

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekterliği
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Can GÖNEN

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA
SERUM ADENOSİN DEAMİNAZ DÜZEYİNİN
HASTALIK TANI VE AKTİVASYONUNU
DEĞERLENDİRMEDEKİ YERİ**

GASTROENTEROLOJİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. YASEMİN GÖKDEN

İSTANBUL- 2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekterliği
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Can GÖNEN

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA
SERUM ADENOSİN DEAMİNAZ DÜZEYİNİN
HASTALIK TANI VE AKTİVASYONUNU
DEĞERLENDİRMEDEKİ YERİ**

GASTROENTEROLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. YASEMİN GÖKDEN

İSTANBUL- 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden ve tecrübesinden faydalandığım, etik değerlerini ve akademik kişiliğini örnek aldığım, Klinik Şef'im ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Can GÖNEN başta olmak üzere, tez konumu belirleyen eski Klinik Şef'im Doç. Dr. Ayşe Oya Övünç Kurdaş'a içtenlikle teşekkür ederim.

Birlikte ekip ruhu içerisinde çalıştığım, tezimin hazırlanması aşamasında desteklerini esirgemeyen, Uzm. Dr. Ayca DEĞİRMENCİ SALTÜRK'e, Uzm. Dr. Atakan YEŞİL'e, Uzm. Dr. Emrullah ERDEM'e, Uzm. Dr. Koray KOÇHAN'a, Uzm. Dr. Feyza GÜNDÜZ'e,

Uyum içinde çalıştığım vefakâr hemşire arkadaşlarıma, tezimin istatistiklerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Yard. Doç. Dr. Funda Sezgin'e,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, kardeşim Serkan GÖK'e, desteğini her daim hissettiğim sevgili eşim Uzm. Dr. Sefa GÖKDEN' e ve varlıkları ile bana güç veren kızlarım Defne ve Alya Ada'ya teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Yasemin GÖKDEN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. CROHN HASTALIĞI	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.2.1. Genetik.....	3
2.1.2.2. Çevresel faktörler.....	4
2.1.2.3. İnflamasyon ve adaptif immün yanıt.....	4
2.1.3. Patoloji.....	5
2.1.4. Klinik bulgular.....	6
2.1.4.1. CH'nın lokalizasyonu.....	6
2.1.4.2. Klinik prezentasyon.....	6
2.1.2.3. Hastalığın davranışı.....	7
2.1.5.4. Ekstraintestinal Manifestasyonlar.....	9
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.6. Hastalık aktivitesinin ölçülmesi.....	11
2.1.7. Tedavi.....	14
2.2. ÜLSERATİF KOLİT	15
2.2.1. Epidemiyoloji.....	15
2.2.2. Etyoloji ve patogeneze.....	16
2.2.2.1. Genetik.....	16
2.2.2.2. Çevresel faktörler.....	16
2.2.2.3. İmmün mekanizmalar.....	17

2.2.3.Patoloji.....	18
2.2.4.Semptomlar.....	20
2.2.4.1. Ekstraintestinal manifestasyonlar.....	21
2.2.5.Tanı.....	21
2.2.5.1. Laboratuvar bulguları.....	22
2.2.5.2.Endoskopi... ..	23
2.2.5.3.Diğer tanısal yöntemler.....	24
2.2.5.4.Ayırıcı tanı.....	24
2.2.6.Hastalık aktivitesinin ölçülmesi	26
2.2.7.Tedavi.....	27
2.2.7.1.Hastalık aktivitesi ve hastalık lokalizasyonuna göre tedavi.....	27
2.3.ADENOZİN DEAMİNAZ (ADA).....	29
2.3.1.ADA'nın klinik tanıdaki yeri	30
3. MATERİYAL VE METODLAR	33
3.1. Materyal ve Metod	33
3.2. Laboratuvar testlerinin çalışılması	34
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR.. ..	35
4.1.Hastalık lokalizasyonuna göre grupların karşılaştırılması.	38
4.2. Hastalık aktivitesine göre grupların karşılaştırılması.....	40
4.3.Hastalık tipine göre grupların karşılaştırılması	45
4.4.Sigara ve ilaç kullanımına göre grupların karşılaştırılması..... .	46
4.5.Serum ADA düzeyinin test karakteristikleri	47
5.TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI).....	12
Tablo 2. SES-CD Skorlaması.....	13
Tablo 3. Ülseratif kolit ile Crohn koliti arasındaki farklılıklar.....	25
Tablo 4. Truelove - Wits aktivite indeksi.....	26
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri.....	35
Tablo 6. IBH (ÜKve CH) ve kontrol grubunda ADA, ESR, WBC, CRP, HGB, PLT düzeylerinin dağılımı.	36
Tablo 7. Crohn, ÜK ve kontrol grubunda ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerine göre dağılımı.....	37
Tablo 8. CH grubunda hastalık lokalizasyonuna göre ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	39
Tablo 9. Ülseratif kolit grubunda endoskopik tutulum yerine göre hastaların ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	39
Tablo 10. CH grubunda CDAİ aktivitesine göre ADA,ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi... ..	40
Tablo 11. Aktif-İnaktif CH ve kontrol grubu arasında ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	41
Tablo 12. SES-CD'ye göre aktif-inaktif CH ve kontrol grubu arasında ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	41
Tablo 13. ÜK grubunda CCAİ ile hesaplanan aktivite derecesine göre ADA,ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	42
Tablo14. Aktif-İnaktif ÜK ve kontrol grubunda ADA,ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	43
Tablo15. Aktif, inaktif IBH ve kontrol grubunda ADA,ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	44
Tablo 16. ÜK grubunda Truelove - Wits aktivite indeksine göre ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	44
Tablo 17. ÜK grubunda Endoskopik Mayo skoruna göre ADA, CRP, ESR, WBC, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	45

Tablo 18. CH grubunda hastalık tipine göre ADA, CRP, ESR, WBC, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.....	46
Tablo 19. CH, ÜK ve kontrol grubunda çeşitli labaratuvar ve fenotipik parametrelerin serum ADA düzeyleri ile korelasyonu.....	47



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya alınan hasta guruplarında serum ADA düzeyinin gösterimi (Median değ er U/L olarak gösterilmiştir).....	37
Şekil 2. Kontrol grubu ve IBH ayırımında ADA düzeyinin tanısal değ erinin ROC eğ risi ile gösterimi.....	48
Şekil 3. Kontrol grubu ve IBH ayırımında CRP ‘nın tanısal değ erinin ROC eğ risi ile gösterimi.....	48
Şekil 4. Kontrol grubu ve IBH ayırımında ADA, CRP ve ESR ‘nin tanısal karakteristiklerinin ROC eğ risi ile gösterimi.....	49
Şekil 5. Aktif ÜK ve inaktif ÜK ayırımında ADA ‘nın tanısal değ erinin ROC eğ risi ile gösterimi.....	49
Şekil 6. Aktif /İnaktif ÜK ayırımında CRP ‘nin tanısal değ erinin ROC eğ risi ile gösterimi.....	50
Şekil 7. Aktif /İnaktif ÜK ayırımında ESR ‘nin tanısal değ erinin ROC eğ risi ile gösterimi	50
Şekil 8. Aktif /İnaktif ÜK ayırımında ADA, CRP ve ESR ‘nin tanısal karakteristiklerinin ROC eğ risi ile gösterimi.....	51
Şekil 9. Aktif /İnaktif CH ayırımında ADA, CRP ve ESR ‘nin tanısal karakteristiklerinin ROC eğ risi ile gösterimi.....	51

KISALTMALAR VE SİMGELER

İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
AZA	Azatiopürin
CCAI	Rachmilewitz Klinik Aktivite İndeksi
CH	Crohn Hastalığı
CHAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CRP	C-reaktif protein
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HGB	Hemoglobin
IFX	İnfliximab
İV	İntravenöz
ADA	Adenin Deaminase
MPT	6-Merkaptopürin
PLT	Trombosit
ROC	Receiver operating characteristic
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- alfa
ÜK	Ülseratif kolit
VKİ	Vücut kitle indeksi
WBC	Beyaz küre sayısı

ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalıklarında serum adenzin deaminaz düzeyinin hastalık tanı ve aktivasyonunu değerlendirmedeki yeri.

Amaç: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH), inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) iki temel formu olup, gastrointestinal kanalın tekrarlayan immün aktivasyonu sonucu gelişen, remisyon ve alevlenme periyodları ile seyreden, kronik inflamatuvar patolojileridir. Adenosine deaminaz (ADA), T lenfosit aktivasyonunun önemli bir belirteçidir. Serum ADA seviyesinin inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, serum ADA düzeyinin İBH tipi ve hastalık aktivitesiyle ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, toplam 92 hasta [(Crohn Hastalığı (CH) 43, Ülseratif kolit (ÜK) 49)] ile bu hastalarla yaş ve cins açısından eşleştirilmiş 31 sağlıklı kontrol alınmıştır. Serum ADA düzeyi enzimatik analiz metodu kullanılarak spektrofotometrik yöntemle çalışılmış ve sonuçlar hastalık aktivite indeksleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Serum ADA seviyelerinin İBH hastalarında, [median 24,77 U/L (9,6-74,9 U/L)], kontrol grubuna göre [20,8U/L (13,8-38,9) U/L] anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,0013). ÜK ile CH grubu serum ADA düzeyi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arası fark izlenmezken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki hastalık tipinde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p:0,027 ve p:0,028). CH’da klinik aktivite bakımından aktif ve inaktif gruplar arasında serum ADA düzeyi bakımından fark izlenmezken, ÜK grubunda sağlıklı kontrol grubu ve inaktif hastalara göre aktif hastalarda ADA düzeyi daha yüksek bulunmuştur (p<0,005). ÜK grubunda ADA’nın klinik aktif hastalığı tespit edebilme başarısı; %76,8 güven aralığında, eşik değer olarak 21,64 U/L kullanıldığında, %89 sensitivite ve %60 spesifisiteye sahiptir. Hastalık lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede her iki grupta fark saptanmamıştır.

Tartışma: İBH immün patogenezi destekler nitelikte, serum ADA düzeyi hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ÜK hasta

grubunda, aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etmede başarılı bulunmuştur. Bununla birlikte, rutin pratikte aktivite belirlenmesinde kullanılan ucuz, tekrarlanabilir ve hızlı bir test olan CRP'ye göre üstünlük göstermemektedir. Serum ADA düzeyi, seçilmiş hastalarda, tanı ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, adenoazin deaminaz.



ABSTRACT

The clinical use of serum adenosine deaminase levels in diagnosis and activity assesment of Inflammatory Bowel Diseases.

Objective: Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD) are two major forms of inflammatory bowel diseases (IBD) which are characterized by inflammation of the gastrointestinal tract as a result of recurrent immune activation, and presented as clinically evident attacks. Adenosine deaminase (ADA) is an important marker of T lymphocyte activation. Serum ADA levels increase in many inflammatory states. The aim of this study was to investigate the relationship between serum ADA levels with type and activity of IBD.

Materials and Methods: A total of 92 patients [43 with CD and 49 with UC], and 31 age- and sex-matched healthy controls (HC) were included in this study. Serum ADA levels were studied by spectrophotometry analysis and compared with disease activity indices.

Results: Serum ADA levels were elevated in IBD patients [median 24.77 U/L (9.6 -74.9 U/L)] compared to HC group [20.8 U/L (13.8-38.9 U/L)] (p:0.0013). Serum ADA levels between UC and CD groups showed no statistically significant difference (p:0.776), while both conditions compared to the control group showed a higher serum ADA level (p: 0.027 for UC vs control group, p:0.028 for CD vs control group). There was no difference in serum ADA levels between active and inactive CD patients, while in active UC patient group serum ADA levels were statistically increased compared to inactive UC patients and controls. When a cut off level of 21.64 U/L was used with a confidence interval of %76.8, to distinguish active UC from inactive patients, a sensitivity of %89 and a specificity of %60 have been reached. Plasma ADA levels, localization wise showed no difference in UC and CD group.

Conclusion: Supporting the immune pathogenesis of the IBD, serum ADA level in the IBD patient group was significantly higher than the HC group. The test was useful for discrimination of active and inactive UC patients. However, serum

ADA activity measurement was not superior to CRP, which is cheap, widely, available and reproducible. Serum ADA level measurement can be useful for selected patients for diagnosis and activity assesment.

KEY WORDS: Chron's disease, ulcerative colitis, adenosine deaminase.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın remisyon ve alevlenme periyodları ile seyreden, küratif medikal tedavisi olmayan, tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyonu sonucu gelişen kronik inflamatuvar patolojileridir. Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK), inflamatuvar barsak hastalığının 2 temel formu olup epidemiyolojik, etyolojik ve klinik özellikleri bakımından birbirlerine benzerdir (1). Bu hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedavinin planlanması için birçok klinik aktivite göstergesi ve non invaziv belirteç denenmiş, fakat hiçbir inflamatuvar aktivitenin saptanmasında histopatolojik ve endoskopik incelemeler kadar kesin bulgu vermemiştir (2). İBH’da ideal bir laboratuvar testi; non invaziv yolla hastalığın tipini tanımlayabilmeli, hastalık aktivitesinin derecesini belirleyebilmeli, hastalığın seyrini tahmin edebilmeli ve tedavi yanıtını öngörebilmelidir. Ancak günümüzde hiçbir laboratuvar belirteci bu ihtiyacı tek başına karşılayacak yeterlilikte duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir.

Adenozin deaminaz (ADA) pürin nükleotitlerinin katabolizmasında rol oynayan, adenozin ve deoksiadenozinin geri dönüşümsüz olarak inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katabolize eden bir enzimdir (3). Vücut sıvılarında ve dokularda yaygın bir şekilde bulunur. ADA’nın en önemli biyolojik aktivitesi lenfoid dokularda olup, özellikle T lenfositlerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır (4). Lenfositik hücrelerde ADA aktivitesi eritrositlerden 10 kat daha yüksek, T lenfositlerde ise B lenfositlerden daha fazladır (5). ADA, T hücre aktivasyonu ve hücrel immünitinin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Hücrel immünitinin bir göstergesi olarak serum ADA konsantrasyonunun tüberküloz, romatoid artrit, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematoz, akut pankreatit, akut apandisit ve enfeksiyöz hastalıkları da içeren otoimmün durumlarda ve inflamasyonda arttığı gösterilmiştir (6-12).

Bu çalışmanın amacı; kronik inflamatuvar durumlarda serum seviyesinin arttığı bilinen ADA’nın, inflamatuvar barsak hastalığının 2 formu olan ÜK ve CH’da hastalığın tanısı, klinik ve endoskopik aktivitesi ile ilişkisini araştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), gastrointestinal kanalın kronik ve tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyonu ile karakterize bir patolojisedir. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) inflamatuvar barsak hastalığının 2 temel formu olup alta yatan nedenler, epidemiyolojik ve klinik özellikleri bakımından birbirlerine benzerler (1).

2.1.CROHN HASTALIĞI (CH)

Crohn Hastalığı (CH), potansiyel olarak anüsden ağıza kadar, intestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilmekle birlikte, çoğunlukla distal ince barsaklar ve proksimal kalın barsakların tutulduğu, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Mukozadan serozaya kadar tüm katmanları tutan inflamasyon barsağın longitudinal aksı boyunca aralıklı olarak izlenir. Hastalar genellikle diyare, karın ağrısı ve kilo kaybı ile başvururlar (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

İBH insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte Kuzey Amerika ve Avrupa’da insidans oranları yüksektir (1). CH insidansı 1-6/100000, prevalansı 10-100/100000 olarak değişmektedir (13).

Dünyadaki çalışmalar doğrultusunda kadınlarda CH riski az bir farkla artış gösterirken, pek çok çalışmada erişkinlerde kadın erkek oranı 1,3:1 dir (13). CH 15-30 yaş arasında daha sık görülmekle birlikte, erken çocukluk döneminden itibaren her yaşta tanı konabilir. Yedinci dekatta ikinci bir pik görülmektedir. (13). Genç ve yaşlı hastalar arasında patolojik bulgular bakımından fark görülmezken bazı çalışmalarda ileokolonik hastalığın gençlerde, kolonik ve distal hastalığın ise yaşlılar arasında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (14).

2.1.2. Etiyoloji

Bugün için IBH'nın otolog barsak florasına karşı immunolojik toleransın kaybolması sonucu geliştiği inancı halen geçerliliğini korumaktadır. Bununla birlikte *Chlamydia*, *Listeria Monocytogenes*, Reovirüs, hücre duvar eksikliği olan *Pseudomonas* türleri, CH'nın nedeni olarak suçlanan pek çok infeksiyöz ajandan bazılarıdır (15). En çok üzerinde durulan bir diğer hipotez; *Mycobacterium paratuberculosis*'in CH'da tetikleyici ajan olduğu yönündedir. Diğer kabul gören bir hipotez ise intestinal flora ve mukozal defans sistemleri arasındaki ilişkide bir değişiklik ve mukozal defans sistemlerindeki zayıflıktır (16).

2.1.2.1.Genetik

IBH için pozitif aile öyküsü artmış risk faktörü olarak kabul edilir. Birinci derece yakını olanlarda relatif risk, genel popülasyona göre 14-15 kat yüksektir. Etnik yapı önemli bir rol oynar. Doğu Avrupa Yahudilerinde aynı bölgede yaşayan diğer insanlara göre IBH gelişme riski 2-4 kat daha fazla görülmektedir (17).

CH'da birinci derecede sorumlu lokus 2001 yılında tanımlanan card 15 olarak da bilinen 16. kromozom üzerindeki NOD2 (nucleotide-binding oligo-merization domain 2) genidir (18). Erken başlangıçlı hastalık, strüktür gelişimi ve ileal tutulum NOD2/CARD15 genetik polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur (18). NOD2/CARD 15 gen ürünü, bakterilerin intraselüler sensörü olarak fonksiyon gören sitozolik bir proteindir. Bu protein enterositlerde, monositlerde ve özellikle paneth hücrelerinde mevcuttur (19). NOD2 aktivitesinin mutasyonlardan dolayı kaybı, intestinal duvarda bakteriyel infeksiyonu kontrol altına alacak lokal cevapların meydana gelmesini engellemektedir. Böylece kontrolsüz inflamasyona sebep olacak sistemik cevaplar başlamaktadır (18). Son zamanlarda gösterilen diğer bir genetik ilişki, IBH ile IL23 reseptör geni arasındadır. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL23 kronik intestinal inflamasyon gelişiminde önemli bir efektördür. IL23 mikrobial işaretlere karşı yanıt olarak makrofaj ve dentritik hücreler dahil bir çok hücre tarafından salgınmaktadır. IL23, T lenfositlerinden IL12, IL6 ve TNF alfa salgınımına yol açan TH 17 tipi

hücreleri uyarmaktadır. IL23 ve IL-12'yi bloke eden antikorların kullanımı CH'nin tedavisinde yeni ufuklar açacağı düşünülmektedir (20).

2.1.2.2. Çevresel faktörler

Pek çok çalışmada anne sütü almanın IBH'dan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen gastrointestinal traktüs gelişiminde immün yanıtın erken programlanmasının rolü vardır. CH yüksek sosyoekonomik durumla ilişkilidir (21). Pek çok çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınlar arasında CH riskinde artış fark edilmiştir. NSAİ ilaçlar, rafine şeker kullanımı, diyetle taze meyve sebze alınınının eksikliği de CH ile ilişkili bulunmuştur. Sigara kullanımı IBH için en önemli çevresel etkenlerden biridir. ÜK, sigarayı bırakanlar ve sigara içmeyenler arasında daha sık görülürken, CH prevalansı ise sigara içenlerde daha yüksektir. Sigaranın ÜK ve CH üzerindeki bu farklı etkileri tam olarak anlaşılamamakla birlikte, intestinal permeabilite ve sitokin üretimini arttırdığı ve mikrovasküler trombüse neden olduğu düşünülmektedir. Depresif ve anksiyöz kişilik hastalığının nedeni olarak gösterilememişse de hastalık alevlenmesi ve stres arasında korelasyon olduğu, stresin relaps riskini artırabileceği belirtilmektedir (21).

2.1.2.3. İnflamasyon ve adaptif immün yanıt

CH'da immün disfonksiyonda en önemli rolü intestinal mukozal T hücreleri oynamaktadır. T hücreleri ile antijen sunan hücreler (APC) arasındaki karşılıklı etkileşim, kuvvetli ve kontrolsüz immün cevabın oluşmasında anahtar basamağı oluşturur. CH'da apoptoz mekanizmasının bozulmasıyla artan Th1 hücrelerinin, IFN gammanın aşırı üretilmesine yol açarak inflamatuvar hasara sebep olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak regülatör T hücrelerindeki bozukluk sonucu bu hücrelerden salınan TGF-beta, IL10 ve diğer inhibitör sitokinlerin azalmış üretimi, T hücre sayısında ve proinflamatuvar sitokinlerde artışla sonuçlanmaktadır (22).

2.1.3.Patoloji

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) uzlaşı raporuna göre CH'nın tanısının konmasına olanak sağlayan, genel kabul gören mikroskopik özellikler; fokal (lenfosit ve plazma hücreleri) ve atlamalı kronik inflamasyon, fokal kript düzensizliği ve kript hasarı ile ilişkisiz granülom varlığıdır (23).

Kript düzensizliği: Fokal inflamasyon varlığında kriptlerin %10'undan fazlasında anormallik anlamına gelir. Kript düzensizliği; şekil bozukluğu (paralel olmayan kriptler, değişken çap ya da kistik dilatasyon gösteren kriptler), kriptlerde dallanma ve kısalma şeklinde olabilir (24).

Aftöz ülserler: CH'nın en erken görülen karakteristik lezyonudur. Bu yüzeysel ülserler küçüktür ve eritemli bir haloyla çevrelenmiştir. İnce barsakta aftöz ülserler sıklıkla lenfoid agregatların üzerindedir. Crohn aftları tipik olarak normal mukoza üzerindedir. Aftöz ülserler immün aktivasyonun fokal alandaki belirteci olarak kabul edilirler (25).

Granülomlar: Granülomların varlığı, CH'nın tanısı için önemlidir. Nonkazeifiye granülomlar, aftöz lezyonlar gibi CH'nın erken bulgularındandır. Hastalıktan etkilenmiş veya etkilenmemiş herhangi bir barsak segmentinde, mezenterik lenf nodlarında, hatta barsak dışı olarak cilt, göz ve karaciğerde bulunabilirler. Ülseratif kolitte kript hasarı ile ilişkili granülomlar görülebileceği için, CH'da kript hasarı ile ilişkili olmayan granülomlar tanısız kabul edilmektedir. (26).

Geç bulgular: Rezekte barsak spesimenlerinde kronik inflamasyonun eşlik etmediği fokal yapı bozukluğu lokalize olarak izlenebilir. Erken dönemde görülen aft gibi yüzeysel lezyonlar geçici olabilir. Hastalık kronik olduğunda aftlar birleşip yıldız şekilli ülserlere dönüşürler. Multipl ülserler longitudinal yönde birleştiğinde lineer ve serpiginöz ülser şeklini alırlar. Ülserlerin çevresinde relatif olarak normal mukoza alanları lineer ve transvers ülserler ile kesiştiğinde CH'nın klasik kaldırım taşı görüntüsünü oluştururlar (1)

İntestinal inflamasyon, ÜK de görülen yüzeysel inflamasyonunun tersine transmuraldır. Transmural inflamasyon, yüzeysel endoskopik biyopsilerde ve rezeke barsak spesmenlerinde fokal olması nedeni ile saptanamayabilir. Granülom

saptanmadığında, lenfoid agregatların submukozada ve muskularis propria dışında bulunması CH için güvenilir bir işarettir (26). Büyük ülserler, sinüsler ve sitriktürler CH'nın geç bulgularındandır (1).

CH tanısı açısından kaç tane patolojik özelliğin olması gerektiğine dair kesin bir uzlaşısı bulunmamaktadır. Cerrahi olarak çıkarılan materyallerde granülom saptanmamakla birlikte üç özellik bulunduğu ya da spesifik enfeksiyonların dışlanabildiği durumlarda bir özellik ile birlikte epitelooid bir granülom bulunduğu, CH tanısı koyulabileceği ileri sürülmüştür. Endoskopi sırasında elde edilen mukoza örnekleri için de aynı kriterler önerilmektedir (27).

2.1.4.Klinik bulgular

2.1.4.1. CH'nın lokalizasyonu

CH, başlıca distal ince barsak ve proksimal kolonu etkilemektedir. Hastaların yarısında kolon ve ince barsak birlikte etkilenmiştir. Hastaların diğer üçte birinde ise başlıca terminal ileum olmak üzere ince barsaklar veya kolon izole tutulmuştur. İzole jejunal tutulumu çok az oranda rastlanır. Özefagus, mide ve duodenum nadir olarak etkilenir. Hastalık genellikle ilk bulgu verdiği anatomik lokalizasyonda seyretmekle birlikte, bazı olgularda yeni lokalizasyonlar sürece eklenebilir. Bu özelliği ile CH potansiyel olarak gastrointestinal kanalın herhangi bir segmentini etkileyebilir (28,29)

Hastalığın lokalizasyonuna göre CH'nın fenotipik sınıflandırmasında Montreal sınıflamasının kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu sınıflamada CH; terminal ileum (L1), kolon (L2), ileokolonik (L3), üst gastrointestinal lokalizasyon (L4) olarak sınıflandırılmıştır (30).

2.1.4.2. Klinik prezentasyon

CH bulguları, hastalığın lokalizasyonuna, inflamasyonun derecesine, intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonlara göre değişebilmektedir. Klasik olarak, 6 haftadan uzun süren diyare, karın ağrısı ve/veya kilo kaybı olan genç hastalarda düşünülmelidir. Halsizlik, iştahsızlık ve ateş gibi sistemik semptomlar sıktır (23).

ÜK'le mukayese edildiğinde abdominal ağrı daha siktir ve kalıcı bir şikayettir. İntermittan, devamlı veya şiddetli olabilir. Aşıkâr, akut ve şiddetli kanama nadirdir (23). Konstitusyonel semptomlar olan kilo kaybı ve ateş, çocuklarda ise büyüme gelişme geriliği görülebilir (23). İnce barsak hastalığı olanlarda yağda eriyen vitaminler, demir, folik asit, vitamin B12, kalsiyum, magnezyum ve çinko eksikliğine rastlanabilir (1) .

Çekumun eşlik ettiğı ileal hastalık en sık görülen şeklidir. İnce barsak obstruksiyon bulguları gıda alınımı sonrası tetiklenebilir. İnflamasyonun uzun sürmesi sonucu fibrotik stenoz gelişebilir. Bunun sonucu olarak intermittan kolik tarzı karın ağrıları, bulantı, kusma başlar. Fizik muayenede sağ hipogastriumda hassas kitle veya dolgunluk görülebilir. Bu bulguya, gato yapmış barsaklar segmentleri nedeniyle de rastlanılabilir. Hastalarda sıklıkla inflamasyonun diğer belirtileri olan anoreksia, sık ve sulu dışkılama, kilo kaybı, ateş ve malnutrisyon bulguları izlenir. Hastalar nadiren akut apandisite benzer sağ alt kadran ağrısı ile başvurabilirler (23).

CH'da kolonik tutulum genellikle sağ kolondadır. Kolonik hastalığın tipik prezentasyonu ishal ve karın ağrısıdır. Karın ağrısı, ÜK'de görülen ağrıdan daha şiddetlidir. Sistemik semptomlar olan kilo kaybı ve halsizlik belirgin olabilir. CH koliti olan hastaların büyük bir kısmında rektum tamamen veya rölatif olarak daha az tutulmasına rağmen, proktit bazı vakalarda ilk semptom olabilir. Perianal hastalık, CH'nın diğer yaygın görülen bulgularındandır (1).

CH'da üst gastrointestinal traktus nadir olarak tutulur ve bu hastalarda abdominal ağrı ve halsizlik siktir. Gastroduedonal CH'da epigastrik ağrı ve dispepsi en sık semptomdur. Striktür ve ödemden dolayı obstruksiyon gelişmesi sonucu bulantı, kusma ve kilo kaybı belirgin olabilir (1). Özofagial CH nadir olup, bu hastalarda disfaji, odinofaji, substernal göğüs ağrısı, yanma, kilo kaybı görülebilir. Hastalığın seyri sırasında özofagial striktür gelişebilir. (1).

2.1.2.3. Hastalığın davranışı

Hastalığın davranışı bakımından CH; darlık oluşturmayan ve penetran olmayan (B1), darlık oluşturan (B2), penetran (B3) olarak sınıflandırılabilir. Perianal

abse ve fistüller, penetran fenotip içine katılmayıp; perianal fistül ve apse ortaya çıktığında B1, B2, B3' ün yanına bir 'p' harfi ile ifade edilmektedir (30).

Genetik faktörler hastalığın davranışında önemlidir. NOD2 varyantı fibrostenotik hastalık ile ilişkilidir (18, 19). Anti saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) ince barsak hastalığı ile koreledir. Anti-CBir1 (anti-flagellin) internal penetran ve striktürel hastalıkla, anti OmpC (E.coli outer membrane porin C) internal perforasyonla ilişkilidir. pANCA (perinuklear antineutrophil cytoplasmic antibodies) ÜK benzer CH fenotipinde görülmektedir (1). Ayrıca perianal lezyonların olması, ileokolonik lokalizasyon, tanı sırasında yaşı genç olması, ilk alevlenmeyi steroidlerle tedavi etme gereksinimi; hastaların tanıdan sonraki beş yıllık dönemde maluliyete yol açan hastalık riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (31).

Fistüller genellikle CH'nın transmural yapısının bir sonucudur. Fistül semptomları genellikle minimaldir. Perianal fistüller her zaman aktif rektal inflamasyon ile ilişkili değildir. Bazı vakalarda perianal bölge dışında labium, skrotum, uyluk gibi değişik yerlere açılım gösterebilir (1).

Gastrointestinal kanalın iki segmenti arasında da fistüller izlenebilir; enteroenterik, enterokolonik, kolokolonik fistüller sıklıkla asemptomatiktir. Nadiren kolonik hastalığın mideye, duodenuma penetrasyonu ve sonucunda da koloduodenal, kologastrik fistüller izlenebilir (1). Enterovajinal fistüller; inflame rektumun veya ince barsağın anteriordan vajene penetrasyonu ile oluşmaktadır. Bu hastalarda vajenden dışkı ve gaz boşalımı görülür. Disparoni ve perianal ağrı diğer şikayetlerdir. Enteroveziküler ve koloveziküler fistülleri olanlarda tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, fekalüri, gazlı idrar yapma görülebilir. Karın ön duvarına olan enterokutanöz fistüller sıklıkla cerrahi sonrası görülür (1).

Crohn hastalarının yaklaşık dörtte birinde yaşamlarının herhangi bir döneminde intra abdominal abse gelişebilir. İntra abdominal absesi olan hastalarda klasik olarak yüksek ateş, fokal abdominal hassasiyet, lokalize peritoneal iritasyon bulguları gözlenir (1).

Striktür CH'nın diğer bir karakteristik komplikasyonudur. Striktür gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde ve uzun süreli aktif inflamasyondan sonra görülür. Striktürler, relatif obstruksiyon nedeniyle luminal akım azalana kadar sessizdir (1).

2.1.2.4. Ekstraintestinal manifestasyonlar

CH'da bağırsak dışı manifestasyonlar hastaların %35'ini etkilemektedir. Bir bağırsak dışı manifestasyon ortaya çıktığında, diğerleri için de yatkınlık oluturduğu görülmektedir. Bazı bağırsak dışı manifestasyonlar geçici olarak aktif hastalıkla ilişkili olmakla birlikte, bazıları aktiviteden bağımsız seyir gösterir. Periferik artrit, eritema nodozum, oral aftöz ülserler, episklerit aktiviteyle bağımlı olmakla birlikte, piyoderma gangrenozum, üveit, aksiyel artropati ve primer sklerozan kolonjit hastalık aktivitesinden bağımsız seyir izler. CH aktivitesiyle yakından bağlantılı olan tablolar altta yatan hastalığın tedavisine paralel düzelebilmektedirler. Ekstraintestinal manifestasyonlar özellikle kolonik tutulumlu olan CH'da, ÜK'den daha sık görülmektedir (32).

2.1.5.Tanı

CH'nın tanısı klinik değerlendirme, endoskopik, histolojik, radyolojik ve laboratuvar testleri ile konmaktadır. Eksiksiz bir anamnez; semptomların ortaya çıkışı, süresi ve şekli, yakın zamanda yapılan seyahatler, yiyecek intoleransı, ilaçlar (antibiyotikler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar dahil) ve apendektomi hikayesini içermelidir. Sigara alışkanlığı, aile anamnezi ve yakın zamanda enfeksiyöz gastroenterit geçirme gibi iyi kanıtlanmış risk faktörlerine özellikle dikkat edilmelidir (23).

Hastalarda akut ve/veya kronik inflamatuvar yanıt, anemi, sıvı eksikliği, malnutrisyon, malabsorbsiyon varlığı araştırılmalıdır. Başlangıç laboratuvar tetkikleri arasında, tam kan sayımı, biyokimya ve C reaktif protein (CRP) bulunmalıdır. Tam kan sayımında anemi ve trombositoz sık olarak görülür. CRP yapılamıyorsa eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) kullanılabilir. CH'dan şüphelenilen hastalarda CRP ve ESR enflamasyona akut faz yanıtının laboratuvar göstergeleridir. Barsak enflamasyonunu belirlemek amacıyla başta fekal kalprotektin olmak üzere diğer tetkikler de kullanılabilir. *Clostridium difficile* açısından toksin testi tavsiye edilmektedir (23).

Standart Bilgisayarlı Tomografi (BT) hastalığın erken dönemlerinde normal saptanabilir. Bununla birlikte, BT enterografi ekstraluminal özellikler ile birlikte mukozal değişikliklerin konvansiyonel BT'ye göre daha iyi görüntülenmesine izin vermektedir. Radyolojik bulgular aktif CH'nın endoskopik bulgularıyla büyük oranda koreledir (33). Manyetik rezonans (MR) ve BT enterografi veya enteroklisiz, CH'da intestinal tutulum ve penetran lezyonların saptanmasında çok yüksek tanı değerine sahiptirler. Teknik seçiminde radyasyona maruziyet dikkate alınmalıdır (23). MR enterografi; yumuşak dokuları iyi göstermesi, statik ve dinamik görüntüler alınabilmesi ve radyasyon maruziyetinin olmaması nedeniyle üstün bir tekniktir. İntestinal duvarda kalınlaşma, submukozal ödem, lenfadenopati aktif hastalık bulgularındandır. Kontrastlı dinamik görüntüler, fibrotik segment hakkında bilgi verebilir. İnce barsak CH için artmış kontrast tutulumu ve duvar kalınlığında artma, mukozal anormallikler, stenoz, peristaltizm kaybı ve distansiyon, ekstraintestinal bulguların varlığı bir araya getirilerek hastalık skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu kriterler kullanılarak altın standart olan ileokolonoskopik biyopsi ile mukayese edildiğinde MR'ın % 85 sensitivite, % 80 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (1,34).

Potansiyel olarak ultrasound (USG) ve sintigrafi de tanıya faydalı diğer metodlardandır. Transabdominal USG abdominal ağrının diğer nedenleri olan jinekolojik ve biliyer nedenlerden CH'nı ayırt etmede ek katkı sağlamaktadır (35).

Lökosit sintigrafisi emniyetli olup, invaziv bir işlem değildir. Potansiyel olarak enflamasyonun varlığını, yaygınlığını ve aktivitesini değerlendirmeye olanak sağlar. Ancak radyasyona maruz kalınması ve duyarlılığının sınırlı olması (özellikle steroid kullanan hastalarda) bu tekniğin kullanımını azaltmaktadır (36).

İnce barsak kapsül endoskopisinin (SBCE), ince barsak lezyonlarının tanısında ve özellikle de yüzeysel mukozal lezyonların belirlenmesinde, MR ve BT'den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. SBCE, CH klinik şüphesi bulunan ancak ileokolonoskopik ve radyolojik değerlendirmelerin tanısal olmadığı hastalarda, ciddi bir darlık ekarte edildikten sonra kullanılabilir (37).

Çift balon enteroskopisi (DBE)'nin ince barsak lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı diğer radyolojik tekniklere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. DBE,

patolojik incelemeler için doku örnekleme gerektiğinde ve terapötik girişimlere gereksinim duyulduğunda özellikle tercih edilmektedir (38).

CH kuşkusunda tanı koymak için ilk sırada yapılacak işlem ileokolonoskopi ve terminal ileum ile birlikte her kolonik segmentten biyopsi alınması olmalıdır (23). Kolonoskopide hastalıktan etkilenmiş ve sağlam görünen alanlardan çoklu biyopsi alınması ile elde edilen histolojik özellikler ile doğru tanı sıklıkla konulabilmektedir (23).

2.1.6. Hastalık aktivitesinin ölçülmesi

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi, hastalık şiddetinin saptanması ve düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için çok sayıda hastalık aktivite indeksi oluşturulmuştur. Skoring sistemleri arasında en yaygın kullanılan Crohn Hastalığı Aktivite indeksi (CDAI)'dır. CDAI, laboratuvar ve muayene bulguları ile elde edilen objektif bulgular ve subjektif semptomların kombinasyonu ile elde edilen verilerin skorlanmasına dayanır (Tablo1). Bu değerlendirme sisteminde; hastanın genel durumu, dışkılama sayısı, karın ağrısı, anemi, kilo kaybı, karında kitle ve komplikasyonların varlığı gibi parametreler puanlanarak elde edilen rakam; 150 ve altındaysa remisyondan, 150'nin üzerinde ise aktif hastalıktan bahsedilir. Tedaviye yanıt alındığından bahsedilebilmesi için tedavi öncesinde hesaplanan puanda 70 veya üzerinde bir azalma sağlanmış olması gerekmektedir. Medikal ve/veya cerrahi tedavi sonrasında rezidüel hastalık belirtileri olmaksızın iyileşme gösteren asemptomatik hastanın remisyonda olduğu kabul edilir (39).

Klinik pratikte hastalık aktivitesi hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (23).

Hafif hastalık; ayaktan başvuran, genel durumu iyi, oral alımı yeterli, obstruksiyon, ateş ve dehidratasyon bulgusu göstermeyen, %10'dan az kilo kaybı ve karında hassasiyet veya palpe edilebilen kitlesi olmayan hastalardır. Bu hastalarda CDAI:150-220 arasında olup, CRP normalin üst sınırına yükselmiştir.

Orta şiddette hastalık; hafif derecede hastalık tedavisine yanıt vermeyen, aşikar obstruksiyon belirtileri olmadan aralıklı kusması olan, %10 kilo kaybı, anemi,

karın ağrısı ve karında hassasiyeti bulunan hastalardır. CDAI 220-450 arası olup, CRP normalin üst sınırını aşmıştır.

Şiddetli hastalık; yoğun tedaviye rağmen semptomları devam eden, yüksek ateş, intestinal obstruksiyon, kaşeksi veya abse bulguları olan hastalardır. CDAI 450 ve üzeri olup, CRP düzeyi yüksektir.

Tablo1. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI)

Kriter	Skor	Ağırlık	Ağırlıklı Skorlar
1.Sıvı ya da yumuşak dışkı sayısı	X1= sıvı ya da yumuşak dışkı sayısı	2	X1x2
2.Abdominal ağrı	X2=(0:yok, 1:hafif, 3:ciddi)	5	X2x5
3.Genel iyilik hali	X3=(0:iyi, 1:ortalamanın biraz altında, 2:orta 3:kötü, 4:çok kötü)	7	X3x7
4.Komplikasyon sayısı	X4=listelenmiş komplikasyonların sayısı	20	X4x20
5.İshal için diphenoxylate ya da loperamid kullanımı	X5=sınıflama (0:hayır, 1:evet)	30	X5x30
6.Abdominal kitle	X6=sınıflama (0:yok, (2:sorgulanabilir→ 5:kesin)	10	X6x10
7.Hematokrit	X7=sınıflama (47-hct (erkek), 42-hct (bayan))	6	X7x6
8.Standart ağırlığın altındaki yüzde	X8=(1-ağırlık/standart ağırlık)100	1	X8x1
	150< remisyon, 150-220 hafif		
Toplam skor	220-450 orta, >450 ileri hastalık		

CH'nın endoskopik olarak skorlanması ilk olarak GETAİD isimli Fransız bir grup tarafından yapılmıştır (40). Bu skrolama uzun süre altın standart olarak kullanılsa da zaman kaybettirici olması, karmaşık olması ve günlük pratikte uygulama zorluğu nedeniyle 2004 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışma sonrasında yerini daha basit ve kullanımı kolay olan SES-CD'ye bırakmıştır (41). 2010 yılında yapılan bir çalışmada SES-CD'nin üstünlüğü kanıtlanmıştır (42). SES-CD tanımlanırken, kolon beş segmente ayrılmış ve dört endoskopik değişkenle değerlendirilmiştir (42). Buna göre incelenen kolon segmentinde ülser olmaması 0 puan, çapları 0,1-0.5 cm arasında olan küçük ülserlere 1 puan, çapları 0,5-2 cm olan orta boyutta ülserlere 2 puan, çapları 2 cm'den büyük ve dev ülserlere ise 3 puan verilmiştir. Ülsere yüzeyin uzunluğuna göre ise; ülser olmaması 0 puan, ülser yüzeyin uzunluğu <%10 altında ise 1 puan, %10 ile %30 arasında ise 2 puan, >%30 ise 3 puan verilmiştir. Etkilenmiş yüzeyin uzunluğu, ilgili segmentin yüzeyinin <%50 ise 1 puan, %50-%75 arasında ise 2 puan, >%75 ise 3 puan verilmiştir. Darlık yoksa 0 puan, geçilebilen tek darlık varsa 1 puan, birden fazla geçilebilen darlık varsa 2 puan, geçilemeyen darlık varlığında 3 puan verilmiştir. Buna göre tablodaki tüm sayılar toplanarak SES-CD skoru elde edilir (41). 2004 yılında SES-CD nin tanımlandığı çalışmada; skoru 0-2 arasında olanlar inaktif hastalık, 3-6 arası olanlar hafif şiddette, 7-15 arası olanlar orta şiddette ve skoru 15'den büyük olanlar ciddi aktif hastalık olarak sınıflandırılmıştır (41). Tablo 2' de örnek SES-CD hesaplama tablosu verilmiştir.

Tablo 2. SES-CD skrolaması

	İleum	Sağ kolon	Transvers kolon	Sol kolon	Rektum	Toplam
Ülser varlığı ve sayısı (0-3)						
Ülsere yüzeyin uzunluğu (0-3)						
Etkilenmiş yüzeyin uzunluğu (0-3)						
Darlık varlığı ve tipi (0-3)						

2.1.7. Tedavi

CH'nın tedavi planı, hastalığın bulunduğu yer, aktivite ve davranışı dikkate alınarak ve mutlak hastayla görüşülerek yapılmalıdır. CH'na benzer semptomların, aktif hastalık dışında enterik enfeksiyonlar, abse, bakteriyel aşırı çoğalma, safra tuzuna bağlı malabsorbsiyon, dismotilite ve safra taşlarına bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hafif derecede aktif lokalize ileoçekal CH; Önerilen tedavi 9 mg budesoniddir. Antibiotikler tavsiye edilmez. Lokalize hastalıkta cerrahi de tedavi seçeneği olabilir (43).

Orta derecede aktif lokalize ileoçekal CH; Önerilen tedavi 9 mg/gün budesonid ya da sistemik kortikosteroidlerlerdir. Septik komplikasyonlardan şüphelenildiğinde antibiyotikler eklenebilir. Steroidler ile birlikte azathioprine, 6-merkaptopürin veya metotreksat kullanılması da uygun seçeneklerdendir. Daha önce steroide yanıtı, bağımlı veya tolere edememiş, aktif hastalığın nesnel kanıtları bulunan hastalara immunomodülatör tedavi veya tek başına ya da tiopürinler ile birlikte anti-TNF tedavisi önerilmektedir.(43).

Ağır derecede aktif lokalize ileoçekal CH; Ağır derecede aktif lokalize ileoçekal CH başlangıçta sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilmelidirler. Relaps ortaya çıkanlar için immunomodülatör tedavi veya tek başına ya da tiopürinler ile birlikte anti-TNF tedavisi aktif hastalığın nesnel kanıtı bulunanlar için önerilmektedir. Cerrahi girişim bazı hastalar için iyi bir alternatiftir (43).

Kolonik CH; Hafif derecede aktif kolonik CH'nda sülfosalazin ya da sistemik kortikosteridlerle tedavi uygulanabilir. Relaps ortaya çıkanlar veya orta ya da ağır hastalığın kanıtları olanlarda immunomodülatör tedavi, tek başına ya da bir immunomodülatörle birlikte anti-TNF tedavi kullanılabılır. İmmünomodülatör ya da anti-TNF tedaviye başlanmadan önce, cerrahi seçenekler de düşünülmelidir. Hastalar anti TNF tedaviye yanıt vermez ise veya yanıt kaybolursa cerrahi girişim uygun olabilir (43).

Yaygın ince barsak hastalığı; Yaygın ince barsak CH hastalığında (>100cm üzerinde tutulum) sistemik kortikosteroidler ve immünomodülatörler ile tedavi önerilmektedir. Relaps ortaya çıkanlar, orta veya ağır hastalık kanıtları bulunan

hastalara tek başına ya da azathioprinle birlikte anti-TNF tedavi önerilmektedir. Beslenme desteği tedavilere yardımcı olarak verilmelidir (43).

Özefageal ve gastroduodenal hastalık; Özefageal veya duodenal CH'nın tedavisinde proton pompası inhibitörü, sistemik kortikosteroidler ve tiopürinler kullanılabilir. Anti TNF tedavi, ağır ya da tedaviye yanıt vermeyen hastalıkta önerilmektedir. Obstrüktif semptomları olanlara dilatasyon ya da cerrahi girişim gerekli olabilir (43).

Steroide refrakter CH; Kortikosteroidlere yanıtızsız aktif hastalık bulunan hastalarda immünmodülatör tedavi veya tek başına ya da tiopürinlerle birlikte anti-TNF tedavisi önerilmektedir. Ancak cerrahi tedavi seçeneği de dikkate alınmalı ve özellikle kolalize hastalık varlığında erken evrede hastalarla görüşülmelidir (43).

2.2.ÜLSERATİF KOLİT

Ülseratif kolit (ÜK) birbirini izleyen remisyon ve alevlenme periyodları ile karakterize, rektumdan başlayarak kesintisiz olarak kolon boyunca diffüz mukozal inflamasyonun izlendiği, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (44).

2.2.1.Epidemiyoloji

ÜK insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere ve etnik yapıya göre değişmektedir. Yapılan çalışmalarda ÜK insidansı yaklaşık olarak 2-10/100.000 olarak bildirilmekteyken, prevalansı 35-100/100.000 olarak saptanmıştır (13). Yahudi toplumları arasında ve beyaz ırkda insidansı daha yüksektir (21). ÜK her yaş grubunda görülmesine rağmen, 5 yaşından önce ve 75 yaşından sonra nadir olarak izlenir. Özellikle 2. ve 3. dekatta pik yapmakta, ikinci bir pik de 60-70 yaşları arasında görülmektedir. Tüm yaş gruplarında cinsiyet farkı gözetmezken kadın erkek oranı yaklaşık 1/1 dir (45). Yaşam koşulları ve sosyoekonomik durum ÜK gelişimi ile ilişkilidir. Endüstriyel toplumlarda ve şehirde yaşayanlarda daha sık izlenmektedir. Ayrıca sosyoekonomik durumu iyi olanlar arasında insidansı yüksektir (55).

2.2.2.Etyoloji ve patogenezi

ÜK etyolojisi hala tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Genetik, çevresel ve konakçı immünitesinden oluşan kompleks ilişkilerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Genetik olarak yatkın kişilerde enterik immün yanıtın bozulması mukozal hasar gelişmesine yol açmaktadır.

2.2.2.1.Genetik

Aile öyküsü hastalık gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Ailesel ilişki genellikle birinci derede aile bireyleri için geçerlidir (56).

ÜK'de heredite, basit mendel kanunları ile tanımlanamaz. Gen bazı çalışmalarda, kromozom 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 12 ve 17 ÜK için sorumlu genler olarak gösterilmiştir. 12. kromozomun IBD 2 lokusu ile ÜK arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (46). CH ile ilişkili olan 16 kromozomdaki NOD2/CARD15 gen mutasyonunun ÜK ile ilişkisi gösterilememiştir (46). Tersine multidrug resistance 1 (MDR1) geni için C3435T polimorfizminin ÜK ile ilişkisi olmakla birlikte CH için bu etki gösterilememiştir (47). Hem CH ve hem de ÜK'li hastalarında IL-23R geni arasında güçlü etki tanımlanmıştır. Genom tarama çalışmalarından önce en çok ilgiyi çeken konu IBH ve HLA grupları arasındaki ilişki olmuştur. HLA alelleri üzerine yapılan çalışmalar, bunların hastalık davranışı ve fenotipini etkiledikleri yönündedir. HLA-DR2 (DRB1*1502) alleleline ÜK'li Japon ve Yahudi popülasyonunda sık rastlanmaktadır. HLA DR1(DRB1*0103) alleli ile ağır hastalık arasında ve HLA DR3, DQ2 haplotipi ile kadınlarda yaygın kolit ve sklerozan kolanjit ilişkisi gösterilmiştir (45).

2.2.2.2. Çevresel faktörler

Mukozal bariyer fonksiyonu, mikrobiyal öldürme ve immün regülasyon yönünden genetik olarak defektli kişilerde, kommensal enterik bakteriler, funguslar ve virüslerin devamlı antijenik stimülasyonu kronik inflamasyona yol açmaktadır. ÜK spesifik bir infeksiyöz ajan ile ilişkilendirilememiştir. Çok sayıda klinisyen ve

araştırmacı, IBH patogenezinin intestinal bakteriyel mikrofloraya bağlı olduğunu iddia etmektedirler. IBH'li hastalarda bağırsaklarda özellikle terminal ileum ile kolonda bakteri konsantrasyonu oldukça artmıştır (48).

İnfeksiyöz ajanlara ek olarak ÜK etyolojisinde yer alan diğer bir çevresel faktör de sigaradır. Ülseratif kolit, sigara içenlerle mukayese edildiğinde sigara içmeyenler arasında daha yaygın görülmektedir. Sigara içilmesinin, ÜK için hospitalizasyon oranını azalttığı gibi kolektomiye takiben poşit oranını da azalttığı bildirilmektedir (49).

Nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte ÜK gelişimi için apendektominin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (50).

2.2.2.3.İmmün mekanizmalar

ÜK etiopatogenezi için kabul gören teorilere göre barsak immün sisteminin hastalık gelişiminde çok önemli rolü vardır. Barsak mukozasında antijen ve bakterilere karşı sürekli, fizyolojik düşük dereceli bir inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyon normal şartlarda kontrol altındadır. Ancak ÜK hastalarında mukozal immün sistemde meydana gelen herhangi bir bozukluk neticesinde kontrolsüz ve kronik bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkabilmektedir. Burada hem hücresel hem de humoral immünite rol oynamaktadır.

Humoral immünite: İnflamasyonlu kolonun histolojik incelemesinde plazma hücrelerinde belirgin artış gözlenir. Poliklonal bir mmunglobulin artışı olup en çok artan Ig G'dir. ÜK'de IgG1 ve IgG3, CH'da ise IgG2 baskın olarak artan alt gruptur. Bu farklılık her iki hastalığın gelişiminde farklı immunregülatuvar cevapların etkili olduğunu göstermektedir (51). ÜK'li hastalarda lenfositlere, ribonükleik asite, düz kasa, gastrik pariyetal hücrelere ve tiroid dokusuna karşı değişik düzeylerde hastalığa ve dokuya spesifik olmayan antikorlar gelişebilmektedir (52). Barsak duvarında tespit edilen en önemli intestinal otoantijen tropomyozin ailesinin bir komponenti olan 40kDal ağırlığındaki antijenik yapıdır. ÜK hastalarında spesifik olarak bu otoantijene karşı Ig G tabiyatında antikorlar geliştiği bildirilmektedir (53).

ÜK hastalarında önem arz eden bir diğer antikor ise pANCA olup, oluşumuna neden olan antijen net olarak bilinmemekle birlikte, miyeloid hücrelerine spesifik

olan 50kDa nükleer zarf proteini içerdiği tespit edilmiştir (54). Yapılan çalışmalarda pANCA mevcudiyetinin agresif hastalık davranışı ve ileo-anal anastomoz sonrası poşit gelişimi ile ilişkisi vurgulanmaktadır (55). Anti-CBir1 ve anti OmpC ÜK'li hastalarda bakterilere karşı gelişmiş otoantikordandır. Anti-CBir1 hastaların %6'da izlenmekte olup, poşit gelişimi ile ilgisi tespit edilmiştir (56).

Hücrel immünite: ÜK'de hücrel immüniteden adaptif ve kalıtsal immünite sorumlu tutulmuştur. Kalıtsal immün sistem monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerden oluşur ve yabancı antijenlere karşı verilen ilk nonspesifik immün cevaptan sorumludur. Bakteriyel antijenlere karşı verilen bu hızlı immün cevaptan pattern-recognition reseptörleri (PRRs) sorumlu olup, PRR yolağındaki bozukluklar bakterilere karşı anormal bir cevaba yol açmakta ve muhtemelen IBH gelişimini tetiklemektedir (57).

Adaptif immün sistem spesifik B ve T hücreleri aracılığı ile etkili olmaktadır. Mukozal lenfositler bulundukları yerlere göre lamina propria ve intraepitelyal olmak üzere iki ana yerleşim yerine sahiptir. L.propriyadaki T hücrelerini çoğunlukla sitotoksik olduğu varsayılan CD8+ hücreleri oluşturmaktadır (58). ÜK patogeneğinde T hücre aracılı immünite üzerinde yoğunlaşmakla birlikte nonspesifik hücrel immünitede değişiklikler de gözlenmektedir. Aktif ÜK hastalarında dolaşımda monosit sayılarında ve mukozal makrofaj yoğunluğunda artış tespit edilmektedir (59).

Epitelyal hücreler: İntestinal epitelyal hücreler enterik immünite içinde koruyucu bariyer görevi üstlenirler. Kolonik epitelyal hücrelerdeki anormallik hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır. ÜK'li hastalarda kolonik epitelyal hücre döngüsünün arttığı, yağ asitlerinin metabolizmasının azaldığı ve membran geçirgenliğinde anormalliklerin mevcut olduğu bildirilmiştir (60). ÜK'li hastalarda kolon mukozasındaki mukus kalınlığı azalmakta ve tüm bu anormallikler neticesinde mukozal ve epitelyal yüzeydeki bakteri sayısında artış saptanmaktadır (61).

2.2.3.Patoloji

ÜK'de bulgular hastalığın şiddetine, yaygınlığına, klinik evresine ve hastalığın süresine göre değişiklik göstermektedir. İlk başvuru anında hastaların

%45'inde hastalık rektosigmoid bölgede, %35'inde sigmoid kolonu aşmış ve %20'sinde tüm kolonu etkilemiş durumdadır (45). Hastalık tipik olarak distalde en yoğun olup proksimale doğru ilerledikçe yoğunluk azalmaktadır. CH'nın tersine devamlı ve simetrik bir tutulum ÜK'in belirgin özelliğidir. Hastalıklı segment ile sağlam barsak segmenti arasında keskin bir hat izlenir. Bu genel kurallara uymayan birkaç istisnai durum; 1) topikal enema kullanan hastalarda rektumda ve distal sigmoid kolonda zaman zaman tama yakın mukozal iyileşmenin görülmesi, 2) sol kolon ÜK hastalarında periapendisyal ve çekumda görülen yamalı inflamasyondur. Bu rektal korunma ve periapendisyal inflamasyon yanlılıkla CH tanısı konmasına yol açabilmektedir (45).

Makroskopik olarak hafif hastalıkta mukoza hiperemik, ödemli ve granülerdir. Hastalık ilerledikçe mukozada hemoraji ve punktate ülserler görülür. Ülserler büyüyüp lamina propria'ya ilerleyebilir. Bunlar genellikle düzensiz şekillidirler. Rekürren ataklar ve epitelyal rejenerasyon sonucu postinflamatuvar olarak adlandırılan tek ya da çok sayıda, saplı ya da sessil polipler izlenebilir. Uzun süreli hastalığın diğer bir karakteristik özelliği de kolon mukoza atrofisi, muskularis mukoza ve lamina propria'daki fonksiyonel anormallikler sonucu kolonun daralması ve kısalmasıdır. Ağır hastalığı olan hastalarda kolonda akut dilatasyon gelişebilir. Kolon perforasyonunda, fibrinopürülan eksuda kolonun serozal yüzeyinde görülebilir (45).

Mikroskopik olarak erken evre ÜK'de eritrositlerin ekstrasvazasyonu, kapiller ve venüllerde konjesyon, lamina propria'da ödem belirgindir. Bunu nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan akut inflamatuvar infiltrat takip etmektedir. Sıklıkla eozinofil ve mast hücrelerinin sayısı da artmıştır. Kolonik kriptlerde nötrofilik infiltrasyon kriptite yol açmakta ve kript lümeninde nötrofilik içeriğin birikmesiyle ve kript epitelinin nekrozu ile kript absesi oluşmaktadır (45).

ÜK'de inflamasyon CH'nın tersine transmural olmayıp, mukozada sınırlıdır. İnflamatuvar değişiklikler muskularis mukozanın luminal tarafında sonlanır. Bununla birlikte inflamasyon artarsa yüzey epitel hücreleri düzleşir veya ülserler meydana gelir. Eğer ülser derinleşirse bu alanda bir çöküntü oluşur. Hastalığın bu evresinde bazen inflamasyon ve vasküler konjesyon submukozada görülebilir. Ülserler muskularis mukozanın içerisine kadar ilerleyebilir (45).

Kronik ÜK'in karakteristik özelliği kript yapı bozukluğu veya bezlerde ayrılma olarak tanımlanmıştır. Yapı değişikliği; bezlerde dallanma, çatallanma ve kısalma şeklindedir. Kronik hastalığın diğer karakteristik özellikleri de paneth hücre metaplazisi, mitotik aktivitede artma ve özellikle rektumda muskularis mukozada kalınlaşmadır (45).

ÜK'de izlenen patolojik bulgular spesifik değildir. İnfeksiyöz veya kendini sınırlayan kolitlerden ayırt etmeyi kolaylaştırmada kronisiteyi yansıtan özellikler önemlidir. Bunlar; kript mimarisinde bozulma, kript atrofisi, mm'deki her 6 kriptten 5'inde kriptler arası mesafede artış, düzensiz mukozal yüzey, bazal lenfoid agregatlar ve kronik inflamatuvar agregatların olması olarak sayılabilir (62).

2.2.4.Semptomlar

ÜK hastalarının semptomları çok değişken olabilir. Kliniği belirleyen en önemli parametre kolonik tutulumun uzunluğu ve şiddetidir. Genellikle yakınmaların şiddeti kolonoskopik bulguların şiddeti ile orantılı olmakla birlikte yakınması olmayan hastaların kolonoskopilerinde de aktif hastalık bulunabileceği unutulmamalıdır. En yaygın semptomlar; diyare, rektal kanama, tenesmus, abdominal ağrı ve pasajda mukusdur. Çoğu ağır vakada ateş ve kilo kaybı belirgindir. Semptomlar hastalığın tutulum yerine göre değişebilir. Proktitli hastalarda tenesmus, mukus ve kanama gibi semptomlar olurken, yaygın kolitli hastalarda diyare, kilo kaybı, ateş, karın ağrısı ve belirgin kan kaybı daha çok izlenir (45).

Rektal kanama: Rektal kanama ÜK'de sık görülür. Rektal kanama mukozal enflamasyon sonucunda dilate olmuş kapiller damarların hasarı nedeniyle oluşabilir. Hem dışkıyla hem de dışkıdan ayrı taze kan proktitli hastalarda sık olarak görülür. Bu kanama hemoroid kanaması ile karıştırılabilir. Proktitli hastalarda fekal materyal olmaksızın sadece az miktarda kan ve mukus, sık ve acil dışkılama ihtiyacını uyandırabilir. Hastalık rektumun proksimaline doğru ilerledikçe kan genellikle mukusla karışık veya çoğunlukla kanlı diyare şeklindedir (45).

Diyare: ÜK'de sık rastlanan bir bulgudur. Bunun akine sert dışkılama ve konstipasyon proktitli ve proktosigmoiditli hastaların %30'unda görülebilir (63).

Sulu dışkılama ve hızlı pasaj daha çok aktif hastalığın şikayetidir ve nokturnal diyare belirgin olabilir. Fekal içeriğin tam olarak boşalamaması hissi ve fekal inkontinans özellikle rektumun ağır inflame olduğu durumlarda görülebilir. Bu hastalarda pasajda bol miktarda mukus ve kan vardır (45).

Karın ağrısı: Aktif hastalık döneminde hastalar karın ağrısından yakınır. Ağır hastalık semptomları olmayanlarda ağrı belirgin olmayabilir. Hastalar alt abdominal bölgede huzursuzluk hissi, sol iliak fossada ağrı, defakasyonla azalan intermittan abdominal kramplardan yakınır. Karın ağrısı genellikle dışkılamadan sonra azalır (45).

Diğer semptomlar: Sistemik semptomlar orta ve ağır hastalık ile ilişkilidir. Anoreksiya, bulantı ve kusma genellikle ağır atakta görülür. İnflame mukozadan protein kaybı, albumin sentezindeki baskılanma sonucu görülen hipoalbuminemi ve kilo kaybı diğer bulgulardandır. Ateş genellikle ağır hastalığa eşlik edip genellikle orta düzeydedir. Hastalarda anemi ve hipoalbuminemiden kaynaklanan halsizlik, yorgunluk, dispne ve periferik ödem görülebilir (45).

2.2.4.1. Ekstraintestinal bulgular

ÜK'de ekstraintestinal manifestasyonlar herhangi bir organ sistemini tutabilmekle birlikte en çok deri, göz, ağız, eklemler ve karaciğeri etkilemektedir. Bu komplikasyonlar hastalıktan önce, hastalık süresince veya hastalığın alevlenmeleri sırasında görülebilir. Manifestasyonlar genellikle hastalık aktivitesine paralel olup hastalığın başarılı tedavisi ile düzelmektedir (45).

2.2.5. Tanı

ÜK tanısı için halen altın standart bir yöntem mevcut değildir. Tanı; hikaye, klinik değerlendirme, tipik endoskopik ve histolojik bulguların kombinasyonu ile konur. İnfektif nedenler dışlanmalıdır (56). Bu hastalarda ilk laboratuvar incelemesi olarak tam kan sayımı, serum üre, kreatinin, elektrolitler, karaciğer enzimleri, demir, demir bağlama kapasitesi, CRP bakılmalıdır. CRP ve ESR ağır hastalıkta tedavi

monitorizasyonu için faydalı belirteçlerdir. ÜK'li ağır ve refrakter hastalarda *Clostridium difficile* ve *sitomegalovirus* için testler yapılması da önerilmektedir (63).

2.2.5.1. Laboratuvar bulguları

ÜK'de laboratuvar bulguları nonspesifikdir. Aktif proktit veya rektosigmoiditli hastalarda laboratuvar testleri genellikle normaldir. Bu hastalarda genellikle dışkıda kan görülür, ancak anemi hafiftir. Yaygın hastalık veya ağır distal hastalığı olan hastalarda laboratuvar testlerinde aktif hastalığı yansıtan anemi, lökositoz ve trombositoz görülebilir. Ağır ataklarda hipokalemi, metabolik alkaloz, serum BUN ve kreatinin seviyesinde artma, hipoalbuminemi görülebilir. Karaciğer testlerinde özellikle de serum ALP seviyesinde persistan yükseklik varsa primer sklerozan kolanjiti dışlamak için ileri inceleme önerilmektedir (45).

Serum inflamatuvar belirteçleri olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) aktif hastalıkta yükselir. Bu belirteçler hafif veya orta hastalıkta minimal yüksek veya normal olabilir. CRP, proktit hariç klinik aktiviteyle koreledir. Klinik değişikliklerin takibi için yarılanma ömrünün kısalığından dolayı CRP, ESR'den daha sensitiftir (45,2). Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) ÜK'li hastalarda %65 oranında saptanırken, CH'larının %10'undan azında mevcuttur. Bu testlerin sensitivitesi kısıtlı olduğundan ve tedavi kararında faydası olmadığından rutin olarak kullanılmaları önerilmemektedir (64).

İntestinal inflamasyonun fekal belirteçleri olarak nötrofil protein derivesi olan kalprotektin, elastaz, lizozim ve laktoferrin ölçülebilir. Noninvaziv bir test ve diğerlerine göre daha sensitif olan fekal kalprotektin, kolondaki inflamasyonu tahmin etmede faydalı olmakla birlikte inflamasyonun tiplerini ayırt edebilme spesifitesi düşüktür. Bu nedenle ÜK' de tanı koydurucu bir test olarak kullanımının kısıtlı olduğu düşünülmektedir (65).

2.2.5.2.Endoskopi

Endoskopi hastalığın tanı ve tedavi stratejisini belirlemede temel tetkiktir. Ağır aktif hastalarda kolonoskopi perforasyon riski nedeniyle önerilmemektedir. Ancak aktif hastalık kontrol altına alındıktan sonra, terminal ileum entübasyonu dahil total kolonoskopi ve biyopsi hastalığın tanısını doğrulamak, derecesini, komplikasyonlarını saptamak, CH başta olmak üzere diğer nedenlerin dışlanması amacıyla yapılmalıdır (45).

ÜK' de inflamasyonun rektumdan başlayıp proksimale doğru simetrik ve devamlı olarak izlenmesi en belirgin özelliğdir. Distalden proksimale doğru giderek azalan inflamasyon ÜK tanısını destekler (66). Erken endoskopik bulgular; mukozada eritem, ödem ve vasküler paternde azalma veya kaybolmadır. Hastalık ilerlediğinde mukoza granüler ve fragil olur. İnflamasyon daha da ağırlaştığında mukozal ülserasyonla ilişkili olarak sarı-kahverengi mukopürülan eksüda belirgin hale gelebilir. ÜK'de ülserasyonlar inflamasyon bölgesinde olup birkaç milimetreden başlayıp çok büyük boyutlara kadar ulaşabilir. Punktat, annüler, lineer veya yıldızvari olabilirler. Ağır hastalıkta mukozada spontan kanamalar izlenebilir (45).

Uzun süreli ÜK de post-inflamatuvar polipler görülebilir. Birkaç milimetreden başlayıp daha büyük boyutlara kadar ulaşabilen post-inflamatuvar polipler rejeneratif epitelyum adalarından veya inflamatuvar granülasyon dokusundan oluşurlar. Malign potansiyelleri yoktur (67). Endoskopik olarak postinflamatuvar polipler tipik olarak küçük, yumuşak, soluk veya parlak izlenir. Bununla birlikte bazen büyük, sesil, saplı ve yüzeyi ülserasyonlu olabilir (45). Uzun süreli inflamasyon sonucu gelişen fibrosis haustral katlantıların kaybına neden olarak kolonda düzleşmeye ve kısalmaya yol açabilir. İnflamasyonla ilişkili fokal musküler hipertrofi sonucu gelişen striktür kronik ÜK'de görülebilir (45).

ÜK'in endoskopik bulgularını değerlendirmek üzere çeşitli indeksler kullanılmıştır. Kolonoskopik tutulum yerine göre en sık kullanılan Montreal klasifikasyonudur. Buna göre, E1 (proktit); hastalık rektosigmoid bileşkenin distalinde, E2 (sol kolon, distal tip); hastalık splenik fleksuraya kadar ilerlemiş, E3 (yaygın, ekstensif): hastalıklı splenik fleksuradan daha proksimale geçmiştir (44).

Endoskopik özelliklerine göre; **Hafif inflamasyonda**; eritem, mukozada vasküler konjesyon ve vasküler paternde kayıp izlenir. **Orta şiddetli kolitte**; vasküler paternin tama yakın kaybı, mukozada granülarite, dokunmakla mukozal frajilite, mukoza yüzeyine yapışık kan ve erozyonlar ile karakterizedir. **Ağır kolitte**; spontan kanama ve ülserasyonlar vardır (68).

2.2.5.3. Diğer tanısal yöntemler

Abdominal ultrasonografi (USG); Abdominal USG, kolon ve ince barsak inflamasyonunu taramada kullanılabilir. Ancak USG'nin ÜK'i kolonik inflamasyonla giden diğer durumlardan ayırt edebilme kapasitesi düşüktür (45) .

Lökosit sintigrafisi; noninvazif güvenilir bir yöntemdir. İnflamasyon aktivitesini ve derecesini değerlendirebilir. Ancak spesifitesinin düşük olması nedeniyle ÜK'de standart tanı yöntemi olarak önerilmemektedir (69).

Sanal kolonografi; MR ve BT kolonografiler ile ilgili sınırlı sayıda hastayı içeren az sayıda çalışma vardır ve sonuçları tartışmalıdır. Yassı polip ve mukozal erozyon gibi değişiklikleri göstermede yetersiz olduğundan sanal kolonografier ÜK'de standart kolonoskopinin alternatifi olamamıştır (70).

2.2.5.4. Ayırıcı tanı

Kolonun inflamatuvar ve noninflamatuvar çeşitli hastalıkları, ÜK'e benzerlik gösterir. Bunlar; infeksiyöz ve noninfeksiyöz hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. İnfeksiyöz nedenler; *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *sitomegalovirus*, *Entamoeba Histolytica*, *Yersinia*, *Echerichia Coli*, *Herpes*, *Schistosomiasis*'dir. Noninfeksiyöz nedenler arasında CH, Behçet koliti, diversiyon koliti, divertikülit, iskemik kolit, radyasyon koliti, ilaca bağlı kolitler ve soliter rektal ülser düşünülmelidir (45).

ÜK tanısı alan tüm hastalarda CH'nın dışlanması gereklidir. Atlamalı lezyonların varlığı, patolojide granülomlar, rektal korunma, fokal ve asimetrik inflamasyon, kaldırım taşı görünümü CH'nı düşündürmektedir. İleal CH'da rektal tutulum varsa bu hastalar ince barsak semptomlarından ziyade proktit

semptomlarıyla başvurabilir. Pankolitli veya proktitli hastalarda ÜK ve CH ayrımını yapmak zor olabilir. Bu yüzden özellikle proktit ve pankolitli hastalarda ince barsakların radyolojik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (45). CH'nın kesin tanısı bazen perianal komplikasyonlar ve ince barsak hastalığı gelişene kadar konamayabilir. ÜK ve CH ayrımını net olarak yapılamayan hastalar (yaklaşık hastaların %10) klasifiye edilememiş inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almaktadır ÜK ve CH arasındaki ayırıcı tanı Tablo 3 de özetlenmiştir (71).

Tablo 3. Ülseratif kolit ile Crohn koliti arasındaki farklılıklar.

Özellikler	Crohn koliti	Ülseratif kolit
Mukozal lezyonlar	Erken dönemde aftöz ülserler. Geç dönemde jeografik, lineer veya yaygın ülserler. Kaldırım taşı görünümü.	Mikroülserler çok yaygındır ancak büyük ülserler de görülebilir. Postinflamatuvar polipler sıklıdır.
Dağılım	Özellikle erken dönemde asimetrik ve atlamalı lezyonlar.	Tutulmuş segmentte devamlı ve simetrik ülserasyon veya granülarite.
Rektum	Tamamen veya relatif olarak rektal korunma.	Tamamında tutulur.
İleum	Sıklıkla (%50 vakada).	Pankolitli hastalarda <i>backwash ileitis</i> hariç tutulmaz.
İnflamasyon derinliği	Mukozal, submukozal ve transmural.	Mukozal; sadece fulminant hastalıkta transmural.
Serozal bulgular	Belirgin eritem ve serozaya mezenterik yağ yürümesi.	Ağır kolit ve toksik megakolon hariç yoktur.
Perianal komplikasyonlar,	Perianal ve derin fistüller belirgindir ve genellikle komplikedir.	Sık görülmez. Görülse bile komplike değildir.
Striktür	Sık.	Nadir.
Histopatoloji	Granülomlar hastaların %5-60'ında görülür.	Granülom yoktur. Kript abseleri görülür.
Seroloji	pANCA %10-15 ASCA %41-76	pANCA %60-65 ASCA%5

2.2.6. Hastalık aktivitesinin ölçülmesi

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi kararı açısından önemlidir. CH'nın aksine ÜK'de hastalık aktivitesini ölçmek için klinik, endoskopik, histolojik, endoskopik ve klinik bulguları kombine değerlendiren çok sayıda indeks vardır. Bu indekslerden en sık kullanılanlardan biri Truelove and Witts'dir. Bu sınıflamada laboratuvar ve klinik parametreler kullanılarak hastalık klinik olarak kategorize edilmektedir (72). Truelove-Witts kriterleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Truelove - Witts aktivite indeksi

	Hafif	Orta	Ağır
Kanlı defekasyon	<4/gün	≥4/gün	≥6/gün
Nabız	<90/dk	≤90/dk	>90/dk
Ateş	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C
Hemoglobin	>11.5mg/dl	≥10.5mg/dl	<10.5mg/dl
ESR veya CRP	<20mm/h veya Normal	≤30mm/h ≤30mg/L	>30mm/h >30mg/L

Klinik çalışmalarda genellikle aktivite indeksi olarak hem endoskopik hem de klinik değerlendirmeyi içeren Ulcerative Colitis Disease Activity index (UCDAI, Sutherland index olarak da bilinir) kullanılmaktadır (73). Skoring sisteminde dışkılama sıklığı, rektal kanama, endoskopi bulguları ve klinisyen değerlendirmesi 0-12 arası skorlanır. Eğer UCDAI ≤2'den az ise hasta remisyonda, ≥ 10 ise ağır hastalığı gösterir. Klinik yanıt genellikle ilk ölçümden 3 puan düşme olarak ifade edilmektedir.

1988 yılında Rachmilewitz ve arkadaşları, mesalamin ile sulfasalazinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Klinik Aktivite İndeksi (CCAI) adını verdikleri yeni bir indeks tanımlamışlardır (74). Bu indeksde dışkılama sayısı, dışkıda kan olması, araştırmacıların hastaların semptomatik durumları hakkındaki gözlemleri, karın ağrısı, ateş, ekstraintestinal tutulum ve laboratuvar değerleri olmak üzere yedi değişken tanımlanmıştır. 0'dan 29'a kadar skorlanmış ve $CCAI \leq 4$ olanlar klinik remisyonda, 5-10 arası hafif aktivite, 11-17 arası orta, 18 ve üstü ağır aktivite olarak kabul edilmiştir (74).

2.2.7.Tedavi

ÜK için ideal tedavi; klinik remisyon sağlanması ve sürdürülmesini, hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesini, kanser de dahil komplikasyonların önlenmesini veya azaltılmasını, ilaç toksisitesinden korunulmasını, kortikosteroidsiz ve minimal cerrahi gereksinimin olduğu klinik ve derin mukozal remisyonun sağlanabilmesini hedefler (75).

2.2.7.1. Hastalık lokalizasyonu ve davranışına göre tedavi;

Proktit: Hafif ve orta aktif proktitte başlangıç tedavisi olarak 1gr/gün mesalazine suppozituar önerilmektedir. Meselazin köpük enema diğer bir alternatiftir. Ancak suppozituarlar rektumda daha efektif olup enemaya göre daha iyi tolere edilmektedirler. Oral mesalazinin tek başına etkinliği düşüktür. Refrakter proktitin tedavisinde immunsüpresan ve/veya biyolojik ajanlar gerekebilir (76).

Sol kolon koliti: Hafif ve orta aktiviteli sol kolon kolitinde başlangıç tedavisi olarak >2gr/gün oral meselazinin, 1gr/gün topikal aminosalisilatlarla kombinasyonu önerilmektedir. Topikal steroidler veya oral mesalazin, tek başlarına da etkili olmakla birlikte kombinasyon tedavisi daha etkilidir. Topikal meselazinin, topikal steroidlere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Mesalazine yanıtızsız hastalarda sistemik kortikosteroid kullanılabilir (76).

Yaygın ÜK: Hafif ve orta aktiviteli yaygın ÜK'li hastalarda başlangıç tedavisi >2gr/gün oral 5-ASA'dır. Eğer hasta tolere edebilirse topikal meselazin

eklenmesi remisyon oranını arttırmaktadır. Aktif kolitli hastalarda meselazine yanıt yoksa sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Ağır ekstensif kolitli hastalarda intensif tedavi için hastaneye yatış endikasyonu vardır (76).

Ağır ÜK: Akut ağır atak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Ağır kolit; ≥ 6 /gün kanlı dışkılama, taşikardi (>90 /dk), ateş ($>37.8^{\circ}\text{C}$), hemoglobin $<10,5$ gr/dl, ESR >30 mm/h ile karakterizedir. İntensif tedavi için hastaneye yatış ve acil tedavi kararı gerektiren bir durumdur (76).

Ağır şiddetli ve fulminant kolitte, İV kortikosteroidler konvansiyonel tedavinin temelidir. Kortikosteroidler genellikle metilprednizolon 60mg/24saat dozunda kullanılır (77). Steroid refrakter hastalıkda erken dönemde diğer alternatif tedavilere (siklosporin, takrolimus veya infliximab) geçiş kararı verilmelidir. Medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda cerrahi düşünülmelidir (76).

İntravenöz steroid tedavisine en iyi yanıt tedavinin 3. gününde değerlendirilir. Tedaviye yanıtı olmayan aktif hastalarda kolektomiye de içeren diğer tedavi stratejileri düşünülmelidir. Bu hastalarda siklosporin, infliximab veya takrolimus tedavisi uygun olabilir. Bu tedavilere 7-10 gün içinde yanıt alınamaması durumunda kolektomi düşünülmelidir (76).

Erken relaps: 3 aydan daha erken relaps olan hastalarda indüksiyon terapisi gereklidir. Relaps riskini azaltmak için bu hastalara AZA veya 6MP başlanması önerilmektedir (76).

Steroid bağımlı ÜK: Aktif hastalık olmaksızın steroid başladıktan sonra 3 ay içinde 10mg/kg gün prednizolon inilemeyen veya steroid kesildikten sonra 3 ay içinde relaps olan steroid bağımlı hastaların tedavisine azatiopurin veya 6MP eklenebilir (76).

Oral steroid refrakter ÜK: 4 hafta boyunca 0,75mg/kg/gün steroid tedavisine rağmen aktif hastalık bulguları izlenen orta aktif, ayaktan tedavi edilen hastalarda anti-TNF ile tedavi düşünülmelidir. Bununla birlikte bu hastalar da cerrahi tedavi veya intravenöz steroid kullanılması da düşünülebilir (76).

İmmunmodülatörlere refrakter ÜK: En az 3 aydan beri uygun dozlarda (azatiopurin 2-2,5mg/kg/gün, 6-merkaptopurin 1-1,5mg/kg/gün) immünmodülatör almasına rağmen relaps veya aktif hastalığın olan aktif ÜK'li hastaların anti-TNF ile

tedavi edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte kolektomi de bir diğer seçenektir (76).

2.3. ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)

Adenosin deaminaz (ADA); pürin nükleotitlerinin katabolizmasında rol oynayan, adenosin ve deoksiadenosinin geri dönüşümsüz olarak inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katabolize eden bir enzimdir (3,78). Bu reaksiyonlar adenosinin hücre içi konsantrasyonunun kontrol edilmesinde önemlidir. ADA inhibe edildiğinde veya enzim eksikliği tablosunda, substratları olan adenosin ve deoksiadenosin hücrede birikir. Adenosin ve deoksiadenosin moleküllerinin yüksek konsantrasyonları hücre için toksik olduğundan bu nükleotidlerin hücre içi seviyelerinin düzenlenmesi önemlidir (79).

İnsanda ADA; farklı optimal pH, substrat özgüllüğü ve molekül ağırlıklarına sahip üç izoenzimden oluşmaktadır. Bu izoenzimler ADA-1, ADA-1+CP ve ADA-2 olarak adlandırılır. ADA-1 moleküler ağırlığı yaklaşık 35kDa olan monomerik bir protein olup, gen lokusu 20. kromozomda yer almaktadır. ADA-1CP+'nin bağlayıcı bir protein (CP:Compounding protein) ile birleşen iki ADA-1 molekülünden oluştuğu, 2 ve 6 numaralı kromozomlarca kontrol edildiği düşünülmektedir. ADA-1+CP'nin moleküler ağırlığı 280 kDa'dur. ADA-2 ise ayrı bir protein olup, hangi kromozom tarafından kontrol edildiği bilinmemektedir. Normal serumda ADA1 aktivitesine rastlanmazken, yalnızca ADA-1+CP ve ADA-2 aktivitesine rastlanır. Serumda ADA aktivitesini oluşturan baskın izoenzim ADA-2 dir. Karaciğer, pankreas, kas dokusun ve akciğer dokusunda baskın izoenzimin ADA-1+CP nin olduğu görülmektedir. Vücutta en yüksek oranda ADA aktivitesine sahip olan lenfosit, monosit ve nötrofillerde, baskın izoenzim ADA-1 iken, ADA2 aktivitesine yalnızca monositlerde rastlanmaktadır. Bu nedenle ADA-2 nin tek başına monosit-makrofaj hücre sisteminden kaynaklandığı ve monosit, makrofaj hücre sistemine özel bir enzim olduğu düşünülmektedir (80,81).

ADA'nın majör fizyolojik rolü lenf nodları, dalak ve timus gibi lenfoid sistemin farklılaşması ve olgunlaşması ile ilgilidir. Bu enzim lenfositlerin özellikle de T lenfositlerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır.

ADA aktivitesi lenfositlerin antijenik uyarıya cevap vermeleri sırasında artmaktadır. Özellikle T lenfositlerin çoğalması ile beraber aktivitesinin arttığı bilinmektedir. T hücrelerinde B hücrelerine göre 5-20 kat daha fazla ADA aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca CD4+ lenfositlerde, CD8+ lenfositlere göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (78,80). ADA düzeyleri, T hücre aktivasyonu ve hücrel immünitenin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir (79).

ADA eksikliği; hücrel immünitenin bozulduğu, B ve T lenfosit disfonksiyonu ve immunglobulin (Ig) üretiminde azalmanın görüldüğü, otozomal resesif, ağır kombine immün yetmezlik (SCID) tablosuna neden olur. Bu hastalarda ADA'yı kodlayan gende defekt (kromozom 23q13.11) görülmektedir. SCID'lı hastalar genellikle yaşamın birkaç günü içinde kaybedilirler. SCID'da vücuttaki bütün hücrelerde ADA enzim aktivitesi kaybolmasına rağmen sadece immün sistem anlamlı şekilde etkilenmektedir (82).

İnsanlarda lenfoid olmayan dokular arasında özellikle duodenal hücre villuslarında, daha az olarak da gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde, santral sinir sisteminin tüm hücre tiplerinde, kas, akciğer, pankreas ve böbrek gibi organlarda çeşitli miktarlarda ADA aktivitesi bulunmaktadır (81).

2.3.1.ADA'nın klinik tanındaki yeri;

ADA lenfoid hücrelerin özellikle T lenfositlerin farklılaşması için gereklidir. Normal lenfoid dokular incelendiğinde, intraselüler ADA aktivitesinin B ve T orjinli olduğu ve bunların matürasyon derecesini yansıttığı düşünülmektedir. ADA, timositlerde ve mitojenle uyarılmış T hücrelerinde, B hücrelerinden daha fazla aktiviteye sahiptir (79,83)

Plazma ADA aktivitesi, T hücrelerinin aktif olarak yer aldığı pek çok hastalıkta yüksek bulunmuştur. Akut hepatit, alkolik hepatit, alkolik hepatik fibrozis, hepatoma ve karaciğer sirozunda, serum ADA aktivitesi yüksek olarak bulunmuş ve bunun periferik kanda ve karaciğer dokusunda aktive olmuş lenfositlerden ADA'nın artmış salınımına bağlı olduğu düşünülmüştür (84).

Tüberküloz plörezisinde ADA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik tüberkülozlu hastaların plevral sıvısında artan CD4+T lenfositlerine

bağlanmaktadır. Bu sonuçlar ADA'nın plevral effüzyonlar tanısında yol gösterici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (5).

Lösemik kan hücrelerinde ADA aktivitesinin elde edildiği hücrelerin tipiyle korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. B hücreli akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, multipl myelom, saçlı hücreli lösemi, Ebstein-Barr virusu tarafından dönüşüme uğramış normal lenfositlerden elde edilen bazı lenfoblastoid hücreler gibi B hücresi orjinli tümörlerde normal veya düşük ADA aktivitesi saptanmıştır. Buna karşılık nispeten yüksek ADA enzim aktiviteleri non T, non B akut lenfoblastik lösemide, blast krizindeki kronik myeloid lösemili hastaların bazı malign hücrelerinde, Sezary sendromunda ve T hücreli akut lenfositik lösemilerde saptanmıştır (79,85).

Serum ADA aktivitesi; tifo, sıtma, viral ve bakteriyel pnömonilerde de yüksek bulunmuştur. Bu durum farklı enfeksiyon ajanlarının hücresel immün cevaptaki farklılıklarını yansıtmaktadır (86,87,88).

T hücre aktivasyonu ve hücresel immüitenin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilen ADA'nın inflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesine dair bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağına dair çeşitli çalışmalar vardır. Behçet hastalığında ADA'nın hastalık aktivitesini gösteren bir indikatör olarak kullanılabileceğini, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) 'in akut atağında serum ADA seviyesinin aktif olmayan hastalık ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğunu ve FMF'in akut atağını gösteren bir indikatör olarak kullanılabileceğini iddia eden çalışmalar vardır (11,78). Ayrıca akut apandisit ve Çölyak hastalığında kontrol grubuna göre artmış serum ADA aktivitesi, ADA'nın tanıyı destekleyen bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (7,9).

Etyopatogenezinde, T hücre aktivasyonu ve mukozaya nötrofil ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre göçü olan IBH'da, literatürde ADA'nın hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen iki adet çalışma mevcuttur (89,90). Aktif ve aktif olmayan CH'da ADA düzeyinin incelendiği bir çalışmada; aktif CH'da serum ADA seviyesi aktif olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışma yeni bir yaklaşım olarak serum ADA aktivitesinin CH'da aktiviteyi destekleyen bir belirteç olarak kullanılabileceğini iddia etmektedir (89). ÜK'li hastalarda ADA aktivitesinin incelendiğini bir diğer çalışmada ise aktif hastalık

durumunda, remisyon ve sağlıklı kontrol gurubuna göre yüksek ADA seviyesi hastalığın etyopatagenezindeki aktive olmuş T hücre yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (90).

Bu çalışmanın amacı; kronik inflamatuvar durumlarda serum seviyesinin arttığı bilinen ve IBH’da kısıtlı sayıda vaka ile az oranda çalışması olan serum ADA düzeyinin inflamatuvar barsak hastalığının 2 ana formu olan K ve CH’da hastalık tanısı ve aktivitesi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.



3. MATERİYAL VE METODLAR

3.1. Materyal ve Metod

Çalışmaya Ocak 2011 ile Nisan 2012 tarihleri arasında, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tetkik ve tedavi edilen, klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak kesinleşmiş İBH tanısı bulunan, GFR 90 ml/dk üzerinde olan, 18-74 yaş aralığında toplam 92 hasta (CH tanısı olan 43 ve ÜK tanısı olan 49 hasta) ile bu hastalarla yaş ve cins açısından benzer 31 sağlıklı kontrol katılmıştır. İnflamatuvar barsak hastalığı dışında ek kronik hastalığı olanlar, tüberküloz öyküsü olanlar, aktif enfeksiyon ve malignite öyküsü olanlar hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onaylanmış ve çalışmaya katılan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek 1).

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık tipi ve süresi, hastalığın barsaktaki tutulum alanı ve yaygınlığı, İBH tedavisi için kullandığı ilaçlar ve cerrahi bir operasyon geçirip geçirmediği kaydedilmiştir. Hastaların rutin kan testleri ile inflamatuvar belirteçler olan CRP ve ESH değerleri hastane veri tabanındaki kayıtlardan elde edilmiştir.

ÜK tanılı hastalarda klinik aktivite Truelove-Witts ve CCAİ kriterleri kullanılarak hesaplanırken, endoskopik aktivite ise endoskopik Mayo Skoru kullanılarak sınıflandırılmıştır. CH olan vakalarda klinik aktive indeksi olarak CHAI ve endoskopik indeks olarak SES-CD aktivite skorları kullanılmıştır. CCAİ indeksine göre skoru ≤ 4 olan ÜK'li hastalar inaktif hastalık olarak seçilirken, endoskopik Mayo Skoru 0 ve 1 olan hastalar remisyonda kabul edilmiştir. CHAI 150'nin altında olan CH inaktif olarak kabul edilmiştir. Aktif Crohn hastaları da CHAI'ye göre; CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. SES-CD'ye göre skoru 0-2 arasında olanlar inaktif kabul edilirken, 2 nin üstü aktif hastalık kabul edilmiştir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, ADA düzeyi belirlenmesi amacı ile serum örnekleri alındığı esnada yapılmıştır.

3.2. Laboratuvar testlerinin çalışılması

Hasta ve kontrol gruplarından 10-12 saatlik gece açlığını takiben (olası lipemi interferansını elimine etmek adına), sabah saatlerinde EDTA'lı, sodyum sitratlı ve jelli tüplere (Becton Dickinson, USA) venöz kan alındı. Jelli tüpler, 30 dakika bekletildikten sonra 3500 RPM (1300 g)'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Kan sayımı, CRP ve ESH düzeyleri bekletilmeden çalışıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun EDTA'lı kan örneğinden kan sayımı ölçümleri ve sodyum sitratlı kan örneğinden Westergreen yöntemi ile Sed Rate Screener 100 (SRS 100, Greiner Bio-one GmbH, Austria) cihazı kullanılarak ESH ölçümleri yapıldı. CRP ölçümleri serum numunesinden nefelometrik yöntemle (Image, Beckmann Coulter, USA) yapıldı.

ADA düzeyleri daha sonra ölçülmek üzere -70°C de bekletildi. Dondurulmuş örnekler analizden hemen önce çözüldü ve çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı. Olgulara ait serum adenozin deaminaz testi enzimatik analiz metodu kullanılarak spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Total serum ADA aktivitesi Giusti ve Galanti metodu ile değerlendirildi (91). Örnekler Adenozin ile inkübe edilip serbest amonyum iyonları ölçüldü. 1 dakika içerisinde oluşan amonyum iyonlarının konsantrasyonu, U/L cinsinden ifade edilerek ADA aktivitesi olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Normal dağılmayan çalışma verilerinin değerlendirilmesinde nonparametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (median) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında nonparametrik Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Grup farklılıklarının kaynağının belirlenmesinde means ranks değerlerine bakılarak yorum yapılmıştır. Parametrelerin ilişki (corelation) analizlerinde nonparametrik Kendall's tau ilişki testi kullanıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 20 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 43'ü CH, 49'u ÜK olmak üzere toplam 92 IBH hastası ile 31 kontrol alındı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları incelendiğinde; CH grubunda 19 kadın, 24 erkek hasta mevcut olup median yaş 39(24-66) olarak saptanmıştır. ÜK grubu ise 27 kadın, 32 erkek hastadan oluşmakta olup median yaş 37(16-74) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda 15 kadın, 16 erkek mevcut olup median yaş 39 (24-55) bulunmuştur. Yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları açısından İBH grubu ve sağlıklı kontroller benzerdi. ÜK ve CH alt gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı açısından kontrol grubu ile benzer olduğu gösterildi.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri.

	KONTROL	IBH	CH	ÜK	P
Hasta, n	31	92	43	49	
Cinsiyet, K/E	15/16	46/46	19/24	27/22	0.30
Yaş (yıl)					
Median	39	36,8	36	37,2	0.29
(aralık)	(24-55)	(16-74)	(19-63)	(16-74)	
VKİ, kg/m²					
Median	24,2	22,82	22,4	23,15	0.38
(aralık)	(18,4-37,9)	(13,7-37,5)	(16,2-35,2)	(13,7-37,5)	
Sigara (+/-)	10/21	28/64	11/32	17/32	0,28
Hastalık yılı					
Median	----	5,5	6,1	5,0	--
(aralık)		(1-16)	(1-15)	(1-16)	

VKİ; Vücut kitle indeksi, $p>0,05$; istatistiksel fark yok

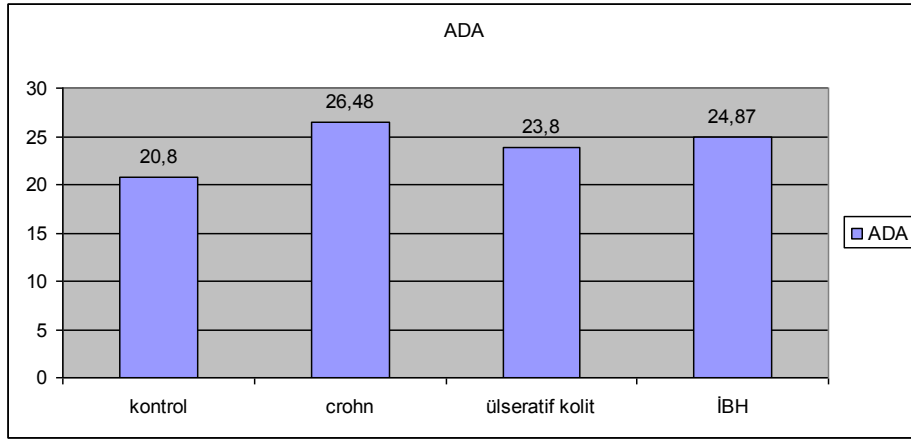
IBH hastalarının tamamı bir grup olarak alındığında ve kontrol grubu ile kıyaslandığında; IBH grubunda ADA, ESR, WBC, CRP, HGB, PLT düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Farkın kaynağını bulmak amaçlı normal dağılmayan serilerde (non-parametrik) mean ranks

değerlerine bakıldığında IBH grubunda ADA, ESR, WBC, CRP, PLT düzeyleri daha yüksek izlenirken, kontrol grubunda HGB değeri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. IBH (ÜK ve CH) ve kontrol gurubunda ADA, ESR, WBC, CRP, HGB, PLT düzeylerinin dağılımı.

	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm3) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
Kontrol n:31	20,8 (13,7-38,9)	12,83 (5-23)	8,41 (3,2-35,0)	0,87 (0,09-9)	13,98 (11,8-16,3)	278,6 (150-413)
IBH n:92	24,87 (9,6-74,9)	33,6 (21- 90)	7,02 (4,5-10,7)	2,2 (0,1-14)	11,3 (6,9-16,7)	357,4 (154-718)
P	0.013	0.000	0.015	0.002	0.000	0.003

IBH grubunda ADA düzeyleri median: 24,87 U/L (minimum: 9,6 U/L - maksimum: 74,9 U/L), kontrol gurubunda ADA düzeyi median: 20,8 U/L (minimum: 13,7 U/L-maksimum: 38,9 U/L) olup, IBH grubunda daha yüksek bulunmuştur (p:0,013). Çalışmaya alınan tüm gruplardaki serum ADA düzeyleri şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Çalışmaya alınan hasta gruplarında serum ADA düzeylerinin gösterimi (median değer U/L gösterilmiştir).

Kontrol, ÜK ve CH grubu ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında ele alınan tüm parametreler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0,005$, Tablo 7). Hangi 2 grup arasında fark olduğunun belirlenmesine yönelik 2'şerli gruplar için Mann-Whitney-U testi uygulandı.

Tablo 7. Crohn, Ülseratif kolit ve kontrol grubunun ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerine göre dağılımı .

	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm ³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm ³) Median (aralık)
Kontrol n:31	20,8 (13,7-38,9)	12,83 (5-23)	8,41 (3,2-35,0)	0,87 (0,09-9)	13,98 (11,8-16,3)	278,6 (150-413)
CH n:43	26,48 (13,8-74,9)	35,7 (21-90)	7,42 (3,2-12,0)	3,0 (0,1-14)	11,4 (7-16,0)	346 (154-652)
Ü.K n:49	23,8 (9,6-43)	31,9 (6-83)	9,3 (4,0-35,0)	1,65 (0,1-7,3)	11,34 (6,9-16,7)	343 (181-718)
p	.030	.000	.000	.002	.000	.011

CH ve ÜK hastaları ADA, ESR, CRP, WBC, HGB ve PLT değerleri bakımından karşılaştırıldığında, ADA, ESR, CRP, HGB, PLT bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamış olup sadece WBC, ÜK grubunda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Crohn ve kontrol grubu, ADA, ESR, WBC, CRP, HGB, ve PLT düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında ise ADA, ESR, CRP, HGB ve PLT düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunurken ($p<0,05$), WBC bakımından fark gözlenmemiştir. Farkın kaynağını bulmak amaçlı normal dağılmayan serilerde (non-parametrik) mean ranks değerlerine bakıldığında, Crohn grubunda ADA, ESR, CRP, PLT düzeyleri daha yüksek izlenirken ($p<0,05$), kontrol grubunda HGB değeri daha yüksektir ($p<0,05$,).

ÜK ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT bakımından 2 grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Farkın kaynağını bulmak amaçlı mean ranks değerlerine bakıldığında ülseratif kolit grubunda ADA, ESR, WBC, CRP, PLT düzeyleri daha yüksek izlenirken ($p<0,05$), kontrol grubunda HGB değeri daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

4.1.Hastalık lokalizasyonuna göre grupların karşılaştırılması

CH grubu, hastalık lokalizasyonuna göre, normal (endoskopik olarak aktif hastalık bulgusu görülmeyen, n:5), kolonik (n:6), ileal (n:16), ileokolonik (n:16) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Hastalık lokalizasyonuna göre yapılan karşılaştırmalarda ADA düzeyi bakımından gruplar arası fark görülmedi. Benzer şekilde ESR, WBC, CRP ve PLT bakımından gruplar arası fark yoktu. Mean ranks oranlarına bakıldığında HGB düzeyinin kolonoskopik olarak normal olan grupta daha yüksek olduğu kolonik tutulumlu olan grupta ise daha düşük olduğu bulunmuştur ($p:0,031$, Tablo 8) Kolonik tutulumlu hasta sayının az olması nedeniyle kolonik ve ileokolonik tutulumlu gruplar bir araya getirildiğinde ve ileal grupla karşılaştırıldığında da gruplar arasında ADA düzeyi bakımından fark izlenmedi.

Tablo 8. CH grubunda hastalık lokalizasyonuna göre ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
Normal n:5	17,98 (13,8-23,4)	22,8 (10-45)	7,03 (6-8,90)	1,03 (0,13-2,13)	13,28 (12-14)	302,4 (180-389)
Kolonik n:6	33,25 (15-74,9)	45,6 (19-64)	7,31 (5,16-10,32)	5,5 (0,13-14)	9,6 (7-12)	405,16 (329-552)
İleal n:16	22,43 (14,9-47,6)	22,8 (21-71)	6,84 (3,2-12)	2,71 (0,1-12)	11,26 (8-14)	345,12 (159-652)
İleokolonik n:16	28,6 (14,5-48,7)	39,06 (21-14,9)	8,16 (5,59-11,6)	3,07 (0,16-14)	11,78 (9-15)	340,06 (154-556)
p	0,093	0,53	0,190	0,142	0,031	0,344

ÜK'li hastalar endoskopik olarak tutulum yerlerine göre proktit (n:4), sol kolit (n:27) ve pankolit (n:18) olarak 3 gruba ayrıldığında ve gruplar ADA, CRP, WBC, HGB, PLT, ESR bakımından kendi içlerinde karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 9). Hasta sayısının az olması nedeni ile Proktit ve sol kolit grupları birleştirilerek tek grup haline getirildiğinde ve pankolit hasta grubu karşılaştırıldığında da ADA düzeyi bakımından fark izlenmemiştir.

Tablo 9. Ülseratif kolit grubunda endoskopik tutulum yerine göre hastaların ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT K/mm³ Median (aralık)
Proktit n:4	19,95 (9,6-28)	26 (16-34)	9,45 (5,8-10,7)	0,5 (0,26-1,3)	12 (9-14)	277,5 (270-456)
Sol kolon n:27	22 (12,2-42,9)	28 (6-70)	7,8 (4-35)	1,2 (0,1-6)	11,2 (7-16,7)	326 (181-592)
Pankolit n:18	23,8 (11-43)	29 (10-83)	10,3 (6,9-16)	1,17 (0,1-7,3)	10,3 (8,9-16)	332,50 (184-718)
p	0,615	0,946	0,60	0,522	0,490	0,977

4.2. Hastalık aktivitesine göre grupların karşılaştırılması

Crohn hastaları CDAİ'ne göre; <150 (n:24) hafif, 150-219 (n:11) orta ve >220 (n:8)'şiddetli hastalık olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda, gruplar arasında ADA düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Tablo10).

Tablo 10. CH grubunda CDAİ aktivitesine göre ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

CDAİ	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
<150 n:24	23,5 (13,8-74,9)	19 (0,21-58)	7,1 (4-12)	1 (0,1-14)	12 (9-16)	322,5 (159-556)
150-220 n:11	23 (15-38,4)	46 (20-79)	6 (3,2-11,9)	2 (0,13-14)	10 (7-14)	329 (154-505)
>220 n:8	22,1 (14,9-34,9)	55 (35-90)	7,95 (6,1-11,6)	3,51 (2-10)	10,3 (8,3-12)	393 (257-652)
p	.832	.000	.036	.009	.020	.067

CH hasta grubunda CDAİ'ne göre CHAİ<150'nin altında olanlar inaktif, CDAİ 150'nin üstünde olanlar aktif olarak 2 gruba ayrıldığında, gruplar arasında ADA düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak ESR ve CRP aktif olan grupta daha yüksek olup, inaktif grupta ise HGB daha yüksektir (sırasıyla p:0,002, p:0,035, p:0,036). Aktif CH, inaktif CH ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, yine gruplar arasında ADA düzeyi bakımından fark saptanmamıştır (Tablo11).

Tablo 11. Aktif, inaktif CH ve kontrol grubu arasında ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

CDAİ	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
İnaktif CH n:26	24,25 (13,8-74,9)	20 (0,21-67)	7,1 (4-12)	1,05 (0,1-14)	12 (8-16)	327 (159-556)
Aktif CH n:17	21,70 (14,9-38,4)	45 (20-90)	7 (3,2-11,9)	2 (0,13-14)	10 (7-14)	345 (154-652)
Kontrol n:31	20,8 (13,7-38,9)	12,83 (5-23)	8,41 (3,2-35)	0,87 (0,09-9)	13,98 (11,8-16,3)	278,6 (153-413)
p	.832	.000	.036	.009	.020	.067

Crohn hastaları endoskopik aktivite indeksi olan SES-CD'ye göre skor<2'nin altında olanlar inaktif, >2'nin üzerinde olanlar aktif olarak 2 gruba ayrıldığında ve karşılaştırıldığında, gruplar arasında ADA düzeyi bakımında fark saptanmadı. Benzer şekilde SES-CD'ye göre aktif, inaktif CH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ADA düzeyi bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. SES-CD'ye göre aktif-inaktif CH ve kontrol grubu arasında ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

SES-CD	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
İnaktif n:31	21,90 (13,8-74,9)	18,5 (10-57)	7,31 (5,58-11,6)	0,47 (0,11-14)	12 (10,9-16)	330 (150-552)
Aktif n:8	23 (14,5-47,6)	35 (0,21-90)	7,2 (3,2-12)	1,65 (0,1-14)	11 (7-14)	329 (154-652)
Kontrol n:31	20,8 (13,7-38,9)	12,83 (5-23)	8,41 (3,2-35)	0,87 (0,09-9)	13,98 (11,8-16,3)	278,6 (153-413)
p	.076	.000	.584	.003	.000	.821

Ülseratif kolit hastaları, CCAİ hastalık aktivitesine göre skoru 0-4 arası : grup 0 (n:21), 5-10 arası : grup 1 (n:14), 11-17 arası : grup 2 (n:87, 18 ve üstü : grup 3 (n:7) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında ADA, CRP, ESR düzeyleri bakımından fark gözlenmiştir (sırasıyla p:0,002, p:0,001, p:0,010) . Mean ranks değerlerine bakıldığında ise ADA, ESR ve CRP düzeyleri hastalık aktivitesi en düşük olan grup 0'da daha düşük olup, grup 1, 2 ve 3 arasında ADA değeri bakımından fark görülmedi (Tablo13).

Tablo 13. ÜK grubunda CCAİ ile hesaplanan aktivite derecesine göre ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

CCAİ	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
0-4 n:21	20,9 (11-28,7)	19 (6-54)	7,9 (4-35)	0,31 (0,1-7,3)	13 (7,2-16,7)	279 (218-469)
5-10 n:14	28,95 (20-43)	42 (12-70)	9,1 6-11,8)	0,94 (0,11-2,28)	9,8 (6,9-16)	331,5 (181-718)
11-17 n:7	23,4 (9,6-36,3)	34 (28-83)	8 (4-10)	4,4 (0,4-6)	10,3 (7-12)	464 (184-592)
≥18 n:7	24,9 (20,9-42,9)	25 (10-83)	11 (6,6-13,6)	1,54 (0,4-5,3)	10 (7,8-15)	341 (298-519)
p	.002	.010	.350	.001	.157	.259

CCAİ indeksine göre skoru 0-4 arası olanlar inaktif, 5 ve üstü olanlar aktif olarak kabul edilerek aktif ÜK, inaktif ÜK ve kontrol olmak üzere 3 grup karşılaştırıldığında; ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeyi bakımdan gruplar arası fark izlenmiştir (p<0,05, tablo 14).

Tablo 14. Aktif-inaktif ÜK ve kontrol grubunda ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
Aktif ÜK n:21	25,65 (9,6-43)	34 (10-83)	9,1 (4-13,6)	1,53 (0,11-6)	10,15 (6,9-16)	334 (181-718)
İnaktif ÜK n:28	20,9 (11-28,7)	19 (6-54)	7,9 (4-35)	0,31 (0,1-7,30)	13 (7,2-16,7)	279 (218-469)
Kontrol n:31	20,8 (13,7-38,9)	12,83 (5-23)	8,41 (3,2-35,0)	0,87 (0,09-9)	13,98 (11,8-16,3)	278,6 (153-413)
p	.000	.000	.002	.001	.000	.016

Aktif ÜK ve inaktif ÜK hastaları arasında yapılan karşılaştırmalarda ADA, CRP, ESR, HGB, PLT düzeyi bakımında gruplar arası fark izlenmiştir (sırasıyla p:0,001, p:0,005, p:0,002, p:0,023, p:0,042). Farkın kaynağını bulmak amaçlı mean ranks değerlerine bakıldığında ADA, CRP, ESR ve PLT aktif olan grupta daha yüksek izlenirken, HGB inaktif grupta daha yüksek bulunmuştur. İnaktif ÜK grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise iki grup arasında ADA düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu bulgulara göre ADA düzeyi, aktif ÜK hastalarında, kontrol ve inaktif hastalardan daha yüksek izlenmektedir.

İBH (CH ve ÜK) grubunda; aktif, inaktif hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT bakımından 3 grup arasında fark bulunmuştur (p<0,005, Tablo15). Farkın kaynağını saptamak için mean ranks değerlerine bakıldığında ADA, ESR, WBC, CRP, PLT kontrol grubunda düşük olup, aktif IBH grubunda daha yüksek izlenmiştir. Aksine HGB ise aktif grupta düşük olup, kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. İnaktif IBH grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise ADA düzeyi bakımından 2 grup arasında fark izlenmemiştir. Sonuç olarak; IBH grubunda ADA düzeyi, aktif hastalarda kontrol ve inaktif hastalardan daha yüksek izlenmektedir.

Tablo 15: Aktif, inaktif IBH ve kontrol grubunda ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm3) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
İnaktif IBH n:47	21,6 (11-74,9)	19 (0,21-67)	7,4 (4-35)	0,6 (0,1-12,3)	12 (7,2-16,7)	318 (159-600)
Aktif IBD n:45	24,7 (9,6-43)	42 (10-90)	8,6 (3,2-13,6)	1,9 (0,11-14)	10 (6,9-16)	385 (155-718)
Kontrol n:31	20,8 (13,7-38,9)	12,83 (5-23)	8,41 (3,2-35,0)	0,87 (0,09-9)	13,98 (11,8-16,3)	278,6 (150-413)
P	.005	.000	.019	.000	.000	.000

ÜK grubunda; hastalar Truelove-Witts klinik aktivite indeksine göre remisyonda, hafif, orta ve ağır aktiviteli olmak üzere 4 gruba ayrıldığında, gruplar arası karşılaştırmada ADA düzeyi bakımından fark saptanmamıştır. Bununla birlikte CRP, HGB, PLT ve ESR bakımından gruplar arası fark izlenmiştir (<p.0,005, Tablo 16).

Tablo 16. ÜK grubunda Truelove-Witts aktivite indeksine göre ADA, ESR, WBC, CRP, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

Truelove- Witts	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm3) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
İnaktif n:4	28,35 (17-29,4)	21,5 (12-32)	8,95 (5,8-35)	0,28 (0,26-0,31)	13 (8,6-16)	269,5 (229-334)
Hafif n:12	21,35 (11-42,7)	18,5 (6-61)	7,2 (4,9-12,4)	0,29 (0,1-3,59)	14 (10,3-16,7)	254 (181-425)
Orta n:22	22 (9,6-43)	34 (12-70)	9,3 (4-11,8)	1,25 (0,11-6)	10,2 (6,9-15)	326,5 (184-718)
Ağır n:11	24,7 (12,4-42,9)	28 (10-83)	9,5 (6,6-13,6)	4,4 (0,4-7,3)	9,9 (7,2-15)	351 (234-592)
p	.757	.031	.136	.000	.001	.020

ÜK hastaları endoskopik Mayo skoruna göre (Mayo 0,1,2,3 olarak) 4 grupta incelendiğinde, gruplar arası ADA düzeyi bakımından fark izlenmezken, CRP ve PLT düzeyi bakımından fark bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo 17). Farkın kaynağını anlamak için mean ranks değerlerine bakıldığında CRP ve PLT remisyon olan grupta en düşük olup, Mayo skoru 3 olan grupta en yüksek bulunmuştur. Mayo skoru 0, 1 olan hastalar bir grup olarak Mayo skoru 2 ve 3 olan grup ile karşılaştırıldığında ADA düzeyi bakımından 3 grup arasında fark izlenmemiştir.

Tablo 17. ÜK grubunda Endoskopik Mayo skoruna göre ADA, CRP, ESR, WBC, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

Mayo	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
0 n:5	28 (17-29,4)	14 (12-32)	8,8 (5,8-35)	0,26 (0,1-0,31)	14 (8,6-16)	280 (229-234)
1 n:4	29,95 (18,5-29,9)	12 (6-61)	7,6 (6-9,10)	0,44 (0,28-0,63)	14 (10,3-16)	218,5 (181-259)
2 n:23	22 (11-43)	28 (12-70)	8,7 (4-12,4)	0,98 (0,11-6)	10,3 (6,9-16,7)	324 (218-718)
3 n:17	22,7 (9,6-36,3)	30 (10-83)	9,5 (4-12,6)	2,2 (0,4-7,3)	10,3 (7,2-15)	351 (184-592)
p	.596	.110	.233	.001	.210	.018

4.3. Hastalık tipine göre grupların karşılaştırılması

CH'ları hastalık tipine göre B1 (nonpenetran-nonstriktüran, n:21), B2 (striktüran, n:12), B3 (penetran tip, n:10) olarak sınıflandırıldığında gruplar arasında ADA düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (tablo 18).

Tablo 18. CH grubunda hastalık tipine göre ADA, CRP, ESR, WBC, HGB ve PLT düzeylerinin gösterimi.

	ADA (U/L) Median (aralık)	ESR (mm/s) Median (aralık)	WBC (K/mm³) Median (aralık)	CRP (mg/L) Median (aralık)	HGB (g/dL) Median (aralık)	PLT (K/mm³) Median (aralık)
B1 n:21	24,3 (13,8-74,9)	35 (10-90)	7,73 (4-12)	1,65 (0,1-14)	12 (8-16)	340 (180-575)
B2 n:12	23 (14,9-47,6)	29 (0,21-71)	6,68 (5,58-11,59)	1,94 (0,11-14)	12 10-13)	285 (154-652)
B3 n:10	21,65 (14,5-41)	35 (14-54)	7 (3,2-11,6)	1,64 (0,13-6,44)	10,3 (7,13)	409 (177-556)
p	.606	.724	.801	.980	.175	.022

4.4.Sigara ve ilaç kullanımına göre grupların karşılaştırılması

Sigara kullanan ve kullanmayan Crohn ve ÜK hastaları, ADA düzeyi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Crohn hastaları kullandıkları ilaçlara göre 6 gruba ayrılmıştır. ASA (n:3), azatiopurin(n:23), budesonid (n:2), azatiopurin ve budesonid (n:3), anti-TNF (n:8), azatiopurin ve steroid (n:4) alan hastalar ADA dağılımı bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında ADA düzeyi bakımından fark saptanmamıştır. ÜK hastaları ise kullanılan ilaçlara göre ASA (n:30), steroid (n:1), ASA ve azatiopurin (n:6), ASA+azathioprine+steroid (n:3), ASA ve steroid (n:8), antiTNF ve azathioprine (n:1) kullananlar olarak gruplara ayrılmıştır. Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda ADA düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

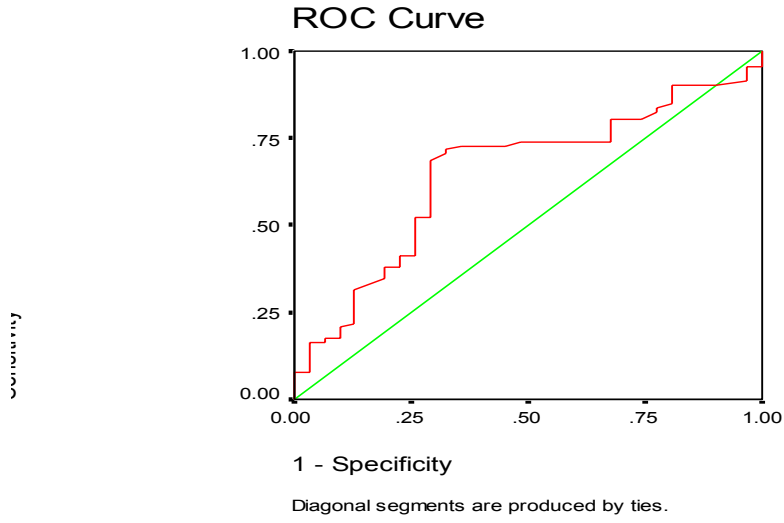
CH, ÜK ve kontrol gruplarında, çeşitli laboratuvar ve fenotipik parametrelerin serum ADA düzeyi ile yapılan korelasyon analizinde, ADA'nın sadece ÜK grubunda tedavi ile negatif ilişkisi, aktivite ile pozitif ilişkisi saptanmamıştır (sırasıyla r: -0,310, p:0,06, r: 0,394, p:0,06, Tablo 19).

Tablo 19. CH, ÜK ve kontrol grubunda çeşitli laboratuvar ve fenotipik parametrelerin serum ADA düzeyleri ile korelasyonu.

	CH		Ü. K		Kontrol	
Parametre	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	p
Yaş	0,064	0,550	0,165	0,099	0,147	0,253
Cinsiyet	0,26	0,660	-0,61	0,608	0,091	0,553
BMI	0,032	0,762	0,156	0,116	-0,160	0,213
Sigara	-0,133	0,296	-,130	0,275	-0,194	0,204
Hastalık süresi	-0,056	0,613	0,62	0,549	---	---
WBC	0,199	0,62	-0,109	0,277	-0,194	0,133
HGB	0,62	0,569	-0,121	0,230	0,59	0,645
CRP	0,163	0,126	0,030	0,763	-0,020	0,877
ESR	0,72	0,502	0,003	0,972	0,085	0,515
PLT	0,151	0,154	-0,61	0,540	-0,31	0,811
Tedavi	-0,46	0,697	-0,310*	0,06*	---	---
Aktif/inaktif	-0,154	0,228	0,394*	0,01*	---	---

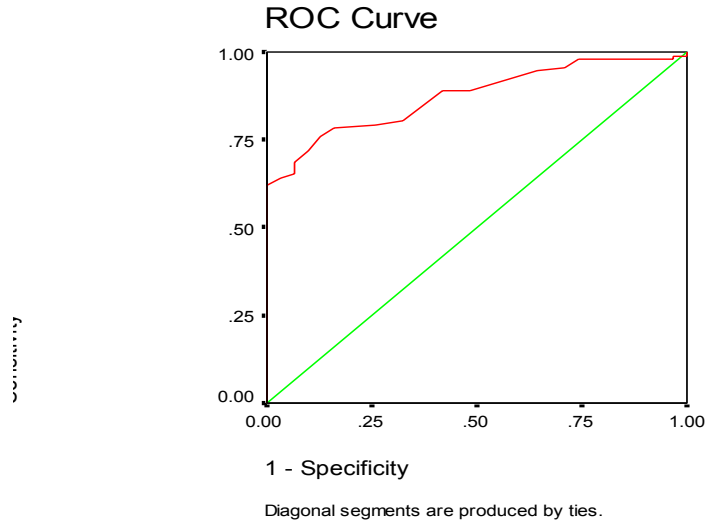
4.5. Serum ADA düzeyinin test karekteristikleri

IBH grubunu kontrol grubundan ayırt etmede ADA'nın tanısal değerini araştırmak üzere ROC eğrisi çizildiğinde; %65 ayırt etme gücünde, en uygun eşik değer 19,15 IU/ml olup, sensitivite % 73 ve spesifite %50 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2).



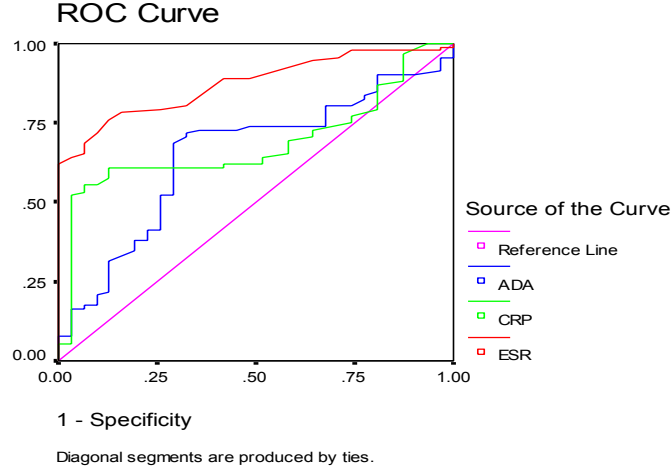
Şekil 2. Kontrol grubu ve IBH ayırımında, ADA düzeyinin tanısal değerinin ROC eğrisi ile gösterimi.

İBH grubunu kontrol grubundan ayırt etmede CRP'nın tanısal değerini araştırmak üzere ROC eğrisi çizildiğinde; %69 ayırt etme gücünde, en uygun eşik değer 0,29 IU/ml olup, sensitivite % 80 ve spesifite %81 olarak hesaplanmıştır(şekil 3).



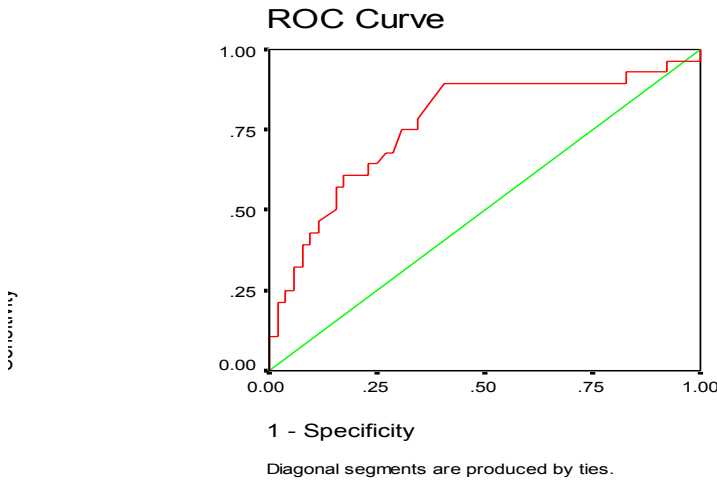
Şekil 3. Kontrol grubu ve IBH ayırımında, CRP'nın tanısal değerinin ROC eğrisi ile gösterimi.

IBH tanısında serum ADA, CRP ve ESR düzeylerinin test karakteristikleri şekil 4’de bir arada gösterilmiştir.



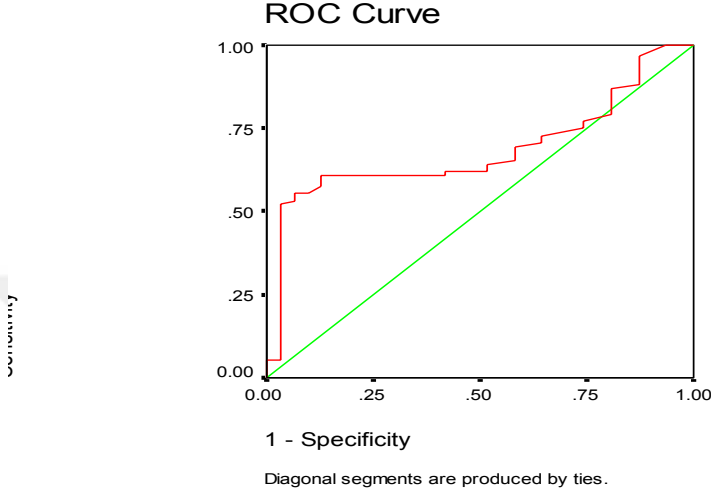
Şekil 4. Kontrol grubu ve IBH ayırımında ADA, CRP ve ESR’nin tanısal karakteristiklerinin ROC eğrisi ile gösterimi.

Aktif ÜK hastalarını, inaktif ÜK hastalardan ayırt etmede ADA’nın tanısal değerini araştırmak üzere ROC eğrisi çizildiğinde ise %76,8 ayırt etme gücünde, en uygun eşik değer 21,64 IU/ml olup, sensitivite % 89, spesifite % 60 olarak hesaplanmıştır (şekil 5).



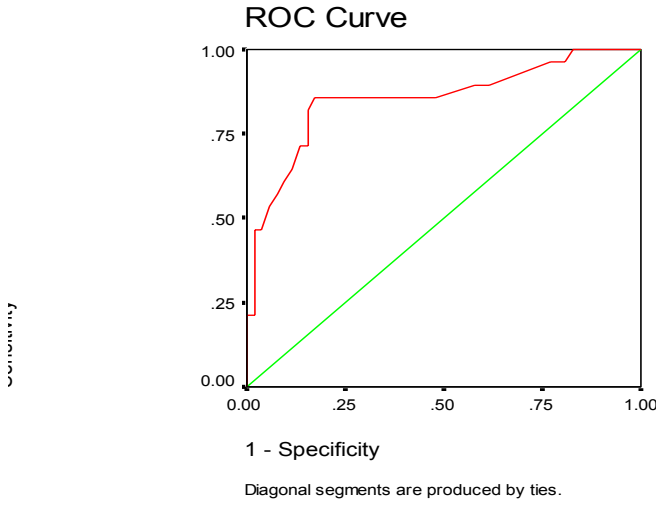
Şekil 5. Aktif ÜK ve inaktif ÜK ayırımında ADA’nın tanısal değerinin ROC eğrisi ile gösterimi.

Aktif ÜK hastalarını, inaktif ÜK hastalarından ayırt etmede CRP'nin tanısal değerini araştırmak üzere ROC eğrisi çizildiğinde %74 ayırt etme gücünde, en uygun eşik değer 0,80 olup, sensitivite %68 ve spesifite %42 olarak hesaplanmıştır (Şekil 6) .



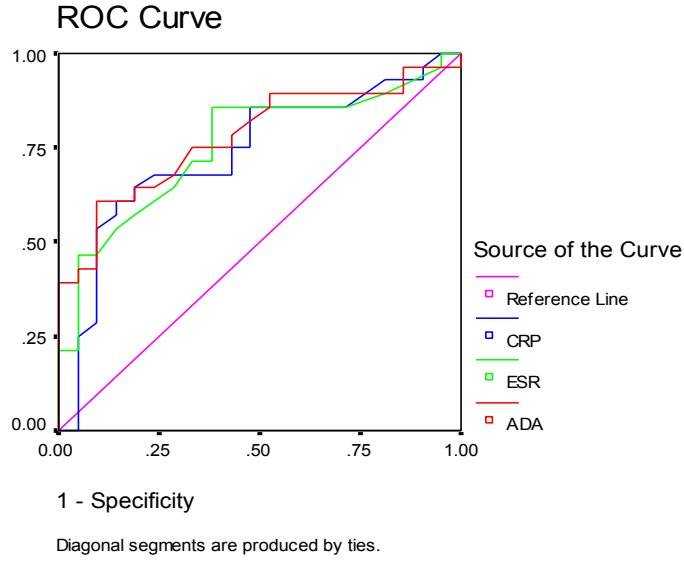
Şekil 6. Aktif /İnaktif ÜK ayırımında CRP'nin tanısal değerinin ROC eğrisi ile gösterimi.

Aktif ÜK hastalarını inaktif ÜK hastalardan ayırt etmede ESR'nin tanısal değerini araştırmak üzere ROC eğrisi çizildiğinde ise %85 ayırt etme gücünde, en uygun eşik değer 18mm/s olup, sensitivite %85,6 ve spesifite %30 olarak hesaplanmıştır (Şekil 7) .

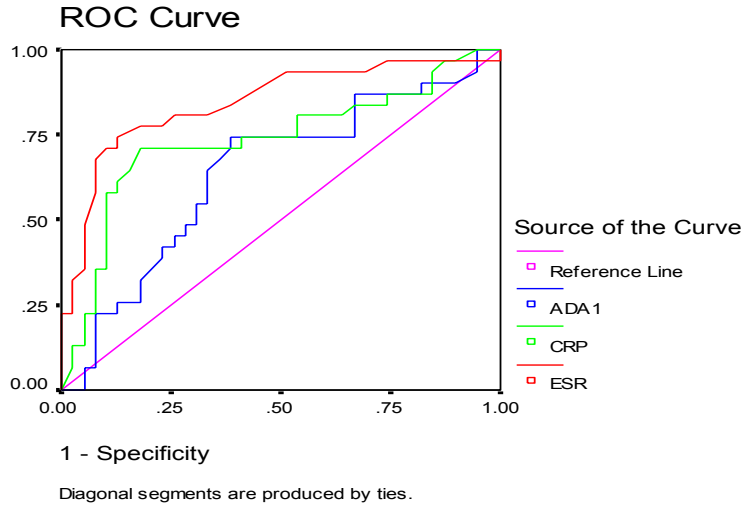


Şekil 7. Aktif /İnaktif ÜK ayırımında ESR'nin tanısal değerinin ROC eğrisi ile gösterimi.

ÜK ve Crohn hasta grubunda aktif ve inaktif hastalığı ayırmada serum ADA, CRP ve ESR düzeylerinin test karakteristikleri Tablo 8 ve 9’da topluca gösterilmiştir.



Şekil 8 Aktif /İnaktif ÜK ayırımında ADA, CRP ve ESR’nin tanısal karakteristiklerinin ROC eğrisi ile gösterimi.



Şekil 9. Aktif/inaktif CH ayırımında ADA, CRP ve ESR’nin tanısal karakteristiklerinin ROC eğrisi ile gösterimi.

5.TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları çevresel, genetik, mikrobiyal ve immünregülatuvar faktörler arasındaki çok yönlü etkileşimin tetiklediği, gastrointestinal kanalın remisyon ve alevlenme periyodları ile seyreden, küratif medikal tedavisi olmayan, kronik inflamatuvar patolojileridir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit inflamatuvar barsak hastalığının iki ana formu olup, alta yatan nedenler, epidemiyolojik ve klinik özellikleri bakımından birbirlerine benzerdir (1).

IBH'da hastalık tanısı, aktivitesi ve tedavi sonuçları; klinik muayene, laboratuvar testleri, radyoloji, endoskopi ve histolojik bulguların kombinasyonu ile değerlendirilmektedir. Klinik, endoskopik ve histopatolojik yöntemler tanısal önem açısından bir adım önde görünse de laboratuvar bulgularının yararlılığı göz ardı edilmemelidir. Son yıllarda intestinal inflamasyonun değerlendirilebilmesi amacı ile çok sayıda non-invaziv test denenmiş ancak genel kabul gören ve yüksek başarı gösteren basit bir test bulunamamıştır (2,92). CRP (C reaktif protein), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı), lökosit sayısı (WBC), fekal kalprotektin ve PMN elastaz bu amaçla kullanılan noninvaziv testlerdir (2). ÜK hastaları ile mukayese edildiğinde CRP özellikle CH'da hastalık aktivitesi ile korele iken, ÜK'de bu korelasyon daha zayıftır (2). Hem ÜK, hem de CH'da barsak inflamasyonunun belirlenmesi amacı ile noninvaziv sensitif bir fekal test olarak kullanılan fekal kalprotektinin, son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle ÜK'de daha iyi bir performans gösterdiği ortaya konulmuştur (2). Ayrıca ESR yarılanma ömrünün daha uzun olması ve inflamasyonla ilişkisinin CRP ile mukaye edildiğinde daha zayıf olması nedeniyle klinik pratikte daha az kullanılmaktadır (2). Non-invaziv testlerin kısıtlılıkları nedeni ile bu alandaki çalışmaların bundan sonra da devam edeceği ve gerek tanı gerekse aktivite tayininde kullanılabilecek test arayışının süreceği açıktır.

Adenozin deaminaz (ADA), adenozinin inozine ve 2-deoksiadenozinin 2-deoksiinozine hidrolitik deaminasyonunu katalizleyen bir pürin metabolizma enzimidir (3). Bu enzim insan dokularında, özellikle de lenfoid dokularda yaygın dağılım göstermektedir. Monosit ve makrofajların olgunlaşma ve fonksiyonunda rol oynamaktadır. ADA lenfoid hücre farklılaşmasında rol oynayan temel enzim olup, en yüksek ADA aktivitesi lenfositler, özellikle T lenfositler ve monositlerde

saptanmaktadır. ADA aktivitesi CD+4 lenfositlerde, CD+8 lenfositlere göre daha yüksek düzeyde bulunmaktadır (80, 82, 93, 94). T hücre aktivasyonu ve hücrel immüitenin özgün olmayan bir belirteci olarak serum ADA seviyesi, hücre aracılı immün yanıtı neden olan çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır. Serum ADA düzeyinin tüberküloz, romatoid artrit, graves hastalığı, çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve infeksiyöz hastalıklarında içeren otoimmün durumlarda ve inflamasyonda arttığı gösterilmiştir (6-12).

Ana patogenetik mekanizmanın T cell hücre aktivasyonu ve kronik intestinal inflamasyon olduğu bilinen İBH'da inflamatuvar belirteçlerin tanı ve aktivite tayini amacı ile kullanımı akılcı gözükmetedir. T hücre aktivasyonu ve hücrel immüitenin bir belirteci olarak serum ADA seviyesi İBH'da tanısal yararının araştırıldığı çalışmamızda; ADA seviyesinin İBH hastalarında [median 24,77 U/L (9,6- 74,9 U/L)], kontrol grubuna göre [20,8U/L (13,8-38,9 U/L)] anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,0013). ÜK ile CH grubu serum ADA düzeyi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arası fark izlenmezken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki hastalık tipinde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p:0,027, p:0,028). CH'da klinik aktivite bakımından aktif, inaktif gruplar arasında serum ADA düzeyi bakımından fark izlenmezken, ÜK grubunda sağlıklı kontrol grubu ve inaktif hastalara göre, aktif hastalarda serum ADA düzeyi daha yüksek bulunmuştur (p<0,005). ÜK grubunda ADA'nın klinik aktif hastalığı tespit edebilme başarısı %76,8 güven aralığında ve eşik değeri olarak 21,64 U/L kabul edildiğinde, % 89 sensitivite ve % 60 spesifite göstermektedir.

Literatürde, kronik inflamatuvar durumlarda serum seviyesinin arttığı bilinen ADA'nın inflamatuvar barsak hastalığının iki ana formu olan ÜK ve Crohn hastalarında aktivite ile ilişkisini değerlendiren iki adet çalışma bulunmaktadır (89, 90). Maor ve arkadaşları Crohn hastalığında (89), Yüksel ve arkadaşları ise ÜK'de (90), serum ADA düzeyinin klinik ve endoskopik hastalık aktivasyonu ile ilişkisini araştırmışlardır. Her iki çalışmada, bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde serum ADA düzeyi, ülseratif kolit ve Crohn hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Lökosit sayısı, CRP ve ESR, İBH aktivitesini belirlemek için klinik pratikte sıklıkla kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir. Bu parametreler, inflamatuvar

durumun şiddetiyle ilişkili olarak değişebilmektedir. Bununla birlikte, intestinal inflamasyon için düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olmaları nedeniyle hastalık aktivitesini yansıtmakta yeterli değildirler (2, 95). Bizim çalışmamızda IBH'nı sağlıklı kontrol grubundan doğru bir şekilde ayırt etme gücü CRP için % 69 (sensitivite % 80), ESR için %87 (sensitivitesi %55) bulunmuştur. Yüksel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ÜK'li hastalarda hastalık aktivitesinin doğru şekilde belirlenebilmesi amacı ile lökosit sayısı ve ESR kullanıldığında ayırt etme gücü sırasıyla %57 (sensitivitesi %58) ve %65 (sensitivitesi %70) olarak saptanmıştır (96).

Bizim çalışmamızda ülseratif kolit ve sağlıklı kontrol grubupları karşılaştırıldığında, ADA düzeyi ÜK grubunda daha yüksek olup (p:0,027), benzer şekilde CRP, lökosit sayısı ve ESR de bu grupta daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Aktif ve inaktif ÜK hastaları karşılaştırıldığında, aktif hastalık grubunda CRP (p:0,005) ve ESR (p:0,005) ile birlikte ADA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p:0,01). Bu çalışmada, ÜK grubunda aktif hastayı inaktif hastadan ayırt edebilme gücü CRP için %74,8 (sensitivite %68, spesifite %42), ESR için %85 (sensitivite %85,6 spesifite %30) bulunmuş olup literatüre benzerdir. Beyazıt ve arkadaşları (90) tarafından ÜK'de hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak serum ADA'nın değerlendirildiği çalışmada; serum ADA seviyesi aktif ÜK hastalarında, inaktif hastalığa göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ADA'nın eşik değeri 9,45U/L olup aktif hastalığı belirleme gücü %83,7 (sensitivite %83,3, spesifite %84,2) bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda serum ADA düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre ÜK hastalarında daha yüksek bulunmakla birlikte, aynı zamanda aktif hastalık ve inaktif hastalık arasında yapılan karşılaştırmalarda da aktif hastalık grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Serum ADA düzeyi eşik değeri 21,64U/L kullanıldığında, ülseratif kolit aktivitesini göstermedeki sensitivitesi %89 ve spesifitesi %60 olarak bulunmuştur. Aktif hastalığı belirlemede ADA'nın etkinliği bizim çalışmada %76,8 bulunmuştur. Bu test karakteristikleri, araştırılan diğer non-invaziv laboratuvar parametrelerine (CRP, ESR, lökosit sayısı) benzerlik göstermektedir. Bu nedenle serum ADA aktivitesinin ÜK'de aktivite tayininde halen kullanılmakta olan daha ucuz, hızlı ve yaygın kullanımı olan bu parametrelere ek bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Bu çalışmada, ÜK hasta grubunda ADA'nın CRP ve WBC ile korelasyonu saptanmazken, Beyazıt ve arkadaşlarının (90) çalışmasında serum ADA düzeyi ile WBC ve CRP ile arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızla benzer metodoloji kullanılmasına rağmen bu çalışmada ADA'nın cut off değeri daha düşüktür. Bu farkın oluşmasında farklı kitlerin kullanılması, farklı gruplarca testlerin yapılmış olması, kan toplama zamanındaki değişiklikler, serum örneklerinin taşınması ve işlemlenmesi sürecindeki değişikliklerin rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Schoepter ve arkadaşları (97) tarafından 134 ÜK hastası üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, endoskopik aktivite ile CRP arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda endoskopik hastalık aktivitesi ile CRP, ESR ve WBC bakımından korelasyon olmasına rağmen ADA ile endoskopik aktivite arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (CRP için; $r: 0,451$, $p:0,000$, ESR için ; $r: 0,253$, $p: 0,026$, WBC için $r:0,0224$, $p: 0,043$, ADA için; $r: -0,139$, $p:0,16$). Çalışmamızda ülseratif kolit grubunda endoskopik olarak hastalık turulum yerine göre yapılan karşılaştırmalarda (proktit, sol kolon ve pankolit) gruplar arasında serum ADA düzeyi bakımından fark saptanmazken, literatürde bununla ilgili herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bu bulgular inflamasyonun yerinden ziyade varlığının daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Maor ve arkadaşları (89) tarafından Crohn hastaları üzerinde adenoazin deaminaz aktivitesinin araştırıldığı çalışmada serum ADA aktivitesi ve CRP sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktif Crohn hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde inaktif hastalarda ise ($CDAI < 150$) serum ADA seviyesi ve CRP belirgin olarak düşük izlenmiştir. Bu çalışmada CH'da ADA ile CRP arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu belirtilmekte ve ADA'nın inflamasyon durumunda aktif ve non aktif ayırımını yapabileceği iddia edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise CH grubunda ADA aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p: 0,028$), aktif ve inaktif Crohn hastaları arasında fark görülmemiştir. Ancak CRP aktif hastalık grubunda daha yüksek olup, aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etme gücü %73,5 olarak bulunmuştur. Yine CH grubunda ADA'nın diğer inflamatuvar parametrelerle (CRP, ESR, WBC ile) herhangi bir korelasyonu izlenmemiştir. Hasta verileri yakından incelendiğinde gerek aktif ve

gerekse inaktif hasta gruplarında serum ADA değerleri, kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, geniş dağılım gösterdiği izlenmiştir. Bunun bir sonucu olarak aktif ve inaktif grupta birbirine benzer değeri olan hastaların olduğu görülmüştür.

Crohn hastaları; hastalık fenotipleri (B1:nonpenetran-nonstrüktüran, B2:penetran, B3:striktüran) ve lokalizasyonları (kolonik, ileal, ilekolonik) itibariyle serum ADA aktivitesi bakımından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatürde Crohn hastalık fenotipi ve lokalizasyonları bakımından ADA aktivitesinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Sigara içiminin; CH'da kötü etkileri, ÜK'de ise koruyucu etkisi, İBH'nın iki tipinde farklı patogenetik mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada sigara içiminin serum ADA düzeyi üzerine etkisi araştırılmış; hem ÜK hem de CH grubunda ADA düzeylerinin etkilenmediği gösterilmiştir. Serum ADA seviyesinin hasta popülasyonunun kullandığı ilaçlar ve bu ilaçların inflamasyon üzerindeki etkileri nedeni ile değişebileceği düşünülmüş ve bu amaçla hasta grupları kullandıkları ilaçlar bakımından karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte, serum ADA seviyesi bakımından değişik farmakolojik ajan kullanan hasta grupları arasında fark izlenmemiştir. Özellikle ÜK grubunda aktif hastalarda, ADA düzeyi daha yüksek olmakla birlikte, endoskopik ve klinik aktivite şiddetinin derecesiyle arasında bir ilişki gösterilememiştir. Tüm bu veriler birarada değerlendirildiğinde; inflamasyonun daha yoğun olduğu ve klinik aktivitesi daha yüksek olan hastalarda daha potent immünregulator ilaçların kullanılması gereksinimi, bu hastalarda daha yüksek beklenen ADA düzeyinin göreceli olarak daha düşük olmasını açıklayabilir. Ülseratif kolit hastalarında serum ADA düzeyleri kullanılan ilaçlarla negatif korrelasyon göstermektedir (r: -0,310, p:0,0). Bununla birlikte İBH'da aktivite tayinindeki etkisi sadece birkaç çalışmada gösterilebilen ADA düzeyini etkileyebilecek, hastaya ve hastalık patogeneze ait başka faktörlerinde olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Bu çalışmanın sonucunda; serum ADA düzeyinin hem ÜK hem de CH grubunda sağlıklı kontrollerden yüksek olması, bu molekülün İBH hasta grubunda tanı açısından yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda İBH grubunu sağlıklı kontrollerden ayırt etme gücü açısından 19,13 U/L eşik serum ADA düzeyi kullanıldığında sensitivite %73 ve spesifitesi % 50 olarak bulunmuştur.

Ancak bu değer CRP proteinin ayırt etme gúcünden daha yüksek değildir. Bu değerlere dayanılarak; serum ADA ölçümlerinin IBH'da tanısal açıdan CRP'ye daha üstün olmamakla birlikte ancak seçilmiş hastalarda diğer yöntemlere katkı sağlayabileceği düşünölebilir. Özellikle ÜK hasta grubunda aktivite tayininde CRP'nin sensitivitesinin düşük olması gözönüne alındığında, CRP kullanımına rağmen aktivite konusunda karar verilemeyen olgularda serum ADA düzeyi bakılmasını yararlı olabilecektir.

Serum ADA düzeyi ölçümünün ve kullanımının olası kısıtlamaları göz önüne alınmalıdır. Ülkemizde IBH'nı tüberkülozdan ayırt etme konusunda zaman zaman zorlukla karşılaşölmaktadır. Serum ADA düzeylerinin tüberküloz varlığında arttığıının bilinmesi bu ayırmadaki yararı konusunda soru işaretleri doğurmaktadır. Hastalık tanısında serum ADA düzeylerinin kullanımı önerilmeden önce özellikle intestinal tüberküloz vakalarında bu testin karakteristikleri araştırölmalıdır. Non-invaziv testler için istenen bir diğer önemli özellik bir kolay uygulanabilmesi ve tekrarlanabilirliğidir. Serum ADA düzeyleri ile yapılan çalışmalarda kullanılan eşik değerler birbirinden farklı olup bir çalışmadaki hasta grubu ortalaması bir diğer çalışmada sağlıklı kontrollerin değerleri düzeyindedir. Bu sebeple yaygın kullanım önerisi öncesi serum ADA düzeyi ölçümleri standart hale getirilmeli ve tekrarlanabilirliği test edilmelidir.

İnflamasyon göstergesi olarak IBH grubunda düzeyi yükselen ve özellikle ÜK hastalarında aktivite varlığıındaki yüksek inflamatuvar yük ile ilişkili gözüköen serum ADA düzeyi tanı ve aktivite tayininde kullanılabilir gözökmektedir. Bununla birlikte, serum ADA aktivitesinin aktif hastalığı kontrol ve inaktif hastalıktan ayırt edebilme gücü halen rutinde yaygın olarak kullanılan daha ucuz, tekrarlanabilir ve uygulaması daha kolay olan CRP'ye benzer bulunmuştur. Serum ADA düzey tayininin rutin pratikte yaygın kullanımı önerilmeden önce daha geniş popölasyonlarda çalışılması, tekrarlanabilirliğinin test edilmesi, ölçüm yöntemlerinin standardize edilmesi ve kullanılabilir olacak global eşik değerlerin saptanması gerekliliği mevcuttur. Aktivite tayinindeki katkısının sınırlı olduğu da göz önüne alındığında literatürde konu ile ilgili yayınlanmış az sayıdaki araştörmada yapılan önerilerin aksine rutin kullanımda faydasının sınırlı olduğu ve seçilmiş vakalarda tercih edilebileceği anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İBH'da hastalık tipi ve aktivasyonu ile serum ADA düzeyi ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuç ve önerileri;

Ana patogenetik mekanizmanın T hücre aktivasyonu ve kronik intestinal inflamasyon olduğu bilinen İBH'da, serum ADA düzeyi gastrointestinal kanaldaki inflamasyonu yansıtacak şekilde İBH grubunda sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmıştır.

Serum ADA düzeyi, ÜK'li hastalarda aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etmede etkin bulunmuştur.

Sonuçlar ADA'nın barsak inflamasyonundaki rolünü doğrulamakla birlikte serum ADA aktivitesinin aktif hastalığı, inaktif hastalıktan ve sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücü günlük pratikte yaygın olarak kullanılan daha ucuz ve uygulaması kolay olan CRP'ye benzer bulunmuştur.

Daha geniş hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalarda aksi gösterilmediği sürece, seçilmiş hastalar dışında, İBH'da aktivite tayininde kullanımının sınırlı kalacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bruce E. Sands and Corey A. Siegel. Crohn's Disease. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management Ed. M. Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. IX.Baskı, Saunders, Philadelphia, ABD, 2010, s 1041-1073.
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut 2006;55:426–31.
3. Fox IH, Kelley WN. The role of adenosine and 2'-deoxyadenosine in mammalian cells. Annu Rev Biochem 1978;47:655-86.
4. Sullivan JL, Osbrne WR, Wedgewood RJ. Adenosine deaminase activity in lymphocytes. Br J Haematol 1977;37:157-8
5. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. Br Med J 1978;2:1751-2
6. Erer B, Yilmaz G, Yilmaz FM, Koklu S. Assessment of adenosine deaminase levels in rheumatoid arthritis patients receiving anti-TNF-alpha therapy. Rheumatol Int 2009;29:651–4.
7. Oztürk ZA, Köklü S, Erol MF, et al. Serum adenosine deaminase levels in diagnosis of acute appendicitis. Emerg Med J 2008;25:583–5.
8. Hitoglou S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, Athanassiadou F, Kotsis A, Catriu D. Adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2001;20:411–6.

9. Cakal B, Beyazit Y, Koklu S, Akbal E, Biyikoglu I, Yilmaz G. Elevated adenosine deaminase levels in celiac disease. *J Clin Lab Anal* 2010;24:323–6.
10. Ibiş M, Köklü S, Yilmaz FM, et al. Serum adenosine deaminase levels in pancreatic diseases. *Pancreatology* 2007;7:526–30.
11. Canpolat F, Unver M, Eskioğlu F, Kösebalaban S, Durmazlar SP. Serum and erythrocyte adenosine deaminase activities inpatients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2006;45:1053–6.
12. Nishikawa Y, Nakamura M, Fukumoto K, et al. Adenosinedeaminase isoenzymes in patients with Graves' disease. *Rinsho Byori* 1995;43:1057–60.
13. William F. Stenson, Stephen B. Hanauer, Russel D. Cohen. *Inflammatory Bowel Disease*. Ed. Tadakata Yamada, VI.Baskı, Wiley-Blackwell, UK, 2009, s. 1386-73.
14. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: Data from the Pediatric national IBD reister (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1246-55
15. Robertson DJ, Sandler RS: Measles virus and Crohn's disease: A critical appraisal of the current literature. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:51-57.
16. Van limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. The genetics of inflammatory bowel disease *Am J Gastroenterol* 2007;102:2830-31.
17. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111:597-603.
18. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.

- 19.** Lala S, Ogura Y, Osborne C, et al: Crohn's disease and the NOD2 gene: A role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125:47-57.
- 20.** Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310-16.
- 21.** Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease. Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004 ;126:1504-17.
- 22.** Scaldaferri F, Fiocchi C, Inflammatory bowel disease : Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007;8:171-8.
- 23.** Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
- 24 .** Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318–32.
- 25.** Rickert RR, Carter HW: The “early” ulcerative lesion of Crohn's disease: Correlative light- and scanning electron–microscopic studies. *J Clin Gastroenterol* 1980; 2:11-19.
- 26.** Riddell RH: Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Ed. *Inflammatory bowel disease*, Philadelphia: WB Saunders; 2000:427-452.
- 27.** Tanaka M, Saito H, Fukuda S, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. Measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:281–62.

- 28.** Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:212-7.
- 29.** Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, et al. Focally enhanced gastritis: A frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:698-706.
- 30.** Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: contro-versies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
- 31.** Seksik P, Loftus Jr EV, Beaugerie L, et al. Validation of Predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota, 1983-1996. *Gastroenterology* 2007;132:A17.
- 32.** Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307–27.
- 33.** Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: Correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut* 2006; 55:1561-7.
- 34.** Grand DJ, Kampalath V, Haris A, et al. MR enterography correlates highly with coonoscopy and histology for both distal ileal and colonic Crohn's disease in 310 patients. *Eur J Radiol* 2012 ;81:763-9
- 35.** Tarjan Z, Toth G, Gyorke T, et al. Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. *Eur J Radiol* 2000; 35:176-182

- 36.** Charron M, Di Lorenzo C, Kocoshis S. Are ^{99m}Tc leukocyte scintigraphy and SBFT studies useful in children suspected of having inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2000;95:1208-12.
- 37.** Voderholzer WA, Beinhold J, Rogalla P, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54:369-73.
- 38.** Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1376-85.
- 39.** Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
- 40.** Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;3:983-9.
- 41.** Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-512.
- 42.** Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, et al. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:2131-5.
- 43.** Dignass A, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010 Feb;4:28-62.

44. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5–36.
45. Mark T. Osterman, Gary R. Lichtenstein. *Ulcerative Colitis. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management* Ed. M. Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. IX. Baski, Saunders, Philadelphia, ABD, 2010, s. 1976-1994.
46. Parkes M, Barmada MM, Satsangi J, et al. The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn disease. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1605-10
47. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124:26-33
48. Sartor RB: Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134:577-94
49. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: A case control study. *Gut* 1988; 29:352-7
50. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106:1251-3
51. Scott MG, Nahm MH, Macke K, et al. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: Differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls. *Clin Exp Immunol* 1986; 66:209-15.

- 52.** Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of auto-immune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989; 72:835-40.
- 53.** Das KM, Dasgupta A, Mandal A, et al. Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin: A clue to the pathogenetic mechanism for ulcerative colitis. *J Immunol* 1993; 150:2487-93.
- 54.** Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, et al. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000; 119:310-22.
- 55.** Fleshner PR, Vasilauskas EA, Kam LY, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut* 2001; 49:671-7.
- 56.** Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:561-8.
- 57.** Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:390-400
- 58.** Raedler A, Fraenkel S, Klose G, et al. Elevated numbers of peripheral T cells in inflammatory bowel diseases displaying T9 antigen and Fc alpha receptors. *Clin Exp Immunol* 1985; 60:518-24
- 59.** Meuret G, Bitzi A, Hammer B. Macrophage turnover in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1978; 74:501-3

60. Gibson PR, Van de Pol E, Barratt PJ, Doe WF. Ulcerative colitis a disease characterised by the abnormal colon epithelium. *Gut* 1988; 29:516-521.
61. Schultsz C, Van Den Berg FM, Ten Kate FW, et al. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology* 1999; 117:1089-97
62. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:987-91
63. Dignass A, et al, Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012 ;6:965-90.
64. Riis L, Vind I, Vermeire S, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24–32
65. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524–34.
66. Waye J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990;74:51-65.
67. Teague R, Waye J. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In Hurt R, Waye J(eds): *Colonoscopy: Techniques, Clinical practise and colour atlas*. London, Chapman% hall 1981.
68. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.

69. Koutroubakis IE, Koukouraki SI, Dimoulios PD, Velidaki AA, Karkavitsas NS, Kouroumalis EA. Active inflammatory bowel disease: evaluation with 99mTc (V) DMSA scintigraphy. *Radiology* 2003;229:70–4
70. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 2005;54:257–63.
71. Sand BE. From symptom to diagnosis. Clinical distinctions among forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-32
72. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041-8
73. Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92:1894-8
74. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82-86.
75. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007;21(12):827-34.
76. Dignass A, et al, Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012 ;6:991-1030.

77. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:130–3
78. AteşY, Ergün H,Tüzün A ve ark. Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adenosin deaminaz düzeyleri. *Akademik Gastroenteroloji* 2005;4:112-6
79. Koizumi H, Tamizawa K, Tanaka H, Kumakiri M, Otkawara A. Clinical significance of serumadenosine deaminase activity in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol* 1993;20:394-9
80. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJH. Serum Adenosine Deaminase: Isoenzymes and Diagnostic Application. *Clin Chem* 1992; 38/7: 1322-6.
81. Gakis C, Calia G, Naitana A, Pirino D, Serru G. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects. A hypothesis on the significance of ADA2. *Panminerva Med* 1989 ; 31:107-13.
82. Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, et al. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev* 2001;21:105-28.
83. Hovi T, Smyth JF, Allison AC, Williams SC. Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1976;23:395-403
84. Koboyoshi F, Ikeda T, Marumo F, Sato C. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. *Am J Gasroenterol* 1993;88:266-71
85. Bloom GE. Leukocyte adenosine deaminase phenotypes in acute leukemia. *Cancer* 1972;9:1357-60

- 86.** Aktepe N, Erel Ö, Avcı S, Koçyiğit A. Sıtma hastalarında serum asenozin deaminaz, guanaz aktiviteleri ve serum ürik asit incelemesi. *Biyokimya Dergisi* 1999;1:26-29
- 87.** Khosla SN, Kumar D, Singh V. Lemphocytic adenosine deaminase activity in thpoid fevers. *Postgrad Med J* 1992;68:168-271
- 88.** Klochors M, Kleemola M, ceinoen M, Koskelo M. Serum adenosine deaminase in viral and bacterial pneumonia *Chest* 1991;99:623-6
- 89.** Maor I, Rainis T, Lanir A, Lavy A. Adenosine deaminase activity in patients with Crohn's disease: distinction between active and nonactive disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 ;23:598-602
- 90.** Beyazit Y, Koklu S, Tas A, et al. ÜK serum adenosine deaminase activity as a predictör of disease severity in ulcerative colitis. *Journal of Crohns and Colitis* 2012 ;6:102-7
- 91** Giusti G, Galanti B Adenosine deaminase : Colorimetric method. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*, 3rd ed, vol 4. Weinheim: Verlac Chemie; 1984. p 315-23
- 92.** Vilela EG, Torres HO, Martins FP, et al. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:872-881
- 93.** Lee SJ, Hwang HS, Kim BNR, et al. Changes in serum adenosine deaminase activity during normal pregnancy. *J Korean Med Sci* 2007; 22:718-21.
- 94.** Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR. Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97: 605-10.

- 95.** Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:325–9.
- 96.** Yüksel O, Helvacı K, Başar O, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009;20:277–81.
- 97.** Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummer M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851–8



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

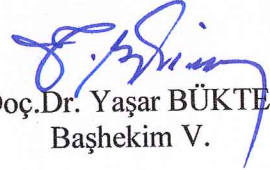
Sayı : 62977267-501.07.01-10083
Konu : DOÇ.DR. CAN GÖNEN İN ETİK
KURUL YAZISI HK.

29.07.2013

DOÇ.DR.CAN GÖNEN
Gastroenteroloji Kliniği

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNEAH-KAEK 2013/62 (HNEAH KAEK 2013/KK/62) karar numarası ile onay almış olduğunuz ve sorumlu araştırmacı olarak araştırma ile ilgili yapılacak test vb. labolatuvar işlemleri ile muayenelerin hiçbirinin kişiye ve kuruma (hastanemiz döner sermayesi, SGK vb.) aynı ve nakdi olarak ödettirilmeyeceğini ekteki bütçe formunda taahhüt ederek hastanemizde yürütmeyi planladığınız "**İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Serum Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeyinin Hastalık Tanı ve Aktivasyonunu Değerlendirmedeki Yeri**" başlıklı çalışmanız ile ilgili olarak hastanemiz Yöneticiliğinin 22.07.2013 tarih ve 2422 sayılı olurları ve Başhekimliğimizce tıbbi açıdan sakınca bulunmadığından araştırmınıza başlamanız uygun görülmüştür.

Gereği bilgilerinize rica olunur.


Doç.Dr. Yaşar BÜKTE.
Başhekim V.

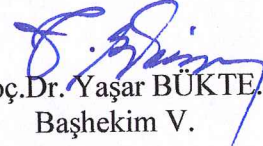
T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 62977267-501.07.01-2422
Konu : Doç.Dr.Can GÖNEN'in Klinik
Araştırması hk.

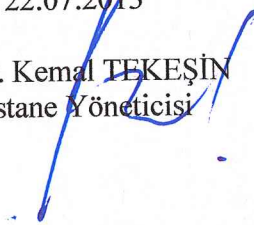
22.07.2013

HASTANE YÖNETİCİLİĞİNE

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNEAH-KAEK 2013/62 (HNEAH-KAEK 2013/KK/62) karar numarası ile onay almış olunan ve çalışmaya alınan gönüllüler; İnflamatuvar barsak hastalığı tanı ve takibi için kliniğe başvuran hastalardan, kontrol grubu ise Kolon kanseri tarama amacıyla kolonoskopi yapılan ve bilinen kronik hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı olmayan hastalardan seçilmiş kolonoskopi tetkiki rutinde yapılmakta olup, bunun dışında gönüllü grubu için bakılacak ADA düzeyi Özel Düzen Labolatuvarında bakılacak ve bu işlemin tüm masraflarının sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacağı ifade olunarak ekte yapılan ödemenin faturasının bulunduğu bildirilmiş olan hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği doktorlarından Doç.Dr.Can GÖNEN'in hastanemizde yürütmeyi planladığı **"İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Serum Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeyinin Hastalık Tanı ve Aktivasyonunu Değerlendirmedeki Yeri"** isimli çalışmasında ayrıca sorumlu araştırmacı araştırma ile ilgili olarak yapılacak test vb. labolatuvar işlemleri ile muayenelerin hiçbirinin kişiye ve kuruma (hastanemiz döner sermayesi, SGK vb.) aynı ve nakdi olarak ödettilirmeyeceğini ekte bulunan bütçe formu ile taahhüt etmiş olup, araştırma Başhekimliğimizce tıbbi açıdan uygun görülmüş olmakla beraber çalışmaya başlanması için olurlarınıza arz olunur.


Doç.Dr. Yaşar BÜKTE
Başhekim V.

OLUR
22.07.2013


Op.Dr. Kemal TEKEŞİN
Hastane Yöneticisi

