiyareik ilaçlar		0=hayır, 1=evet	X30
Abdominal kitle		0=yok, 2=olası, 5= kesin	X10
Hematokrit	Beklenen-mevcut hematokrit değeri	Erkek: 47-mevcut Kadın: 42-mevcut	X6
Vücut ağırlığı	İdeal/mevcut oranı	[1 -(ideal/mevcut)]: 100	X1

2.3.3 Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme

Crohn hastalığından şüphelenilen olgularda tanısal değerlendirmede amaç, semptomların diğer sebeplerinin dışlanması, CH'nin tanısının konması ve hastalık şiddetinin belirlenmesidir. Hastalık ile uyumlu klinik bulgular, semptomlar (sağ alt kadran ağrısı, kronik intermittan ishal, yorgunluk ve kilo kaybı vb.) ve laboratuvar bulguların (anemi, vitamin B12 ve D eksikliği vb.) olduğu hastalarda CH tanısı düşünülmelidir[62].

Tanı, klinik olarak uyumlu hastalarda radyolojik, endoskopik ve histolojik bulgular (gastrointestinal sistem lümeninde segmental ve transmural inflamasyon) ile konur. Laboratuvar değerlendirme, hastalık şiddetini ve komplikasyonları ortaya koymada yardımcıdır, tanı için mutlak gerekli değildir. Şüphelenilen olgularda, laboratuvar testleri, ince

barsağın görüntülenmesi (MR enterografi) ve terminal ileum görüntülediği ve mukozal biyopsilerin alındığı kolonoskopi tanısal yöntemleri ile değerlendirmeye başlanır [62].

Tek başına CH tanısı koyacak bir laboratuvar bulgusu yoktur. Kan testlerinden; tam kan sayımı, elektrolitler, renal fonksiyonlar, karaciğer testleri, glukoz, serum demir, vitamin D ve B12 düzeyleri ve CRP bakılmalıdır [50] Gaita tetkiklerinde, kültür, ova ve parazit bakısı, yakın zamanda antibiyotik kullanımı olanlarda C. Difficile toksini çalışılmalıdır [62]. Gaitada bakılan inflamatuvar belirteçlerden kalprotektin ve laktoferrin CH tanısında rutin olarak kullanılmaz, ancak intestinal inflamasyonu gösterdiği için fonksiyonel barsak hastalığı ayırıcı tanısında yardımcı olabilir[73].

Terminal ileumun görüntülediği ve mukozal biyopsilerin alındığı kolonoskopide, normal görünen mukoza etrafında fokal ülserasyonlar ve nodüler mukozal değişiklikler sonucu kaldırım taşı görünümü izlenebilir. Normal görünen barsak segmentleri arasında atlayarak tutulum gösteren geniş hastalıklı alanlar tipik görünümdür. Psödopolipler de izlenebilir. Crohn hastalarında, rektal mukoza sıklıkla normal görünümde. Kolonoskopi esnasında, normal görünümde olsa bile histolojik olarak inflamasyon değerlendirmesi için, sağ ve sol kolon ile rektumdan biyopsiler alınmalıdır. Histolojik olarak, fokal ülserasyon, akut ve kronik inflamasyon tespit edilebilir. Bu bulgular tanısal olmaktan ziyade destekleyicidir. Hastaların yaklaşık %30'unda granüloma tespit edilebilir. Bu bulgu, tanı için gerekli değildir, ancak destekleyici bir histolojik bulgu olarak değerlendirilmelidir [62].

Üst GIS semptomları (dispepsi, erken doyma, bulantı ve kusma) olan hastalarda, üst GIS endoskopi ile mide ve ince barsak biyopsisi uygulanır. Endoskopik olarak, özefagusda ülserasyon, gastrik inflamasyon ve duodenal ülser tespit edilebilir. Video kapsül endoskopi, ince barsağın radyasyon olmadan görüntülenmesine imkan sağlar. Ancak, striktür şüphesi olan olgularda lümeni geçemeyebileceği için uygulanmamalıdır [62].

Endoskopik yöntemler ile ince barsağın büyük kısmı görüntülenemediği için, tanısal değerlendirme ve hastalığın yayılımını ortaya koymada radyolojik görüntülemeler kullanılmaktadır. Bu amaçla, MR enterografi radyasyon yaymadığı ve BT ile benzer tanısal değere sahip olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nötral kontrast madde ile uygulanan MR enterografi barsak inflamasyonu, komplikasyonlar ve hastalık yayılımını ortaya koyar. İnce barsak inflamasyonu varlığında, barsak duvarında artmış kontrast tutulumu, duvar kalınlaşması, hiperintensite ve mukozal lezyonlar (ülser gibi) görülebilir. Crohn hastalığına bağlı inflamasyonun gösterilmesinde, MR enterografinin duyarlılığı %90'ın üstündedir [74, 75].

Hastaların yaklaşık %60 -70'lik bir kısmında serumlarında antimikrobiale antikorlar görülebilmektedir. Bunlardan en yaygın anti-saccharomyces cerevisiae Ig A antikorudur [76]. Bu antikorların tanı koymada sensitivite ve spesifitesi oldukça düşüktür. ASCA pozitifliği CH'de %60-70, ÜK'de %10-15, p-ANCA ise CH'de %10-15, ÜK'de %60-70 oranında saptanmaktadır [77].

Ayırıcı tanıda, enfeksiyöz kolit, ÜK, divertiküler kolit, çölyak hastalığı, iritabl barsak sendromu ve laktoz intoleransı düşünülmelidir [62, 78].

2.3.4. Komplikasyonlar

İnflamatuvar bağırsak hastalığında akut cerrahi aciller önemli bir morbidite nedeni olmakla birlikte günümüzde erken müdahale sebebiyle mortalite oranları düşüktür. Toksik megakolon, masif hemoraji, perforasyon ve intestinal obstrüksiyon İBH hastalarında görülen acil cerrahi durumlara örneklerdir. İBH seyrinde gelişen kronik komplikasyonlara fistül, striktür, ileus, kolorektal kanser örnek verilebilir [79].

İBH seyrinde hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, abdominal distansiyon, ateş ve anoreksi gibi akut, şiddetli semptomlarla birlikte giden fulminan kolit tablosu gelişebilir. Fulminan kolit gelişen hastalarda tedavi, intravenöz ve topikal glukokortikoidlere ek olarak bağırsak istirahati, intravenöz sıvılar, geniş spektrumlu antibiyotikleri içerir. Tedaviye dirençli vakalarda kolektomi planlanabilir [80].

Toksik megakolon; radyografik olarak total ya da segmental tıkaçıcı olmayan 6 cm'den daha geniş kolon çapı veya 9 cm'den fazla çekum dilatasyona ek olarak sistemik toksisite bulgularının olduğu hayatı tehdit eden acil bir komplikasyondur. Bu tablo kolonda segmenter ya da total dilatasyonla birlikte akut karın ağrısı, ateş, lökositöz bulgularıyla seyrederek. Fizik muayenede batında distansiyon, peritonit bulguları, ateş, postural hipotansiyon saptanabilir. Toksik megakolon en sık İBH'de özellikle ÜK'de gözlenmekle birlikte, kolonun diğer tüm inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarında da görülebilir. Bu nedenle İBH'ye bağlı toksik megakolon düşünülürken bir yandan da diğer nedenler dışlanmalıdır[81, 82].

Striktür veya ileus, daha çok CH'da görülen komplikasyonlar olmakla birlikte, inflamasyon atakları ve kas hipertrofisine bağlı olarak ÜK hastaların yaklaşık %10'unda da görülebilir. Striktürler en sık rektosigmoid bölgede görülür. ÜK'deki darlıklar, endoskopik biyopsi ile aksi kanıtlanana kadar malign kabul edilmelidir[83].

İBH hastalarının seyrinde gelişen stenoz komplikasyonu en sık ileal tutulumda görülür. Tanı anında ileal tutulumu olan hastaların %15'inde ve 10 yıllık hastalıkta hastaların %43'ünde stenoz görülebilir [84].

Fistül CH'nin transmural inflamasyonundan kaynaklanmakta ve vakaların neredeyse %90'ında stenozun bir komplikasyonu olarak oluşmaktadır. İleum tutulumlu CH'de fistül daha sık görülür ve genellikle MR ile tespit edilirler. Fistüller entero-enteral, entero-kolik, entero-kutanöz, entero-vesikal, entero-abdominal, entero-vajinal olabilir. Cerrahi tedavi daha çok apse ile komplike veya semptomatik olanlarda endikedir. Anti-TNF kullanımı altta yatan inflamasyonu tedavi ederek fistülün kapanmasını sağlayabilmektedir [85, 86].

Perianal lezyonlar CH'de hastaların %10'unda tanı sırasında ve hastaların %30'undan fazlasında takip esnasında görülebilmektedir. Sağ ileokolik formların %15'i ve sol rektal ve kolik formların %50'si ile ilişkilidir. Proktit nadiren tutulur, ancak tutulan vakaların %75'inde perianal lezyonlar görülebilmektedir ve CH'de kötü prognostik göstergedir. Herhangi bir perianal abse gelişmesi halinde acilen boşaltılmalıdır [87].

Displazi veya kolorektal kanser İBH'nin kronik komplikasyonlarıdır. İBH ile takipli hastalar kolorektal kanser için yüksek risk altındadırlar. ÜK'li hastalarda kolitin derecesi ve hastalık süresi, kolorektal kanser için en önemli iki risk faktörüdür. Kolorektal kanser riski ile ilişkili diğer faktörler endoskopik ve histolojik inflamasyon şiddeti, pozitif aile öyküsü, psödopolip ve primer sklerozan kolanjit (PSK) varlığı olarak sayılabilir [88].

2.4.TEDAVİ

İnflamatuvar barsak hastalıklarında güncel gelişmelere rağmen henüz spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi hastalık aktivitesine, yaygınlığına, nüks sıklığına, önceki ilaçların etkinliğine ve yan etki profiline göre bireysel olarak düzenlenir. Tedavideki primer amaç klinik ve endoskopiye iyileşmeyi sağlayarak uzun dönem komplikasyonları önlemektir. Güncel tedavide esas olarak 5-ASA preparatları, kortikosteroidler, immünmodülatör ajanlar ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır.

2.4.1.Aminosalisilat (5-ASA)

Aminosalisilat grubunda bulunan preparatlar sulfasalazine, mesalamin, balsalazid ve olsalazindir. Ülkemizde sülfasalazin ve mesalamin bulunmaktadır. İBH tedavisinde suppozituar, enema, köpük ve oral formlar olarak kullanılmaktadır. Oral formu değişime uğramadan doğrudan kolona geçebildiği için lokalize etkisi artarken yan etkisi de

azalmaktadır. Antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkisi olan bu preparatların net etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ülseratif kolit ve kolon tutulumu olan crohn hastalığında kullanılmaktadır. Crohn hastalığının idamesinde etkisi kanıtlanamadığı için idame tedavide yeri yoktur. Bu gruptaki preparatların birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Hafif-orta derecede aktif distal veya sol kolon tutulumu olan ülseratif kolitte başlangıç tedavisi olarak 2-4 g/gün oral ve lavman olmak üzere kombine şekilde verilir. İlaça karşı aşırı duyarlılık gelişmesi durumunda ilaç kesilmeli, renal fonksiyonlar açısından yakın takip gerekmektedir. Dozla ilişkili olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş ve artralji gibi yan etkiler ve ayrıca kemik iliği süpresyonu görülebilir. Bu nedenle yüksek doz tedavi uygulanan hastadan yakın takip gerektirmektedir [89].

2.4.2 Glukokortikoidler

Temelde inflamasyonun baskılanması amacı olan glukokortikoid grubu ilaçlar orta-ağır ülseratif kolit ve crohn hastalığında remisyonu sağlamak için kullanılmaktadır. Faydalı olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle idame tedavide kullanılmazlar. Şiddetli vakalarda parenteral kullanım daha uygundur. Prednizolon 40-60 mg/gün veya metilprednizolon 32- 48 mg/gün dozunda başlanır ve 14 gün içinde remisyon sağlandıktan sonra kademeli olarak azaltılarak kesilebilir. Ülseratif kolitte hastalığın tutulum yeri ve şiddetine göre tedavi şekillenmektedir. Hafif-orta dereceli aktif sol kolit ve proktit olanlarda çoğunlukla topikal ve oral 5-ASA tedavisine rağmen dirençli olgularda kullanılır. immünmodülatör ve 5-ASA ile idame tedavisi alan hastalarda yeterli doza rağmen nüks gelişenlerde kortikosteroid kullanılabilir. Crohn hastalığında remisyon sağlamada etkinliği yüksek bulunmuştur [89, 90] Sistemik steroidlere ek olarak topikal etkisi yüksek sistemik etkisi hepatik geçiş etkisi nedeniyle düşük olan budesonid de tedavide yer almaktadır. Uzun süreli kullanımda remisyona katkısı daha az görüldüğünden idame tedavide yer almamaktadır. Endokrin yan etkileri ve steroid yan etkileri daha az görülür [91, 92]

2.4.3. Pürin analogları

Azatiyopürin ve 6-merkaptopürinin bulunduğu bu gruptaki ilaçlar ülseratif kolit ve crohn hastalarının orta ve şiddetli formlarında tek başına veya kombinasyon olarak kullanılırlar. Yan etki spektrumu geniş olduğundan daha önce yan etki geliştirse kesilmesi önerilmektedir.

Miyelosüpresyon hepatotoksisite açısından yakın takip gerekmektedir. Yan etkileri azaltmak amacıyla dozun yavaş yavaş arttırılması önerilir [93, 94]

2.4.4. TNF alfa blokerleri

Makrofajlarda ve T lenfositlerde sentezlenen Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) inflamatuvar barsak hastalığının patogeneğinde yer alan temel proinflamatuvar sitokindir. İBH hastalığının tedavisinde kanıtlanmış olan TNF- alfa blokerler ise infliksimab, adalimumab ve sertolizumab-pegol formlarıdır.

İlk kullanılan preparat olan infliksimab intravenöz yolla uygulanır. 5 mg/kg dozunda 2 saatte iv infüzyon şeklinde 0, 2 ve 6. haftalarda başlanır, etkinliğin devamı için 8 haftada bir tekrarlanır [95].

Adalimumab subkutan yolla kullanılan insan monoklonal İgG1 antikorudur. Orta ve şiddetli ÜK ve crohn hastaları için kullanılır. Önerilen doz şeması 160 mg başlangıç, 2 hafta sonra 80 mg indüksiyon ve 2 haftada bir tekrarlanan 40 mg dozlarda idame şeklindedir [96].

Sertolizumab ülseratif kolit ve crohn hastalarında remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde subkutan yolla kullanılan anti- TNF ajandır. Doz olarak 0, 2, ve 4. Haftalarda 400 mg devamında 400 mg aylık periyotlar şeklinde verilir.

2.4.5 Cerrahi

Ülseratif kolitte medikal tedavilere rağmen cerrahi oran %15 olarak izlenmiştir [97]. Toksik megakolon, perforasyon, kontrol edilemeyen kanama, tedaviye direnç (veya kortikosteroid bağımlılığı), malignite veya endoskopik olarak çıkarılması mümkün olmayan displastik lezyonun bulunması cerrahi için en yaygın endikasyonları oluşturmaktadır. End ileostomi veya ileal poş-anal anastomozlu (IPAA) total proktokolektomi 70 yaşın altındaki hastalarda en sık uygulanan cerrahi yöntemdir [98]. Hastaların genellikle tercih ettiği cerrahi yöntem ileal poş anastomozdur çünkü kalıcı ostomi gerektirmeden anüsten dışkı akışı sağlanmaktadır [97].

Crohn hastalığında ise cerrahi genellikle konservatif amaçlı uygulanmaktadır. Medikal veya cerrahi olarak kür şansı olmadığı için büyük oranda komplikasyonlar nedeniyle cerrahi seçilmektedir. Bu komplikasyonlar: abse, fistül, toksik dilatasyon, obstrüksiyon, perforasyon gelişmesi , ürolojik komplikasyonlar, kanama ve kanserdir [99]

2.5. Ürik Asit

2.5.1. Ürik Asit Metabolizması

Ürik Asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Pürin nükleotitleri adenin ve guanin bazlarıdır ve DNA ile RNA yapısında bulunmaktadır. ÜA zayıf organik asit olup plazma pKa değeri yaklaşık 5,75'dir. ÜA sinoviyal sıvı ve plazmada, iyonize formu olan ürat şeklinde bulunur. Normal değeri 7,40 olan arteriyel pH'da aşağıdaki reaksiyon ile sağa kayarak sistemik dolaşımında büyük oranda ürat anyonu olarak dolaşır [100].

ÜA endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilmekte; başlıca endojen kaynak karaciğer, böbrek, kas, vasküler endotel ve ince bağırsaklar olup; ekzojen kaynaklar ise genelde hayvansal gıdalarla birlikte meyve fruktozundan oluşmaktadır [101].

İnsan vücudunda fizyolojik olarak serum ÜA konsantrasyonunun üst limiti 6,8 mg/dl (405 mikromol/L)'dir. Serum ÜA düzeyi 6,8 mg/dl üzerine çıktığında çözünürlüğü kaybolarak damar duvarına, eklemlere veya böbreklere çökebilir. Dolayısıyla hiperürisemi, ÜA'nın biriktiği yere göre çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir[102]. Ayrıca ÜA normal serum düzeylerinde antioksidan etki gösterirken, artmış ÜA seviyelerinin prooksidan etkileri olduğu bilinmektedir [103, 104].

Normal bir yetişkin erkek, yetişkin bir kadının yaklaşık 2 katı düzeyde toplam vücut ÜA havuzuna (1200 mg) sahiptir. Bu farklılık, östrojenik bileşiklerin etkisi ile doğurgan çağlardaki kadınlarda renal ÜA atılımının artmış olmasıyla açıklanabilir [105].

2.5.2. Ürik Asit Üretimi

Diyetle alınan veya endojen kaynaklardan gelen pürin bileşiklerinden ÜA üretiminin ana yeri karaciğerdir. Pürinden fakir diyet ÜA'nın üriner atılımını yaklaşık yüzde 40 oranında azalttığından diyetle alım ÜA öncülleri için asıl kaynak sayılmaktadır[106].

Pürin nükleotitleri insanda heksoz monofosfat yolağı ile ilk olarak riboz-5 fosfata dönüşür, riboz-5 fosfat ise hipoksantine dönüştürülür. Ksantin oksidaz enzimi tarafından hipoksantinden ksantin oluşumu ile ksantinden ÜA sentezi katalizlenir. Bu iki basamakta birer tane süperoksit radikali açığa çıkarılır. Diğer memelilerde ise sonrasında genelde karaciğerde bulunan ürikaz enzimi ile allantoin ve amonyağa dönüştürülerek atılır[107].

2.5.3. Ürik Asit Atılımı

ÜA dengesi böbrekler ve barsaklar tarafından atılımla sağlanmaktadır; günlük atılımın yaklaşık üçte biri barsaklar tarafından gerçekleştirilirken üçte ikisi de renal yoldan sağlanmaktadır [108].

Barsak lümenine ÜA geçişi, urat taşıyıcıları tarafından gerçekleştirilir, bu taşıyıcıların en iyi bilineni ABCG2 (meme kanseri direnç proteini ya da BCRP olarak da bilinir)'dir. Bu taşıyıcı barsak epitelinde ve renal proksimal tübül epitel hücrelerinde lüminal yüzeyde bulunmaktadır [108]. Barsak florasında bulunan bakteriler tarafından ÜA'nın yıkımı gerçekleştirilmekte ve bu yıkım ÜA'nın böbrek dışı atılımının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır [109].

ÜA'nın tamamı glomerüler filtrasyona uğramaktadır, ancak renal atılım filtrasyona uğrayan ÜA'nın yalnızca %7-12'sidir. Çünkü ÜA glomerüler filtrasyona uğradıktan sonra yaklaşık %90'ı tübüler reabsorbsiyona uğramaktadır. Renal atılım, tümüyle farklı mekanizmalarla meydana gelen glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon basamakları ile gerçekleşir [110]. Bu süreçlerde önemli rol oynayan taşıyıcılardan Ürat taşıyıcı 1 (URAT1), ÜA geri emiliminden sorumlu olup; organik iyon taşıyıcıları (OAT1, OAT3) ve ATP bağımlı ÜA eksport taşıyıcısı MRP4, ÜA'nın sekresyonundan sorumlu olan taşıyıcılardır. %90 seviyesinde olan reabsorbsiyon nedeniyle serum ÜA düzeyinin düzenlenmesinde URAT1 taşıyıcısının önemli role sahip olduğu kabul edilmektedir [111].

2.6. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

HDL, fazla kolesterolün periferik dokulardan eliminasyon için karaciğere taşındığı bir yol olan ters kolesterol naklinde önemli bir rol oynar. Ateroskleroza karşı koruyucu, kardiyoprotektif rolü bulunmaktadır [112]. HDL'nin endotel hücrelerini LDL'nin olumsuz etkilerine karşı koruduğu ve LDL'nin oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir. Okside LDL sitotoksik etki ile endotelde hasara yol açar, köpük hücre oluşumuna yol açarak ateroskleroz patogenezinde rol oynar. HDL bu olumsuz etkileri ortadan kaldırmaktadır [113].

HDL'nin ters kolesterol taşıma dışında, son çalışmalarda endotelial adezyon molekülü ekspresyonunu düzenlediği, nitrik oksit sentezi yaptığı, monositlerin aktivasyonu ve inflamasyon üzerinde de rol oynadığı gösterilmiştir [114].

2.7. HDL/Ürik Asit Oranı

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol/ Ürik asit (ÜA) oranı , Metabolik sendromlu tip 2 diyabetli hastalarda araştırılan yeni bir parametredir [2]. HDL kolesterol seviyeleri oksidatif stres ve kronik hastalıklarda inflamasyon derecesi ile negatif ilişkilidir [115]. Birçok epidemiyolojik çalışmalar serum ÜA seviyeleri ve HT, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve demans gibi çeşitli kardiyovasküler durumlar arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir [116-119]. Araştırmalar, ürik asit ve inflamasyon arasında önemli bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. ürik asidin mortalite ve kötü prognoz üzerindeki etkilerinin proinflamatuvar mekanizması sayesinde ortaya çıktığı iddia edilmiştir [120].

Yüksek ürik asit ve düşük HDL, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresi artırarak kötü kardiyovasküler sonuçlara yol açar. Çalışmalar ikisinin birleşik etkisinin daha fazla hasara neden olduğunu göstermiştir [121, 122]. İlgili literatürde HDL/Ürik Asit oranı ile İBH arasındaki çalışmalar kısıtlıdır. Metabolik sendrom ile yapılan çalışmalara dayanarak atak ve remisyon dönemlerindeki İBH hastalarında HDL /Ürik Asit arasında bağlantı olabileceği öngörülmüştür.

2.8. Diğer Biyobelirteçler

İnflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde inflamatuvar süreç ön planda olduğu için inflamasyonun gösterilmesi hastalığın gidişatını tespit etmede önemli kabul edilmiştir. Bu yönden CRP, sedimentasyon ve WBC gibi birçok parametre kullanılmaktadır. Bu parametrelerle beraber tanıyı güçlendirmek için yeni parametreler de kullanılmaya başlanmıştır.

Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı ve Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi malignitelere, kardiyovasküler hastalıklarda ve sepsiste inflamasyonu göstermek amacıyla kullanılmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada irritabl barsak hastalıklarında bu parametrenin etkili olduğu gösterilmiştir [123]. Haşimoto tiroiti ile yapılan bir çalışmada NLO değerinin etkin olduğu gösterilmiştir [124]. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda ülseratif kolit için de hastalık aktivitesi için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [125].

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ) ise nötrofil, platelet ve lenfosit değerleri ile hesaplanan inflamasyonda NLO ve PLO değerlerine göre daha anlamlı sonuçlar gösteren bir parametredir. Sİİ yüksekliği pek çok hastalıkta ve malignitede hastalığın ciddiyeti ve kötü

prognoz ile ilişkili olarak görüldü [126]. Yine Sİİ ile yapılan çalışmalarda ülseratif kolit hastalığının aktivitesi ile yakın ilişki bulunmuştur [127, 128].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.05.2022 tarih ve 2022/3796 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı.

Çalışmaya, Temmuz 2021 ve Nisan 2022 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Genel Dahiliye Polikliniği'nde takip edilen İBH tanılı 18 yaşından büyük, her iki cinsiyetten hastalar ile Gastroenteroloji ve Genel Dahiliye Polikliniği'ne fonksiyonel şikayetlerle başvuran ek hastalık tanısı olmayan hastalar dahil edildi. İBH tanısı kliniğimizde doğrulanmayan hastalar ile ürik asit ve lipit metabolizmasını etkileyen ek hastalığı olan ve yine ürik asit ve lipit metabolizmasını ilgilendiren ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu kriterlere uygun 98 İBH hastası ve ek organik hastalığı olmayan 102 hasta olmak üzere toplamda 200 hastanın dosyaları elektronik ortamda hastane otomasyon sistemi ve e-nabız sistemi üzerinde tarandı. Her hasta için yaş, cinsiyet, boy, kilo, şikayet ve ek hastalıklar laboratuvar bulguları ekstraintestinal komplikasyonlar, biyolojik ajan kullanımı, cerrahi öyküsü ve tanı aldığı yıl kaydedildi.

Hastalık şiddeti Ülseratif Kolit'de Mayo skorlamasına göre, Crohn hastalığında ise crohn hastalığı aktivite indeksine(CDAİ) göre aktif ve remisyon olarak sınıflandırıldı ve saptanma oranları yüzdeler olarak belirtildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin Analizi

Verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (ss), ortanca (minimum-maximum) olarak verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin bağımsız iki grupta dağılımı Independent Samples T testi ile değerlendirildi. Bağımsız ikiden fazla grupta sayısal veriler için varyansların homojenliği değerlendirildi. Varyansların homojen olduğu durumda tek yönlü ANOVA testi,

varyansların homojen dağılmadığı durumda Welch testi kullanıldı. ANOVA ve Welch test sonucu anlamlı olan gruplarda post hoc analizinde bonferoni ve Tamhane's testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin bağımsız iki grupta dağılımı Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla grupta dağılımı ise Kruskall-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test sonucu anlamlı olan gruplarda post hoc testi için Mann Whitney U testi kullanıldı ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı. Laboratuvar parametelerinin atak varlığını tahmin etmedeki kesim nokta belirleme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile değerlendirildi.

Bulgular

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniğine Temmuz 2021 ve Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran 72'si ülseratif kolit (ÜK) , 26'sı crohn tanısı olan ve 102'si inflamatuvar bağırsak hastalığı olmayan toplam 200 katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarında sosyodemografik özelliklerin dağılımı Tablo 5'de verildi. Hastaların %56,10'u (n=55), kontrol grubunun ise %43,10'u (n=44) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $41,52 \pm 13,95$ yıl, kontrol grubunun $38,62 \pm 14,20$ yıl olarak kaydedildi.

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı

	Hasta (n=98)	Kontrol (n=102)	Toplam (n=200)
Cinsiyet			
Kadın	43 (43,90)	58 (56,90)	101 (50,50)
Erkek	55 (56,10)	44 (43,10)	99 (49,50)
Yaş (yıl)	$41,52 \pm 13,95$ (20-78)	$38,62 \pm 14,20$ (20-71)	$40,04 \pm 14,12$ (20-78)
BMI (kg/m²)	$24,82 \pm 4,76$ (17,75-48,07)	$25,20 \pm 4,30$ (16,26-37,78)	$25,01 \pm 4,52$ (16,26-48,06)
Ek Hastalık			
Var	26 (26,50)	8 (7,80)	34 (17,00)
Yok	72 (73,50)	94 (92,20)	166 (83,00)

Ortalama \pm Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

Ülseratif kolit, crohn ve kontrol grupları arasında sosyodemografik özelliklerin dağılımı Tablo 6’da sunuldu. Bu gruplarda cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) dağılımı istatistiki olarak benzer bulundu ($p>0,05$). Bu guruplar arasında ek hastalık varlığında istatistiki fark tespit edildi ($p=0,002$). Kontrol grubunda ek hastalık oranının diğer gruplara kıyasla daha düşük olması farkın nedeni olarak tespit edildi.

Tablo 6: Ülseratif Kolit, Crohn ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı

	Ülseratif Kolit (n=72)	Crohn (n=26)	Kontrol (n=102)	Test Değeri	p
Cinsiyet					
Kadın	33 (45,80)	10 (38,50)	58 (56,90)	3,787	0,151*
Erkek	39 (54,20)	16 (61,50)	44 (43,10)		
Yaş (yıl)	41,60 ± 14,06 (20-78)	41,31 ± 13,93 (21-67)	38,62 ± 14,20 (20-71)	2,542	0,281**
BMI (kg/m²)	25,08 ± 5,29 (17,99-48,06)	24,15 ± 3,05 (17,74-30,11)	25,20 ± 4,30 (16,26-37,78)	1,536	0,464**
Ek					
Hastalık	18 (25,00)	8 (30,80)	8 (7,80)***	12,821	0,002*
Var	54 (75,00)	18 (69,20)	94 (92,20)		
Yok					

Ortalama ± Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Kruskal Wallis Testi

***: Farkın kaynaklandığı grubu belirtmektedir.

Hasta grubunun %76,50’si(n=72) remisyonda, %23,50’si (n=23) atakta olarak tespit edildi. Atak, remisyon ve kontrol grupları arasında sosyodemografik özelliklerin dağılımı Tablo 7’de sunuldu. Bu guruplar arasında ek hastalık varlığında istatistiki fark tespit edildi ($p=0,002$). Kontrol grubunda ek hastalık oranının diğer gruplara kıyasla daha düşük olması farkın nedeni olarak tespit edildi. Cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) dağılımında istatistiki fark bulunmadı ($p>0,005$).

Tablo 7: Atak, Remisyon ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı

	İBH Atak (n=23)	İBH Remisyon (n=75)	Kontrol (n=102)	Test Değeri	p
Cinsiyet					
Kadın	10 (43,50)	33 (44,00)	58 (56,90)	3,373	0,185*
Erkek	13 (56,50)	42 (56,00)	44 (43,10)		
Yaş (yıl)	44,04 ± 17,38 (20-78)	40,75 ± 12,76 (20-72)	38,62 ± 14,20 (20-71)	1,544	0,216**
BMI (kg/m²)	26,06 ± 6,75 (19,03-48,06)	24,44 ± 3,97 (17,74-35,26)	25,20 ± 4,30 (16,26-37,78)	1,523	0,467***
Ek					
Hastalık	5 (21,70)	21 (28,00)	8 (7,80)*****	12,859	0,002*
Var	18 (78,30)	54 (72,00)	94 (92,20)		
Yok					

Ortalama ± Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

*: Pearson Ki-kare Testi

** : One Way ANOVA Testi

***: Kruskal Wallis Testi

****: Farkın kaynaklandığı grubu belirtmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan grupta bu hastalığa ait özelliklerin dağılımı Tablo 8’de listelendi. Hastalık süresi ÜK hastalarında ortalama $6,87 \pm 5,18$ yıl, crohn hastalarında ise $6,30 \pm 3,90$ yıl olarak belirlendi (Şekil 1). Hastaların %29,60’nın (n=29) aktif şikâyeti vardı. ÜK hastalarının %2,80’inde (n=2), crohn hastalarının %30,80’inde (n=8) cerrahi öyküsü vardı (Şekil 2).

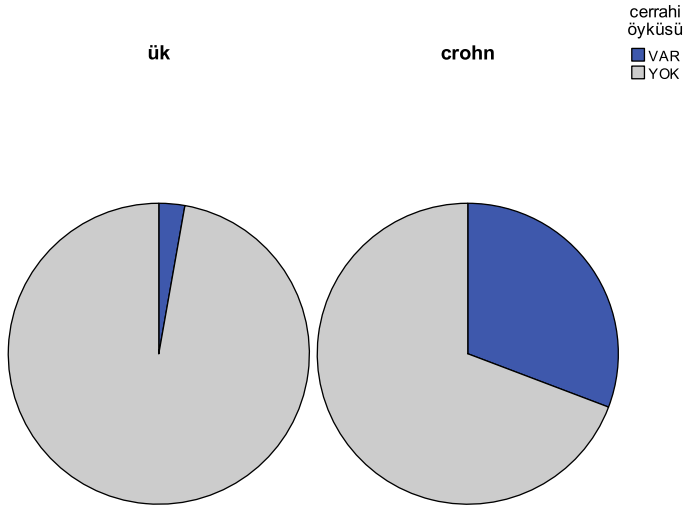
Tablo 8: Hasta Grubunun Hastalık Özelliklerinin Dağılımı

	Ülseratif Kolit (n=72)	Crohn (n=26)	Hasta (n=98)
Hastalık Süresi (yıl)	6,87 ± 5,18 (1,00-26,00)	6,30 ± 3,90 (1,00-14,00)	6,72 ± 4,86 (1,00-26,00)
Hastalık Durumu			
Atak	18 (25,00)	5 (19,20)	23 (23,50)
Remisyon	54 (75,00)	21 (80,80)	75 (76,50)
Aktif Şikâyet			
Var	21 (29,20)	8 (30,80)	29 (29,60)
Yok	51 (70,80)	18 (69,20)	69 (70,40)
TNF Kullanma Öyküsü			
Yok	45 (62,50)	9 (34,60)	54 (55,10)
İnfliksımab	12 (16,70)	6 (23,10)	18 (18,40)
Adalimumab	6 (8,30)	8 (30,80)	14 (14,30)
İnfliksımab+Adalimumab	2 (2,80)	3 (11,50)	5 (5,10)
İnfliksımab+Adalimumab+Vedolizumab	5 (7,00)	-	5 (5,10)
Vedolizumab	1 (1,40)	-	1 (1,00)
Remicade+Vedolizumab	1 (1,40)	-	1 (1,00)
Cerrahi Öyküsü			
Var	2 (2,80)	8 (30,80)	10 (10,20)
Yok	70 (97,20)	18 (69,20)	88 (89,80)
Fistül			
Var	2 (2,80)	4 (15,40)	6 (6,10)
Yok	70 (97,20)	22 (84,60)	92 (93,90)
Steroid Bağımlılığı			
Var	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Yok	72 (100,00)	26(100,00)	98 (100,00)
Ekstraintestinal Bulgu			
Var	1 (1,40)	2 (7,70)	3 (1,50)
Yok	71 (98,60)	24 (92,30)	95 (48,50)

Ortalama ± Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)



Şekil 1: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarında Hastalık Süresinin Dağılımı



Şekil 2: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarında Cerrahi Yapılma Oranlarının Dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 9'da verildi. Lökosit (WBC), nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO), serum immün inflamatuvar indeks (Sİİ), nötrofil, sedimentasyon, C reaktif protein (CRP) düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,004; p<0,001; p=0,031; p=0,001; p=0,005; p=0,002; p=0,002).

Ortalama eritrosit hacmi (MPV), serum albümin ve D vitamini düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,003; p<0,001; p=0,035). HDL/Ürik Asit ve diğer parametreler hasta ve kontrol grupları arasında benzer kaydedildi (p>0,05).

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	HASTA (n=98)	KONTROL (n=102)	Test Değeri	p
WBC (10³/µL)	7,94 ± 2,52	7,06 ± 1,60	2,947	0,004*
Lenfosit (%)	2,17 ± 0,84	2,29 ± 0,54	1,111	0,268*
Monosit (%)	0,54 (0,19-1,50)	0,53 (0,25-1,02)	0,370	0,711**
PLT (10³/µL)	299,76 ± 98,02	289,49 ± 60,88	0,886	0,377*
NLO (%)	2,26 (0,79-14,17)	1,67 (0,64-5,37)	3,856	<0,001**
PLO (%)	140,32 (24,02-696,49)	126,07 (71,87-306,19)	1,571	0,116**
MLO (%)	0,26 (0,11-0,99)	0,23 (0,12-0,57)	2,158	0,031**
Sİİ	606,32 (213,37-6714,18)	464,60 (160,93-1858,60)	3,248	0,001**
Nötrofil (%)	4,52 (2,43-11,30)	3,80 (1,57-8,14)	2,778	0,005**
Hemoglobin (g/dl)	13,50 (8,40-17,30)	13,90 (6,80-18,40)	1,773	0,076**
MPV (ηm³)	9,84 ± 1,10	10,37 ± 1,32	3,030	0,003*
Sedimentasyon (mm/h)	16,00 (2,00-90,00)	10,00 (2,00-97,00)	3,066	0,002**
Ürik Asit (mg/dl)	4,70 (2,10-9,50)	4,50 (2,20-8,10)	0,255	0,798**
HDL (mg/dl)	45,75 (21,20-119,50)	51,65 (25,70-83,10)	1,712	0,087**
HDL/Ürik Asit	9,81 (3,78-30,64)	11,19 (3,84-27,38)	1,163	0,245**
GGT (U/L)	16,50 (5,00-142,00)	15,00 (5,00-91,00)	1,816	0,069**
ALP (U/L)	74,50 (38,00-198,00)	71,50 (33,00-133,00)	1,145	0,252**
Albumin (g/dL)	44,90 (22,40-51,60)	46,70 (38,80-52,50)	3,890	<0,001**

CRP (mg/dl)	2,58 (0,07-75,10)	1,29 (0,17-84,70)	3,106	0,002**
D vitamin (ng/ml)	9,59 (4,75-40,80)	13,70 (2,50-46,70)	2,103	0,035**

Ortalama \pm Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)

WBC: White Blood Cell (Lökosit), **PLT:** Platelet, **NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet Lenfosit Oranı, **MLO:** Monosit Lenfosit Oranı, **Sİİ:** Serum İmmun İnflamatuar İndeks, **MPV:** Mean Platelet Volume, **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **GGT:** Gama Glutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **CRP:** C Reaktif Protein.

*: İndependent Samples T Testi

** : Mann Whitney U Testi

Ülseratif kolit, crohn ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 10'da sunuldu. WBC, NLO, Sİİ, nötrofil, MPV, sedimentasyon, albümin ve CRP düzeylerinin bu tanı grupları arasında dağılımında istatistiki fark bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,007; p=0,001; p=0,004; p=0,008; p<0,001; p=0,005; p<0,001; p=0,008). WBC, Sİİ, nötrofil, sedimentasyon ve CRP düzeylerindeki fark bu parametrelerin ülseratif kolit hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmasıydı. NLO düzeyindeki fark bu parametrenin ülseratif kolit ve crohn hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmasıydı. MPV ve albümin düzeylerindeki fark bu parametrelerin ülseratif kolit ve crohn hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olmasıydı. HDL/Ürik Asit ve diğer parametreler hasta ve kontrol grupları arasında benzer bulundu (p>0,05).

Tablo 10: Ülseratif Kolit, Crohn ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Ülseratif Kolit (n=72)	Crohn (n=26)	Kontrol (n=102)	Test Değeri	p
WBC (10³/µL)	8,81 \pm 2,36 ^a	7,68 \pm 2,52 ^{ab}	7,06 \pm 1,60 ^b	5,308	0,007*
Lenfosit (%)	1,87 \pm 0,62	2,27 \pm 0,88	2,29 \pm 0,54	1,242	0,296*
Monosit (%)	0,69 \pm 0,26	0,54 \pm 0,17	0,55 \pm 0,15	2,994	0,052**
PLT (10³/µL)	348,60 \pm 143,56	284,78 \pm 74,15	289,49 \pm 60,88	0,743	0,480*
NLO (%)	2,98 (1,35- 14,17) ^a	2,09 (0,79- 4,49) ^a	1,67 (0,64- 5,37) ^b	14,905	0,001***

PLO (%)	179,64 (90,94- 696,49)	123,42 (24,02- 318,97)	126,07 (71,87- 306,19)	2,540	0,281***
MLO (%)	0,38 (0,19- 0,99)	0,24 (0,11- 0,55)	0,23 (0,12- 0,57)	4,781	0,092***
Sii	977,19 (322,98- 6714,18) ^a	567,30 (213,37- 635,88) ^{ab}	464,60 (160,93- 1858,60) ^b	11,141	0,004***
Nötrofil (%)	4,76 (2,44- 11,30) ^a	4,05 (2,43- 9,01) ^{ab}	3,80 (1,57- 8,14) ^b	9,774	0,008***
Hemoglobin (g/dl)	13,25 (8,40- 17,30)	14,45 (8,40- 16,70)	13,90 (6,80- 18,40)	5,396	0,067***
MPV (ηm³)	9,80 (7,50- 13,00) ^a	10,05 (7,20- 11,80) ^a	10,50 (0,00- 12,50) ^b	17,116	<0,001***
Sedimentasyon (mm/h)	16,00 (3,00- 66,00) ^a	9,50 (2,00- 90,00) ^{ab}	10,00 (2,00- 97,00) ^b	10,612	0,005***
Ürik Asit (mg/dl)	4,67 ± 1,53	4,73 ± 1,32	4,67 ± 1,25	0,171	0,843**
HDL (mg/dl)	45,80 (21,20- 119,50)	44,70 (27,90- 80,70)	51,65 (25,70- 83,10)	3,318	0,190***
HDL/Ürik Asit	10,27 (3,78- 30,64)	9,68 (5,80- 28,57)	11,19 (3,84- 27,38)	1,623	0,444***
GGT (U/L)	16,00 (5,00- 101,00)	19,00 (9,00- 142,00)	15,00 (5,00- 91,00)	5,445	0,066***
ALP (U/L)	75,00 (38,00- 198,00)	70,50 (44,00- 190,00)	71,50 (33,00- 133,00)	1,737	0,420***
Albumin (g/dL)	45,25 (34,50- 51,60) ^a	43,35 (22,40- 51,40) ^a	46,70 (38,80- 52,50) ^b	16,445	<0,001***
CRP (mg/dl)	2,59 (0,07- 74,00) ^a	2,23 (0,22- 75,10) ^{ab}	1,29 (0,17- 84,70) ^b	9,654	0,008***
D vitamin (ng/ml)	9,40 (4,75- 40,80)	13,90 (6,30- 37,00)	13,70 (2,50- 46,70)	5,606	0,061***

Ortalama ± Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)

WBC: White Blood Cell (Lökosit), **PLT:** Platelet, **NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet Lenfosit Oranı, **MLO:** Monosit Lenfosit Oranı, **Sİİ:** Serum İmmun İnflamatuar İndeks, **MPV:** Mean Platelet Volume, **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **GGT:** Gama Glutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **CRP:** C Reaktif Protein.

*: One Way ANOVA-Welch Testi

**: One Way ANOVA Testi

***: Kruskal Wallis Testi

Aynı satırlarda yer alan farklı harfler gruplar arası istatistiksel farklılığı ifade etmektedir.

Atak, remisyon ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 11'de sunuldu. WBC, lenfosit, monosit, NLO, PLO, MLO, Sİİ, nötrofil, hemoglobin, MPV, sedimentasyon, HDL, albümin ve CRP düzeylerinin bu gruplar arasında dağılımında istatistik olarak anlamlı fark belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,003; p=0,018; p=0,011; p<0,001; p=0,007; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,038; p<0,001; p<0,001; p=0,003; p<0,001; p<0,001). WBC düzeyindeki fark atak grubunda kontrol grubuna göre bu parametrenin daha yüksek olmasından, lenfosit ve hemoglobin düzeyindeki fark atak grubunda kontrol grubuna göre bu parametrelerin daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Monosit, PLO, MLO, Sİİ, nötrofil, sedimentasyon ve CRP düzeylerindeki farkın nedeni bu parametrelerin atak grubunda remisyon ve kontrol gruplarına göre daha yüksek olmasıydı. NLO ve albümin düzeylerindeki fark bu parametrelerin tüm gruplar arasında farklı olmasından kaynaklanmaktaydı. HDL düzeyindeki fark bu parametrenin atak grubunda remisyon ve kontrol gruplarına göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. HDL/Ürik Asit ve diğer parametreler hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 11: Atak, Remisyon ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Atak (n=23)	Remisyon (n=75)	Kontrol (n=98)	Test Değeri	p
WBC (10³/μL)	8,81 ± 2,36 ^a	7,68 ± 2,52 ^{ab}	7,06 ± 1,60 ^b	6,498	0,003*
Lenfosit (%)	1,87 ± 0,62 ^a	2,27 ± 0,88 ^{ab}	2,29 ± 0,54 ^b	4,317	0,018*
Monosit (%)	0,70 (0,28-1,50) a	0,53 (0,19-1,16) b	0,53 (0,25-1,02) b	9,068	0,011**
PLT (10³/μL)	325,00 (138,00- 794,00)	286,00 (117,00- 446,00)	280,00 (187,00- 488,00)	4,293	0,117**
NLO (%)	2,98 (1,35- 14,17) ^a	2,09 (0,79-4,49) b	1,67 (0,64-5,37) c	22,927	<0,001**
PLO (%)	179,64 (90,94- 696,94) ^a	123,42 (24,02- 318,97) ^b	126,07 (71,87- 306,19) ^b	9,960	0,007**
MLO (%)	0,38 (0,19-0,99) a	0,24 (0,11-0,55) b	0,23 (0,12-0,57) b	24,119	<0,001**
Sİİ	977,19 (322,98- 6714,18) ^a	567,30 (213,37- 1592,52) ^b	464,60 (160,93- 1858,60) ^b	21,391	<0,001**
Nötrofil (%)	5,74 (2,53- 11,30) ^a	3,97 (2,43- 10,41) ^b	3,80 (1,57-8,14) b	15,209	<0,001**
Hemoglobin (g/dl)	12,90 (8,40- 15,90) ^a	13,85 (6,80- 18,40) ^{ab}	13,90 (6,80- 18,40) ^b	6,546	0,038**
MPV (ηm³)	9,24 ± 0,99 ^a	10,03 ± 1,07 ^b	10,37 ± 1,32 ^b	8,517	<0,001***
Sedimentasyon (mm/h)	27,00 (3,00- 90,00) ^a	14,00 (2,00- 66,00) ^b	10,00 (2,00- 97,00) ^b	18,932	<0,001**
Ürik Asit (mg/dl)	4,40 (2,90-9,50)	4,80 (2,10-7,30)	4,67 ± 1,25	0,053	0,948***
HDL (mg/dl)	38,20 (27,90- 63,60) ^a	46,60 (21,20- 119,50) ^b	51,65 (25,70- 83,10) ^b	11,374	0,003**
HDL/Ürik Asit	9,79 (3,78- 17,25)	9,83 (4,33- 30,64)	11,19 (3,84- 27,38)	3,153	0,207**

GGT (U/L)	17,00 (10,00- 101,00)	16,00 (5,00- 142,00)	15,00 (5,00- 91,00)	4,262	0,119**
ALP (U/L)	77,00 (49,00- 162,00)	73,00 (38,00- 198,00)	71,50 (33,00- 133,00)	1,420	0,492**
Albumin (g/dL)	42,90 (22,40- 48,40) ^a	45,50 (31,70- 51,60) ^b	46,70 (38,80- 52,50) ^c	21,421	<0,001**
CRP (mg/dl)	23,25 (0,80- 75,10) ^a	1,75 (0,07- 31,60) ^b	1,29 (0,17- 84,70) ^b	29,638	<0,001**
D vitamin (ng/ml)	10,15 (6,52- 31,00)	9,10 (4,75- 40,80)	13,70 (2,50- 46,70)	5,045	0,080**

Ortalama ± Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)

WBC: White Blood Cell (Lökosit), **PLT:** Platelet, **NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet Lenfosit Oranı, **MLO:** Monosit Lenfosit Oranı, **Sİİ:** Serum İmmun İnflamatuar İndeks, **MPV:** Mean Platelet Volume, **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **GGT:** Gama Glutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **CRP:** C Reaktif Protein.

*: One Way ANOVA-Welch Testi

** : Kruskal Wallis Testi

*: One Way ANOVA Testi

Aynı satırlarda yer alan farklı harfler gruplar arası istatistiksel farklılığı ifade etmektedir.

Ülseratif kolit ve crohn tanılarında atak, remisyon durumları ve kontrol grubu arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 12’de gösterildi. WBC, lenfosit, monosit, NLO, PLO, MLO, Sİİ, nötrofil, hemoglobin, MPV, sedimentasyon, HDL, albümin ve CRP düzeylerinin bu gruplar arasında dağılımında istatistiki olarak anlamlı fark belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,022; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,017; p<0,001; p<0,001; p=0,001; p=0,006; p<0,001; p<0,001; p=0,016; p<0,001; p<0,001). ÜK atak grubunda WBC ve nötrofil düzeyi crohn remisyon ve kontrol gruplarına göre istatistiki olarak yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük bulundu. Crohn atak grubunda lenfosit düzeyi ÜK atak, crohn remisyon ve kontrol gruplarına göre istatistiki olarak daha düşük tespit edildi. Monosit ölçümündeki istatistiksel farklılığın nedeni ÜK atak grubunda diğer gruplara göre bu parametrenin daha yüksek olmasıydı. ÜK atak ve crohn atak gruplarında NLO düzeyi crohn remisyon ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Crohn atak grubunda PLO ve hemoglobin düzeyi crohn remisyon ve kontrol gruplarına göre istatistiki olarak daha yüksek tespit edildi. ÜK atak grubunda MLO düzeyi ÜK remisyon, crohn remisyon ve kontrol gruplarına göre istatistiki olarak daha yüksek bulundu. ÜK atak ve crohn atak gruplarında Sİİ

ve CRP düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Crohn atak grubunda MPV düzeyi ÜK remisyon ve kontrol grubuna göre daha düşük, kontrol grubunda ise ÜK remisyon ve crohn atak gruplarına göre daha yüksek, ÜK remisyon grubunda crohn atak grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Sedimentasyon düzeyi ÜK atak grubunda kontrol grubuna göre, crohn atak grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Albümin düzeyi ÜK atak grubunda kontrol grubuna göre, crohn atak grubunda ÜK remisyon ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi. HDL/Ürik Asit ve diğer parametreler hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 12: Ülseratif Kolit ve Crohn Tanılarında Atak, Remisyon Durumlarına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Ülseratif Kolit Atak (n=18)	Ülseratif Kolit Remisyon (n=54)	Crohn Atak (n=5)	Crohn Remisyon (n=21)	Kontrol (n=98)	Test Değeri	p
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9,10 ± 2,42 ^a	7,90 ± 2,62 ^{ab}	7,75 ± 2,02 ^{ab}	7,11 ± 2,22 ^b	7,06 ± 1,60 ^b	3,521	0,022*
Lenfosit (%)	2,07 ±0,53 ^{ab}	2,29 ± 0,92 ^b	1,18 ± 0,40 ^a	2,21 ± 0,81 ^b	2,29 ± 0,54 ^b	8,396	<0,001*
Monosit (%)	0,70 (0,50- 1,50) ^a	0,53 (0,27- 1,10) ^b	0,47 (0,28- 0,49) ^b	0,50 (0,19- 1,16) ^b	0,53 (0,25- 1,02) ^b	25,730	<0,001**
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	359,00 ±144,21	286,87 ± 72,87	311,20 ± 150,77	279,42 ±78,94	289,49 ± 60,88	1,077	0,391*
NLO (%)	2,37 (1,35- 8,46) ^a	2,11 (0,79- 4,49) ^{ab}	4,80 (2,98- 14,17) ^a	1,98 (0,81- 3,95) ^b	1,67 (0,64- 5,37) ^b	26,238	<0,001**
PLO (%)	165,25 (90,94- 696,49) ^{ab}	129,33 (24,02- 318,97) ^{ab}	263,25 (113,48- 391,23) ^a	123,35 (76,13- 224,86) ^b	126,07 (71,87- 306,19) ^b	11,996	0,017**
MLO (%)	0,37 (0,19- 0,99) ^a	0,24 (0,11- 0,55) ^b	0,41 (0,23- 0,48) ^{ab}	0,24 (0,12- 0,43) ^b	0,23 (0,12- 0,57) ^b	24,133	<0,001**

Sii	919,45 (322,98- 6714,18) ^a	622,35 (213,37- 1592,52) ^b	1955,79 (509,50- 2098,13) ^a	501,97 (220,34- 1359,79) ^b	464,60 (160,93- 1858,60) ^b	24,044	<0,001**
Nötrofil (%)	5,59 (2,53- 11,30) ^a	4,35 (2,44- 10,41) ^{ab}	6,11 (3,40- 8,22) ^{ab}	3,44 (2,43- 9,01) ^b	3,80 (1,57- 8,14) ^b	17,652	0,001**
Hemoglobin (g/dl)	13,15 (8,40- 15,90) ^{ab}	13,30 (9,60- 17,30) ^{ab}	11,90 (8,40- 13,50) ^a	14,70 (8,40- 16,70) ^b	13,90 (6,80- 18,40) ^b	14,604	0,006**
MPV (fm³)	9,40 (7,50- 11,10) ^{ab}	10,00 (8,10- 13,00) ^a	8,70 (7,20- 10,00) ^b	10,20 (7,70- 11,80) ^{abc}	10,50 (0,00- 12,50) ^c	26,585	<0,001**
Sedimentasyon (mm/h)	22,50 (3,00- 64,00) ^{ab}	15,50 (3,00- 66,00) ^{bc}	45,00 (21,00- 90,00) ^b	6,00 (2,00- 55,00) ^{abc}	10,00 (2,00- 97,00) ^c	25,144	<0,001**
Ürik Asit (mg/dl)	4,86 ± 1,67	4,72 ± 1,32	4,00 ± 0,49	4,75 ± 1,34	4,67 ± 1,25	0,452	0,771***
HDL (mg/dl)	38,90 (33,00- 63,60) ^a	46,45 (21,20- 119,50) ^{ab}	38,20 (27,90- 55,20) ^{ab}	50,90 (38,20- 80,70) ^b	51,65 (25,70- 83,10) ^b	12,132	0,016**
HDL/Ürik Asit	10,56 (3,78- 14,38)	10,09 (4,33- 30,64)	9,75 (6,80- 17,25)	9,65 (5,80- 28,57)	11,19 (3,84- 27,38)	3,348	0,501**
GGT (U/L)	17,00 (10,00- 101,00)	15,00 (5,00- 101,00)	18,00 (13,00- 37,00)	21,00 (9,00- 142,00)	15,00 (5,00- 91,00)	7,117	0,130**
ALP (U/L)	82,50 (50,00- 162,00)	74,00 (38,00- 198,00)	61,00 (49,00- 77,00)	72,00 (44,00- 190,00)	71,50 (33,00- 133,00)	3,763	0,439**
Albumin (g/dL)	44,15 (34,50- 48,40) ^{ab}	45,60 (36,10- 51,60) ^{bc}	39,40 (22,40- 40,70) ^a	45,50 (31,70- 51,40) ^{bc}	46,70 (38,80- 52,50) ^c	26,045	<0,001**
CRP (mg/dl)	6,89 (0,80- 74,00) ^a	1,82 (0,07- 31,60) ^b	31,00 (23,40- 75,10) ^a	1,71 (0,22- 27,15) ^b	1,29 (0,17- 84,70) ^b	31,561	<0,001**
D vitamin (ng/ml)	10,15 (6,52- 31,00)	8,17 (4,75- 40,80)	-	13,90 (6,30- 37,00)	13,70 (2,50- 46,70)	7,198	0,066**

Ortalama \pm Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)

WBC: White Blood Cell (Lökosit), **PLT:** Platelet, **NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet Lenfosit Oranı, **MLO:** Monosit Lenfosit Oranı, **Sİİ:** Serum İmmun İnflamatuar İndeks, **MPV:** Mean Platelet Volume, **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **GGT:** Gama Glutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **CRP:** C Reaktif Protein.

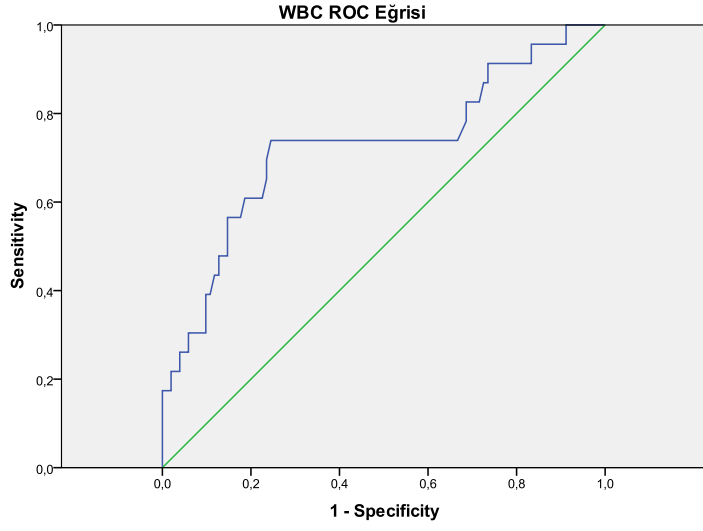
*: One Way ANOVA Welch Testi

**: Kruskal Wallis Testi

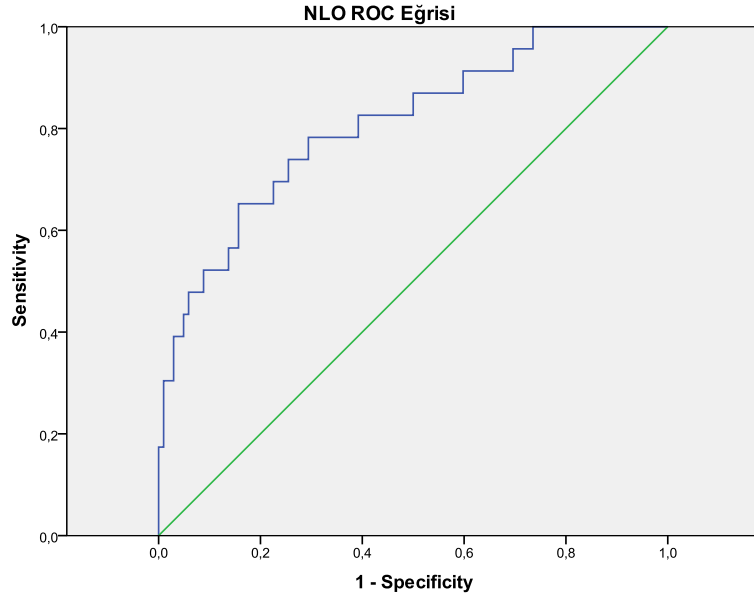
***: One Way ANOVA Testi

Aynı satırlarda yer alan farklı harfler gruplar arası istatistiksel farklılığı ifade etmektedir.

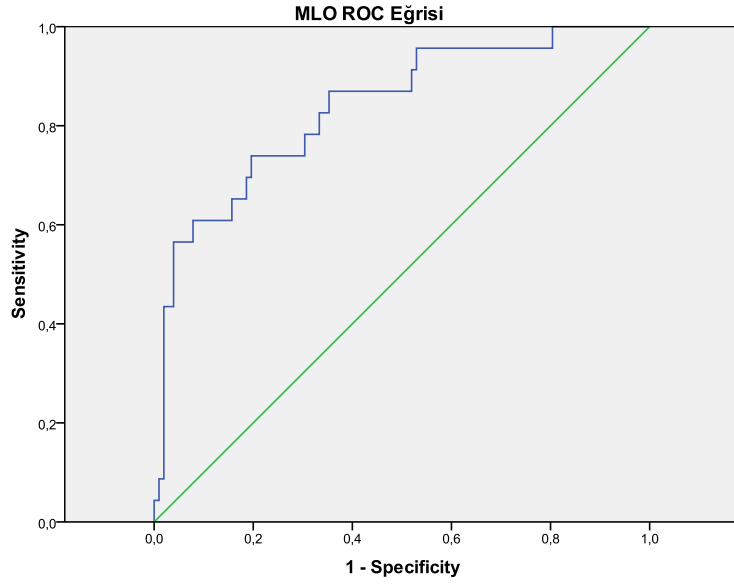
Hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin atak durumunu tahmin etmedeki kesim noktası için ROC analizi yapıldı. WBC için 8,00 ve daha yüksek değerlerin atak durumunu %73,9 sensivite ve %75,5 spesifite ile öngörebileceği tespit edildi. Eğri altında kalan alan 0,726 ($p=0,001$; Güven Aralığı: 0,596-0,856) olarak bulundu (Şekil 3). NLO için 2,21 ve daha yüksek değerlerin atak durumunu %73,9 sensivite ve %74,5 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,807 ($p<0,001$; Güven Aralığı: 0,706-0,909) olarak tespit edildi (Şekil 4). MLO değeri için 0,28 ve daha yüksek değerlerin atak durumunu %78,3 sensivite ve %69,6 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,837 ($p<0,001$; Güven Aralığı: 0,743-0,931) olarak tespit edildi (Şekil 5). Sİİ için 603,74 ve daha yüksek değerlerin atak durumunu %73,9 sensivite ve %69,6 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,798 ($p<0,001$; Güven Aralığı: 0,682-0,915) olarak tespit edildi (Şekil 6). MPV için 8,00 ve daha düşük değerlerin atak durumunu %69,6 sensivite ve %81,4 spesifite ile öngörebileceği tespit edildi. Eğri altında kalan alan 0,818 ($p<0,001$; Güven Aralığı: 0,725-0,911) olarak bulundu (Şekil 7). Sedimentasyon değeri için 17,50 ve daha yüksek değerlerin atak durumunu %69,6 sensivite ve %89,4 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,795 ($p<0,001$; Güven Aralığı: 0,672-0,918) olarak tespit edildi (Şekil 8). CRP değeri için 4,04 ve daha yüksek değerlerin atak durumunu %78,3 sensivite ve %83,3 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,858 ($p<0,001$; Güven Aralığı: 0,776-0,941) olarak tespit edildi (Şekil 9).



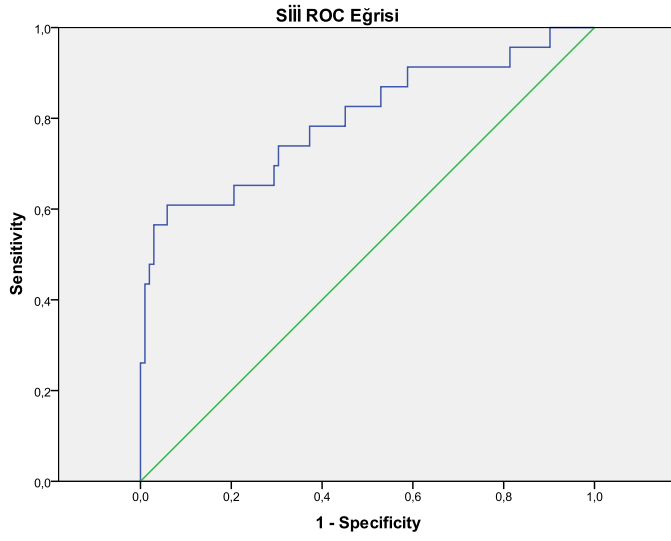
Şekil 3: WBC Parametresinin ROC Analizi



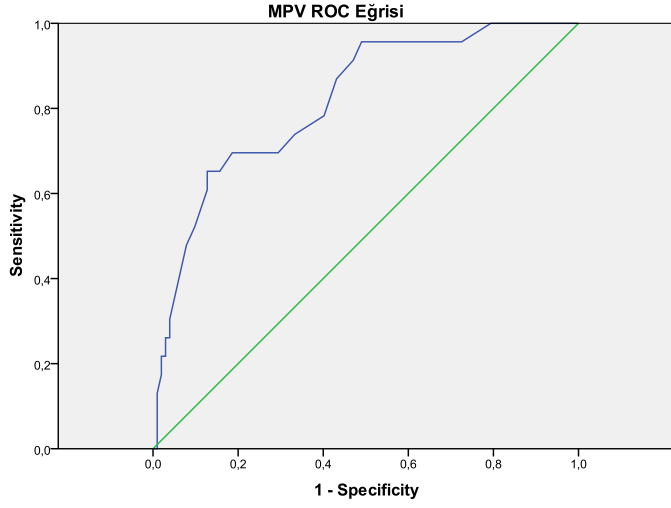
Şekil 4: NLO Parametresinin ROC Analizi



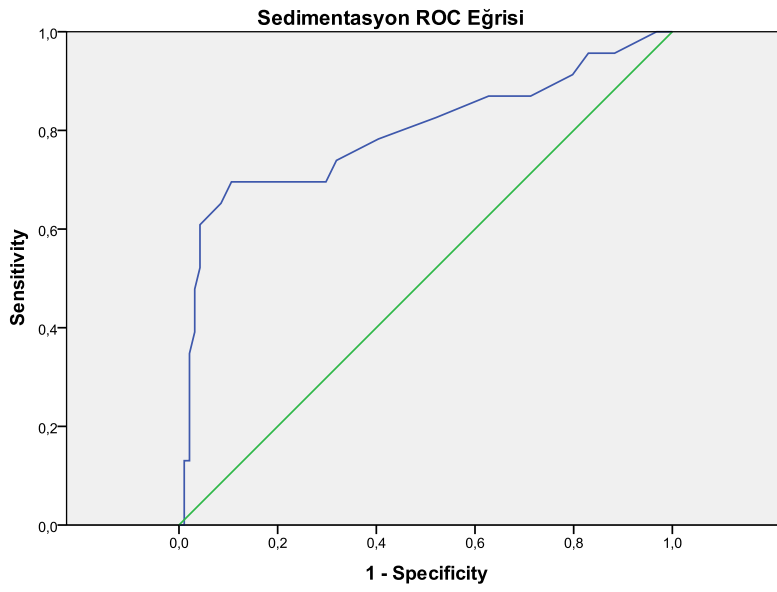
Şekil 5: MLO Parametresinin ROC Analizi



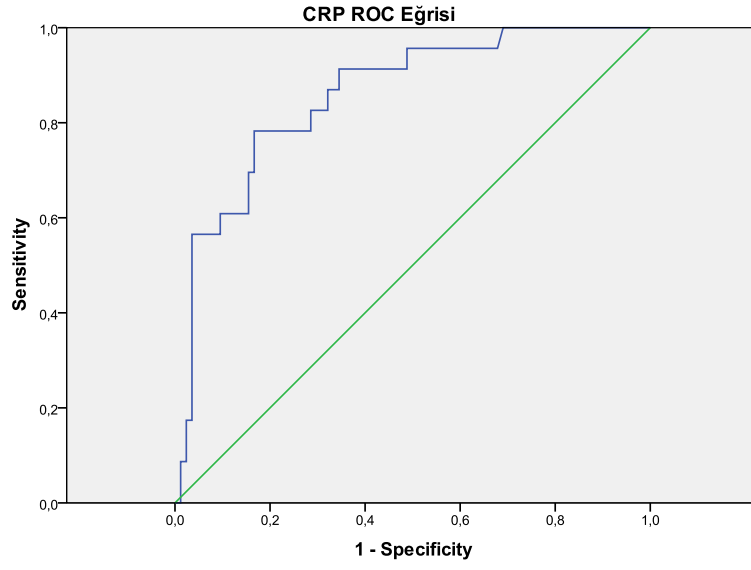
Şekil 6: Sii Parametresinin ROC Analizi



Şekil 7: MPV Parametresinin ROC Analizi



Şekil 8: Sedimentasyon Parametresinin ROC Analizi



Şekil 9: CRP Parametresinin ROC Analizi

4. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları gastroenteroloji polikliniğinde sık takip edilen hastalıklardandır. Son dönemde çalışılan biyokimyasal parametrelere rağmen hala endoskopi tanı ve takipte en önemli yöntemdir. Hastalığın takibinde endoskopi öncesi biyokimyasal parametrelere ihtiyaç artmaktadır ve bu yönde çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada da İBH tanı ve takibinde kolay, ucuz ve pratik bir yöntem elde edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda sosyodemografik olarak yapılan incelemede hastaların yaş, cinsiyet ve VKİ karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ek hastalık oranı da hasta grubunda %26 olarak sonuçlandı. Bu sonuç bölgesel anlamda yapılan daha önceki çalışmalarla uyumlu gözlemlendi [129].

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda 72'si ülseratif kolit (ÜK) , 26'sı crohn tanısı olan ve 102'si inflamatuvar bağırsak hastalığı olmayan toplam 200 katılımcıda HDL/ ürik asit oranı hem hasta kontrol grupları arasında hem ÜK ve crohn hastalarının ayrı ayrı kontrol gruplarıyla karşılaştırmasında hem de atak, remisyon ve kontrol grupları arasında benzer olarak bulundu. Tablo 11'de HDL değerinde atak remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı fark belirlendi (p=0,003). HDL/ürik asit oranında benzerlik görülmesi, bu anlamda daha çok ürik asit değerinin her üç grupta benzer sonuçlanmasından kaynaklandı. Daha önceki çalışmalarda HDL ve ürik asit kombinasyonu metabolik ve inflamatuvar süreçlerin göstergesi olarak belirtilmiştir. Kurtkulağı ve arkadaşlarının haşimoto tiroiditi hastaların yapılan çalışmada Ürik Asit/HDL oranının haşimoto tiroiditini öngörmede ve hastalık takibinde anlamlı bulunmuştur[130] Gülali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda metabolik sendromun önemli bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir [2]. Gülali ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında da HDL ve ürik asit oranının tip 2 diyabet hastalarında diyabetik kontrolün göstergesi olabileceği gösterilmiştir [3] Ayrıca alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir [131]. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla inflamatuvar barsak hastalarında HDL/ürik asit oranı arasındaki ilişkinin çalışıldığı ilk çalışma olup İBH ile HDL/ürik asit oranı arasında anlamlı istatistiksel sonuç görülmemiştir. Önceki çalışmaların daha çok metabolik yolları ilgilendiren hastalıklar üzerinden yapılmasından dolayı inflamatuvar yollar üzerinden aktive olan diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklar için de benzer sonuçların çıkacağı düşünülmüştür.

İnflamatuvar barsak hastalığının gelişim sürecinde genetik, çevresel ve immün sebepler ön planda olsa da trombositlerin de bu sürece katkıda buldukları gösterilmiştir. Kapsoritakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve

aktif dönemde düştüğü görülmüştür [132]. Yine Ö. Basar ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada İBH'da aktif ve remisyon dönemlerinde de MPV düzeylerinde belirgin düşüklük görüldü [133]. Kendi çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak MPV düzeyi her iki hastalıkta incelendiğinde hem hasta kontrol grubunda ($p=0,003$) hem de atak, remisyon ve kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır ($<0,001$).

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ), trombosit lenfosit ve nötrofil sayılarının birlikte hesaplanmasıyla bulunan bir değerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda Sİİ değerinin yüksek hesaplanması malignitelerde hem hastalığın ciddiyetini hem de kötü prognozu göstermesi açısından faydalı bulunmuştur [126]. Ayrıca Adanır ve Akıncıoğlu'nun ülseratif kolit üzerinde yapılan bir diğer çalışmada da bu değer hastalığın aktivasyonunda belirgin yükseldiği ve diğer inflamatuvar belirteçler ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [127]. Yaptığımız çalışmada da Sİİ değerinin ülseratif kolit ve crohn için hasta ve kontrol grubu arasındaki çalışmada da atak remisyon grupları arasındaki çalışmada da belirgin yüksek olduğu hesaplanmış ve önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla $p=0.004$; $p=<0,001$).

Nötrofil-lenfosit oranı(NLO) hemogram kaynaklı hesaplanan önceki çalışmalarda inflamasyonun belirteci olarak düşünülen bir parametredir. Nötrofil inflamasyon durumlarında artmakta, lenfosit ise azaldığında kötü prognozu göstermektedir. Bu iki parametrenin oranı da kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda yol gösterici olmaktadır. Daha önce haşimoto tiroiditi için yapılan bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna oranla belirgin yüksek bulunmuştur [124]. Psoriasis hasta grubunda da yapılan çalışmada hasta grubundaki NLO oranı belirgin yüksek görülmüştür [134]. Romatoid artrit hastaları için yapılan bir diğer çalışmada da NLO oranı hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek görülmüştür. Çalışmamızda da ülseratif kolit ve crohn hastalarında kontrol grubuna göre yüksek görülmüştür ($p=0.01$). Ayrıca atak, remisyon ve kontrol grupları arasında NLO düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark belirlendi ($p<0,001$). Bu sonuçlar kronik inflamatuvar seyirle giden hastalıklarla ilgili daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Platelet-lenfosit oranı (PLO), NLO gibi kronik seyirli sistemik inflamatuvar hastalıkların seyriyle ilişkili olan ulaşımı kolay ve pratik bir yöntemdir. Daha önceki çalışmalarda maligniteler, inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi belirlenmiştir[135-137]. Çerman ve arkadaşlarının psöriazisli hastalarda yaptıkları çalışmada PLO değeri hasta grubunda yüksek görülmüştür [138]. Ülseratif kolit hastalarında da önceki çalışmalarda platelet-lenfosit oranı çalışılmış ve hasta kontrol grupları arasında istatistiki olarak anlamlı

sonuç bulunmuştur [139]. Yaptığımız çalışmada ülseratif kolit ve crohn hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi ancak atak, remisyon ve kontrol grupları arasında yapılan çalışmada PLO değeri atak grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre daha anlamlı olarak daha yüksek hesaplandı ($p=0,007$). Bu sonuçla PLO değerinin inflamatuvar hastalıkların atak döneminde yol gösterici olabileceği düşünüldü.

Monosit-lenfosit oranı (MLO), son zamanlarda erişkin grupta yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak çalışılmıştır. NLO ve PLO gibi çeşitli malignitelerde, kardiyovasküler hastalıklarda ve inflamatuvar hastalıklarda biyobelirteç olarak düşünülmüştür [140-142]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada Kawasaki hastalığında görülen koroner arter tutulumu ile MLO arasında ilişki bulunmuştur[143]. Çalışmamızda ise hastalarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü ($p=0,031$). Atak, remisyon ve kontrol grubuyla yapılan çalışmada ise MLO değeri atak grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak izlendi ($p<0,001$). Ülseratif kolit ve Crohn hastaları ayrı ayrı incelendiğinde de her iki hastalıkta atak grubu remisyon grubuna göre MLO değeri yüksek bulundu ($p<0,001$). Sonuçların önceki çalışmalarda uyumlu bulunması MLO değerinin inflamasyonun bir göstergesi olabileceği yönündeki düşünceleri güçlendirmiştir.

Çalışmamızda yer alan diğer parametrelerden CRP, sedimentasyon, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, albümin atak, remisyon ve kontrol grupları arasındaki dağılımda anlamlı olarak farklı belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,022$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Bu değerler günlük pratikte uygulanan pratikler ile uyumlu görüldü.

5. SONUÇLAR

HDL/Ürik Asit oranı daha önce diyabetik kontrol, metabolik sendrom haşimoto ve kardiyovasküler hastalıklarda çalışılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmişti. Çalışmamızın sonucu olarak HDL/ürük asit oranının inflamatuvar barsak hastalığının tanı ve takibinde iyi bir gösterge olmadığı görülmüştür. HDL/Ürik Asit oranının inflamatuvar süreçlerden daha ziyade metabolik süreçlerin bir göstergesi olabileceği görülmüştür. İnflamatuvar barsak hastalığı gibi benzer yolaklar üzerinden etki eden diğer hastalıklarda da benzer sonuçların olabileceği öngörülmüştür.

Sİİ, NLO ve PLO değerlerinin hastalığın tanısı ve takibinde ve atak durumunu endoskopi öncesi tahmin etmesi açısından faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlamaları şunlardır: retrospektif bir çalışma olduğu için prognostik olarak değerlendirme yapılamadı. Ayrıca nispeten az hasta ile çalışılmış olması ve atak dönemindeki

hastaların azlığı eksiklik olarak görüldü. Ekstraintestinal komplikasyonlar ve organ tutulumu özelinde değerlendirme yapılamamış olması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıydı.

6. KAYNAKÇA

1. Zhang, Y.-Z. and Y.-Y.J.W.j.o.g.W. Li, *Inflammatory bowel disease: pathogenesis*. 2014. **20**(1): p. 91.
2. Kocak, M.Z., et al., *Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus*. 2019. **65**: p. 9-15.
3. Aktas, G., et al., *Uric acid to HDL cholesterol ratio is a strong predictor of diabetic control in men with type 2 diabetes mellitus*. 2020. **23**(5): p. 1098-1102.
4. Zhang, Y.-N., et al., *Association between serum uric acid to hdl-cholesterol ratio and nonalcoholic fatty liver disease in lean chinese adults*. 2020. **2020**.
5. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. 2011. **140**(6): p. 1785-1794. e4.
6. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. 2005. **19**(Suppl A): p. 5A-36A.
7. Vermeire, S., P.J.G. Rutgeerts, and Immunity, *Current status of genetics research in inflammatory bowel disease*. 2005. **6**(8): p. 637-645.
8. Shivashankar, R., et al., *Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010*. 2017. **15**(6): p. 857-863.
9. Torres, J., et al., *Crohn's disease*. 2017. **389**(10080): p. 1741-1755.
10. Loftus, E., et al., *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival*. 2000. **46**(3): p. 336-343.
11. Loftus, E.V., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(6): p. 1504-1517.
12. Vavricka, S.R., et al., *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. 2011. **106**(1): p. 110-119.
13. Tezel, A., et al., *Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey*. 2003. **31**(2): p. 141-148.
14. Tozun, N., et al., *Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey*. 2009. **43**(1): p. 51-57.
15. Souza, H.J.N.R.G.H., de & Fiocchi C. *Immunopathogenesis of IBD: current state of the art*. 2016. **13**: p. 13-27.
16. Ananthakrishnan, A.N., et al., *A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis*. 2013. **145**(5): p. 970-977.
17. Bitton, A., et al., *Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model*. 2008. **57**(10): p. 1386-1392.
18. Birrenbach, T. and U.J.I.b.d. Böcker, *Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications*. 2004. **10**(6): p. 848-859.
19. Garg, M., et al., *vitamin D and inflammatory bowel disease—established concepts and future directions*. 2012. **36**(4): p. 324-344.
20. Leslie, W.D., et al., *Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study*. 2008. **103**(6): p. 1451-1459.

21. Ananthakrishnan, E.J.G. and Hepatology, *risk factors for IBD—nature reviews*. (12): p. 205.
22. Zhang, Y., et al., *Li-YY*. 2014. **20**(1): p. 91-99.
23. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study*. 2012. **156**(5): p. 350-359.
24. Shaw, S.Y., et al., *Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease*. 2010. **105**(12): p. 2687-2692.
25. Virta, L., et al., *Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease—a nationwide, register-based Finnish case-control study*. 2012. **175**(8): p. 775-784.
26. Gevers, D., et al., *The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease*. 2014. **15**(3): p. 382-392.
27. Yang, H., et al., *Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews*. 1993. **34**(4): p. 517-524.
28. Halme, L., et al., *Family and twin studies in inflammatory bowel disease*. 2006. **12**(23): p. 3668.
29. Duerr, R.H.J.G., *Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research*. 2007. **132**(5): p. 2045-2049.
30. Loftus, C.G., et al., *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000*. 2007. **13**(3): p. 254-261.
31. McCarroll, S.A., et al., *Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease*. 2008. **40**(9): p. 1107-1112.
32. Khor, B., A. Gardet, and R.J. Xavier, *Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nature, 2011. **474**(7351): p. 307-317.
33. Castiglione, F., et al., *Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the "hygiene hypothesis": A case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy*. Journal of Crohn's and Colitis, 2012. **6**(3): p. 324-329.
34. Gevers, D., et al., *The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease*. Cell Host & Microbe, 2014. **15**(3): p. 382-392.
35. Kostic, A.D., R.J. Xavier, and D. Gevers, *The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead*. Gastroenterology, 2014. **146**(6): p. 1489-1499.
36. Norman, Jason M., et al., *Disease-Specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease*. Cell, 2015. **160**(3): p. 447-460.
37. Cobrin, G.M. and M.T. Abreu, *Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease*. 2005. **206**(1): p. 277-295.
38. Geremia, A. and D.P. Jewell, *The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease*. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2012. **6**(2): p. 223-237.
39. Medzhitov, R. and C. Janeway, *Innate Immunity*. 2000. **343**(5): p. 338-344.
40. Abreu, M.T., M. Fukata, and M. Arditi, *TLR Signaling in the Gut in Health and Disease*. 2005. **174**(8): p. 4453-4460.
41. Breese, E., et al., *Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa*. Immunology, 1993. **78**(1): p. 127-31.
42. Fuss, I.J., et al., *Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis*. The Journal of Clinical Investigation, 2004. **113**(10): p. 1490-1497.
43. Takatori, H., et al., *Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22*. Journal of Experimental Medicine, 2008. **206**(1): p. 35-41.
44. Podolsky, D.K., *Inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 2002. **347**(6): p. 417-29.

45. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. *Can J Gastroenterol*, 2005. **19 Suppl A**: p. 5a-36a.
46. Travis, S.P., et al., *Predicting outcome in severe ulcerative colitis*. *Gut*, 1996. **38**(6): p. 905-10.
47. Spekhorst, L.M., et al., *Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(41): p. 15374-81.
48. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. *Gut*, 2006. **55**(6): p. 749-53.
49. Langholz, E., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987*. *Scand J Gastroenterol*, 1991. **26**(12): p. 1247-56.
50. Menees, S.B., et al., *A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(3): p. 444-54.
51. Gomollón, F., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management*. *J Crohns Colitis*, 2017. **11**(1): p. 3-25.
52. Gourtsoyiannis, N.C., et al., *Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis*. *Eur Radiol*, 2006. **16**(9): p. 1915-25.
53. Sailer, J., et al., *Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **185**(6): p. 1575-81.
54. Kornbluth, A. and D.B. Sachar, *Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee*. *Am J Gastroenterol*, 2010. **105**(3): p. 501-23; quiz 524.
55. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis*. *J Crohns Colitis*, 2012. **6**(10): p. 965-90.
56. Reese, G.E., et al., *Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(10): p. 2410-22.
57. Sands, B.E., *Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(5): p. 1275-1285.e2.
58. Røseth, A.G., P.N. Schmidt, and M.K. Fagerhol, *Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease*. *Scand J Gastroenterol*, 1999. **34**(1): p. 50-4.
59. Panes, J., et al., *Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines*. *J Crohns Colitis*, 2013. **7**(7): p. 556-85.
60. Hommes, D.W. and S.J. van Deventer, *Endoscopy in inflammatory bowel diseases*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(6): p. 1561-73.
61. Park, S.H., et al., *Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare*. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014. **28**(3): p. 125-30.
62. Lichtenstein, G.R., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults*. *Am J Gastroenterol*, 2018. **113**(4): p. 481-517.
63. Harbord, M., et al., *The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(3): p. 239-54.

64. Charpentier, C., et al., *Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study*. Gut, 2014. **63**(3): p. 423-32.
65. Reinisch, W., A.R. Reinink, and P.D. Higgins, *Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(4): p. 635-42.
66. Jenkins, D., et al., *Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative*. J Clin Pathol, 1997. **50**(2): p. 93-105.
67. Torres, J., et al., *Crohn's disease*. Lancet, 2017. **389**(10080): p. 1741-1755.
68. Farmer, R.G., G. Whelan, and V.W. Fazio, *Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis*. Gastroenterology, 1985. **88**(6): p. 1818-25.
69. Sands, B.E., *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1518-32.
70. Schwartz, D.A., et al., *The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota*. Gastroenterology, 2002. **122**(4): p. 875-80.
71. Qin, G., et al., *Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 4393-4400.
72. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. Gastroenterology, 1976. **70**(3): p. 439-44.
73. Sipponen, T., *Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin*. Dig Dis, 2013. **31**(3-4): p. 336-44.
74. Masselli, G., et al., *Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease*. Eur Radiol, 2008. **18**(3): p. 438-47.
75. Church, P.C., et al., *Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(2): p. 153-66.
76. Vermeire, S., et al., *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families*. Inflamm Bowel Dis, 2001. **7**(1): p. 8-15.
77. Mitsuyama, K., et al., *Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(3): p. 1304-10.
78. Melmed, G.Y., et al., *Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(5): p. 602-8; quiz 525.
79. Gasche, C.J.H.-g., *Complications of inflammatory bowel disease*. 2000. **47**(31): p. 49-56.
80. Cheung, O. and M.D.J.G.C. Regueiro, *Inflammatory bowel disease emergencies*. 2003. **32**(4): p. 1269-1288.
81. Marshak, R.J.G., *Case report: megacolon, a complication of ulcerative colitis*. 1950. **16**: p. 768-772.
82. Autenrieth, D.M. and D.C.J.I.b.d. Baumgart, *Toxic megacolon*. 2012. **18**(3): p. 584-591.
83. De Dombal, F., et al., *Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum*. 1966. **1**(5501): p. 1442.
84. Chang, C.-W., et al., *Intestinal stricture in Crohn's disease*. 2015. **13**(1): p. 19.
85. Present, D.J.A.p. and therapeutics, *the efficacy of infliximab in Crohn's disease— healing of fistulae*. 1999. **13**: p. 23-28.

86. Colombel, J.-F., et al., *Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. 2009. **58**(7): p. 940-948.
87. Regueiro, M. and H.J.I.b.d. Mardini, *Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement*. 2003. **9**(2): p. 98-103.
88. Lutgens, M.W., et al., *Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies*. 2013. **19**(4): p. 789-799.
89. Inoue, N., et al., *Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behçet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial*. 2017. **15**(3): p. 395.
90. Bossa, F., et al., *Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial*. 2007. **102**(3): p. 601-608.
91. Iborra, M., et al., *Long-term safety and efficacy of budesonide in the treatment of ulcerative colitis*. 2014. **7**: p. 39.
92. Abdalla, M.I. and H.J.E.o.o.p. Herfarth, *Budesonide for the treatment of ulcerative colitis*. 2016. **17**(11): p. 1549-1559.
93. Timmer, A., et al., *Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis*. 2016(5).
94. Nielsen, O., et al., *the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine*. 2001. **15**(11): p. 1699-1708.
95. Laharie, D., et al., *Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab*. 2018. **67**(2): p. 237-243.
96. Colombel, J.F., et al., *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial*. 2007. **132**(1): p. 52-65.
97. Truelove, S.C. and L.J. Witts, *Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial*. *Br Med J*, 1955. **2**(4947): p. 1041-8.
98. Bohl, J.L. and K.J.S.C. Sobba, *Indications and options for surgery in ulcerative colitis*. 2015. **95**(6): p. 1211-1232.
99. Singh, S. and G.C. Nguyen, *Management of Crohn's Disease After Surgical Resection*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017. **46**(3): p. 563-575.
100. Price, C.P. and D.R. James, *Analytical reviews in clinical biochemistry: the measurement of urate*. *Ann Clin Biochem*, 1988. **25** (Pt 5): p. 484-98.
101. Maiuolo, J., et al., *Regulation of uric acid metabolism and excretion*. *Int J Cardiol*, 2016. **213**: p. 8-14.
102. Glantzounis, G.K., et al., *Uric acid and oxidative stress*. *Curr Pharm Des*, 2005. **11**(32): p. 4145-51.
103. MG, S.J.J.A.C.S., *Jovanovic SV. Antioxidation mechanisms of uric acid*. 1989. **111**: p. 5778-5782.
104. Abuja, P.M.J.F.l., *Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein*. 1999. **446**(2-3): p. 305-308.
105. Mumford, S.L., et al., *Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study*. 2013. **28**(7): p. 1853-1862.
106. Griebisch, A. and N. Zöllner, *Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man*, in *Purine Metabolism in Man*. 1974, Springer. p. 443-449.
107. Boban, M., et al., *Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease*. 2014. **36**(4): p. 613-618.
108. Huls, M., et al., *The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane*. 2008. **73**(2): p. 220-225.

109. Sorensen, L.B.J.S.J.C. and L. Invest., *THE ELIMINATION OF URIC ACID IN MAN. STUDIED BY MEANS OF C ¹⁴-Labeled URIC ACID*. 1960. **12**.
110. Mandal, A.K. and D.B.J.A.R.P. Mount, *The molecular physiology of uric acid homeostasis*. 2015. **77**(1): p. 323-45.
111. Hediger, M.A., et al., *Molecular physiology of urate transport*. 2005. **20**(2): p. 125-133.
112. Ronsein, G.E. and T.J.C.o.i.l. Vaisar, *Inflammation, remodeling and other factors affecting HDL cholesterol efflux*. 2017. **28**(1): p. 52.
113. Iqbal, F., et al., *Current and future therapies for addressing the effects of inflammation on HDL cholesterol metabolism*. 2017. **174**(22): p. 3986-4006.
114. Murphy, A., et al., *The anti inflammatory effects of high density lipoproteins*. 2009. **16**(6): p. 667-675.
115. Ingelsson, E., et al., *Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women*. 2007. **298**(7): p. 776-785.
116. Kuwabara, M., et al., *Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study*. 2018. **71**(1): p. 78-86.
117. Yu, T.Y., et al., *Serum uric acid: a strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition*. 2016. **65**(4): p. 432-440.
118. Biscaglia, S., et al., *Uric acid and coronary artery disease: an elusive link deserving further attention*. 2016. **213**: p. 28-32.
119. Zhang, X., et al., *Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients*. 2016. **29**(1): p. 10-20.
120. Sezgin, N., et al., *Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon*. 2005. **46**(3): p. 373-382.
121. Ko, J., et al., *Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding*. 2019. **33**(12): p. 13334-13345.
122. Nagao, M., et al., *Cardioprotective effects of high-density lipoprotein beyond its anti-atherogenic action*. 2018: p. RV17025.
123. Aktaş, G., et al., *Irritable bowel syndrome is associated with novel inflammatory markers derived from hemogram parameters*. 2020.
124. Aktas, G., et al., *Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis*. 2017. **63**: p. 1065-1068.
125. Akpınar, M.Y., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis*. 2018. **37**(2): p. 155.
126. Yang, R., et al., *Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis*. 2018. **9**(18): p. 3295.
127. ADANIR, H. and P.J.D.T.D. AKINCIOĞLU, *Sistemik immün-inflamasyon indeksinin ülseratif kolitteki önemi*. **49**(3): p. 521-528.
128. Zhang, M.-H., et al., *Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments*. 2021. **9**(2): p. 334.
129. ÇAKIR, Ö.Ö.J.a.g.d., *Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalıkları tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri*. 2019. **18**(2): p. 49-58.
130. Kurtkulagi, O., et al., *Hashimoto's thyroiditis is associated with elevated serum uric acid to High Density Lipoprotein-Cholesterol ratio*. 2021. **59**(4): p. 403-408.
131. Zhang, Y.-N., et al., *Association between Serum Uric Acid to HDL-Cholesterol Ratio and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Chinese Adults*. International Journal of Endocrinology, 2020. **2020**: p. 5953461.
132. Kapsoritakis, A.N., et al., *Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity*. 2001. **96**(3): p. 776-781.

133. Basar, Ö., et al., *Inflamatuvar Barsak Hastaliklarinda Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalik Aktivitesi ile Iliskisi*. 2000. **2**: p. 46-49.
134. Çerman, A.A., E.A. Karabay, and I.K.J.Ş.E.H.T.B. Altunay, *Psoriazisli Hastalarda Nötrofil Lenfosit Orani ve Ortalama Trombosit Hacminin Degerlendirilmesi/Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with psoriasis*. 2016. **50**(2): p. 137.
135. Pichler, M., et al., *Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients*. 2013. **108**(4): p. 901-907.
136. Tamhane, U.U., et al., *Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(6): p. 653-7.
137. de Jager, C.P., et al., *Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit*. *Crit Care*, 2010. **14**(5): p. R192.
138. Çerman, A.A., E.A. Karabay, and İ.K. Altunay, *Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with psoriasis*. 2016. **50**(2): p. 137-141.
139. YALAKİ, S., et al., *Ülseratif kolit hastalarında nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı, klinik ve endoskopik aktivite indeksleri ile ilişkili mi?* **28**(1): p. 5-11.
140. Cho, H.J., et al., *High neutrophil: lymphocyte ratio is associated with refractory Kawasaki disease*. 2017. **59**(6): p. 669-674.
141. Ji, H., et al., *Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment*. 2017. **17**(1): p. 1-8.
142. Li, S., et al., *The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma*. 2017. **8**(40): p. 68984.
143. Gayretli Aydın, Z.G. and G.J.M.J.o.B. Tanır, *Kawasaki Hastalığında Koroner Arter Tulumunun Belirlenmesinde Lenfosit Monosit Oranının Değeri Kawasaki Hastalığı: Lenfosit Monosit Oranı*. 2019. **15**(2).

