

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet TEZEL

**ÜLSERATİF KOLİT OLGULARINDA
İNFLAMATUVAR AKTİVİTE İLE TROMBİN
OLUŞUM TESTİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Sema HALHALLI

EDİRNE-2012

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, tez yöneticim Prof. Dr. Ahmet TEZEL'e, değerli hocam Prof. Dr. Muzaffer DEMİR'e, bu süre içerisinde tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma ve beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ÜLSERATİF KOLİTİN TANIMI	3
ÜLSERATİF KOLİTİN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
ÜLSERATİF KOLİTİN ETİYOLOJİSİ	4
ÜLSERATİF KOLİTİN PATOGENEZİ	6
ÜLSERATİF KOLİTİN PATOLOJİSİ	9
ÜLSERATİF KOLİTİN KLİNİĞİ	10
KOMPLİKASYONLAR VE EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR	10
İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA TROMBOZA YATKINLIK	11
HEMOSTAZ VE TROMBİN OLUŞUMU	13
ÜLSERATİF KOLİTİN LABORATUVAR BULGULARI	17
ÜLSERATİF KOLİTİN TANISI	19
ÜLSERATİF KOLİTİN TEDAVİSİ	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
BULGULAR	24
TARTIŞMA	45
SONUÇLAR	52
ÖZET	54

SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASH	: Antijen sunan hücre
CH	: Crohn hastalığı
CRP	: C reaktif protein
DF	: Doku faktörü
DH	: Dendritik hücre
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ETP	: Endojen trombin potansiyeli
F1+2	: Protrombin fragmanları
FYÜ	: Fibrin yıkım ürünleri
HLA	: Human lökosit antijen
hs CRP	: “high sensitive C Reactive Protein” (Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein)
IFN	: İnterferon
IL 1ra	: interlökin 1 reseptör antagonisti
IL	: İnterlökin
INR	: “International Normalized Ratio” (Uluslararası normalleştirilmiş oran)
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
LT	: Lökotrien
NFkB	: Nükleer faktör kappa beta
NOD	: “Nükleotid oligoerisation domain”
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

OKS	: Oral kontraseptif ilaç
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PC	: Protein C
PG	: Prostaglandin
PRR	: “Pattern recognition receptors”
PS	: Protein S
PTZ	: Protrombin zamanı
ROC	: “Reciever Operating Characteristic”
TAT	: Trombin antitrombin kompleksi
TCR	: T cell receptor
TFPI	: “Tissue factor pathway inhibitor”
TGF	: “Transforming growth factor”
Th	: T helper
TLR	: “Toll like receptor”
TM	: Trombomodulin
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TOT	: Trombin oluşum testi
Treg	: T regülatör
TxA2	: Tromboksan A2
ÜK	: Ülseratif kolit
vWF	: Von Willebrand faktörü

GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH); etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden gastrointestinal kanalın kronik patolojileridir.

Bu grup içinde yer alan ülseratif kolit (ÜK); gastrointestinal kanalda kolonun mukoza ve submukozası ile sınırlıdır. Her zaman rektumdan başlayarak, kolonun proksimaline doğru yayılım gösterebilir. Başlıca klinik bulgusu kanlı mukuslu dışkılamadır. Ancak hastalık sadece gastrointestinal kanalda sınırlı olmayıp, birçok sistemi ilgilendiren değişik klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Tanı klinik bulgular, endoskopik inceleme, özgün histolojik bulgular ile konulur.

Ülseratif kolit, lokal ve sistemik inflamasyonun yanı sıra trombotik olayların artmış riskiyle karakterizedir. Tromboz hem arterial hem de venöz sistemde görülebilir, genellikle hastalığın aktif döneminde ortaya çıkar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda medikal tedavi alan İBH olgularında tromboz riskinin azalmadığı görülmektedir (1). İBH'ında; trombositlerin (2), prokoagülanların (3) veya fibrinolitik proteinlerin (4) kantitatif ve kalitatif bozuklukları, hiperhomosisteinemi (5) veya doğal antikoagülanların (6) azalması gibi protrombotik değişiklikler gösterilmiştir. Buna rağmen trombotik olayların patolojik mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

İnflamasyon ve koagülasyon arasındaki yakın ilişkinin, İBH, ateroskleroz, romatoid artrit gibi birçok inflamatuvar patolojide hastalığın ilerlemesini ve ciddiyetini etkilediği bilinmektedir (7). Sistemik inflamasyonun potent bir protrombotik uyarı olduğu kabul edilmektedir. İnflamatuvar olaylar prokoagülan faktörleri arttırırken, doğal antikoagülanları ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır (8). İBH'da tromboza eğilimin arttığı kabul edilmektedir. Mikrovasküler mukozal trombozların yanında, arteriel ve daha fazla olarak

venöz sistemde trombozlara rastlanmaktadır. Tromboz derin bacak venlerinde, pulmoner dolaşımında, daha az olarak serebrovasküler sistem, portal ven ve retinal vende gelişmektedir (9,10).

Çalışmamızda, yukarıdaki bilgiler ışığında, ÜK olgularında inflamatuvar aktivite [akut faz reaktanı olan “high sensitive C Reactive Protein” (hs CRP) ve klinik hastalık aktivitesi (Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması)] ile tromboza yatkınlık arasındaki ilişkiyi trombin oluşum testi (TOT) ile göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ÜLSERATİF KOLİTİN TANIMI

Ülseratif kolit, İBH'nin büyük bir kısmını oluşturan kolon ve rektum mukozasının inflamasyon, ülserasyon ve rejenerasyonu ile karakterize, alevlenme ve iyileşme ataklarıyla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar süreç genellikle mukozaya sınırlı iken, bazen submukoza tabakasına ulaşabilir. Makroskopik olarak rektum olguların %95'inde hastadır ve proksimale uzanım gösterir. Makroskopik yayılımına göre distal (sadece rektum ve sigmoid klona sınırlı), sol tip (splenik fleksuraya kadar uzanım gösteren) ve yaygın – pankolit (tüm kolona lokalize) olmak üzere 3 tipe ayrılır.

ÜLSERATİF KOLİTİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Ülseratif kolit, insidans ve prevelansı coğrafi bölgeler, sosyoekonomik gelişmişlik, ırklar ve etnik gruplara göre önemli farklılıklar göstermektedir. Beyaz ırkta, endüstrileşmiş Kuzey Avrupa ülkeleri ve Yahudi ırkında daha sık görülmektedir. Örneğin Kuzey Amerika ve Avrupada İskandinav ülkelerinde ÜK insidansı 100.000'de yaklaşık 20 iken, güney ülkelerinde ise 100.000'de 0.5 ile 4 arasında değişmektedir (11,12). Ülkemizde ÜK insidansı ise 100.000 4.4 olarak saptanmıştır ve yıllar içinde giderek artmaktadır (13). Sosyoekonomik durumu iyi olanlarda, şehirde yaşayanlarda daha sık görülmektedir. Meslek ve eğitim durumu açısından olgular incelendiğinde, hastaların büyük bölümünün beyaz yakalı olarak tanımlanan daha çok büro işi çalışanları olduğu, kapalı ortamlarda çalıştığı saptanmıştır. Olguların eğitim düzeylerinin toplum ortalamasının üzerinde olduğu, daha çok sorumluluk gerektiren iş kollarında çalıştığı bulunmuştur. Ancak şehir yaşamının sağlık sistemine ulaşmakta ve

yararlanmada kırsal bölgelere göre daha avantajlı olduğu, eğitim yükseldikçe hastalık farkındalığının artacağı dikkate alınır, yukarıda sözü edilen grupta fazla saptanmasının nedeni olabilir. ÜK kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmektedir. Hastalığın en sık görüldüğü yaş dönemi 2-3. dekat olup, ikinci pikini 6-7. dekatta yapmaktadır (14). Hastalığın 2.– 3. dekatlardaki yığılımı genetik faktörler, daha ileri yaşlardaki yığılımının çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülebilir (15).

ÜLSERATİF KOLİTİN ETİYOLOJİSİ

Ülseratif kolit yaklaşık 100 yıldır bilinmesine karşın etyoloji ve patogenezinde birçok karanlık nokta barındırmaktadır. ÜK gelişiminde genetik olarak duyarlı bir bireyde; çevresel etkenlerle tetiklenen bir türlü denetlenemeyen, tekrarlayan mukozal immün yanıt önemli rol oynamaktadır. ÜK, bir immün regülasyon bozukluğu olarak da düşünülebilir.

Genetik Faktörler

Olgularda pozitif aile öyküsü uzun yıllardır klinisyenlerin dikkatini çekmiştir. ÜK olgularının birinci derece akrabalarında ÜK olasılığı % 5.7 – 15.5, İBH olasılığı % 6.6 -15.8 olarak belirlenmiştir (16). Akrabalar arasında hastalığın tipi, davranış paterni ve ekstraintestinal semptomlar büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (17). İBH'dan sorumlu genlerin saptanması için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Genetik geçişin basit Mendeliyan karakterde olmayıp karmaşık, birçok geni ilgilendiren biçimde olduğu düşünülmektedir. Kromozom 16,12,6,14,5,19,1 ve 3 ile İBH arasında bağlantılar saptanmış, bunlar IBD 1 – 9 genleri olarak adlandırılmıştır (18). ÜK olguları ile “human lökosit antijen” (HLA) class II ile ilişkisi araştırılmış, HLA DRB1*1502 ve HLA-DRB1*0103 ile bağlantı bulunmuştur. Ancak HLA-DRB1*0103'ün sadece ÜK için değil, kolonun diğer inflamatuvar patolojileri için bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir (19,20).

Çevresel Faktörler

Geniş epidemiyolojik ve genetik çalışmalar İBH olgularının genetik temelinde bazı noktaları açıklasa da örneğin tek yumurta ikizlerde bile tam bir konkordansın görülememesi genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de hastalığın gelişmesinde önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir (19). Çevresel faktörlerden sigara, diyet, ilaçlar (oral kontraseptif, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), coğrafi, sosyal, ekonomik, eğitim ve mesleki konum, stres, mikrobiyal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan gıdaların özellikleri ile İBH arasında bağlantının olup olmadığı birçok çalışmada araştırılmıştır. Aşırı miktarda yağlı, margarin içeren, rafine şekerden zengin beslenmenin İBH gelişiminde sorumlu olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan uzun zincirli yağ asitlerinin kolon mukozası için iritan olduğu ve intestinal inflamasyonu başlatabileceği bildirilmiştir. Kola, kahve, alkol de değişik çalışmalarda suçlanan içecekler olmuştur. Ancak alınan gıdalarla İBH arasında tam bir ilişki gösterilememiştir (21,22).

Bazı mikroorganizmaların oluşturdukları klinik tabloların İBH'a benzer klinik özellikler göstermesi infeksiyon ajanlarının etyopatogeneizde rolü olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir. Bu görüşü destekleyen önemli bir bulgu da "germ free" hayvan modellerinde intestinal inflamasyonun gelişmemesidir (23). İnsan organizması sağlıklı şartlarda bile proksimal ince barsaklardan kolona doğru artacak şekilde büyük oranda bakteri barındırmaktadır. İBH'nın patogeneğinde mukozal düzeyde flora bakterileri ve bunlara yönelik immun yanıt arasında dinamik dengenin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (24).

Hastalığın klinik gidişindeki değişiklikler ile sigara arasındaki ilişki hastalar tarafından hemen fark edilip, hekime bildirilmektedir. Sigara içen ÜK olgularında kliniğin daha hafif seyrederek ve sigarayı bırakma alevlenmeyi tetikleyebilir. ÜK olgularında sigaranın olumlu etkisi; kolon mukus üretiminde artış, kolon epitel hücre apoptozisinin engellenmesine, dolayısıyla intestinal bariyer fonksiyonunda düzelme, interlökin 8 (IL8) düzeyinde azalma ve IL10 düzeyinde artma ile ilişkilendirilmiştir (25). Sigaranın bu etkisi eskiden beri sigara içenlerde belirgin olup, yeni sigara içimi beklenen olumlu etkiyi sağlamamaktadır.

Değişik ilaç kullanımının İBH ortaya çıkışı ile ilgili olduğu gözlenmiştir. Oral kontraseptifler kullanımının İBH gelişiminde risk oluşturabileceği düşünülmüş, Crohn hastalığı'nda (CH) ÜK'e göre biraz daha etkili olduğu bulunmuştur. Ancak gerek CH, gerekse ÜK olgularında oral kontraseptif kullanımı ile güçlü bir bağlantı saptanamamıştır (26). Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve antibiyotik kullanımı ile ÜK olgularında alevlenmeler görülmektedir. NSAİİ'ler intestinal permeabilityyi artırarak, mukus yapısını değiştirerek ve araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz yolunu inhibe edip, bu metabolizmayı lipooksijenaz ve dolayısıyla lökotrien B4 (LTB4) yolağına çevirdikleri, bu şekilde inflamasyonu arttırdıkları düşünülmektedir (26).

Epidemiyolojik çalışmalar apendektominin ÜK olgularında koruyucu rolü olduğunu göstermiştir. Appendix gastrointestinal lenfoid dokudan zengin bir bölgedir. Burada B lenfosit priming ve gelişimi olmaktadır. ÜK olgularında *lamina propriada*ki B lenfositlerin tropomiyosine yönelik antikolar oluşturduğu bilinmektedir (26). Apendektominin koruyucu

etkisi gerçek appendisit endikasyonu ile yapılan operasyonlardan sonra belirgin olmaktadır. Eğer operasyonda appendiks normal olarak saptanır ise bu olumlu etki görülmemektedir (27).

ÜLSERATİF KOLİTİN PATOGENEZİ

Sağlıklı bireylerde gastrointestinal kanal gerek besinlerle, gerekse bakteriyel kaynaklı büyük miktarda antijenle karşılaşmasına rağmen immun yanıt oluşturmamakta ya da kontrollü bir yanıt oluşturmaktadır. Bu tolerans durumunu ve immun dengenin nasıl sürdürüldüğü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. ÜK olgularında mikrobiyal floraya tolerans azalması veya çapraz reaksiyonlar verilmesi doğal ve edinsel immun yanıtta bastırılmayan artışlara sebep olur.

Epitelyal Bariyerdeki Değişiklikler

Mukozal immun sistemin ilk defans basamağını epitelyal bariyer oluşturmaktadır. Epitelyal örtü lümenindeki immunojenik maddelerin gastrointestinal kanalın immün olarak aktif bölgesine erişimine engel olur. Epitel hücrelerinden sekrete edilen mukus, immun hücrelerden sekrete edilen salgısal IgA, trefoil peptidler, glikoproteinler, fosfolipidler, glikokaliks epitelyum üzerinde bir örtü oluşturur, mikroorganizmaların hücre membranlarına bağlanmasını engeller, diğer taraftan mukozayı kimyasal hasara karşı da korur (28,29). İnce barsaklar özelleşmiş epitelyal hücrelere sahiptir. Bunlar Paneth hücresi olarak adlandırılır. Bu hücreler alfa ve beta-defansin adında defansin grubundan antimikrobiyal proteinler sentez ederler. Bu proteinler bakterilerin membranlarının lizisine sebep olur (30). Normal intestinal permeabilite epitel bütünlüğünün devamı, mukus üretimi, peristaltizma ve yukarıda sözü edilen koruyucu faktörlerin salınımına bağlıdır. ÜK'da inflame mukoza yanında, noninflame kolon mukozasında da geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir. Bu geçirgenlik sadece hastalarda değil onların sağlıklı birinci derecede akrabalarında ve klinik bulgular çıkmadan önce de saptanabilir (30).

Doğal İmmun Yanıt

Başlangıçta edinsel immun yanıtın ÜK patogenezinde tek ve en önemli belirleyici olduğu düşünülse de günümüzde doğal immun yanıtın ÜK patogenezinin ayrılmaz bir parçası olduğu kabul edilmektedir (11). Lümendeki antijenlerin tanınması epitelyal düzeyde başlar. ÜK olgularında normal floraya karşı mukozal toleransın kırılması söz konusudur (31). Dendritik hücreler (DH) ve makrofajlar antijen sunan hücreler (ASH) olarak doğal immun

yanıtı başlatırlar. Doğal immun yanıt hazırda olan bir yanıttır, hemen başlar, sadece kendinden olamayanlara yöneliktir, makrofaj, natural killer (NK) hücreler, epitel hücreleri, fibroblastlar efektör hücre elemanlarıdır, bu hücrelerin reseptör çeşitliliği sınırlı olup genetik olarak kodlanır (28).

Evrım sürecinde intestinal epitel hücreleri bir takım yapısal reseptörler kazanmışlardır. Bu reseptörlere “pattern recognition receptors” (PRR) adı verilir (30). PRR’ler lipopolisakkaridler, peptidoglikan gibi birçok bakteriyel yapıyı tanıyabilir. PRR grubunun içinde “Toll like receptor” (TLR) önemli bir aileyi oluşturur. TLR, tüm gastrointestinal mukoza epitelinde, dentritik hücrelerde, myofibroblastlarda ve lamina propriadaki immun hücrelerde eksprese olurlar (32). Bu gün bilinen 11 TLR vardır. Bunların bazıları (TLR 1,2,4,5,9) hücre membranında, bazıları (TLR 3,7,8) ise intrasellüler organellerde bulunmaktadır (33). TLR ilişkili immun yanıtın ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir. TLR uyarılması doğal ve edinsel immun yanıtı uyarır, bu hücre içi sinyal yolları ile sağlanır. TLR uyarılması ile nükleer faktör kappa B (NFkB) aktivasyonu olur ve inflamatuvar sitokin kaskadı başlar (30,34). ÜK olgularında CH’den farklı olarak intestinal epitel hücrelerinde TLR4 ekspresyonu artmış olarak bulunur (35). İBH olgularında intestinal epitel hücrelerinde artmış TLR 9 ekspresyonu da saptanmış olup bu reseptör direkt olarak bakteri DNA’sı ile uyarılır ve IL8 sekresyonu artışına neden olur. IL8 bilindiği gibi nötrofiller için kemotraktan olarak kabul edilir (30).

“Pattern recognition receptors” grubunda ikinci reseptör ailesi “Nucleotide-Binding Oligomerization Domain” (NOD) ailesidir. Bu proteinler bakteriyel komponentlerin hücre içi sensör olarak görev yaparlar. NOD1 ve NOD2 olmak üzere iki tanedir. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin muramil dipeptid yapısına duyarlıdır. Bu proteinler CARD15 geni mutasyonu sonu fonksiyonları kaybetmeleri ile NFkB’e bağlı aşırı bir IL12 sentezine ve inflamasyonun Th1 yönüne gitmesine neden olurlar (34,36). NOD proteinlerine bağlı immun yanıt daha çok CH patogenezinde rol oynamaktadır.

Nükleer faktör kappa beta’nın aktivasyonu ile İBH patogenezinde rol oynayan bir dizi sitokin (IL1b, TNF, IL6, IL8), adhezyon molekülleri, CD40, CD80 gibi moleküller sentezlenir. Bu moleküller bir taraftan nötrofilleri ortama davet ederken, diğer taraftan adaptif immun oluşumuna yardım ederler. *Lamina propriadaki* aktive olmuş inflamatuvar hücreler ortama serbest oksijen radikalleri çıkarırlar ve bunlar antioksidan defans sistemini aşarsa İBH’daki doku hasarına katkıda bulunur (30,31,34).

Edinsel İmmün Yanıt

Doğal immun yanıt edinsel immun yanıtın aktivasyonu için bir ön şart olmasına karşın, edinsel immun yanıt İBH'da daha belirgin doku hasarına yol açar (24). Edinsel immun yanıt doğal immun yanıtın aksine daha geç olarak ortaya çıkar, antijen spektrumu daha genişir ve rastgeledir, efektör hücreleri lenfositler olup reseptörleri çok çeşitlidir, bu reseptörler somatik olarak belirlenir (28).

İnflamatuvar barsak hastalığı'nda immunolojik olarak aktif alan *lamina propria*dir. İBH'da epitel bariyerini kolaylıkla aşan antijenler ki bunlar luminal flora veya diyetetik antijenler olabilir, *lamina propria*'ya ulaştığında bir immunolojik reaksiyon başlatır. Antijen sunan hücrelerce (ASH) alınan bu antijenler T lenfositlere sunulur. T lenfositler edinsel immun yanıtta anahtar rolü oynamaktadır. ASH ile T lenfositleri arasındaki etkileşim T cell reseptörleri (TCR) MCH ve CD40, CD40 ligandı olan CD40L, CD154 gibi yardımcı uyarıcı moleküllerle sağlanır (37). Naiv T hücreleri (CD4,CD8) IL2 etkisi ile CD4+'e (Th0) dönüşür. Sitokinler aktive immün hücreler ile epitel hücreleri, mezenkimal hücreler gibi nonimmün hücreler arasındaki esas mediyatörlerdir. Th0 hücreler değişik biçimde farklılaşarak inflamatuvar sürecin gideceği yönü belirler veya inflamasyonun ilerlemesini engellerler. Bu farklılaşmada belirleyici olan sitokinlerdir (38). IL12, interferon gama (IFN γ) üreten Th1 hücrelerinin, IL23, IL17 üreten Th17 hücrelerinin, IL4 ise IL5, IL13 salgılayan Th2 hücrelerinin oluşumunu uyarır (34). Basit olarak ÜK Th2 tip sitokin profiline sahip iken, CH Th1 sitokin profiline sahiptir. Son yıllarda yeni bir Th hücre grubu daha saptanmıştır. Bu hücreler Th17 olarak adlandırılır, IL23 etkisiyle Th0 hücrelerden farklılaşırlar (24,34,38). Th17 hücreleri fibroblastları, endotel hücrelerini, makrofajları, epitel hücrelerini etkileyerek IL1, IL6, TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin, metalloproteinazların, kemokinlerin salınımına neden olur, bu yol ile intestinal inflamasyonda önemli rol oynarlar. Th1, Th2 ve Th17 hücrelerinin aktivitelerini kontrol eden, immün yanıtı süprese eden Th hücre grubu mevcuttur. Bu hücrelere Th3 ya da T regülatör (Treg) hücreler adı verilir. Bu hücreler IL10, TGF β 1 aracılığı ile inflamasyonu kontrol ederler (24,34,38). İBH'da bir dizi T hücre defekti de saptanmıştır. Örneğin T hücre apoptozuna karşı bir direnç mevcuttur ve CH'da daha belirgindir. T hücre siklusunun ÜK olgularında normale göre daha yavaşladığı saptanmıştır (39).

İnflamatuvar barsak hastalığı'nda T lenfositlerden daha az olarak B lenfosit aktivitesinde de artma vardır. Birçok antikolon antikoru hastalarda saptanır. Bu antikolar ÜK olgularında CH göre daha fazla olarak bulunur. Örneğin 40-kD'luk, kolon ve biliyer epitelde

eksprese olan bir antijen ekstraintestinal manifestasyonlu ÜK olgularında saptanmıştır (39-40). Bunun dışında p-ANCA, ASCA, antiOMPC, anti-12, anti-flagellin CBir1 gibi bir dizi antikör İBH'da saptanmaktadır (40).

İnflamatuvar süreçte makrofaj, lenfosit ve kolon epitel hücrelerinin aktivasyonu ile bir dizi sitokin ve mediyatör ortama salınarak doku hasarına katkıda bulunur. Bu araçlar immun yanıtın şiddetini arttırmanın yanı sıra epitel permeabilitesinde artışa neden olur. Artmış epitel permeabilitesi lokal iskemiye arttırır. Sitokin aracılığı ile endotelde artmış adhezyon molekülleri inflamasyon alanına granüositlerin ve monositlerin toplanmasına neden olur. Bu hücrelerden salgılanan LT'ler, TX, platelet aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen metabolitleri doku hasarını ve epitel permeabilitesini daha da arttırır (41,42). TNF α gibi artmış sitokinler fibroblastlardan matriks metalloproteinazlarının salınımını arttırarak, matriksin yapısını bozarak hasarı şiddetlendirir (43).

Sonuç olarak ÜK genetik, enfeksiyöz ve immunolojik faktörlerin tetiklediği kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

ÜLSERATİF KOLİTİN PATOLOJİSİ

Ülseratif kolit olgularında gastrointestinal kanaldaki hedef doku organ sadece kolon olup, inflamasyon makroskopik olarak rektumdan başlayarak, proksimale doğru yayılır, sonra tutulan ve tutulmayan mukoza arasında neredeyse keskin bir sınırla ile aniden sonlanır. CH'dan farklı olarak atlama alanları yoktur; tutulum devamlı ve simetriktir (44). Makroskopik lokalizasyon olarak ÜK olguları sadece rektumu tutan (proktit), splenik fleksuraya kadar kolon bölgesini tutan (sol tip) ve splenik fleksurayı aşan (yaygın – pankolit) olarak 3 tipe ayrılır. En sık görülen tipi distal tiptir. Pankolit olgularında inflamasyon bazen ileumun son birkaç cm'lik bölümüne yayılır. Buna taşma tipi ileitis adı verilir (Backwash ileitis) (45). Makroskopik bulgular; aktif dönemde mukozada ödem, granülerite, mukoza üzerine mukus sıvanması, ülserler, submukozal damar ağında kaybolma, dokunma veya spontan olarak kanama olarak özetlenebilir. Remisyon döneminde mukoza tamamen düzelebilir, atrofik olarak izlenebilir, eğer iyileşme abartılı olarak gelişmiş ise hiperplastik polipler gelişebilir.

Histolojik açıdan bakıldığında; ÜK olgularında inflamasyonun mukoza ve bazen submukozada sınırlı olduğu görülür. Ancak fulminan kolit olgularında inflamasyon *muskularis propriaya* ulaşabilir. Histolojik değişiklikler, epitel hücrelerinde anormallikler, kript yapısındaki değişiklikler ve inflamatuvar değişiklikler olarak üç grupta toplanabilir.

Epitel hücre değişiklikleri; Paneth hücre metaplazisi, müsin deplesyonu, kript yapısındaki değişiklikler; kriptlerde dallanma, distorsiyon, atrofi, yüzey irregülaritesi, inflamatuvar değişiklikler ise; bazal plazmasitozis, *lamina propriada* hücre artışı, bazal lenfoid agregatlar, kript absesi olarak özetlenebilir. Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler gelişebilir; kolon kanseri açısından dikkatli olmak gerekebilir (46).

ÜLSERATİF KOLİTİN KLİNİĞİ

Ülseratif kolit alevlenmeler ve remisyonlarla giden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik bulguları inflamasyonun anatomik yaygınlığı ve şiddeti belirler. Hastalık rektum ve sigmoid kolonda sınırlı ise başlıca semptomlar; kanlı mukuslu dışkılama, tenezm, gaz hissi, defekasyon ile tam olmasa da rahatlamadır. Ağır aktiviteli proktitte sfinkter inkontinansına bağlı olarak dışkı ve gaz tutamama gözlenebilir. Daha yaygın hastalıkta yakınmalara diyare eklenir. Eğer aktivite şiddetlenirse bu kez ateş, taşikardi, anemi, tüm karına yayılan ağrı, hatta peritoneal irritasyon bulguları saptanabilir. Hastalık genellikle tekrarlayıcı özellik gösterir. Başlangıçtaki ilk iki yıl atakların en yoğun olduğu dönemdir. Daha sonra ataklar seyrekleşir ve yaş ile azalır. Tek bir ataktan sonra hiç tekrarlamayan olgular da bildirilmiştir. Alevlenmeler ilaca uyumsuzluk, mevsimsel döngüler, herhangi bir infeksiyon, NSAİİ veya antibiyotik kullanımı, menstrüel periyotlar, stres ve sigara bırakılması ile tetiklenebilir (47). Alevlenmeyi belirleyen en önemli etken bir önceki yıldaki aktivite durumudur. Hasta eğer bir yıl remisyonunda geçirir ise, gelecek yıl remisyonunda geçirme olasılığı %80'dir. Bu nedenle hastanın ilaç uyumu ve tedaviye devamı büyük önem taşır (48).

KOMPLİKASYONLAR VE EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

Ülseratif kolit doğal gidişi esnasında komplikasyonlarla seyredebilecek klinik bir tablodur. Genellikle başlangıç dönemlerinde ilk ataklarda fulminan kolit ve toksik megakolon gelişebilir. Bu olgularda kolonun tüm katları inflamatuvar süreçten etkilenmiş, kolon duvarı incelmış ve perforasyona eğilimli hale gelmiştir. Eğer zamanında enerjik bir tedavi yapılamaz ise mortal olabilir. Akut dönemde ayrıca durdurulamayan kanamalar gelişebilir. Eğer ÜK çocuk veya adolosan döneminde başlamış ise gelişme geriliği ve malnütrisyon oluşabilir. Uzun dönemde gelişebilecek en önemli komplikasyon kolorektal displazi ve kanserdir (49).

Ülseratif kolit sadece kolona sınırlı bir hastalık olmayıp, diğer organ ve sistemleri etkileyen sistemik bir hastalık olarak kabul edilmelidir. Genel olarak İBH olgularında %20 - 40 gibi yüksek oranlara varan ekstraintestinal bulgular saptanabilir (50). Ekstraintestinal

belirtiler kendileri kolondan bağımsız olarak önemli morbiditelere ve yaşam kalitesinde bozulmalara neden olabilir. Örneğin üveit olgularında görme kayıpları, ankilozan spondilit olgularında lokomotor sistemde kısıtlanmaları, primer sklerozan kolanjitte biliyer sistem ve kolorektal kanserlere eğilimin artması gibi. Ekstraintestinal bulgular kolondaki inflamatuvar aktivite ile bağlantılı olabildiği gibi (örneğin, periferik artropati, eritema nodozum vb), aktiviteden tamamen bağımsız da olabilir (örneğin, primer sklerozan kolanjit, sakroileit vb). Aktivite ile paralellik gösterenler kolonik hastalığın tedavisi ile kaybolurken, diğerleri kendi özelliklerine göre tedavi edilmelidirler. Aktiviteden bağımsız klinik gidiş gösteren grup ise kolonik hastalıktan önce ortaya çıkabildiği gibi, medikal ve cerrahi tedaviden etkilenmezler (51). ÜK olgularında izlenen ekstraintestinal bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ülseratif kolit olgularında gelişebilecek ekstraintestinal bulgular

-
- Hepatobiliyer
 - Yağlı karaciğer, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, perikolanjit
 - Lokomotor
 - Sakroileitis, periferik artropatiler
 - Oküler
 - Üveit, episklerit, konjunktivit
 - Dermatolojik
 - Pyoderma gangrenozum, eritema nodozum, Sweet sendromu
 - Genitoüriner
 - Vasküler ve hematolojik
 - Kardiyak
 - Pulmoner
 - Endokrin ve metabolik
-

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI’NDA TROMBOZA YATKINLIK

İnflamasyon ve hemostaz arasındaki güçlü ilişki İBH gibi birçok inflamatuvar patolojide hastalığın ciddiyeti ve progresyonunu etkiler.

İnflamatuvar barsak hastalığı’nda tromboza yatkınlık 1936’dan beri bilinmektedir. Bargen ve Barker, ÜK vakalarında hayatı tehdit edici tromboembolik olay gelişebileceğini bildirmişlerdir (40). Tromboza yatkınlık trombosit disfonksiyonu veya artmış tromboplastin sentezi ile ilişkili olabilir. İBH’da mikrovasküler mukozal trombozların yanında arteriel ve

daha sıklıkla venöz sistemde trombozlarla karşılaşmaktadır. Derin baldır venleri, pulmoner sistem, daha az sıklıkla serebrovasküler sistemde, portal ven ve retinal vende tromboz görülmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalığı'nda tromboemboli sıklığı % 1-7 bulunmuş olup, otopsi serilerinde % 39'a varmıştır. Bernstein ve ark. (41) yaptığı çalışmada derin ven trombozu ve pulmoner emboli normal popülasyona göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Libman ve ark. (42) yaptığı retrospektif çalışmada trombotik ve nontrombotik İBH karşılaştırıldığında trombozu olan hastalarda % 36 Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu bulunmuştur. Aynı çalışmada sağlıklı vakalarla karşılaştırıldığında İBH ve FVL mutasyonu birlikteliği 23 kat daha fazla aynı zamanda, nontrombotik İBH olgularına göre venöz tromboz gelişme riski 5 kat daha fazla saptanmıştır (42).

İnflamasyon ve İnflamatuvar Aktivite

Kronik intestinal inflamasyon, luminal antijenler ve İBH'da kanıtlanmış çevresel faktörler tarafından tetiklenebilir. Anaerobik ve gram negatif bakteri duvar yapıları, bakteriyel ürünler ve diyetel antijenler luminal antijenler olarak kabul edilir. İntestinal hasarlı doku ve yeniden yapılanma sırasında ortaya çıkan bazı çözünebilir mediyatörler tarafından immun, mezenkimal ve epitelyal hücreler aktive edilir. Bu mediyatörler sitokinler, arasıdonik asit metabolitleri ve Growth faktördür (GF). İntestinal inflamasyon sağlıklı kişilerde kontrol altına alınabilirken İBH'da mümkün olmamaktadır. Antijenik sitümülyasyon devam ettiği sürece inflamatuvar yanıt giderek artmaktadır. Bu durum İBH'da kronikleşme ve hastalığın aktivitesinden sorumludur. İBH'ın patogenezinde rol oynayan bazı önemli mediyatörler arasıdonik asit metabolitleri (Prostaglandin E2, TxA2, LTB4), PAF, sitokinler (IL1, IL2 ve TNF α , IL8, IFN α) ve intrasellüler adezyon molekülleridir (ICAM 1). İnflamasyonun stabilizasyonunda; IL4, IL10, IL13, doku yenilenmesinde; TGF β rol oynar. İnflamasyon sırasında epitelyal hücreler, vasküler endotelyal hücreler, mast hücreleri, bazofil, nötrofil, monositler tarafından PAF sentezlenir ve salınır. PAF, trombositlerin sitümülyasyonu, nötrofil agregasyonu, kemotaksis, eikozonaidlerin sitümülyasyonu, IL8 sentezi, düz kas hücre kontraksiyonu ve mukozadan klor sekresyonuna neden olur. Aktif İBH'da ileal ve kolonik mukoza biyopsilerinde artmış PAF bulunmuştur (43).

Sistemik inflamasyon güçlü protrombotik sitümülyasyon olarak kabul edilmiştir. İnflamatuvar olaylar sırasında artan prokoagülan faktörler, doğal antikoagülanları ve fibrinolitik aktiviteyi azaltır. Koagülyasyon ve fibrinolitik sistemin değişik basamakları İBH'ın

remisyon ve aktivasyon dönemlerinde analiz edilmiş, yapılan çalışmalarda koagülasyon faktörlerinin ölçülmesi yeterince sağlıklı bulunmamıştır, çünkü IL6 ve TNF α ve bu proteinlerin hepatik sentezi akut faz reaktanı olarak artış göstermektedir (4,46). Koagülasyon aktivasyonunun belirteci olarak protrombin fragmanları 1+2 (F1+2), fibrinolitik sistemin belirteci olarak fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) daha iyi sonuç vermiştir. F1+2 ve FYÜ düzeyleri İBH'da inflamatuvar aktiviteden bağımsız olarak fibrinolitik sistem ve koagülasyon aktivasyonunda yüksek bulunmuştur (4,46,52).

İnflamatuvar barsak hastalığı'nda koagülasyon aktivasyonunun bir diğer belirteci trombin artışıdır. Hastalığın protrombotik durumu endojen trombin potansiyeli ile kanıtlanmıştır. Trombin oluşumunun, CRP ve hastalığın aktivitesi ile birlikte arttığını Saibeni ve ark. (53) göstermiştir.

HEMOSTAZ VE TROMBİN OLUŞUMU

Kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik bir mekanizma olan hemostaz, insan bedeninde gereken yerde ve gereken miktarda fibrin oluşumunu sağlar (54,55). Hemostatik dengenin korunabilmesi için Wirchow triadı adı verilen üç faktörün; damar duvarının sağlam, kan akımının düzgün ve kanın pıhtılaşma yeteneğinin normal olması gerekir. Damar endotel hücreleri, trombositler, von Willebrand Faktörü (vWF), doku faktörü (DF), diğer pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluştururlar. Hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır. Bu dengenin bozulması anormal tromboz veya kanamaya neden olabilir (56).

Koagülasyon kaskadı aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bir yandan reaksiyonlar devam ederken, pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal koagülasyon inhibitörleri devreye girer. Plazmin, fibrini parçalayarak, pıhtının sınırlanmasını sağlar. Antitrombin, protein C (PC) ve protein S (PS) değişik koagülasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Bu doğal inhibitörlerin doğuştan ve sonradan kazanılmış (akkiz) eksiklikleri tromboza yatkınlık yaratır (56). Hemostaz, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ayrı ayrı ele alınır (54,56). Birincil hemostaz, endoteldeki hasar yerinde trombosit tıkaçının olduğu olaya verilen isimdir. Trombosit tıkaçı damar duvarı, trombosit ve vWF'ün etkisiyle gerçekleşir. Trombin oluşumuna neden olan vasküler bir zedelenme, ayrıca birbiri ile etkileşen koagülasyon faktörlerini de aktive eder. Trombin de çözülen bir plazma proteini olan fibrinojeni çözülmeyen fibrine dönüştürür.

Böylece kan akışına ve fibrinolizise nispeten dirençli olan sekonder hemostatik tıkaç oluşur. Trombin pıhtı oluşumunda ortak son yolda fibrinojeni fibrine dönüştürür, trombosit agregasyonu için güçlü bir uyarandır ve faktör XIII'ü aktive ederek fibrin pıhtısının çapraz bağlanmasını, stabilizasyonunu sağlar (57).

Hemostaz ve trombüs oluşum ilerlemesi fibrinolitik sistem ile koagülasyon sistemi arasındaki dengeye bağlıdır. İntrensek kanama yolu faktör IXa ve VIIIa gibi dolaşan koagülasyon faktörlerine bağlıdır. Ekstrensek yol DF gibi ekstravasküler faktöre kan maruz bırakıldığında aktive olur. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu protrombinden trombin oluşumunu uyarır. Fibrinojenin trombosit glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) ile bağlanması trombosit kümeleşmesine neden olur. Fibrinojen aynı zamanda kan ve plazma viskozitesinin büyük belirteçidir. Bu yüzden hemostaz ve trombüsün artmış eğilimi plazma fibrinojeninin yüksek düzeylerinden, FVII, FVIII, trombin oluşumu, trombosit reaktivitesi ve yüksek plazma viskozitesinden yansiyabilir (58). Artmış trombin oluşumu F1+2 gibi yüksek aktivasyon belirteçleri ile gösterilebilir ve trombin antitrombin kompleksi (TAT) azalmış kanama zamanı ile ilişkilidir (58).

Trombin Oluşumu

Trombin oluşumu koagülasyon kaskadının son basamağını temsil etmektedir. Trombin oluşumu, FVIIa ile kompleks yapmış DF tarafından tetiklenir ve doğal antikoagülanlar tarafından baskılanır (59). Fizyolojik şartlarda prokoagülanlar ve antikoagülanlar arasında denge vardır. Bu denge aşırı trombin oluşumunu engelleyen en önemli faktördür.

Trombin sadece trombotik sistemden etkilenmez ayrıca “tissue factor pathway inhibitor” (TFPI), PS, PC ve antitrombin III gibi inhibitörlerin durumundan da etkilenir (60,61). Fazla miktarda trombin oluşumu her zaman tromboza yatkınlığa neden olup, fakat pıhtılaşma zamanını etkilememektedir (62). Geleneksel koagülasyon testlerinden protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) tüm koagülasyon sistemini değerlendirememektedir. Protrombotik durumların gösterilmesinde bu testler yetersizdir (62,63). Bu testlerin yetersizliğinden dolayı genel fonksiyon testi olarak koagülasyon sisteminin hem prokoagülan hem de antikoagülan yönlerini değerlendirebilen TOT testi ortaya konmuştur (64,65). Trombin oluşumuna neden olan mekanizmaların karmaşık olmasından dolayı faktör konsantrasyonları ve genel pıhtılaşma fonksiyonu arasındaki ilişki basit olarak açıklanamamaktadır. Bu nedenle TOT tek faktör belirlenmesi ile elde edilemeyecek bilgiler gösterebilmektedir (66). Trombin aktivitesi kromojenik veya

fluorojenik substrat moleküllerinin ayrılmasının sürekli ölçümü ile değerlendirilmekte ve sonuçta trombin oluşum eğrisi (trombogram) elde edilmektedir. Bu egrideki veriler özellikle de eğri altında kalan alan kanama ve tromboz riskini tayin etmede ve medikal tedaviler ile bunlardaki değişikliklerin yorumlanmasında faydalı bulunmuştur (66,67). Fluorojenik yöntemin daha eski olan kromojenik yöntemle göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (68). Bu testle bireyin trombin kapasitesini ölçerek hem proteazların hem de inhibitörlerin arasındaki ilişkinin en son sonucunu değerlendirme imkanı bulunabilmektedir. Böylelikle hem fazla trombin oluşumu ile birlikte olan trombotik durumlar hem de düşük trombin oluşumu ile birlikte olan hemorajiye meyilli durumlar değerlendirilebilmektedir (69).

En iyi bilinen yalnızca bir çalışmada aktif ÜK'li hastaların küçük bir grubunda trombin oluşumu değerlendirilmiştir (70) ve bu test trombomodulin yokluğunda yapılmıştır. İBH'da trombomodulin varlığında ya da yokluğunda trombin oluşumunu değerlendirmek ve bu sonuçları hastalık aktivitesi ve CRP düzeyleriyle korele etmek ve trombotik komplikasyonların altta yatan mekanizmasını açıklayarak tromboz açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kıymetli olabileceği düşünülmektedir (71).

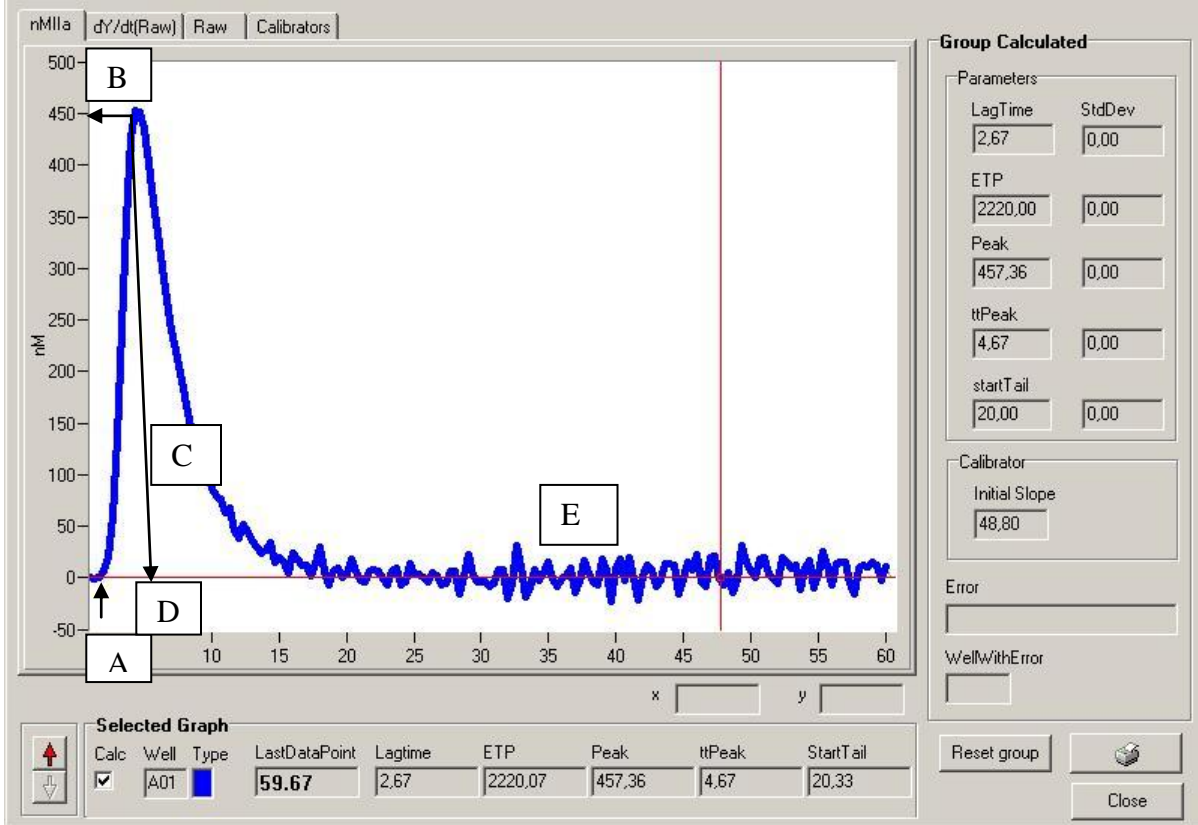
Trombin Oluşumu ve Tromboz

Trombinin fazla oluşumu her zaman venöz tromboz riskini artırmaktadır. Bu durum AT III eksikliği, fazla miktarda protrombin olması (Protrombin gen mutasyonu), PC yolundaki bozukluklar (PC eksikliği, PS eksikliği, FVL mutasyonu gibi) nedeniyle olabilmektedir (66,72,73). TOT testi sadece trombotik durumları göstermede değil bu durumların tekrarlamasında risk durumunu tespit etmede de faydalı bulunmuştur (69). Oral kontraseptifler ile oluşan trombotik yatkınlık kazanılmış aktive protein C rezistansı (APCR) nedeniyle fazla miktarda trombin oluşumu ile açıklanabilmektedir (74,75). Trombinin arterial trombozda da rol alabileceği saptanmıştır (76,77). FII, FVII, FVIII seviyelerinin fazlalığı miyokard enfarktüsü ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca vWF'nin normalden daha fazla düzeyde saptanması trombin oluşumunu arttırmaktadır ve arterial tromboz için risk faktörü olarak saptanmıştır (78,79).

Antiplatelet ilaçların etki mekanizmalarından birinin trombin oluşumunu azaltması olabileceği tespit edilmiştir (80,81). TOT'un antitrombotik tedavilerin kontrolünde ve yeni tedavilerin bulunmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (66).

Trombin oluşum testinin ölçüm tekniği ve değerlendirilmesi: Doku faktörü ve fosfolipit karışımı, trombositin fakir plazmaya eklenir. Daha sonra fluorojenik substrat

(ZGly- Gly-Arg-AMC) ile reaksiyon başlatılır. Oluşan trombin maddeyi bir fluorofora dönüştürür. Bu sinyal fluorometre ile tespit edilir ve “Thrombinoscope” yazılımı ile trombin oluşumu ölçülür. Sonuçta bir grafik elde edilir ve buna trombogram denir (69). Çalışmamızdan alınmış trombogram örneği Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1. Trombogram. A: “Lag time” (Duraklama zamanı): Trombin oluşumunun başladığı zaman, birimi dakikadır (dk). B: “Peak” (Pik yüksekliği): Trombinin maksimum konsantrasyonu, birimi nanomolardır (nm). C: Endojen trombin potansiyeli (ETP): Trombogram eğrisinin altında kalan alan, birimi nanomolar x dakikadır (nmxdk). D: “ttPeak” (Pik zamanı): Pik olması için gereken süre, birimi dakikadır (dk). E: “Start tail” (Kuyruk başlangıcı): Trombin oluşumunun sona erdiği zaman, birimi dakikadır (dk).

Trombogram çok az miktarda trombinin üretildiği “lag time” ile başlamaktadır. Daha sonra trombin oluşumu ani olarak fazlalaşır. Pıhtılaşma “lag time” sonunda meydana gelmektedir. Bundan dolayı “lag time” pıhtılaşma zamanı için iyi bir göstergedir (66,82). Trombin oluşumu ile inaktivasyonu arasında kesin bir ayırım bulunmamaktadır. Trombin oluşmaya başladığı anda duraklama zamanında bile plazma antitrombinleri trombinin temizlemeye başlamaktadır. İnaktivasyon hızı trombin konsantrasyonu ile orantılı olarak artar ve “peak” oluştuğunda trombin oluşumu ve inaktivasyonu aynı hıza ulaşır. “Peak”ten sonra

ise inaktivasyon daha üstün gelmekte, trombin oluşumu azalmakta ve en sonunda durmaktadır (83,84). Bu eğrideki veriler özellikle de eğri altında kalan alan kanama ve tromboz riskini tayin etmede ve medikal tedaviler ile bunlardaki değişikliklerin değerlendirilmesinde faydalı bulunmuştur. TOT ile bakılan parametrelerden grafiğin altında kalan alanının karşılık geldiği değer ETP olarak ifade edilmektedir. Tromboz riskinin değerlendirilmesi ETP'nin ölçülmesiyle yapılmaktadır (66,67). "Lag time" ise pıhtılaşma zamanını gösterir ve hemofili, heparin kullanımı gibi kanamaya eğilimin arttığı durumlarda uzamaktadır (85). TOT'un "lag time"da kısalma, ETP değerinde ve "peak" değerinde artma ve "ttPeak"da kısalma parametreleri ile trombotik potansiyelde artışı gösterebildiği çalışmalarla gösterilmiştir (86).

ÜLSERATİF KOLİTİN LABORATUVAR BULGULARI

Ağır şiddetli hastalıkta anemi, hipoalbuminemi, hipergammaglobulinemi ve hipokalemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artma, trombositoz, lökositoz, CRP, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artış, hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli parametrelerdir.

Ülseratif Kolitte Hastalık Aktivitesi Belirlemede Kullanılan Belirteçler

Kolonoskopi bugüne dek mukozal iyileşmenin değerlendirilmesi için kullanılan altın standart yöntem olmuştur. Ancak pahalı, invazif ve bazı riskleri taşıyan bir inceleme yöntemi olması nedeniyle son yıllarda mukozal inflamasyonu gösteren noninvazif ve ucuz belirteçler için araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. İdeal belirtecin sadece endoskopik iyileşme ile değil, subklinik/mikroskopik inflamasyon ile korelasyon göstermesi gerektiği düşünülmektedir.

Eritrosit sedimentasyon hızı: Eritrosit sedimentasyon hızı klinik durumdaki değişikliklere çok duyarlı bir belirteç olmayıp seviyenin normale dönmesi klinik durumun düzelmesinden birkaç gün sonra gecikmeli olarak gerçekleşir. Bu yüzden ESH hastalık aktivitesi için çok kaba bir belirteç olarak kabul edilmektedir. ÜK hastalarında yapılan çalışmalarda ESH'nin klinik, endoskopik ve histolojik aktivite ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (87,88).

C reaktif protein: C reaktif protein ağırlıklı olarak karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanı olup, yapımı inflamasyon yerinden salınan IL6, TNF α ve IL1 β aracılığıyla tetiklenmektedir (89,90). CRP, bakterilere ve apoptoz sonucunda açığa çıkan nükleer materyala karşı opsonin görevi üstlenmektedir. CRP birçok inflamatuvar hastalığının aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir belirteç olup karaciğer tarafından üretildiği için

karaciğer yetmezliği olmadığı müddetçe inflamasyon şiddetini doğru orantılı bir şekilde göstermektedir (89). CRP'nin yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve inflamasyon varlığında üretimi hemen artmaktadır. Uyarının ortadan kalkmasıyla da serum düzeyleri hızlı bir şekilde normal seviyelere dönmektedir. Bu özellikleri nedeniyle CRP, İBH aktivitesinin takibinde çok değerli bir belirteç olmuştur. CH'da olduğu kadar olmasa da, CRP'nin ÜK hastalarında hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada CRP düzeyinin klinik aktivite skoru ve endoskopik aktivite ile korele olduğu ancak histolojik inflamasyon derecesiyle korelasyon göstermediği gözlenmiştir (91). Ayrıca CRP'nin relaps riskini tahmin etmedeki değeri günümüzde halen tartışma konusu olup başka belirteçlere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

“high sensitive C Reactive protein”: İnflamatuvar barsak hastalarında hs CRP ile ilgili çok çalışma bulunmamaktadır. hs CRP ile ilgili çalışmalar daha çok ateroskleroz üzerinde olmakla beraber, düşük dereceli inflamasyonu göstermede çok değerli bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır. 2006 yılında yapılan bir çalışmada, hs CRP ve İBH aktivite skorları arasındaki korelasyon araştırılmıştır (92). 90 CH ve 70 ÜK hastasının dahil edildiği bu çalışmada hs CRP'nin hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermediği ancak hs CRP'deki düşüş miktarının tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (92). Yapılan bir çalışmada hs CRP'nin 0,023 mg/dL'lik bir “cut-off” değeriyle fonksiyonel barsak hastalığını %100 duyarlılık ve %67 özgüllükle İBH'lardan ayırabildiği gösterilmiştir (93).

Fibrinojen ve D-Dimer: Trombotik olay plazmada inaktif olarak bulunan pıhtılaşma faktörlerinin aktifleşmesi, devamında trombin ve fibrin ile pıhtı oluşumunu içeren reaksiyon sonucu oluşur. Fibrinojenden fibrin oluşumu sırasında protrombin, Faktör Xa/Va kompleksi tarafından trombin ve F1+2 olarak parçalanır. Trombinin fibrinojenden fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB) oluşturmasıyla fibrin2 monomer meydana gelir. Fibrin2 monomer FXIIIa ve kalsiyum ile birlikte çapraz bağ oluşturarak sağlam fibrin haline gelir. Bu sırada TAT antitrombinin trombin üzerindeki inaktif etkisini azaltarak süreci hızlandırır.

Fibrin oluşum ve yıkım ürünleri F1+2, FPA ve TAT düzeylerinin protrombin aktivasyonu, trombin oluşumunu göstermesi açısından faydaları gösterilmiştir (94,95). Fibrinojen bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyonla artış gösterir.

Fibrin yıkım ürünleri arasında bulunan D-Dimer, çapraz bağlı fibrinin plazmin ile parçalanması sonucunda oluşur. D-Dimer artmış koagülasyon aktivitesinin yanında fibrinolitik aktiviteyi gösteren en iyi belirteçtir. D-Dimer, fibrinin olduğu ve plazmin tarafından yıkıldığı durumlarda artar. D-Dimer protrombotik durumun göstergesi olmanın

yanında aynı zamanda tromboembolik durumun göstergesidir (96). Venöz tromboembolide D-Dimer düzeylerinin 8 kat arttığı gösterilmiştir (97).

ÜLSERATİF KOLİTİN TANISI

İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, gastrointestinal sistemin endoskopik muayenesi ve histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında ÜK tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

Endoskopik inceleme ÜK tanısında çok önemli bir araçtır. Öncelikle mukozanın makroskopik durumu hakkında bilgi sahibi olmamızı ve daha sonra histolojik örnekler toplamamızı sağlar. ÜK'in en erken endoskopik bulguları diffüz eritem gelişmesi ve normal rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybıdır (98). Daha ileri durumda mukozada granülarite ve frajilite saptanır. Şiddetli ÜK'te mukozada ülserler vardır ve spontan olarak kanarlar. Uzun süre devam eden ağır ÜK olgularında psödopolipler belirir. Tüm ÜK olgularında tam olarak kolonoskopi ve terminal ileum incelemesi yapıp tüm kolon segmentlerinden ve terminal ileumdan biyopsiler alınmalıdır (99).

ÜLSERATİF KOLİTİN TEDAVİSİ

Tedavideki amaç; semptomatik iyileşmenin sağlanması, inflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyonun ve devamlılığının sağlanmasıdır. Tedavide hastalığın yaygınlığı, tutulan bölge, komplikasyonların varlığı, kullanılan ilaçların yan etkileri, cinsiyet, mevcut veya daha önceki tedaviye yanıt gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanılan başlıca ilaçlar; sulfasalazin, 5-aminosalisilatlar, kortikosteroidler, pürin analogları, immunmodülatörler ve tümör nekrozis faktör (TNF) blokerleridir (100).

Aminosalisilatlar

5-Aminosalisilik asit (5-ASA) ihtiva eden ilaçlar ÜK tedavisindeki temel dayanaktır. PG ve LT'leri bloke ederek, bakteriyel peptidlere bağlı nötrofil kemotaksisini ve adenezine bağlı sekresyonu inhibe ederek, serbest oksijen metabolitlerini temizleyerek ve NFkB aktivasyonunu önleyerek etkili olmaktadır (101).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, PGE2 ve LTB4 gibi proinflamatuar araşidonik asit metabolitlerinin oluşumunu baskırlar. Dolaşımdaki lenfositlerin lenfoid organlara redistribüsyonuna neden olarak sayılarında ani bir düşüşe yol açarlar. Diğer bir etki T hücre proliferasyonunu azaltmalarındır. Oral kortikosteroidler, hafif ve orta şiddette ÜK'te etkilidirler. Parenteral tedavi orta ve ağır şiddette hastalık için saklanmalıdır. Ağır ve orta şiddetteki hastalıkta prednizolonun tipik başlangıç dozu 40 mg/gündür. Semptomlar kaybolmaya başlayıncaya kadar hastalar yüksek doz kortikosteroid tedavisinde bırakılırlar ve daha sonra steroid dozu kademeli olarak azaltılır.

İmmünmodülatörler

İmmünmodülatör ilaçlar, lenfosit proliferasyonunu, aktivasyon veya efektör mekanizmalarını bloke ederek etki gösterirler. Bu ilaçlar kortikosteroidlere cevap vermeyen (refrakter hastalar) ve kortikosteroid bağımlı aktif hastalığı olan hastalarda kullanılır. Azatiopürin ve onun metaboliti olan 6-merkaptopürin, aktif CH'in tedavisi ve remisyonunun sağlanmasında etkilidir, ÜK'teki rolleri daha az belirgindir (102). Azatiopürin, 5-ASA tedavisinin başarılı olmadığı hastalarda etkili bir idame tedavidir (103).

Anti Tümör Nekrozis Faktör

Anti tümör nekrozis faktör ajan olan İnfliksimab'ın etkisi serbest TNF α 'ya bağlanması veya yüzeylerine TNF α bağılı lenfosit ve makrofajların lizisi yoluyla olur. Refrakter ÜK'li hastaların tedavisinde etkilidir (104).

Antibiyotikler

Antibiyotikler, ÜK'in tedavisinde bariz sepsis vakaları dışında çok az bir role sahiptir. Antibiyotikler remisyon oranını etkilemezler.

Cerrahi Tedavi

Yaygın ÜK'i olan hastaların % 25'i, hastalıklarının medikal tedaviye yeterli cevap vermemelerinden dolayı kolektomiye giderler. ÜK'te kolektomi küratif bir işlemdir. Acil kolektomi, toksik megakolon veya toksik megakolon olmadan ağır fulminan bir atak durumunda gerekebilir (105).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen klinik, endoskopik, histopatolojik bulgularla ÜK tanısı almış 33'ü aktif dönemde, 28'i remisyonda, 18-65 yaş arasında olan 61 hasta alındı. Hastalar Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması kullanılarak aktif ve remisyonda olarak gruplandı. Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması

MAYO skoru	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı	Normal	Normalden 1-2/G fazla	Normalden 3-5/G fazla	Normalden 5/gün fazla
Rektal kanama	Yok	İnce çizgilenme	Aşıkâr	Çoğunluğu kanlı
Mukoza	Normal	Hafif frajil	Orta derecede frajil	Spontan kanama
Klinisyenin değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Ciddi

Kontrol grubu olarak 36 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu oluşturulurken aşağıdaki özellikler dikkate alındı.

- 1- Ailesinde ÜK öyküsü olmayan,
- 2- Daha önce tromboz öyküsü (yeni/eski) olmayan,
- 3- Oral antikoagülan, antiagregan ilaç kullanımı olmayan,

- 4- Koagülasyona eğilimi arttıran ilaç (örn: NSAİİ , oral kontraseptif) kullanmayan,
- 5- Sigara kullanmayan,
- 6- 18-65 yaş arası olan,
- 7- Malign hastalığı olmayan,
- 8- Fiziksel aktivitesi kısıtlı olmayan (immobil olmayan),
- 9- Genetik olarak protrombotik hastalık öyküsü olmayan olgular olarak belirlendi.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 23/02/2011 tarih ve 05/ 13 no'lu karar ile izin alındı (Ek 1). Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı (Ek 2). Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: TÜBAP-2011/116) (Ek 3).

Değerlendirmeye alınan ÜK hastalarının yaş, cins, hastalık süresi, ailede İBH öyküsü, ailede tromboembolik olay öyküsü, ek hastalıkları, ekstraintestinal bulguları, endoskopik aktivite indeksi ve Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması kaydedildi. Endoskopik aktivite indeksi; kolonoskopi esnasında mukozal (granülarite, frajilite, mukus üretimi, ülser), submukozal damar ağı durumu ve luminal değişiklikleri dikkate alan Rachmilewitz endoskopik aktivite skoruna göre belirlenmiştir. Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması; hastaların günlük defekasyon sıklığı, rektal kanama, kolonoskopide mukozanın frajilite durumu ve klinisyenin değerlendirmesi puanlanarak hesaplandı.

Çalışmaya katılan tüm olgulardan antekubital brakial venden 10 ml periferik kan örneği alındı. TOT, TAT çalışılacak kanlar trisodyum sitrat içeren tüplere alınarak 2000 G devirde 10 dk santrifüje edildi. hs CRP çalışılacak kanlar kuru tüpe alınarak 4000 rpm devirde 15 dk santrifüje edildi. Elde edilen serum ve plazmalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'na ait derin dondurucuda -80 derecede saklandı. Çalışılacak TOT, TAT ve hs CRP için enzim bağlantılı immunosorbent ölçüm ("Enzyme-Linked Immunosorbent assay"-ELISA) yöntemi kullanıldı. TOT; "Fluoroskan Ascent", "Thermo Electron Corporation" (seri no: 374-90109, katalog no: 5210480) cihazında çalışıldı. TAT ve hs CRP; "BioTek Instruments" marka "µQuant" model (seri no: 218731) cihazda çalışıldı. Protrombin profili (protrombin zamanı, aktivite, INR), aPTZ, trombin zamanı (TZ), fibrinojen, D-Dimer; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında, "Diagnostica Stago" marka "STA-R Evolution" model (seri no: BV06102206) cihazda çalışıldı.

AssayMax Human Thrombin-antithrombin TAT ELISA kiti (katalog no: ET1020-1) plazmada TAT kompleksini ortaya çıkarmak için kullanıldı. Örnekler kit kullanma klavuzuna uygun şekilde çalışıldı.

DRG CRP, HS (C-Reactive Protein) kiti (katalog no: EIA-3954) serumdan hs CRP çalışılmasında kullanıldı. Örnekler kit kullanma klavuzuna uygun şekilde çalışıldı.

Trombin oluşum testi parametreleri Thrombin calibrator (Lot no: TC11201/01, made in Netherlands), PPP Reagent (Lot no: PPP111/01, made in Netherlands), FluCa-kit (Lot no: FC1201/01, made in Netherlands) kitlerinden kullanım klavuzuna uygun şekilde çalışıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda SPSS 20.0 (seri no: 10240642) programı kullanılarak yapıldı. Grupların yaşının karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin (hastalık süresi, ekstraintestinal bulgu, ailede İBH öyküsü, ek hastalık varlığı, endoskopik aktivite indeksi, mayo inflamatuvar aktivite skorlaması) karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında diğer kantitatif değerlerin (fibrinojen, D-Dimer, protrombin profili, TZ, aPTZ, TAT, "lag time", "peak", ETP, "tpeak", "start tail") karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis" testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki "Spearman's" testi ile belirlendi. Kullanılan parametrelerin aktif dönemi ayırt etmedeki gücü "Receiver Operating Characteristic" (ROC) eğrileri ile her parametrenin sensitivitesi ve spesifitesi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, Nisan 2011 ve Eylül 2012 tarihleri arasında ÜK tanısı ile izlenen, 33 aktif dönemde (22 erkek, 11 kadın) ve 28 remisyon döneminde (17 erkek, 11 kadın) toplam 61 hasta alındı. Kontrol grubunu ise 36 sağlıklı gönüllü (20 erkek, 16 kadın) dahil edildi.

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının yaş ortalaması $44,03 \pm 15,39$ yıl, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının yaş ortalaması $41,89 \pm 11,88$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $40,72 \pm 3,88$ yıl olarak hesaplandı. Gruplar (aktif-remisyon-kontrol) arasında ve gruplar içinde yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,472$). Çalışmaya alınan aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının ve kontrol grubu olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 3'de sunulmaktadır.

Tablo 3. Aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları

	Aktif dönem ÜK	Remisyon dönemi ÜK	Kontrol	p değeri
n (K/E)	33 (11/22)	28 (11/17)	36 (16/20)	0,156
Yaş (yıl)	$44,03 \pm 15,39$	$41,89 \pm 11,88$	$40,72 \pm 3,88$	0,472

n: olgu sayısı, **K:** Kadın, **E:** Erkek, **ÜK:** Ülseratif kolit.
Değerler ortalama \pm SD olarak verildi.

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama hastalık süresi $70,61 \pm 92,66$ ay, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının $60,21 \pm 67,45$ ay olarak saptandı. Aktif dönemdeki ÜK hastaları ve remisyon dönemindeki ÜK hastaları arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,839$)

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama endoskopik aktivite indeksi $7,79 \pm 1,47$, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının $1,82 \pm 1,58$ olarak saptandı. Aktif dönemdeki ÜK hastaları ve remisyon dönemindeki ÜK hastaları arasında endoskopik aktivite indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$)

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması $7,39 \pm 1,56$, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının $0,14 \pm 0,448$ olarak saptandı. Aktif dönemdeki ÜK hastaları ve remisyon dönemindeki ÜK hastaları arasında Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ÜK hastalarının hastalık süresi (ay), Endoskopik aktivite indeksi ve Mayo inflamatuvar aktivite skoru dağılımları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarının hastalık süresi (ay), endoskopik aktivite indeksi ve mayo inflamatuvar aktivite skoru dağılımları

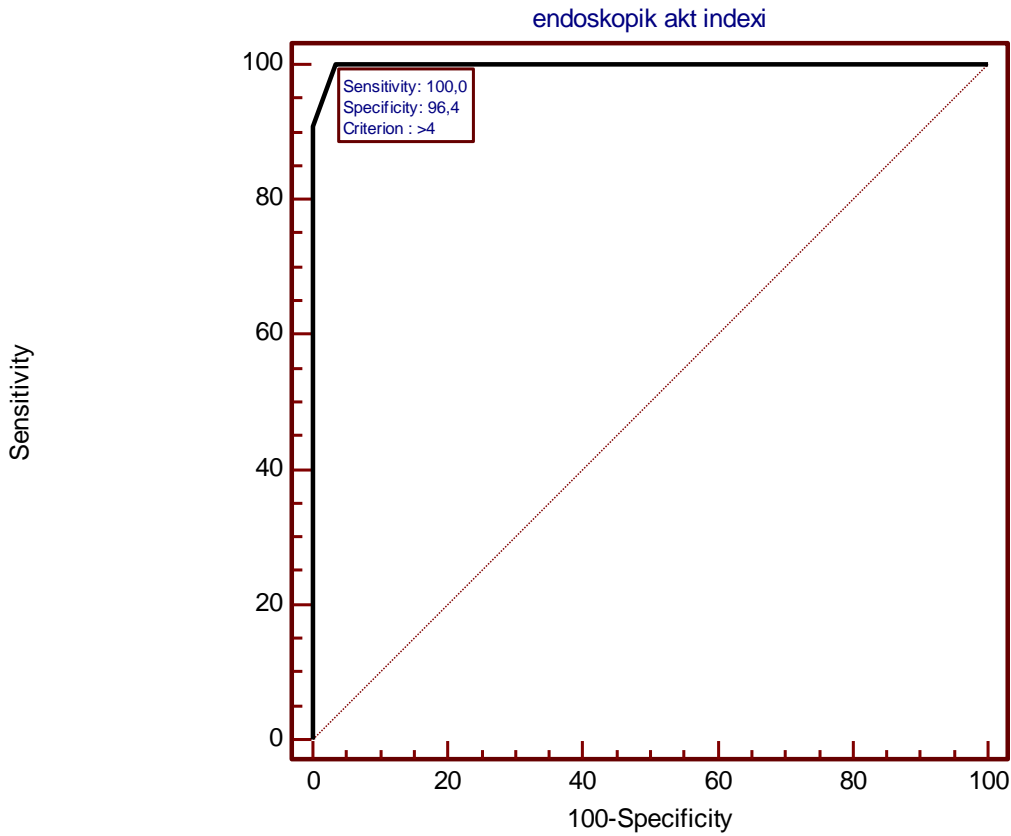
	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Remisyon dönemi ÜK (n: 28)	p değeri
Hastalık süresi (ay)	$70,61 \pm 92,66$	$60,21 \pm 67,45$	0,839
Endoskopik aktivite indeksi	$7,79 \pm 1,47$	$1,82 \pm 1,58$	0,000
Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması	$7,39 \pm 1,56$	$0,14 \pm 0,448$	0,000

n: Olgu sayısı, ÜK: Ülseratif kolit.

Değerler ortalama \pm SD olarak verildi.

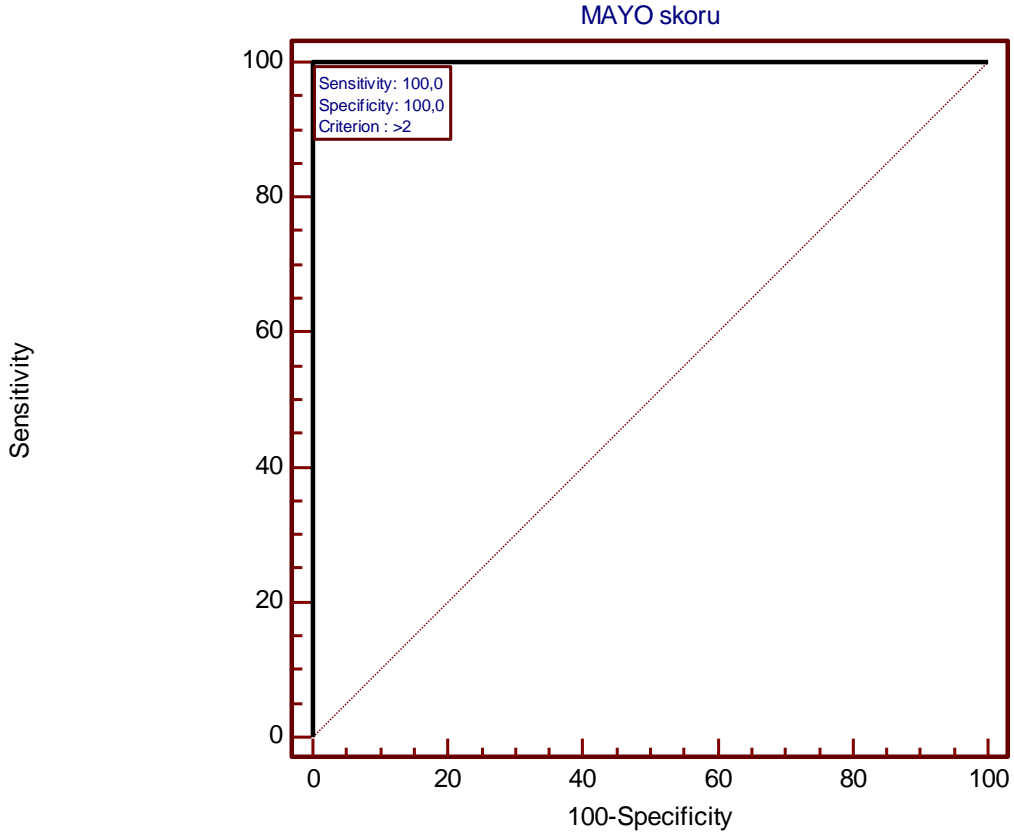
Aktif dönemdeki ÜK hastaları ile remisyon dönemindeki ÜK hastalarının endoskopik aktivite indeksi ve mayo inflamatuvar aktivite skorlaması ROC eğrisi analizi endoskopik

aktivite indeksi 4 üzeri değerlerde % 100 (89,4-100,0, 95% CI) sensitivite ve % 96,43 (81,7 - 99,9, 95 % CI) spesifisite ile saptanabilmektedir. Yine aktif dönemdeki ÜK hastaları ile remisyon dönemindeki ÜK hastalarının mayo inflamatuvar aktivite skorlaması ROC eğrisi analizi 2 üzeri değerlerde % 100 (89,4 - 100,0, 95% CI) sensitivite ve 100 (87,7 - 100,0, 95% CI) spesifisite ile aktif dönemdeki hastaları göstermektedir. Endoskopik aktivite indeksi ve mayo inflamatuvar aktivite skorlaması ROC eğrileri Şekil 2 ve Şekil 3'te sunulmuştur.



Eşik değer	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>4	100,00	89,4 - 100,0	96,43	81,7 - 99,9

Şekil 2. Endoskopik aktivite indeksi “Reciever Operating Characteristic” eğrisi



Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>2	100,00	89,4 - 100,0	100,00	87,7 - 100,0

Şekil 3. Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması “Receiver Operating Characteristic” eğrisi

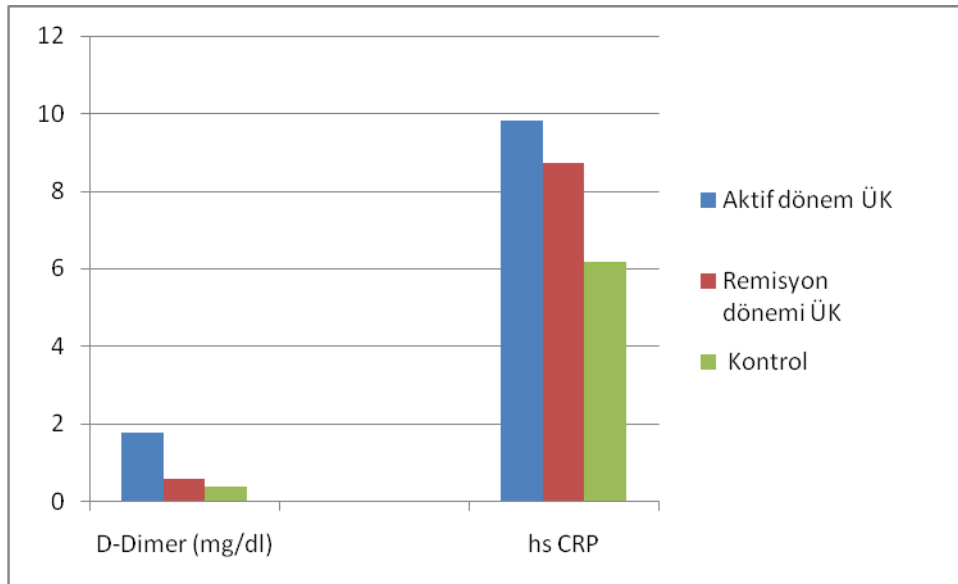
Aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının ve kontrol grubunun inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri p değerleriyle birlikte Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5. Aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarının ve kontrol grubunun inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri

	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Remisyon dönemi ÜK (n:28)	Kontrol (n:30)	p değeri
Fibrinojen (mg/dl)	452,33±126,97	336,50±86,34	315,37±82,12	0,000
D-Dimer (mg/dl)	1,75±3,46	0,55±0,48	0,38±0,12	0,000
aPTZ (sn)	32,36±6,15	33,47±5,14	36,60±4,04	0,005
PZ (sn)	14,14±1,37	13,15±0,71	13,31±0,79	0,002
Aktivite (%)	89,33±13,17	99,07±9,74	96,60±6,22	0,008
INR	1,09±0,12	1,01±0,55	1,02±0,05	0,008
hs CRP (mg/l)	9,81±3,23	8,73±2,97	6,15±3,87	0,001
TZ (sn)	16,24±2,35	16,55±1,46	15,99±0,76	0,361
TAT (ng/ml)	1,23±0,65	1,23±0,76	1,61±1,14	0,697

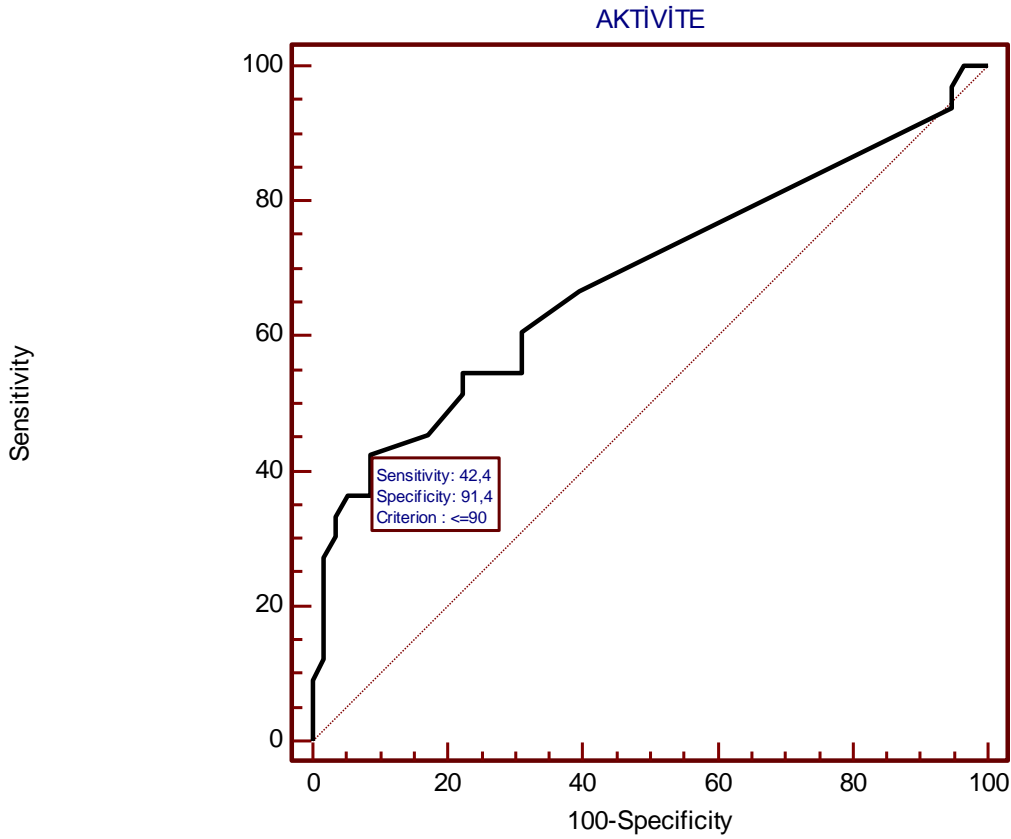
ÜK: Ülseratif kolit, PZ: Protrombin zamanı; aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; INR: “International Normalized Ratio”; hs CRP: “high sensitive C Reactive Protein”; TZ: Trombin zamanı; TAT: Trombin antitrombin kompleksi; n: Olgu sayısı.
Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

Aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının ve kontrol grubunun hs CRP ve D-Dimer grafiği Şekil 4’te sunulmuştur.



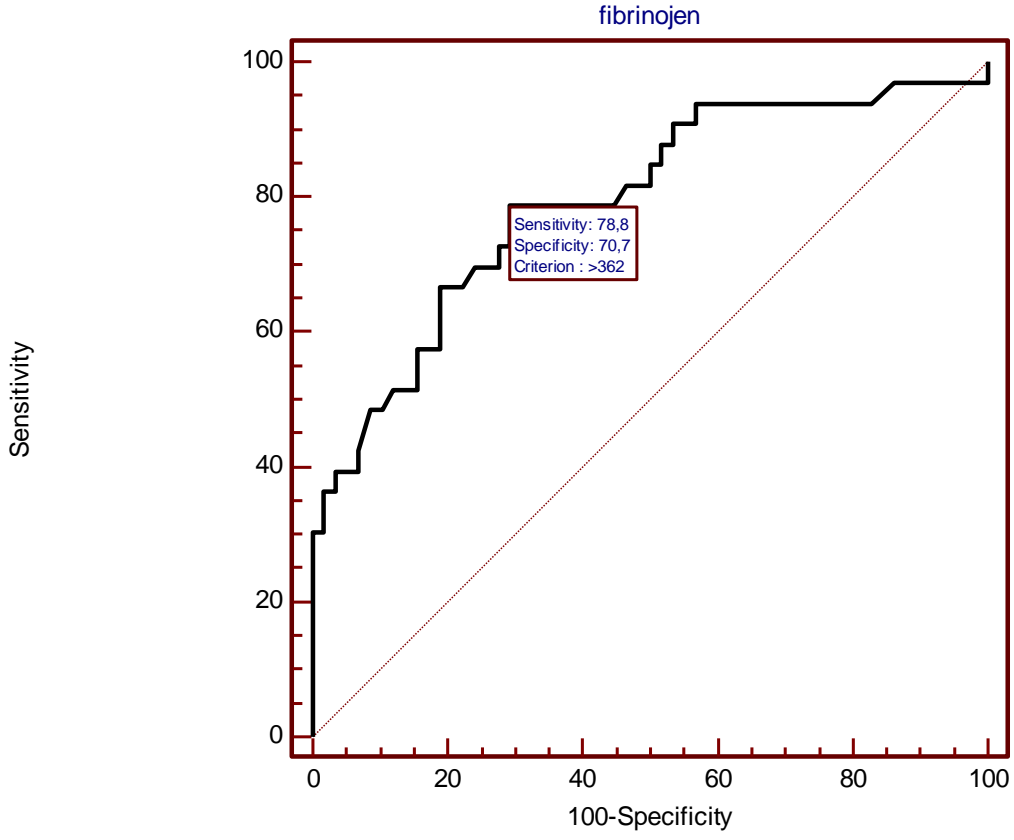
Şekil 4. Aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarının ve kontrol grubunun “high sensitive C Reactive Protein” ve D-Dimer grafiği

Aktif dönemdeki ÜK hastaları ile remisyon dönemindeki ÜK hastalarının ve kontrol grubunun inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri ROC eğrilerine baktığımızda PZ aktivitesi 90 sn üzeri değerlerde % 42,42 (25,5 - 60,8, 95% CI) sensitivite ve % 91,38 (81,0 - 97,1, 95 % CI) spesifisite ile; fibrinojen 362 mg/dl üzeri değerlerde % 78,79 (61,1 - 91,0, 95% CI) sensitivite ve % 70,69 (57,3 - 81,9, 95 % CI) spesifisite ile; D-Dimer 0,47 mg/dl üzeri değerlerde % 75,76 (57,7 - 88,9, 95% CI) sensitivite ve % 74,14 (61,0 - 84,7, 95 % CI) spesifisite ile; hs CRP 8,53 mg/l üzeri değerlerde % 75,76 (57,7 - 88,9, 95% CI) sensitivite ve % 58,18 (44,1 - 71,3, 95 % CI) spesifisite ile aktif dönemdeki hastaları saptayabilmektedir. PZ aktivitesi, fibrinojen, D-Dimer ve hs CRP ROC eğrileri Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7 ve Şekil 8’de sunulmuştur.



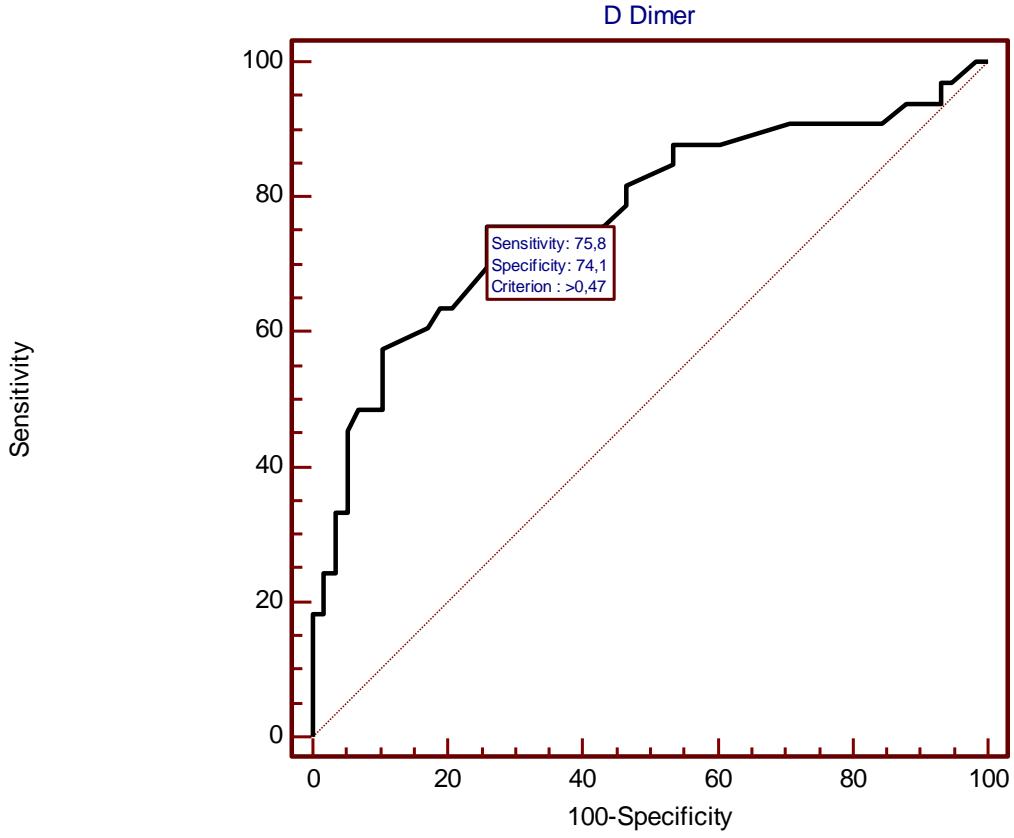
Eşik değer	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
<90	42,42	25,5 - 60,8	91,38	81,0 - 97,1

Şekil 5. Protrombin zamanı aktivitesi “Receiver Operating Characteristic” eğrisi



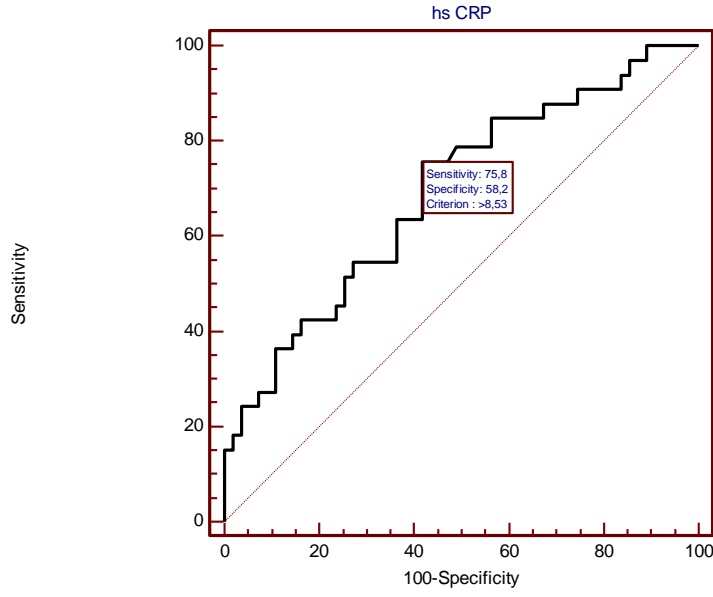
Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>362	78,79	61,1 - 91,0	70,69	57,3 - 81,9

Şekil 6. Fibrinojen “Receiver Operating Characteristic” eğrisi



Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>0,47	75,76	57,7 - 88,9	74,14	61,0 - 84,7

Şekil 7. D-Dimer “Receiver Operating Characteristic” eğrisi



Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>8,53	75,76	57,7 - 88,9	58,18	44,1 - 71,3

Şekil 8. “high sensitive C Reactive Protein” “Receiver Operating Characteristic” eğrisi

Trombin Oluşum Testi Parametreleri

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama “lag time” değeri $3,93 \pm 0,73$ dk, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının $3,39 \pm 0,51$ dk, kontrol grubunun $3,22 \pm 0,58$ dk olarak saptandı. Gruplar arasında “lag time” düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,000$)

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama ETP değeri $2191,42 \pm 526,36$ nmxdk, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının $2153,68 \pm 464,01$ nmxdk, kontrol grubunun $1974,89 \pm 408,68$ nmxdk olarak saptandı. Gruplar arasında ETP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,296$). Ayrıca, aktif dönemdeki ÜK hastaları ile kontrol grubu ETP düzeyleri “Regression” analizi istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark gösterdi ($p=0,059$).

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama “peak” değeri $391,57 \pm 62,94$ nm, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının $372,98 \pm 52,15$ nm, kontrol grubunun $346,86 \pm 54,28$ nm olarak saptandı. Gruplar arasında peak düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$)

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama “tpeak” değeri $6,21 \pm 0,95$ dk, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının $5,80 \pm 0,90$ dk, kontrol grubunun $5,80 \pm 0,91$ dk olarak saptandı.

Gruplar arasında “ttpeak” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,112).

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının ortalama “start tail” değeri 24,18±3,54 dk, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının 22,54±2,82 dk, kontrol grubunun 20,97±2,33 dk olarak saptandı. Gruplar arasında “start tail” düzeyleri açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark saptandı (p=0,001).

Aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ÜK hastalarının ve kontrol grubu TOT parametreleri Tablo 6’da sunulmuştur.

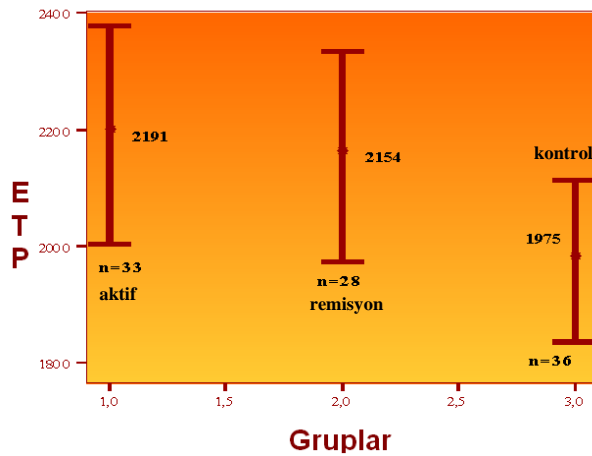
Tablo 6. Aktif dönemdeki, remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarının ve kontrol grubu trombin oluşum testi parametreleri

	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Remisyon dönemi ÜK (n: 28)	Kontrol (n: 36)	p değeri
“lag time” (dk)	3,93±0,73	3,39±0,51	3,22±0,58	0,000
“Peak” (nm)	391,57±62,94	372,98±52,15	346,86±54,28	0,007
ETP (nmxdk)	2191,42±526,36	2153,68±464,01	1974,89±408,68	0,296
“tt peak” (dk)	6,21±0,95	5,80±0,90	5,80±0,91	0,112
“Start tail” (dk)	24,18±3,54	22,54±2,82	20,97±2,33	0,001

ÜK: Ülseratif kolit, ETP: Endojen trombin potansiyeli; n: Olgu sayısı.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

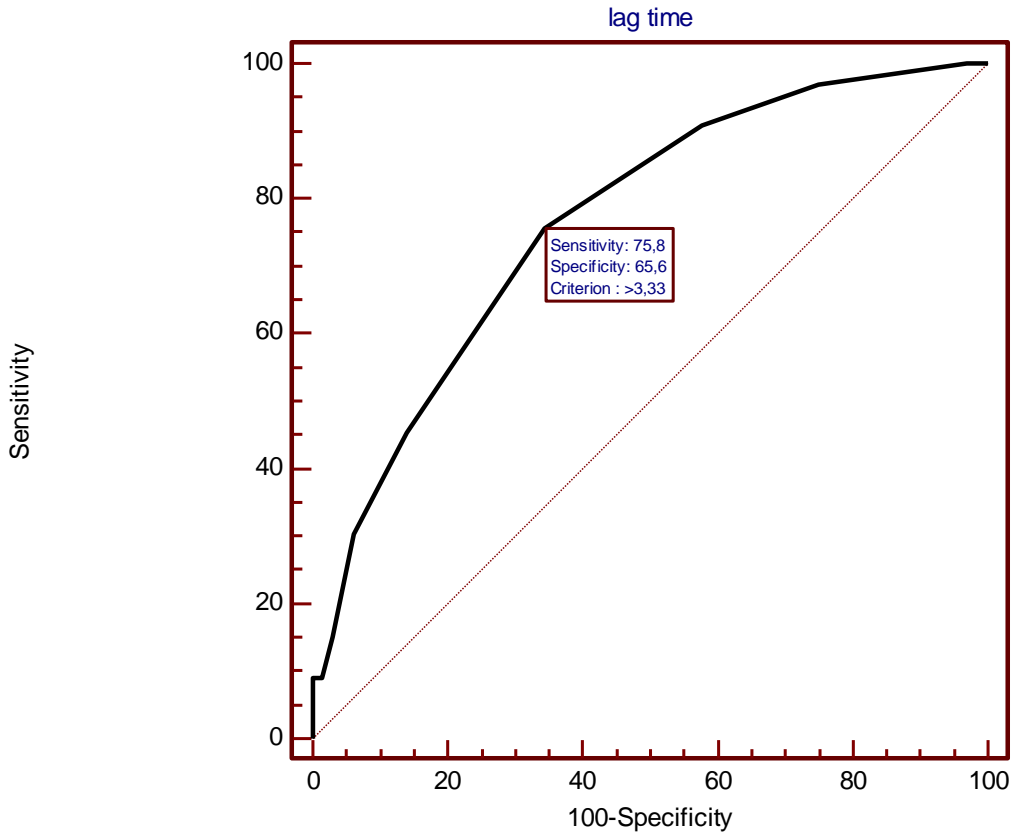
Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ÜK hastaları ve kontrol grubunda ETP dağılımları Şekil 9’da sunulmuştur.



ETP: Endojen trombin potansiyeli.

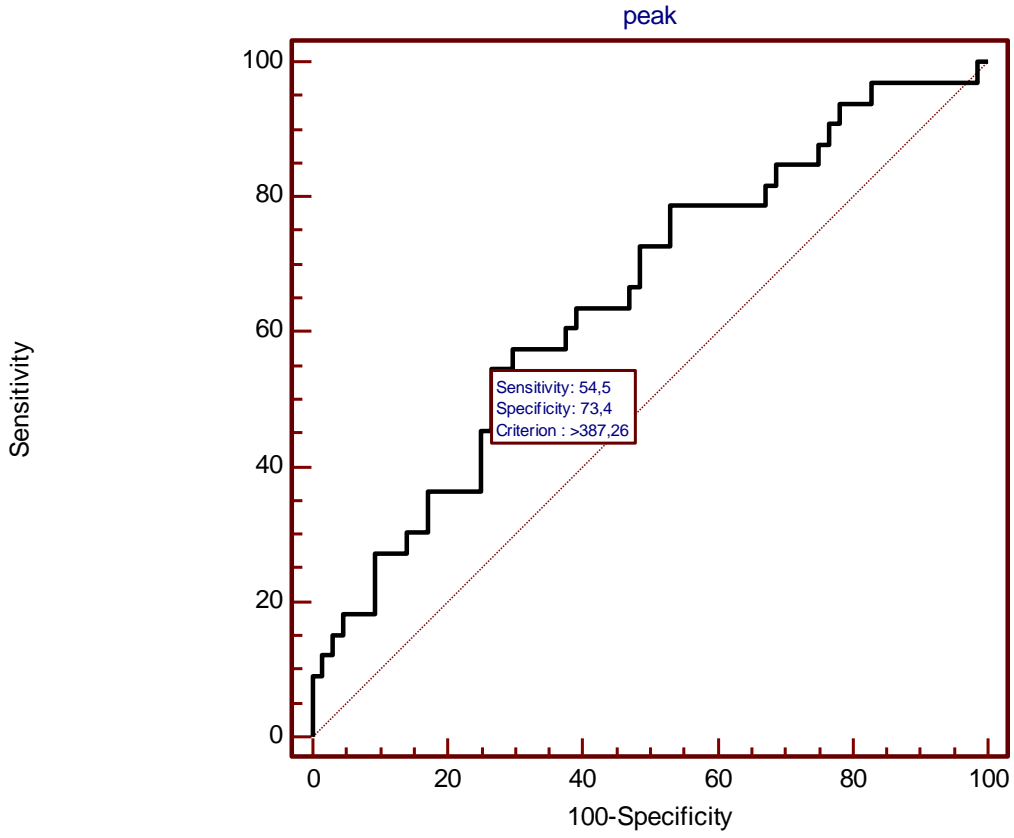
Şekil 9. Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubunda endojen trombin potansiyeli dağılımları

Trombin oluşum testi parametrelerinden “lag time” 3,33 dk üzeri değerlerde % 75,76 (57,7 - 88,9, 95% CI) sensitivite ve % 65,62 (52,7 - 77,1, 95 % CI) spesifisite ile; “peak” 387,26 nm üzeri değerlerde % 54,55 (36,4 - 71,9, 95% CI) sensitivite ve % 73,44 (60,9 - 83,7, 95 % CI) spesifisite ile; “start tail” 21 dk üzeri değerlerde % 75,76 (57,7 - 88,9, 95% CI) sensitivite ve % 53,13 (40,2 - 65,7, 95 % CI) spesifisite ile aktif dönemdeki hastaları saptayabilmektedir. TOT parametreleri ROC eğrileri Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12, Şekil 13 ve Şekil 14’de sunulmuştur.



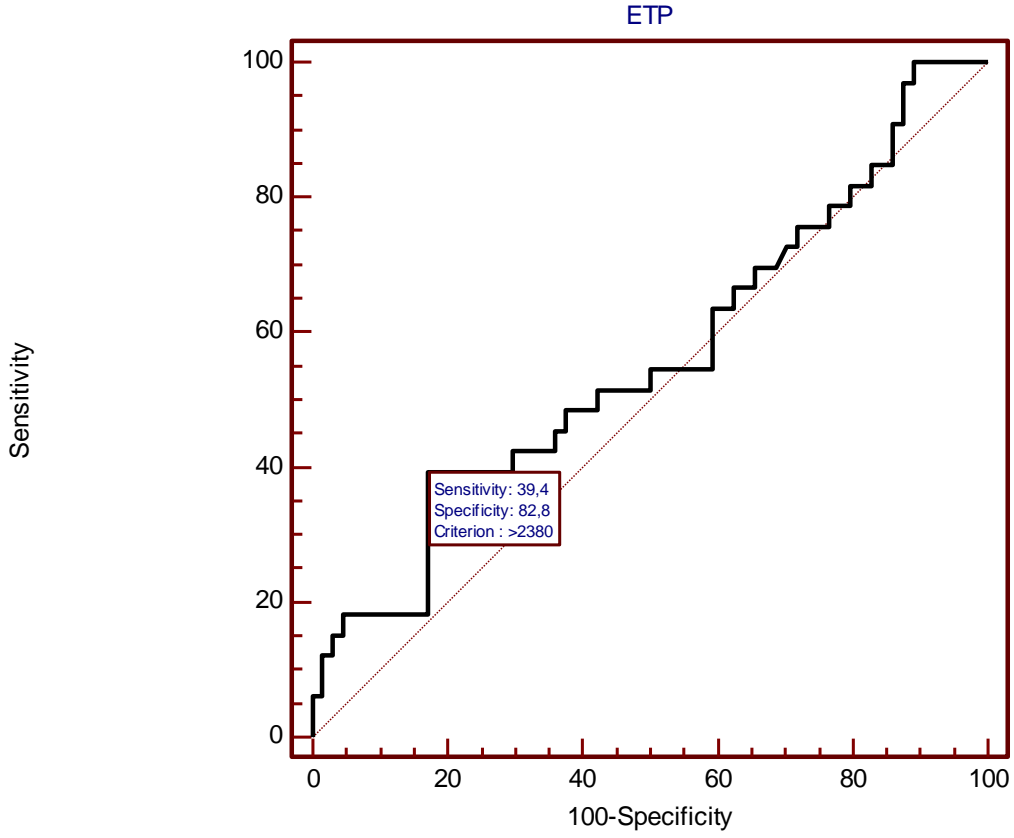
Eşik değer	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>3,33	75,76	57,7 - 88,9	65,62	52,7 - 77,1

Şekil 10. “lag time” “Reciever Operating Characteristic” eğrisi



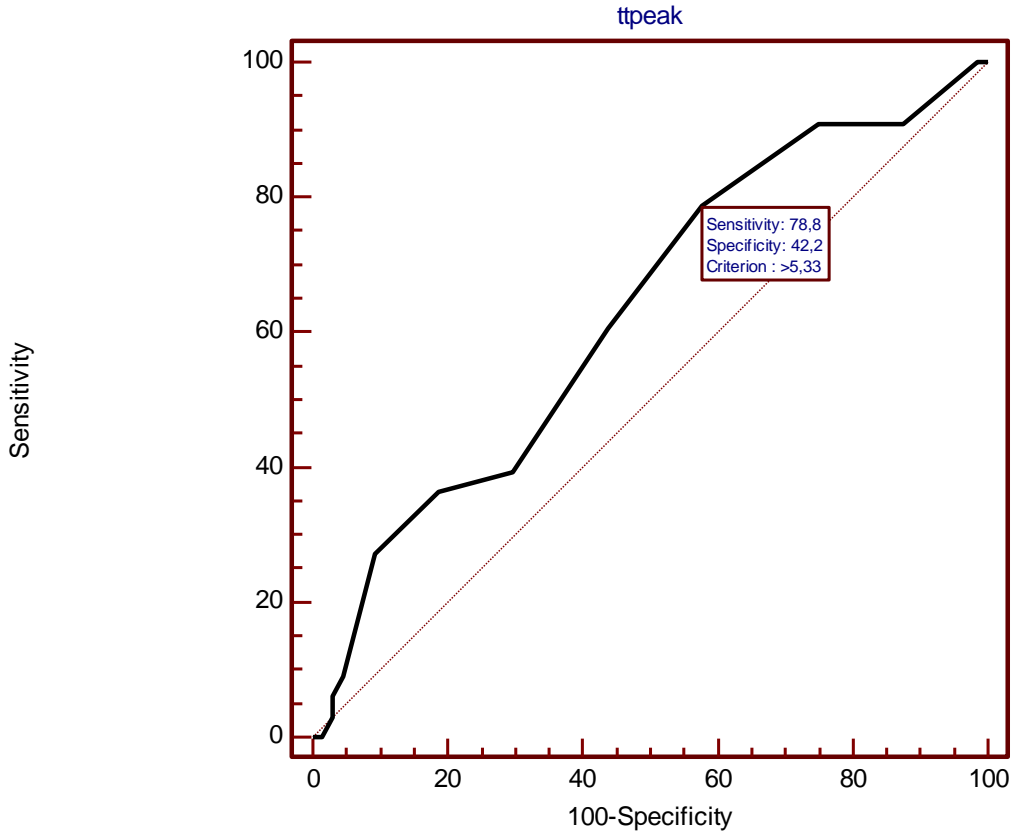
Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>387,26	54,55	36,4 - 71,9	73,44	60,9 - 83,7

Şekil 11. “peak” “Receiver Operating Characteristic” eğrisi



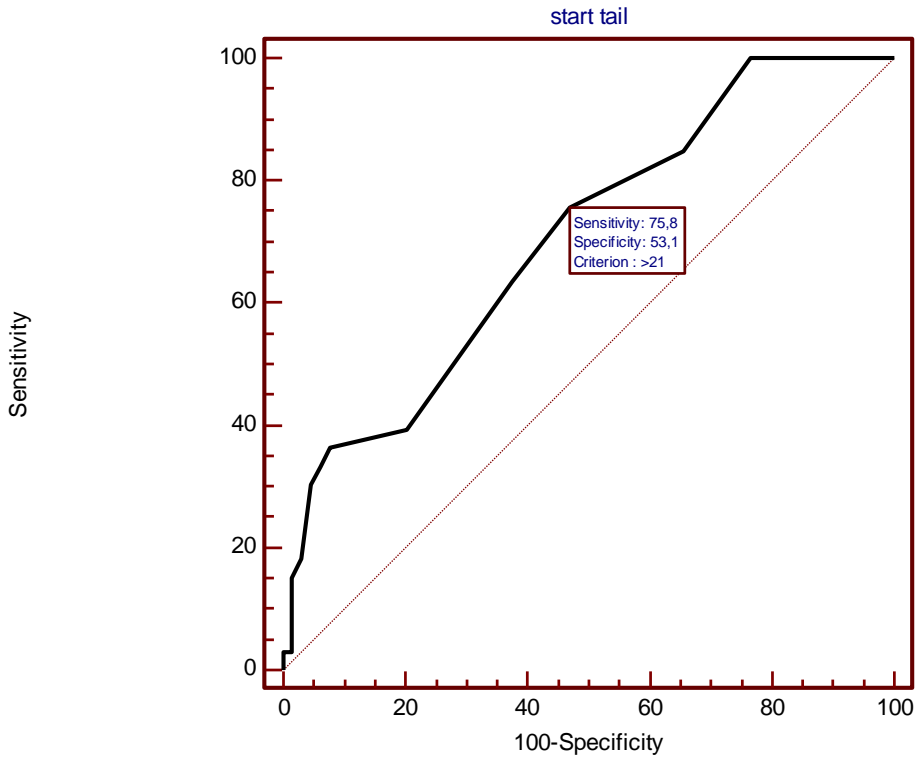
Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>2380	39,39	22,9 - 57,9	82,81	71,3 - 91,1

Şekil 12. Endojen trombin potansiyeli “Reciever Operating Characteristic” eğrisi



Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>5,33	78,79	61,1 - 91,0	42,19	29,9 - 55,2

Şekil 13. “tpeak” “Receiver Operating Characteristic” eğrisi



Eşik değeri	Sensitivite	95 % CI	Spesifisite	95 % CI
>21	75,76	57,7 - 88,9	53,13	40,2 - 65,7

Şekil 14. “start tail” “Receiver Operating Characteristic” eğrisi

Çalışılan inflamasyon, pıhtılaşma ve TOT parametrelerinin aktif dönemi ayırt etmedeki gücü sensitivite ve spesifisiteyle Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Çalışılan parametrelerin aktif dönemi ayırt etmedeki gücü

	Sensitivite %	Spesifisite %
Fibrinojen (mg/dl)	78,79	70,69
D-Dimer (mg/dl)	75,76	74,14
Aktivite (%)	42,42	91,38
hs CRP (mg/l)	75,76	58,18
“lag time” (dk)	75,76	65,62
ETP (nmxdk)	39,39	82,81
“Peak” (nm)	54,55	73,44
“ttpeak” (dk)	78,79	42,19
“Start tail” (dk)	75,76	53,13

hs CRP: “high sensitive C Reactive Protein”; ETP: Endojen trombin potansiyeli.

Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ÜK hastalarında çalışılan pıhtılaşma ve inflamasyon parametreleri p değerleriyle birlikte Tablo 8 ve Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 8. Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarında anlamlı bulunan pıhtılaşma parametreleri

	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Remisyon dönemi ÜK (n: 28)	p değeri
Fibrinojen (mg/dl)	452,33±126,97	336,50±86,34	0,000
D-Dimer (mg/dl)	1,75±3,46	0,55±0,48	0,002
PZ (sn)	14,14±1,37	13,15±0,71	0,002
Aktivite (%)	89,33±13,17	99,07±9,74	0,006
INR	1,09±0,12	1,01±0,55	0,006

PZ: Protrombin zamanı; **INR** :“International Normalized Ratio”; **n:** Olgu sayısı, **ÜK:** Ülseratif kolit.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

Tablo 9. Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarında anlamlı bulunmayan pıhtılaşma ve inflamasyon parametreleri

	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Remisyon dönemi ÜK (n: 28)	p değeri
aPTZ (sn)	32,36±6,15	33,47±5,14	0,397
hs CRP (mg/l)	9,81±3,23	8,73±2,97	0,127

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; **hs CRP:** “high sensitive C Reactive Protein”; **n:** Olgu sayısı, **ÜK:** Ülseratif kolit.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ÜK hastalarında çalışılan TOT parametreleri p değerleri ile Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Aktif dönemdeki ve remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarında trombin oluşum testi parametreleri

	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Remisyon dönemi ÜK (n: 28)	p değeri
“lag time” (dk)	3,93±0,73	3,39±0,51	0,01
“Peak” (nm)	391,57±62,94	372,98±52,15	0,297
“start tail” (dk)	24,18±3,54	22,54±2,82	0,093

n: Olgu sayısı, ÜK: Ülseratif kolit.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

Aktif dönemdeki ÜK hastaları ve kontrol grubunda çalışılan inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri p değerleri ile Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubunun inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri

	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Kontrol (n: 30)	p değeri
Fibrinojen (mg/dl)	452,33±126,97	315,37±82,12	0,000
D-Dimer (mg/dl)	1,75±3,46	0,38±0,12	0,000
aPTZ (sn)	32,36±6,15	36,60±4,04	0,003
PZ (sn)	14,14±1,37	13,31±0,79	0,005
Aktivite (%)	89,33±13,17	96,60±6,22	0,016
INR	1,09±0,12	1,02±0,05	0,016
hs CRP (mg/l)	9,81±3,23	6,15±3,87	0,000

PZ: Protrombin zamanı; **aPTZ:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı; **INR:** “International Normalized Ratio”;

hs CRP: “high sensitive C Reactive Protein”; **n:** Olgu sayısı, **ÜK:** Ülseratif kolit.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

Aktif dönemdeki ÜK hastaları ve kontrol grubunda çalışılan TOT parametreleri p değerleri ile Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubunun trombin oluşum testi parametreleri

	Aktif dönem ÜK (n: 33)	Kontrol (n: 36)	p değeri
“lag time” (dk)	3,93±0,73	3,22±0,58	0,000
“Peak” (nm)	391,57±62,94	346,86±54,28	0,002
“start tail” (dk)	24,18±3,54	20,97±2,33	0,000

n: Olgu sayısı, **ÜK:** Ülseratif kolit.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ve kontrol grubunda çalışılan inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri p değerleri ile Tablo 13’de sunulmuştur.

Tablo 13. Remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubunun inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri

	Remisyon dönemi ÜK (n: 28)	Kontrol (n: 30)	p değeri
Fibrinojen (mg/dl)	336,50±86,34	315,37±82,12	0,414
D-Dimer (mg/dl)	0,55±0,48	0,38±0,12	0,210
PZ (sn)	13,15±0,71	13,31±0,79	0,575
Aktivite (%)	99,07±9,74	96,60±6,22	0,484
INR	1,01±0,55	1,02±0,05	0,484
aPTZ (sn)	33,47±5,14	36,60±4,04	0,010
hs CRP (mg/l)	8,73±2,97	6,15±3,87	0,012

PZ: Protrombin zamanı; **INR:** “International Normalized Ratio”; **aPTZ:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı;

hs CRP: “high sensitive C Reactive Protein”; **n:** Olgu sayısı, **ÜK:** Ülseratif kolit.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ve kontrol grubunda çalışılan TOT parametreleri p değerleri ile Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. Remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubunun trombin oluşum testi parametreleri

	Remisyon dönemi ÜK (n: 28)	Kontrol (n: 36)	p değeri
“lag time” (dk)	3,39±0,51	3,22±0,58	0,102
“Peak” (nm)	372,98±52,15	346,86±54,28	0,045
“Start tail” (dk)	22,54±2,82	20,97±2,33	0,024

n: Olgu sayısı, ÜK: Ülseratif kolit.

Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

İnflamasyon ve pıhtılaşma parametrelerinin birbirleriyle ilişkileri

Aktif dönemdeki ÜK hastalarında çalışılan inflamasyon ve pıhtılaşma parametrelerinin birbirleriyle ilişkileri p ve r değerleriyle Tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 15. Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastalarında inflamasyon ve pıhtılaşma parametrelerinin birbirleriyle ilişkileri

	hs CRP (mg/l)	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (mg/dl)	aPTZ (sn)	PZ (sn)	Aktivite (%)	INR	TZ (sn)	TAT (ng/ml)
hs CRP (mg/l) p	—								
r									
Fibrinojen p	0,145	—							
(mg/dl) r	0,259								
D-Dimer p	0,302	0,835	—						
(mg/dl) r	0,185	0,038							
aPTZ (sn) p	0,691	0,414	0,454	—					
r	-0,072	-0,147	-0,135						
PZ (sn) p	0,180	0,497	0,050	0,002	—				
r	0,239	0,122	0,344	0,512					
Aktivite (%) p	0,082	0,310	0,060	0,001	0,000	—			
r	-0,307	-0,182	-0,331	0,532	-0,976				
INR p	0,081	0,322	0,069	0,001	0,000	0,000	—		
r	0,309	0,178	0,321	0,543	0,972	-0,999			
TZ (sn) p	0,060	0,009	0,978	0,205	0,117	0,067	0,070	—	
r	-0,331	-0,448	-0,005	-0,227	-0,278	0,323	-0,319		
TAT(ng/ml) p	0,858	0,481	0,562	0,253	0,435	0,341	0,326	0,645	—
r	-0,032	-0,127	-0,105	0,205	0,141	-0,171	0,176	0,083	

hs CRP: “high sensitive C Reactive Protein”; aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; PZ: Protrombin zamanı; INR: “International Normalized Ratio”; TZ: Trombin zamanı; TAT: Trombin antitrombin kompleksi, ÜK: Ülseratif kolit.

Aktif dönemdeki ÜK hastalarında çalışılan inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri ile TOT parametreleri arasındaki ilişki p ve r değerleriyle Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastalarında inflamasyon ve pıhtılaşma parametrelerinin trombin oluşum testi parametreleri ile ilişkisi

	hs CRP (mg/l)	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (mg/dl)	aPTZ (sn)	PZ (sn)	Aktivite (%)	INR	TZ (sn)	TAT (ng/ml)	
Lag time (dk)	p	0,771	0,002	0,967	0,614	0,495	0,887	0,917	0,313	0,981
	r	0,053	0,512	-0,008	-0,091	-0,123	0,026	-0,019	-0,181	0,004
Peak (nm)	p	0,422	0,022	0,512	0,043	0,448	0,632	0,626	0,484	0,880
	r	0,145	0,398	0,118	-0,354	-0,137	0,086	-0,088	-0,126	-0,027
ETP (nmxdk)	p	0,428	0,054	0,521	0,258	0,764	0,983	0,967	0,289	0,371
	r	0,143	0,339	0,116	-0,203	-0,054	-0,004	0,007	-0,190	0,161
tt peak (dk)	p	0,783	0,128	0,309	0,911	0,247	0,405	0,435	0,309	0,598
	r	-0,050	0,270	-0,183	-0,020	-0,207	0,150	-0,141	-0,183	0,095
Start tail (dk)	p	0,488	0,060	0,374	0,865	0,305	0,191	0,179	0,033	0,552
	r	0,125	0,331	0,160	-0,031	0,184	-0,233	0,240	-0,373	0,107

ETP (Endojen trombin potansiyeli); hs CRP: "high sensitive C Reactive protein"; aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; PZ: Protrombin zamanı; INR: "International Normalized Ratio"; TZ: Trombin zamanı; TAT: Trombin antitrombin kompleksi, ÜK: Ülseratif kolit.

Remisyon dönemindeki ÜK hastalarında inflamasyon ve pıhtılaşma parametrelerinin birbirleriyle ilişkileri p ve r değerleriyle Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarında inflamasyon ve pıhtılaşma parametrelerinin birbirleriyle ilişkileri

	hs CRP (mg/l)	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (mg/dl)	aPTZ (sn)	PZ (sn)	Aktivite (%)	INR	TZ (sn)	TAT (ng/ml)
hs CRP (mg/l)	p	—							
	r								
Fibrinojen (mg/dl)	p	0,132	—						
	r	-0,291							
D-Dimer (mg/dl)	p	0,929	0,662	—					
	r	-0,018	0,086						
aPTZ (sn)	p	0,568	0,045	0,104	—				
	r	0,113	-0,381	-0,313					
PZ (sn)	p	0,797	0,821	0,022	0,361	—			
	r	-0,051	-0,045	0,432	-0,179				
Aktivite (%)	p	0,966	0,977	0,028	0,425	0,000	—		
	r	0,008	-0,006	-0,414	0,157	-0,834			
INR	p	0,981	0,981	0,029	0,440	0,000	0,000	—	
	r	-0,005	0,005	0,414	-0,152	0,831	-1,000		
TZ (sn)	p	0,424	0,035	0,511	0,783	0,375	0,368	0,372	—
	r	0,157	-0,401	0,129	0,055	-0,174	0,177	-0,176	
TAT (ng/ml)	p	0,714	0,065	0,112	0,766	0,603	0,451	0,475	0,536
	r	0,072	-0,354	0,307	0,059	0,103	-0,148	0,141	0,122

hs CRP: "high sensitive C Reactive protein"; aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; PZ: Protrombin zamanı; INR: "International Normalized Ratio"; TZ: Trombin zamanı; TAT: Trombin antitrombin kompleksi. ÜK: Ülseratif kolit.

Remisyon dönemindeki ÜK hastalarında çalışılan inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri ile TOT parametreleri arasındaki ilişki p ve r değerleriyle Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastalarında inflamasyon ve pıhtılaşma parametrelerinin trombin oluşum testi parametreleri ile ilişkisi

	hs CRP (mg/l)	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (mg/dl)	aPTZ (sn)	PZ (sn)	Aktivite (%)	INR	TZ (sn)	TAT (ng/ml)
Lag time (dk)									
p	0,741	0,004	0,732	0,625	0,099	0,650	0,659	0,657	0,228
r	-0,065	0,533	0,068	-0,096	-0,319	0,090	-0,087	-0,088	-0,235
Peak (nm)									
p	0,728	0,000	0,241	0,002	0,457	0,618	0,605	0,838	0,053
r	-0,069	0,618	0,229	-0,571	0,146	-0,099	0,102	-0,041	-0,370
ETP (nmxdk)									
p	0,487	0,003	0,521	0,110	0,687	0,640	0,651	0,789	0,005
r	-0,137	0,547	0,127	-0,309	-0,080	0,092	-0,089	-0,053	-0,517
tt peak (dk)									
p	0,917	0,206	0,421	0,357	0,002	0,092	0,095	0,725	0,256
r	0,021	0,246	-0,158	0,181	-0,553	0,324	-0,322	-0,070	-0,222
Start tail (dk)									
p	0,061	0,248	0,813	0,130	0,376	0,288	0,283	0,566	0,946
r	-0,358	0,226	-0,047	-0,293	-0,174	0,208	-0,210	-0,113	-0,013

ETP (Endojen trombin potansiyeli); **hs CRP**: “high sensitive C Reactive Protein”; **aPTZ**: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; **PZ**: Protrombin zamanı; **INR**: “International Normalized Ratio”; **TZ**: Trombin zamanı; **TAT**: Trombin antitrombin kompleksi, **ÜK**: Ülseratif kolit.

TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıklarında tromboza yatkınlık 1936'dan beri bilinmektedir. Borgen ve Barker (40), ÜK vakalarında hayatı tehdit edici tromboembolik olay gelişebileceğini bildirmişlerdir. İBH'da tromboembolik komplikasyonların patogenezi multifaktöriyel olup, henüz yeterince aydınlatılamamıştır. İBH'da prokoagülanlar, antikoagülanlar ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengesizliğin tromboemboli gelişimine yatkınlık oluşturduğu genel kabul görmektedir (106).

Sistemik inflamasyon güçlü bir protrombotik situmülasyon olarak kabul edilmektedir. İnflamatuvar olaylar sırasında artan prokoagülan faktörler, doğal antikoagülanları ve fibrinolitik aktiviteyi azaltmaktadır. Koagülasyon ve fibrinolitik sistemin değişik basamakları İBH'nın remisyon ve aktivasyon dönemlerinde analiz edilmiş olsa da, yapılan çalışmalarda inflamasyon ve koagülasyon faktörlerinin ölçülmesinde kullanılan yöntemler yeterince sensitivite ve spesifisite değildir (62,63). Koagülasyon aktivasyonunun belirteci olarak F1+2, fibrinolitik sistemin belirteci olarak FYÜ daha iyi sonuç vermektedir. İBH'da, fibrinolitik ve koagülasyon sistem aktivasyonunda F1+2 ve FYÜ düzeyleri hastalığın inflamatuvar aktivitesinden bağımsız olarak yükselmektedir (4,46,52).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında koagülasyon aktivasyonunun diğer bir belirteci trombin artışıdır. Hastalığın protrombotik durumu endojen trombin potansiyeli ile kanıtlanmıştır (53). İBH'da trombin oluşumunun, CRP ve hastalığın aktivitesi ile birlikte arttığını Saibeni ve ark. (53) göstermiştir.

Saibeni ve ark. (53) inflamatuvar aktivite göstergesi olarak CRP düzeylerini, tromboza yatkınlık göstergesi olarak da eski çalışmalardan daha hassas analizler sağlayan TOT'u

kullanılmışlardır. TOT, yakın zamanda revize edilerek geliştirilmiş olan, koagülasyon süreci hakkında daha ayrıntılı bilgiler sağlayan, daha sensitivite ve spesifite bir testtir (64,65). Saibeni ve ark.'nın (53) çalışmasında CRP aktivitesi ile ETP arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise; daha spesifik bir alt grup olarak sadece ÜK hastaları alınmış, inflamasyonun daha spesifik gösterilebilmesi açısından da hs CRP değerleri, ayrıca fibrinojen düzeyleri kullanılmıştır. Literatürde hs CRP ile ilgili çalışmalar genel olarak tromboz üzerine olup, ÜK hastalarında hastalık aktivitesi ve ayrıca bu hastalarda tromboza yatkınlık göstergesi olarak kullanıldığı çalışmalar yetersizdir.

Çalışmamızda, aktif dönemdeki ÜK hastalarında akut faz yanıt parametreleri (hs CRP, fibrinojen) remisyon dönemindeki ÜK hastalarına ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,000$). Bu veriler; (a) aktif dönemdeki hastalarda sistemik inflamatuvar aktivitenin belirgin olarak yükseldiğini, (b) ayrıca çalışmamızda kullandığımız inflamasyon parametrelerinin (hs CRP, fibrinojen), hastalık süreci sistemik inflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılabilecek hassas belirteçler olduğunu göstermektedir.

Klinik ve endoskopik skorlamaların yanında ROC analizi çalışmalarımız; yukarıda verilen sınır ve aralıklarda, fibrinojenin % 70'ler civarında sensitivite ve spesifite, hs CRP'nin % 75 sensitivite ve % 58 spesifite ile aktif dönemdeki hastaları saptayabildiğini göstermektedir. Bu inflamatuvar parametrelerin hesaplanan sensitivite ve spesifite değerleri kesin iddialarda bulunmak açısından yeterli görünmese de, istatistiksel anlamlılığını korumaktadır.

Gruplarımız arasında Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması ve endoskopik aktivite indeksi açısından değerlendirme grup belirleyici bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Yukarıdaki veriler ışığında beklenenin aksine yapılan alt grup analizinde, aktif grup hs CRP düzeyleri ile Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p=0,684$). Bunun yanında, beklenildiği gibi hs CRP düzeyleri ile endoskopik aktivite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilebilmiştir ($p=0,045$). Yapılan benzer klinik bir çalışma da, endoskopik skorlamalar ile inflamasyon göstergeleri arasında pozitif ilişki bildirmiştir (107). Bunun yanında skorlamalar ile TAT, F1+2 ve D-Dimer düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (107). Kjeldsen ve ark.'nın (108) çalışmasında da CRP, F1+2 ve aktivite skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamız ve literatürde bahsi geçen çalışmalar göz önüne

alındığında; klinik aktivite skorlarının sistemik inflamatuvar aktiviteyi gösterme hassasiyeti belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda inflamatuvar aktiviteye eşlik eden tromboz riskini göstermek amacıyla D-Dimer ve TOT kullanılmıştır. Bilindiği üzere trombin oluşumuna neden olan mekanizmaların karmaşık olmasından dolayı faktör konsantrasyonları ile genel pıhtılaşma fonksiyonu arasındaki ilişki basit olarak açıklanamamaktadır. Trombogram eğrisindeki veriler, özellikle de eğri altında kalan alan, kanama ve tromboz riskini tayin etmede ve medikal tedaviler ile bunlardaki değişikliklerin yorumlanmasında faydalı bulunmuştur (66,67). Bu test, trombin kapasitesi ölçümü ile proteazlar ve inhibitörler arasındaki ilişkiyi değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Bu sayede hem fazla trombin oluşumu ile birlikte olan trombotik durumlar, hem de düşük trombin oluşumu ile birlikte olan hemoraji eğilimi değerlendirilebilmektedir (69). Bizim çalışmamızın temel sınırlaması tromboz geçiren olguların çalışmaya dahil edilmiş olmamasıdır ve hastalar tromboz geçirme açısından izlenmediğinden sadece inflamasyon ve TOT ilişkileri değerlendirilmiştir.

TOT “lag time” verisi pıhtılaşma zamanını göstermekte olup hemofili ve heparin kullanımı gibi kanamaya eğilimin arttığı durumlarda uzamaktadır (85). TOT’da; “lag time” ve “tpeak” değerinde kısalma, ETP ve “peak” değerinde artmanın trombotik potansiyel artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (86). Hron ve ark. (109) tekrarlayan venöz tromboz ile trombin oluşum parametrelerinden “peak” arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir. “Peak” değeri 300 nmol/l’den daha düşük olanların 400 nmol/l’den yüksek olanlara göre daha düşük tekrarlayan tromboz riski olduğu sonucuna varmışlardır. TOT sadece trombotik durumları göstermede değil, bu durumların tekrarlamasında risk durumunu tespit etmede de faydalı bulunmuştur (69).

Zeos ve ark. (110) aktif ve remisyonda ÜK hastaları arasında TAT, F1+2 ve D-Dimer plazma düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını, bunun yanında D-Dimer ve F1+2 düzeylerinin aktif dönemdeki ÜK hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen çalışmalara (107,110) benzer olarak TAT değerlerinde ve ayrıca TZ düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (TAT için $p=0,697$; TZ için $p=0,361$). Bizim çalışmamızın ve literatür verilerinin ışığında, TAT ve TZ düzeylerinin ÜK hastalarında bilinen tromboz potansiyelini göstermede belirleyici olamayacağı ileri sürülebilir.

D-Dimer, fibrinolizisin ve ayrıca indirek olarak trombin oluşumu ile aktive olan koagülasyonun bir göstergesidir (111). İBH’da artmış koagülasyon parametreleri ve fibrinolizis aktivasyonu gösterilmiştir (109-112). Kjeldsen ve ark. (108) sağlıklı kontrollerle

karşılaştırıldığında aktif dönemdeki ÜK hastalarında F1+2 ve FYÜ'lerin arttığını göstermişlerdir. Bunun yanında Weber ve ark.'nın (113) çalışmalarında aktif ve inaktif İBH'da F1+2 düzeyleri arasında fark gösterilememiştir. Smith ve ark. (114) ise aktif İBH'larında remisyon dakilere göre artmış F1+2 saptamışlardır. Bunun yanında, Stadnicki ve ark. (115) sağlıklı kontroller ile inaktif ÜK hastaları arasında F1+2 düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir fark bulamamışken, aktif ÜK hastalarında, inaktif ÜK ve sağlıklı kontrollere göre artmış F1+2 düzeyleri bulmuşlardır. Aynı çalışmada, aktif hastalarda kontrol grubuna göre artmış D-Dimer düzeyleri mevcutken, inaktif hastalarda artmış düzeyler gösterilememiştir (115).

Yine Hayat ve ark. (116) aktif ÜK hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında D-Dimer ve F1+2 düzeylerinin anlamlı derecede arttığını, ancak inaktif ÜK hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. ÜK hastalarında gözlenen inflamasyon ve koagülasyon anormallikleri muhtemelen inflamasyon ve koagülasyon sistemlerinin endotel ile çift yönlü çalışan kombine ve karşılıklı ilişkisine işaret etmektedir (117).

Bizim çalışmamızın verileri aktif ve remisyon dönemindeki ÜK hastaları arasında D-Dimer, PZ, INR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (D-Dimer için $p=0,002$; PZ için $p=0,002$; INR için $p=0,006$). Aktif dönemdeki ÜK hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da; fibrinojen, D-Dimer, PZ, INR, aPTZ, PZ aktivitesi düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir (Fibrinojen için $p=0,000$, D-Dimer için $p=0,000$; PZ için $p=0,005$; INR için $p=0,016$; aPTZ için $p=0,003$; PZ aktivitesi için $p=0,016$). Yukarıda belirtilen farklı yayınların bir kısmı bizim bulgularımız ile paraleldir. Bunun yanında bizim sonuçlarımız ve literatür verileri sağlıklı kontrollere göre; hem genel olarak sistemik inflamatuvar aktivite artışında hem de spesifik olarak ÜK hastalarında artmış tromboz eğilimini göstermekte ve desteklemektedir. Bizim çalışmamızdaki diğer önemli bir nokta da, koagülasyon ve fibrinolizis parametrelerinin hastalığın remisyon ve aktif döneminden bağımsız olarak yüksek seyrettiğinin gösterilmiş olmasıdır.

Verilerimizin ROC analizi değerlendirmesinde, yukarıda verilmiş olan sınır ve aralıklarda yükseklikleri ile; D-Dimer düzeyleri % 75 sensitivite ve %74 spesifisite ($p=0,0001$), PZ aktivitesi %42 sensitivite ve %91 spesifisite ($p=0,0023$) aynı zamanda INR düzeyleri %42 sensitivite ve %91 spesivite ($p=0,0023$), aPTZ düzeyleri %57 sensitivite ve %68 spesivite ($p=0,0289$), fibrinojen %78 sensitivite ve %70 spesifisite ($p=0,0001$) ile aktif

dönemdeki hastaları ayırabilmektedir. Bu sonuçlar; aktif dönem ÜK hastalarında koagülasyon ve fibrinolizis parametrelerinden D-Dimer düzeylerinin %75 ile en yüksek sensitiviteye, PZ aktivitesi (INR) %91 ile en yüksek spesifisiteye sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, parametrelerin yükseklikleri temel alındığından, aktif dönem ÜK hastalarının kanama eğilimlerinin öngörülmesinde kullanılabilir en değerli parametrelerin PZ aktivitesi ve D-Dimer düzeyleri olduğunu öne sürmek mümkündür.

Gruplar arasında yapılan “lag time” düzeyleri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,000$). Bunun yanında aktif dönem ÜK hastaları ile remisyon dönemi ÜK hastaları karşılaştırıldığında TOT parametreleri arasından sadece “lag time” düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,01$). “Lag time” pıhtılaşma zamanını göstermekte olup, kanamaya eğilimin arttığı durumlarda uzamaktadır (85). Dolayısıyla, aktif dönemde ÜK hastalarında diğer gruplara göre belirgin olarak saptanan “lag time” uzaması, artmış kanama eğiliminin anlamlı bir göstergesidir ve önemli bir parametre olarak öne çıkmaktadır. “Lag time” uzaması aktif ÜK hastaları için %75 sensitivite ve %65 spesifisiteye sahiptir. Bu sonuçlar, aktif ÜK hastalarında saptadığımız D-Dimer yüksekliği ile birlikte değerlendirildiğinde, tıpkı dissemine intravasküler koagülasyonda (DİK) olduğu gibi hem kanama hem de tromboza yatkınlık olabileceğini ve hatta ÜK ile DİK arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda TOT’un diğer bir parametresi olan ETP değerindeki artışın trombotik potansiyel artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (53,86). Bu çalışmalar, İBH aktif ve remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı ETP yükseklikleri bildirmektedir (53,86). Bu verilerin aksine bizim çalışmamızda ise, aktif ve remisyon dönemindeki ÜK hastalarımızda kontrol grubuna göre daha yüksek değerler bulunmuş olsa da, gruplar arasında ortalama ETP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0,296$). Ayrıca çalışmamızda ETP için yapılan ROC analizleri de anlamlı sonuçlar vermemiştir. Bizim verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı görünmese de, mevcut çalışmalar ışığında ÜK olgularında aktif ve remisyon döneminden bağımsız olarak tromboz potansiyelinin arttığını söylemek mümkündür. Bizim sonuçlarımız, ÜK hastaları tromboz potansiyeli göstermede ETP’nin anlamlı olamayacağına işaret etmektedir. Bu konuda literatürde halen az sayıda ve bizim hasta sayılarımıza benzer çalışmalar olduğundan, bu bulgumuz ileri çalışmalar ile değerlendirmeye açıktır.

Çalışmamızda gruplar arasında artmış “peak” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,007$). ROC analizimiz de artmış “peak” düzeylerinin %73 spesifisite ($p=0,0096$) ile aktif hastaları ayırabildiğini göstermektedir. Aktif ve remisyon

dönemdeki hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında “peak” düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,045$). Ancak, aktif ve remisyon dönemindeki hastalar arasında artmış “peak” düzeyleri açısından anlamlı fark bir yoktur ($p=0,297$). “Peak” değeri bize trombinin maksimum konsantrasyonunu gösteren bir TOT parametresidir. Bizim çalışmamızı destekleyen bir çalışmada da artmış “peak” düzeylerinin tekrarlayan tromboz ile ilişkisi gösterilmiştir (109). Bizim çalışmamız; yüksek “peak” düzeylerinin ÜK hastalarında hastalığın aktivasyonundan bağımsız olarak tromboz potansiyeli artışına işaret etmekte, bu testin %70’lerde bir spesivite ile kullanılabilmesine işaret etmektedir. Bu testin, İBH’da tromboz eğilimi artışını göstermesi açısından yeterli çalışma mevcut olmayıp, umut vadeden bir parametre olarak, ileri çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

Gruplarımız arasında “start tail” düzeyleri açısından da anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,001$). ROC analizinde uzamış “start tail” düzeyleri %75 sensitivite ve %53 spesiviteye ($p=0,0002$) sahiptir. Trombin oluşumunun sona erdiği zamanı gösteren “start tail” değerinin aktif dönemdeki hastalarda daha uzun saptanması, bu dönemde trombin oluşumu sona ermesinin geciktiğine işaret etmektedir. Bu veri de, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ve yüksek sensitiviteyle, ÜK hastalarında inflamasyon ve koagülatif süreç etkileşimini göstermektedir. İnflamasyonun koagülatif süreç üzerine hangi süreç ve yolaklarda etki ettiğine dair çalışmalar yetersizdir.

Aktif dönemdeki ÜK hastalarında fibrinojen ile “lag time” ve “peak” düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır (fibrinojen ile “lag time” arasında $p=0,002$ $r=0,512$; fibrinojen ile “peak” arasında $p=0,022$ $r=0,398$). Bu bulgular, aktif dönemde enteresan olarak hem kanamaya hem de tromboza eğilime işaret etmekte, yukarıda bahsettiğimiz gibi İBH’da muhtemel DİK benzeri bir tabloyu göstermektedir.

Yukarıdaki bulgularımıza benzer şekilde remisyon dönemindeki hastalarımızda da, fibrinojen ile “lag time”, “peak” ve ETP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (fibrinojen ile “lag time” arasında $p=0,004$ $r=0,533$; fibrinojen ile “peak” arasında $p=0,000$ $r=0,618$; fibrinojen ile ETP arasında $p=0,003$ $r=0,547$). Aktif dönemde fibrinojen, koagülasyon kaskadından bağımsız olarak akut faz rektanı olarak yükselmektedir. Her ne kadar aktif dönemde koagülatif sistem daha etkin çalışsa da, fibrinojen yükselmesi ile koagülasyon aktivasyonu korelasyon içinde değildir. Bu durum, hem remisyon döneminde saptanan ilişkiyi açıklamakta, hem de aktivasyon dönemindeki bağımsız harekete işaret etmektedir. Dolayısıyla aktif dönemde görülen fibrinojen yüksekliği tromboza yatkınlık açısından aslında güvenilir bir parametre değildir.

Tüm bu bulgular bize; aktif dönemdeki ÜK hastalarında hemostaz ve koagülasyon sistemindeki dengesizlikleri göstermektedir. Tromboembolik olayların sıklıkla İBH hastalarında aktif dönemde ortaya çıktığı (3,118,119) ve hemostatik anormalliklerin aktif dönem sırasında ortaya çıktığı gösterilmiştir (70).

Trombin oluşum testi henüz klinik pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak tromboz riskini tahmin etmede önemli bir test olabilme potansiyeli vardır. Bizim çalışmamızın sonuçları TOT'un; koagülatif sürecin iki yönlü bozulabildiği İBH'da artmış tromboz riski ve hemostatik denge bozukluklarını saptamada klasik yöntem ve parametrelere göre, daha yüksek değerlilik ve hassasiyetle kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ancak, henüz bu verileri destekleyen veya karşısında yeterli çalışma mevcut değildir. TOT; koagülatif, hemostatik, inflamatuvar süreçler ve aralarındaki ilişkiyi göstermede umut vadeden bir testtir. Daha büyük ve farklı hasta gruplarında ileri çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 18-65 yaş aralığında, klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak ÜK tanısı almış, 33'ü aktif dönemde, 28'i remisyonda toplam 61 hasta ve 36 sağlıklı gönüllü; inflamatuvar durumlarına bağlı olarak tromboz eğilimlerini gösteren klinik ve laboratuvar (özellikle TOT) parametreleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesinden bağımsız olarak; koagülatif, fibrinolitik ve hemostatik parametreler bozulmuştur.
2. Ülseratif kolit hastalarında hs CRP düzeyleri inflamatuvar durumun hassas bir göstergesidir.
3. "high sensitive C Reactive Protein" düzeyleri ile klinik endoskopik aktivite indeksi korelasyon göstermektedir.
4. Bunun yanında hs CRP düzeyleri ile Mayo inflamatuvar aktivite skorları korelasyon göstermemektedir.
5. Trombin antitrombin kompleksi ve TZ düzeyleri ÜK hastalarında tromboz potansiyelini göstermede anlamlı bulunmamıştır.
6. Aktif dönem ÜK hastalarının kanama eğilimlerinin öngörülmesinde kullanılacak en değerli parametreleri PZ aktivitesi ve D-Dimer düzeyleridir.
7. Aktif dönemde ÜK hastalarında TOT "lag time" uzaması, artmış kanama eğiliminin anlamlı bir göstergesidir.

8. Aktif dönemde ÜK hastalarında TOT “lag time” uzaması ile D-Dimer yüksekliği birlikteliği, ÜK ile DİK arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.
9. Mevcut çalışmaların aksine, ÜK hastaları tromboz potansiyelini göstermede ETP değerleri anlamlı bulunmamıştır.
10. Yüksek TOT “peak” düzeyleri ÜK hastalarında hastalığın aktivasyonundan bağımsız olarak tromboz potansiyeli artışına işaret etmektedir.
11. Uzamış TOT “start tail” düzeyleri aktif dönemin sensitivite bir göstergesidir.
12. Aktif dönem ÜK hastalarında fibrinojen ile TOT “lag time” ve TOT “peak” düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki, yine ÜK ile DİK arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.
13. Remisyon dönemi ÜK hastalarında da fibrinojen ile TOT “lag time” ve TOT “peak” düzeyleri anlamlı düzeyde ilişkilidir.
14. Aktif dönemde fibrinojen, koagülasyon kaskadından bağımsız olarak, akut faz rektanı olarak yükselmektedir.
15. Aktif dönemde saptanan fibrinojen yüksekliği tromboza yatkınlık açısından güvenilir bir parametre değildir.
16. TOT; koagülatif sürecin iki yönlü bozulabildiği İBH’da artmış tromboz riski ve hemostatik denge bozukluklarını saptamada, klasik yöntem ve parametrelere göre, daha yüksek değerlilik ve hassasiyetle kullanılabilecek bir yöntemdir.

ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalıkları; etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden gastrointestinal kanalın kronik patolojileridir. Bu grup içinde yer alan ülseratif kolit; lokal ve sistemik inflamasyonun yanı sıra trombotik olayların artmış riskiyle karakterizedir. Çalışmamızda ülseratif kolit olgularında inflamatuvar aktivite ile tromboza yatkınlık arasındaki ilişkiyi Trombin Oluşum Testi ile göstermeyi amaçladık.

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen klinik, endoskopik, histopatolojik bulgularla ülseratif kolit tanısı almış 33'ü aktif dönemde, 28'i remisyonunda, 18-65 yaş arasında olan 61 hasta ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalar Mayo inflamatuvar aktivite skorlaması kullanılarak aktif ve remisyonunda olarak gruplandı. Çalışmaya alınan olgular ve sağlıklı kontrol grubundan inflamasyon ve pıhtılaşma parametreleri ile trombin oluşum testi çalışıldı.

Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastalarının "high sensitive C Reactive Protein", fibrinojen, D-Dimer, protrombin zamanı, "lag time", "peak", "start tail" düzeyleri arasında remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı fark saptandı. Endojen trombin potansiyeli düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken, kontrol grubundan yüksek bulundu.

Çalışmamız ülseratif kolit hastalarında aktivasyondan bağımsız olarak artmış tromboz potansiyelini göstermektedir. Diğer yandan aktif dönemdeki ülseratif kolit hastalarında hem kanama hem de tromboz potansiyeli artmaktadır. Bu durumu ortaya koymada trombin oluşum testi diğer parametrelere göre daha faydalı görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, Tromboz, Trombin oluşum testi

THE RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATORY ACTIVITY AND THROMBIN GENERATION ASSAY IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

SUMMARY

Inflammatory bowel diseases, of unknown etiology, are chronic pathologies of gastrointestinal tract with relapses and remissions in course. Within this group, ulcerative colitis, is characterized by increased risk of thrombotic events, as well as local and systemic inflammation.

In our study we objected to show a relationship between inflammatory activity and predisposition to thrombosis by using Thrombin Generation Assay in ulcerative colitis cases.

61 patients by clinical, endoscopic and histopathological diagnosis of ulcerative colitis of whom 33 in active and 28 in remission phase, in Gastroenterology Division of Trakya University Medical Faculty Internal Medicine Department, and 36 healthy volunteers as control group; whom all, age ranged between 18-65 were included into our study. Patients were grouped as active and remission by Mayo inflammatory activity score. Inflammation and coagulation parameters and thrombin generation tests were studied in patients and healthy control group, included into study.

Statistically significant differences were determined between active phase ulcerative colitis patients' "high sensitive C Reactive Protein, fibrinogen, D-Dimer, prothrombin time,

lag time, peak, start tail” levels and patients on remission and control group. Endogenous thrombin potential levels were not significantly different, although higher in control group.

Our study showed increased thrombosis potential in ulcerative colitis patients independent of activation. On the other hand, both bleeding and thrombosis potential were increased in patients with ulcerative colitis on active phase. Thrombin generation assay seemed more effective than other parameters to reveal this situation.

Key words: Inflammatory bowel disease, Thrombosis, Thrombin generation assay

KAYNAKLAR

1. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2272–80.
2. Webberly M J, Hart M, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993;34:247–51.
3. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield Am J. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:733–7.
4. Van Bodegraven AA, Schoorl M, Baak JP, Linskens RK, Bartels PC, Tuynman HA. Hemostatic imbalance in active and quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:487–93.
5. Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML, Saibeni S, Martinelli I, Omodei P, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: A pathogenic link with thromboembolic complications? *Thromb Haemost* 1998;80:542–5.
6. Saibeni S, Vecchi M, Valsecchi C, Faioni EM, Razzari C, de Franchis R. Reduced free protein S levels in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical relevance, and role of anti-protein S antibodies. *Dig Dis Sci* 2001;46:637–43.
7. Yoshida H, Granger NG. Inflammatory bowel disease : A Paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1245 – 55.
8. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb and Haemost* 2003;1:1343 – 1348.
9. Talbot RW, Heppel J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140 – 145.
10. Ribeiro JM, Rebocho L, Lucas MB, et al. Brachiocephalic vein thrombosis associated with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology* 2003;38:268 -271.

11. Odras I, Eckmanna L, Talami M et al. Ulcerative Colitis. *Lancet* 2012;380:1606 – 19.
12. Cosnes J, Gower- Rosseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785 – 1794.
13. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Ümit H, Soylu A.R. Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya – Turkey. *J Int Med Res.* 2003 Mar-Apr;31(2):141-8.
14. Scott MM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:416-20.
15. Cosnes J, Gower- Rosseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol* 2011;140:1785 – 1794.
16. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1998;29:990-996.
17. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:738-41.
18. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease : lesson for complex disease? *Lancet* 2006; 376:1271-84.
19. Cho HJ. Inflammatory bowel disease: Genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3):338-47.
20. Siverberg MS, Mirea L, Bull SB et al. A population –and family- based study of Canadian families reveals association of HLA DRB1*0103 with colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:1-9.
21. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006;41:10-6.
22. Sakamoto N, Kono S, Wakai K et al. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2004;11:154-163
23. Guarner F, Malageleda JR. Role of bacteria in experimental colitis. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2003;17:793-804.
24. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Natur* 2007; 448:427-34.
25. Colombel FJ, Watson AJM, Neurath M. The remaining mysteries of inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:429-33.
26. Ekbom A, Montgomery SM. Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old and new hypothesis. *Best Prac Res Cli Gastroenterol* 2004;18(3): 497-508.

27. Andersson RE, Olaison G, Tysk C et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2001;344:808-14.
28. Dignass AU, Baumgart DC, Strum A. Review article: the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease – immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 4):9-17.
29. Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:68-77.
30. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory Bowel Disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369:1626-40.
31. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14(13): 1972-80.
32. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2005;129:50-65.
33. Levin A, Shibolet O. Toll-like receptors in inflammatory bowel disease-stepping in uncharted territory. *World J Gastroenterol* 2008;14(33):5149-53.
34. Shih DQ, Targan S. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3):390-400.
35. Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007;8:171-8.
36. Kobayashi KS, Chamallard M, Ogura Y et al. NOD2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307:731-4.
37. Abreu MT. The pathogenesis of inflammatory bowel disease: Translational implications for clinicians. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:481-9.
38. Mizoguchi E. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(33):5154-61.
39. Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2058-69.
40. Das KM, Squillante, Chitayet D et al. Simultaneous appearance of unique common epitope in fetal colon, skin and biliary epithelial cells. A possible link for extracolonic manifestations in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:311.
41. Pravda J. Radical induction theory of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(16):2371-84.
42. Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: An Epiphenomenon or the cause? *Dig Dis Sci* 2007;52:2015-21.

43. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:451-63.
44. Both H, Torp-Pedersen K, Kreniørn S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987.
45. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's& Colitis* 2012;6:965 – 90.
46. Tözün N, Atuğ Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. Memik F (Ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi: 2004;S.448-61.
47. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NASIDs, Antibiotics, Infections, or Stress Trigger Flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1298 – 1313.
48. Vatn MH. Natural History and Complications of IBD *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11:481-7.
49. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 3(2):77 – 86.
50. Kethu SR. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases *J Clin Gastroenterol* 2006;40:467 – 75.
51. Ardizzone S, Puttini PS, Cass, Notti A, Porro B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis* 2008;40:S253 – 9.
52. Katkovsky L. Active ulcerative colitis may preclude issuance of a medical in wellcontrolled, inactive ulcerative colitis, case study. *Federal Air Surgeon's Medical Bulletin*. Winter 2000.
53. Saibeni S, Saladino V, Chantarangkul V, et al. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. *Thrombosis Research* 125(2010);278-282
54. Haznedaroğlu C. Mechanism of Haemostasis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1:1-5.
55. Türker Y. St yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarında trombotik ve fibrinolitik parametrelerin sorumlu lezyon kritikliği ile ilişkisi (tez). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı 2007-Isparta.
56. Celkan T, Demirel A. Enfeksiyon ve koagülasyon. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:59-67.
57. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practise*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994:3.s.25-8

58. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):707-12.
59. Mann KG, Thrombin formation. *Chest* 2003; 124 (Suppl 3):4-10.
60. Hackeng TM, Seré KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 28; 103:3106-11.
61. Lawson JH, Butenas S, Ribarik N, Mann KG. Complex-dependent inhibition of factor VIIa by antithrombin III and heparin *J Biol Chem* 1993 15;268:767-70.
62. Hemker HC, Béguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost* 1995;74:134-8.
63. Rand MD, Lock JB, van't Veer C, Gaffney DP, Mann KG. Blood clotting in minimally altered whole blood. *Blood* 1996;88:3432-45.
64. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:249–53.
65. Hemker HC, Al Dieri R, Béguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance. *Curr Opin Hematol* 2004; 11:170–5.
66. Hemker HC, Al Dieri R, De Smedt E, Béguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost* 2006; 96:553-61.
67. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296:397–402.
68. Hemker HC, Giesen PL, Ramjee M, Wagenvoord R, Béguin S. The thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma. *Thromb Haemost* 2000;83:589–91.
69. Van Veen JJ, Gatt A, Cooper PC, Kitchen S, Bowyer AE, Makris M. Corn trypsin inhibitor in fluorogenic thrombin-generation measurements is only necessary at low tissue factor concentrations and influences the relationship between factor VIII coagulant activity and thrombogram parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:183–9.
70. Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-86.
71. Tezel A, Demir M. Inflammatory Bowel Disease and Thrombosis. Trakya University, School of Medicine, *Turkish J Hematol* 2012;29:111-119.

72. Wielders S, Mukherjee M, Michiels J, et al. The routine determination of the endogenous thrombin potential, first results in different forms of hyper- and hypocoagulability. *Thromb Haemost* 1997;77:629–36.
73. Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1287–91.
74. Nicolaes GA, Thomassen MC, Tans G, Rosing J, Hemker HC. Effect of activated protein C on thrombin generation and on the thrombin potential in plasma of normal and APC resistant individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:28–38.
75. Rotteveel RC, Roozendaal KJ, Eijlsman L, Hemker HC. The influence of oral contraceptives on the time-integral of thrombin generation (thrombin potential). *Thromb Haemost* 1993;70:959–62.
76. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999;99:1780–7.
77. Heras M, Chesebro JH, Webster MW, et al. Hirudin, heparin and placebo during deep arterial injury in the pig. The in vivo role of thrombin in platelet-mediated thrombosis. *Circulation* 1990;82:1476–84.
78. Giroud M, Dutrillaux F, Lemesle M, et al. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol Res* 1998;20:15–8.
79. Soskin P, Mossard JM, Arbogast R, et al. Variation in von Willebrand's Factor according to the treatment of acute myocardial infarction: physiopathological and clinical implications. *Eur Heart J* 1994;15:479–82.
80. Reverter JC, Béguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Coller BS. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric antibody. Potential implications for the effect of Fab treatment on acute thrombosis and “clinical restenosis”. *J Clin Invest* 1996;98:863–74.
81. Kessels H, Béguin S, Andree H, Hemker HC. Measurement of thrombin generation in whole blood—the effect of heparin and aspirin. *Thromb Haemost* 1994;72:78–83.
82. Butenas S, DiLorenzo ME, Mann KG. Ultrasensitive fluorogenic substrates for serine proteases. *Thromb Haemost* 1997;78:1193–201.
83. Béguin S, Kessels H, Dol F, Hemker HC. The consumption of antithrombin III during coagulation, its consequences for the calculation of prothrombinase activity and the standardisation of heparin activity. *Thromb Haemost* 1992; 68:136–42.
84. Hemker HC, Willems GM, Beguin S. A computer assisted method to obtain the prothrombin activation velocity in whole plasma independent of thrombin decay processes. *Thromb Haemost* 1986; 56:9–17.

85. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:249–53.
86. Chantarangkul V, Clerici M, Bressi C, Giesen PL, Tripodi A. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. *Haematologica*. 2003 May;88(5):547-54.
87. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
88. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(6):643-6.
89. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(5):661-5.
90. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982; 12(4):351-9.
91. Solem CA, Loftus EV, Jr. Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):707-12.
92. Zilberman L, Maharshak N, Arbel Y, Rogowski O, Rozenblat M, Shapira I, et al. Correlated expression of high-sensitivity C-reactive protein in relation to disease activity in inflammatory bowel disease: lack of differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion*. 2006;73(4):205-9.
93. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodossi A, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(4):409-12.
94. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Cappola R, Bramucci E, Manucci PM. Tissue factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769-771.
95. Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4: 1-26.
96. Freyburger G, Trillaud H, et al. Rapid ELISA D-dimer testing in the exclusion of venous thromboembolism in hospitalised patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6:77-81.
97. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-Dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-111.

98. Goldmann L, Ausiello D. Ülseratif kolit (çeviri: Sonsuz A). Cecil Medicine. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;2011.s.1044.
99. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.S.1580-1.
- 100.Arda K, Çetinkaya H, Dağlı Ü ve ark. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. 2006;5–220.
- 101.Sutherland LR, Rothly DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in treatment of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 1997;3:65-78.
- 102.Goldmann L, Ausiello D. Ülseratif kolit (çeviri: Sonsuz A). Cecil Medicine. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;2011.s.1047.
- 103.Timmer A, McDonald JW, McDonald JK: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD00478
- 104.Lawson MM, Thoas AG, Akobeng AK: Tumuor necrosis factor blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD005112.
- 105.Goldmann L, Ausiello D. Ülseratif kolit (çeviri: Sonsuz A). Cecil Medicine. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;2011.s.1049.
- 106.Danuta Owczarek, Dorota Cibor, Kinga Sałapa, Andrzej Cieśla, Mikołaj K. Głowacki, Halina Pocztar, Tomasz H. Mach. Anti-inflammatory and anticoagulant properties of the protein C system in inflammatory bowel disease. Pol Arch MedWewn. 2012;122(5):209-216.
- 107.Vrij AA, Rijken J, van Werch JWJ, Stockbrugger RW: Coagulation and fibrinolysis in inflammatory bowel disease and in giant cell arteritis. Pathophysiol Haemost Thromb, 2003; 33:75–83.
- 108.Kjeldsen J, Lassen JF, Brandslund I et al: Markers of coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in infl ammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol, 1998; 33: 637–43.
- 109.Hron, G, Kollars, M, Binder, B.R., Eichinger, S. & Kyrle, P.A. (2006) Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. Journal of the American Medical Association,296,397–402.
- 110.Petros Zezos, Georgian Papaioannou, Nikolaos Nikolaidis, Kalliopi Patsiaoura, Themistoclis Vassiliadis, Alexandros Mpoumpoumaris, Olga Giouleme, Nikolaos Evgenidis. Elevated markers of thrombin generation and fibrinolysis in patients with active and quiescent ulcerative colitis. Med Sci Monit, 2009;15(11):CR563-572.
- 111.van Bodegranen AA, Tuynman ARE, Schoorl M et al: Fibrinolytic split products, fibrinolysis, and Factor XIII activity in infl ammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol, 1995; 30:580–85.

112. Kume K, Yamasaki M, Tashiro M et al: Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis. *Intern Med*, 2007;46: 1323–29.
113. Weber P, Husemann S, Vielhaber H et al: Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999;28:418–22.
114. Smith CJ, Haire WD, Kaufman SS, Mack DR: Determination of prothrombin activation fragments in young patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1996; 6: 1221–25.
115. Stadnicki A, Gonciarz M, Niewiarowski TJ et al: Activation of plasma contact and coagulation systems and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*, 1997;42:2356–66.
116. Hayat M, Ariens RAS, Moayyedi P et al: Coagulation factor XIII and markers of thrombin generation and fibrinolysis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002; 14:249–56.
117. Levi M, ten Cate H, van der Poll T: Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med*, 2002; 30:S220–24.
118. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
119. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2036–41.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜBADK 2011/51				
	PROTOKOL ADI	"Ülseratif Kolit Olgularında İnflamatuvar Aktivite ile Trombin Jenerasyon Zamanı (TGT) Arasındaki Korelasyon Araştırılması"				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ahmet TEZEL				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06/ 19	Tarih: 09.03.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Ahmet TEZEL'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Sema HALHALLI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvanı/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hakan KARADAĞ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ
Dekan

Ek 2
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU¹

Bu form, yürütülmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 23/03/2011 tarih ve 05/13 sayılı kararı ile onaylanan bilimsel bir araştırma konusunda sizi bilgilendirmek ve gönüllü katılımınızı sağlamak amacıyla düzenlenmiştir.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olduğunuzda, sağlığınızın ve gönüllü olarak haklarınızın korunması ile gizliliğin sağlanması araştırmacıların ödevidir.

Araştırma, yalnızca uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip araştırmacılar tarafından yürütülecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Açık olmayan bir bölüm varsa, daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırma başladıktan sonra sorularınız olursa istediğiniz zaman bize başvurabilirsiniz.

Katılacağınız araştırma ile ilgili bilgiler aşağıdadır:

- 1. Araştırmanın bilimsel adı: Ülseratif kolit olgularında inflamatuvar aktivite ile Trombin jenerasyon zamanı (TGT) arasındaki korelasyonun araştırılması**
- 2. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Ülseratif kolit hastalarında alevlenme ile kanın pıhtılaşmaya eğilimi arasındaki ilişki**
- 3. Sorumlu Araştırmacının adı, unvanı ve görev yeri:** Prof.Dr.Ahmet Tezel,T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim dalı,Araş.Gör.Dr.Sema Halhallı,T.Ü.T.F.İç Hastalıkları Bilim dalı
- 4. Araştırmanın konusu ve niteliği (ilaç, klinik, laboratuvar, epidemiyolojik - tez çalışması vb...):** Klinik ve laboratuvar çalışması.
- 5. Araştırmanın amacı:** Ülseratif kolitli hastalarda aldığımız kan tahlilleriyle ileride kan pıhtılaşması olup olmayacağı hakkında fikir sahibi olmak.
- 6. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:**
- 7. Araştırmaya katılan gönüllü sayısı:** 61 hasta (33 aktif dönemde,28 remisyonda), 36 sağlıklı kontrol,toplam 81
- 8. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Ülseratif kolit hastası olması,kan pıhtılaştırıcı ilaç kullanmaması (örnek:kadın doğum kontrol hapi), sigara içmemesi,

¹ Formun her sayfasının altı, gönüllü (gerekir:

çisi ve tanık) tarafından imzalanacaktır.

kanser hastalığı olmaması, yatalak olmaması, ailesinde ülseratif kolit hastası olmaması, daha önceden pıhtı hastalığı geçirmemiş olması

- 9. Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Hastalardan kan örnekleri alınarak laboratuvar şartlarında çalışılacak
- 10. Uygulama sırasında karşılaşılabileceğiniz riskler, rahatsızlıklar ve olası yan etkiler:** Yapacağımız çalışmada sadece olguların kan örnekleri kullanılacağından çalışmaya alınan olgulara herhangi bir risk getirmeyecektir. Ancak damara girilerek kan alınacağından damarda patlama (zedelenme), kan tutması olanlarda bayılma riski vardır.
- 11. Gönüllü için araştırmadan beklenen yarar:** Ülseratif kolit hastalarında alevlenmeyi gösteren değerlere ve pıhtılaşma sisteminde yer alan kan tahlillerine bakarak alevlenme ile pıhtılaşmaya yatkınlık arasında ilişki olup olmadığı hakkında öngörüle bulunabileceğiz.
- 12. Araştırma yöntemine alternatif olan tedavi ve girişimler:**
- 13. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile araştırmaya katılan bir gönüllü olarak diğer hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.** Araş.Gör.Dr.Sema Halhallı,T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Bilim dalı, 02842357641 (4615), 05559933136
- 14. Araştırma bütçesi kimin tarafından karşılanıyor? TÜBAP**
- 15. (Varsa) Sigortalamaya ilişkin bilgiler:**
- 16. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Hastaların isim ve soyisim baş harfleri ve protokol numaraları kullanılacak. Kimlik bilgileri kullanılmayacak.

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA OLURU

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun tamamının imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün; (bu bölüm gönüllünün kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (bu bölüm veli/vasinin kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Gerekli durumlar için; (bu bölüm görüşme tanığının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Görüşme Tanığının Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (bu bölüm araştırmacının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Adı- Soyadı, Ünvanı:

İmzası:

Tarih:

Ek 3

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO : 2011/116

PRJ NİTELİĞİ : Tıpta Uzmanlık

1- PROJE BAŞLIĞI

Ülseratif Kolit oLGULARDA İnflamatuvar Aktivite ile Trombin Jenerasyon Zamanı (TGT) Arasındaki Korelasyonun Araştırılması

2- PROJE PERSONELİ

Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi : Ahmet TEZEL	Prof. Dr.	Tel: 235 76 41 / 4605
Araştırmacılar : Sema HALHALLI	Arş. Gör. Dr.	Fax: 236 11 66
Muzaffer DEMİR	Prof. Dr.	Cep: 506 577 98 71

3- PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı	Fiyatı (TL)
Detay listesi ektedir.	

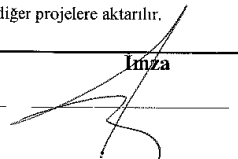
Ekonomik Kod		
05.3.1.11	03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	8.860
	03.3 Yolluklar	
	03.5 Hizmet Alımları	3.811
	03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri	
07.1.9.99	06.1 Mamul Mal Alımları	
TOPLAM ÖDENEK		12.671

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi: 12.07.2100	4. I. Rapor Tarihi :25.01.2012	Sonuç : (+/-)
2. Projenin Başlama Tarihi : 25.07.2011	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
3.Projenin Bitiş Tarihi: 25.07.2012	6. III. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
4.Projenin Süresi:12 ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
	8.Sonuç Raporu Tarihi: 25.07.2012	Sonuç : (+/-)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.		
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.		
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.		
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.		
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.		
Proje Yöneticisi	Adı ve Soyadı : Prof. Dr. Ahmet TEZEL	İmza :  Tarih : 01.08.2011

Komisyon Başkanı

...../ ... / 2011

Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU

Rektör Yardımcısı