T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI AKTİVİTESİ İLE FONKSİYONEL TROMBOSİT GÖSTERGELERİ (TROMBOSİT SAYISI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, PLATELETKRİT, TROMBOSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. EDİZ EDEER

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2016

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI AKTİVİTESİ İLE FONKSİYONEL TROMBOSİT GÖSTERGELERİ (TROMBOSİT SAYISI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, PLATELETKRİT, TROMBOSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. EDİZ EDEER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. DENİZ ERTEM

İSTANBUL, 2016

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimim süresince bilimsel desteklerini her zaman yanımda hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülnur TOKUÇ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Bu tezin yapım ve yazım aşamasında değerli fikirlerini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Deniz ERTEM'e,

Klinik bilgi ve becerilerini esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman doktorlarına;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına;

Her zaman yanımda olarak büyük özveri gösteren, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, en yoğun zamanlarda sonsuz sabır gösteren tüm aile büyüklerime, sevgili eşim Hial EDEER'e ve varlığı ile hep sevgi kaynağı olan canım kızım Asya EDEER'e,

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Ağustos, 2016 *Dr.Ediz EDEER*

ÖZET

Giriş ve amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalığı gastrointestinal sistemde kronik tekrarlayan inflamasyonla karakterize kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır. İBH Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana formdan oluşur. Hastalığın aktif döneminde erken teşhisi ciddi hastalıklarda uygun tedaviyle birlikte mortalite oranını düşürmektedir. İBH'da hastalığın aktif dönemini saptamak için birçok invaziv olmayan testler üzerinde çalışılmıştır. Trombositler inflamasyonda önemli bir rol oynar ve birtakım çalışmalar trombositlerin İBH patogenezinde rol oynadığını öne sürmektedir. Çalışmanın amacı, trombosit göstergelerinin; ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), plateletkrit (PCT), diğer hastalık aktivite indeksleri ve serolojik belirteçler ile karşılaştırma yaparak, pediatrik İBH hastalarının tanı anında sağlıklı bireylerden ayrılmasını sağlayan, hastaların takiplerinde ve hastalığın ciddiyetini belirlemede kullanılan kullanışlı, ucuz, invaziv olmayan bir belirteç olabileceğini göstermektir.

Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji poliklinik ve servisinde 2000-2015 yılları arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanısı almış ve takip edilmekte olan hastalar dahil edildi. Çalışmanın kontrol grubu aynı poliklinikte takip ve tedavi edilen kronik fonksiyonel kabızlığı olan hastalardan oluşturuldu. ÜK ve CH'larının aktif ve remisyon fazı, klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgular doğrultusunda belirlenmiş kriterlere dayanarak tanı konuldu. Hastaların tıbbı bilgileri tanı anındaki ve ilk remisyona girdikleri zamandaki yaşları, cinsiyetleri, İBH tipi, pediatrik ÜK aktivite indeksi/CH aktivite indeksi, hastalığın tutulumu, davranışı, histopatolojik bulguları araştırıldı. Tormbosit sayısı ve fonksiyonel trombosit göstergeleri olan ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve plateletkrit (PCT) dahil olmak üzere tam kan sayımı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, ambumin ve fekal kalprotektin değerleri incelendi. Hasta ve kontrol grupları, bahsedilen hematolojik ve akut faz belirteçleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca, İBH'nın aktif ve remisyon fazını ayırt etmek için her bir

trombosit göstergesi, tek tek ve kombine edilerek duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri hesaplandı.

Bulgular: IBH tanılı 86 hasta (37 CH, 49 ÜK) ve 69 kontrol hastası çalışmaya alındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatiksel olarak fark yoktu. Aktif ÜK ve CH hastalarında PDW dışında bütün laboratuvar parametreleri (trombosit sayısı, PCT, MPV, ESH, CRP, albumin) kontrol grubuna göre önemli ölçüde farklı çıktı ($p<0.05$). ÜK ve CH'ların aktif ve remisyon dönemi karşılaştırıldığında PDW dışındaki tüm parametreler önemli ölçüde farklı çıktı ($p<0.05$). Ayrıca remisyondaki ÜK ve CH'ların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında MPV, ESH ve CRP dışında fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da MPV kontrol grubuna göre düşük gözlendi ($p<0.05$). Her iki grubun remisyon döneminde ESH düşüş gösterse de kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0.05$). Hastalık aktivite indeksleri karşılaştırıldığında orta-ciddi olgularda CRP önemli ölçüde yüksek, albumin ise düşük bulundu ($p<0.05$). Ayrıca ÜK'larda CRP, hastalık yaygınlığı ile korele bulundu ($p<0.05$). Parametrelerin optimal kesim değerini saptamak için ROC eğrisi kullanılrak duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri hesaplandı. MPV ve ESH için en yüksek duyarlılık oranı, CRP ve albumin için ise en yüksek özgüllük oranı hesaplandı. Trombosit sayısı, ESH ve albumin kombine edildiğinde ise en yüksek duyarlılık oranı elde edildi.

Sonuç: İBH hastalarında kronik inflamasyon sürecinde trombosit sayısında artış, şekil ve aktivasyon göstergelerinde değişiklikler meydana gelir. Çalışmada, İBH'daki trombosit göstergelerindeki değişiklikler gösterilmiştir. Düşük MPV ve yüksek PCT ve trombosit sayısı, rutin kullanılan inflamatuvar belirteçleri ile kıyaslandığında yüksek duyarlılık ve özgüllükle hastalığın aktif dönemiyle ilişkili bulunmuştur. Hastaları sağlıklı bireylerden ayırt etmek ve aktif dönemden remisyona geçişlerini izlemek için diğer inflamatuvar belirteçleri ile birlikte kullanılabilirler ve böylece hastalığı belirlemedeki duyarlılık oranını da arttırabilirler.

Anahtar kelimeler: inflamatuvar bağırsak hastalığı, pediatrik, trombosit sayısı, fonksiyonel trombosit göstergeleri, akut faz belirteçleri, akut dönem, remisyon

ABSTRACT

Objectives and study: The inflammatory bowel disease (IBD) is a complex, multifactorial disorder characterized by chronic relapsing inflammation in the intestinal tract. IBD is comprised of two major disorders: ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). Early determination of active disease is important for reducing mortality in severe diseases with development of effective treatment. Many non-invasive tests have been also studied for diagnosis and determining of disease activity in IBD. Platelets play an important role in inflammation and several studies suggest that platelets are involved in the pathogenesis of IBD. The aim of the present study is to determine whether platelet indices; mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and plateletcrit (PCT) would be useful, cheap, non-invasive biomarkers for differentiating pediatric IBD patients from healthy controls, following up and determining severity of pediatric IBD with comparing other disease activity indexes and serologic markers.

Methods: Newly diagnosed Ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) and followed up at Marmara University School of Medicine Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition in the years 2000-2015 patients were included in the study. The control group of the study, were recruited from patients with chronic functional constipation who were diagnosed and treated at the same clinic. The diagnosis of active and remission phase of UC and CD was based on established criteria of clinical, radiological, endoscope and histological findings. Medical records of the patients were analyzed for age of diagnosis, gender, type of IBD, pediatric ulcerative colitis activity index / Crohn's disease activity index, involvement and behavior of the disease, histopathologic findings, follow up duration, at the time of diagnosis and first remission phase retrospectively. CBC including platelet count and functional platelet indices such as mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and platelet disribution width (PDW), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, albümin, fecal calprotectin values were analyzed. Patient and control groups were compared in terms mentioned hematological and

acute phase reactants. Also, alone or in combination of each functional platelet indices' sensitivites, specificities, positive and negative predictive values were calculated to distinguish between aktive and in remission phase of IBD.

Results: A total of 86 patients with IBD (37 CD, 49 UC) and 69 control subjects were enrolled. There were no statistically significant differences between the ages and gender of the groups. All of the laboratory parameters (PLTc, PCT, MPV, ESR, CRP, albumin) except PDW were significantly different in active UC and CD patients compared to the control subjects ($p<0.05$). When parameters of active and remission phase of UC and CD patients were compared all of these parameters except PDW were significantly different ($p<0.05$). Also, there were no significantly different except MPV, ESR and CRP between remission phases of UC-CD and control group ($p>0.05$). MPV has remained low value in both groups according to control group ($p<0.05$). While ESR was decreasing in both groups' remission phases, however it has remained high value compared to the control group ($p<0.05$). When the disease activity indices were compared, CRP and albumin were significantly higher in the moderate-severe groups ($p<0.05$). Furthermore, CRP correlated with extent of UC disease ($p<0.05$). ROC curve was used to identify optimal cut off values of suggested parameters, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated. MPV and ESR have highest sensitivity percentage, CRP and albumin have highest specificity percentage. When the PLTc, ESH and albumin were combined, highest sensitivity percentage was obtained.

Conclusion: Chronic inflammatory process in patients with IBD results in increasing in the number of blood platelets and changing in their activation and morphological parameters. The present study revealed that changes of platelet indices in pediatric IBD are noteworthy. Lower MPV value and higher PCT and PLTc are associated with active disease with high sensitivity and specificity compared to routinely used inflammatory markers. They can be added to and be combined to increase the sensitivity with other inflammatory markers especially to distinguish patients from healthy individuals and to monitör disease from active phase to remission phase.

Key words: inflammatory bowel disease, pediatric, platelet count, functional platelet indices, acute phase reactants, acute phase, remission

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-ASA :5-Aminosalisilik Asit

6-MP :6-mercaptopurine

ABD :Amerika Birleşik Devletleri

AIDS :Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

AS :Ankilozan spondilit

ASCA :Anti-saccharomyces cerevisiae

ATG16L1 :Autophagy related 16 like 1

ATP :Adenozin 3'-trifosfat

AZA :Azathioprine

BASDAI :Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BTG :Beta tromboglobulin

C.difficile :Campylobacter difficile

C.jejuni :Campylobacter jejuni

CARD9 : Caspase recruitment domain-containing protein 9

CCL-2 :CC kemokin ligand 2

CD154 :Cluster of differentiation 154

CD4+T :Cluster of differentiation 4

CD40 :Cluster of differentiation 40

CD8+T :Cluster of differentiation 8

CH :Crohn hastalığı

CMV :Sitomegalovirüs

CRP :C-reaktif protein

DAS28 :Disease Activity Score 28

DİK :Yaygın damar içi pıhtılaşması

DNA :Deoksiribonükleik asit

E.coli :Escherichia coli

E.tarda :Edwardsiella tarda

EDTA :Etilen diamin tetra asetik asit

EGF :Endoteliyal hücre büyüme faktörü

EPO :Eritropoetin

ESR :Eritrosit sedimentasyon hızı

FMF :Ailevi akdeniz ateşi

G.lamblia :Giardia lamblia

GH :Büyüme hormonu

GİS :Gastrointestinal sistem

GM-CSF :Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

HSP :Henoch-Shöenlein purpurasi

HÜS :Hemolitik Üremik Sendrom

ICAM1 :Hücreler arası adezyon molekülü 1

IFN-γ :İnterferon gama

IgG :İmmunglobulin G

IL-11 :İnterlökin 11

IL12 :İnterlökin 12

IL12B :İnterlökin 12B

IL13 :İnterlökin 13

IL1R2 :İnterlökin 1 reseptör 2

IL-23 :İnterlökin 23

IL23R :İnterlökin 23 reseptör

IL4 :İnterlökin 4

IL5 :İnterlökin 5

IL-6 :İnterlökin 6

IRGM :Immunity-related GTPase family M protein

i.v. :İntravenöz

İBH :İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

İPEX :İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçen

İTP :İmmün trombositopenik purpura

JAK2 : Janus kinase 2

LPS :Lipopolisakkarit

MDP :Muramyl dipeptid

MPV :Ortalama trombosit hacmi

mRNA :Messenger RNA

NK :Doğal öldürücü hücrelerdir

NOD2 :Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domain taşıyıcı 2

OPS :Otoimmün Poliglandüler Sendrom

PAF :Trombosit aktive edici faktör

p-ANCA :Perinükleer antinötrofil stoplazmik antikor

PCDAI :Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

PCT :Plateletkrit

PDGF :Platelet-derived growth factor

PDGF :Trombosit kökenli büyüme faktörü

PDW :Trombosit dağılım genişliği

PECAM 1 :Platelet endoteliyal hücre adezyon molekülü 1

PF4 :Platelet faktör 4

PLA :Trombosit-lökosit adhezyonu

PRDM1 :PR Domain 1

PSGL-1 :P-selectin glycoprotein ligand-1

PUCAI :Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi

RA :Romatoid artrit

STAT3 :Signal transducer and activator of transcription 3

TE :Tromboemboli

TF :Doku faktörü

TGF β :Transforming growth factor beta

Th1 :T helper 1

Th17 :T helper 17

Th2 :T helper 2

TLR :Toll Like Reseptör

TNF- α :Tümör nekrozu faktörü alfa

TPO :Trombopoetin

TREM1 :Triggering receptor expressed on myeloid cell 1

TxA2 :Tromboksan A2

ÜK :Ülseratif kolit

VCAM1 :Vasküler hücre adezyon molekülü 1

VEGF :Vasküler endoteliyal büyüme faktörü

vWF :Von Willebrand Faktör

WBC :Lökosit

Y.enterokolitica :Yersinia enterokotica

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: CH ve ÜK karşılaştırılması. 4

Tablo 2: İBH'da ekstraintestinal bulgular. 14

Tablo 3: İBH'nı taklit eden enfeksiyöz ajanlar. 15

Tablo 4: Kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklar. 16

Tablo 5: Pediatrik ÜK hastalarında Paris sınıflaması. Tablo 6: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) 20

Tablo 7: Pediatrik CH Paris sınıflaması 23

Tablo 6. Pediatrik ÜK aktivite indeksi (PUCAI). 47

Tablo 9. Crohn hastalarının endoskopik ve klinik aktivite özellikleri. 51

Tablo 10. Ülseratif kolit olan hastaların endoskopik ve klinik aktivite özellikleri. 52

Tablo 11. İBH olgularında Aktif Dönemde Gruplara Göre Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirmeleri..... 53

Tablo 12. Aktif Crohn hastalarının kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırılması..... 53

Tablo 13. Aktif Ülseratif kolit hastalarının kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesi..... 54

Tablo 15. İBH remisyon döneminde kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri..... 55

Tablo 16. Crohn olgularının remisyon döneminin kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri..... 56

Tablo 17. Ülseratif kolit olgularının remisyon döneminin kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri..... 57

Tablo 18. Aktif ve remisyon dönemde ülseratif kolit ve Crohn olgularının biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirmeleri..... 57

Tablo 19. İBH grubunda, aktif ve remisyon dönemde ölçümlerin değerlendirmeleri. 58

Tablo 20. Crohn olgularının aktif ve remisyon dönemlerinin biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri..... 59

Tablo 21. Ülseratif kolit olgularının aktif ve remisyon dönemlerinin biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri..... 60

Tablo 22. Crohn Olgularının Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirmeleri 60

Tablo 23. Ülseratif Kolit Olgularının Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirmeleri. 61

Tablo 24. CH olgularında tutuluma göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri. 62

Tablo 25. Crohn olgularında PCDAI göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri……..... 62

Tablo 26. Crohn olgularında granülom varlığına göre biyokimya- yasal ölçümlerin değerlendirmeleri 63

Tablo 27. Crohn olgularında perianal hastalık varlığına göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri……..... 63

Tablo 28. Crohn olgularında hastalık davranışına göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri……. ... 64

Tablo 29. CH olgularının WBC, ESH, CRP, albumin, PLT, MPV, PCT, PDW ve PCDAI değerleri arasındaki korelasyon. 65

Tablo 30. Ülseratif kolit olgularında GIS tutuluma göre biyokimya- sal ölçümlerin değerlendirmeleri 66

Tablo 31. Ülseratif kolit olgularında hastalık aktivitesine 67

göre (PUCAI) biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri. 67

Tablo 32. ÜK olgularının WBC, ESH, CRP, albumin, PLT, MPV, PCT, PDW ve PUCAI değerleri arasındaki korelasyon 68

Tablo 33. Aktif dönemde PLT, MPV, PCT, CRP. ESH ve albumin değişkenlerinin hastalığı öngörmedeki etkileri. 72

Tablo 34. Aktif İBH olgularında PLT, MPV, PCT, CRP ve ESR kombinasyonlarının hastalığı öngörmedeki etkileri. 73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı etiolojisinde rol oynayan faktörler..... 7

Şekil 2. İBH tedavi piramidi 21

Şekil 3(A). İnaktif trombosit, (B). Aktif trombosit. 28

Şekil 4. Trombosit yapısı ve granülleri. 29

Şekil 5. Trombositlerde bulunan granüllerin içeriği. 30

Şekil 6. Trombositlerin adezyonu. 31

Şekil 7. Trombositlerin agregasyonu. 31

Şekil 8. Trombosit yüzeyinde ifade edilen P-selektin ve CD154'ün inflamatuvar süreçteki rolü 35

Şekil 9. Trombosit yüzeyindeki TLR ve bakterilerin direkt öldürülmesi. 36

Şekil 10. Trombosit TREM1 ilişkisi. 37

Şekil 11. Çalışma Dizaynı. 45

Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı. 50

Şekil 13. ÜK ve CH grubunun aktif ve remisyon dönemlerine ait kan parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırması. 69

Şekil 14. Trombosit, MPV, PCT, CRP, ESH ve albumin değerlerinin ROC eğrileri. 71

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xii
İÇİNDEKİLER xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
1.1.Giriş 1
1.2. Amaç 3
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Epidemiyoloji 5
2.1.3. Etiopatoloji 6
2.1.3.1. Genetik 7
2.1.3.2. Çevresel Faktörler 8
2.1.3.3. İntestinal Mikrobiota 9
2.1.3.4. İmmünolojik Faktörler 10
2.1.4. İnflamatuvar barsak hastalığının klinik bulguları 11
2.1.4.1. Ülseratif Kolit Klinik Bulguları: 11
2.1.4.2. Crohn Hastalığı Klinik Bulguları: 12
2.1.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığının ekstraintestinal bulguları 13
2.1.6. İnflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısı 14
2.1.6.1. Ülseratif kolit ayırıcı tanısı: 14
2.1.6.2. Crohn Hastalığı ayırıcı tanısı: 15
2.1.7. İnflamatuvar bağırsak hastalığının Tanısı 17

2.1.7.1. Ülseratif Kolit tanısı: 17
2.1.7.2. Crohn Hastalığı tanısı: 18
2.1.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Tedavisi 20
2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi 20
2.1.8.1.1. Ülseratif kolitte farmakolojik tedavi: 20
2.1.8.1.2. Crohn hastalığında farmakolojik tedavi: 22
2.1.8.2. Enteral Beslenme 25
2.1.8.3. Cerrahi Tedavi 26
2.1.8.4. Destek 27
2.1.9. Prognoz 27
2.2. Trombosit Yapısı ve Fonksiyonu 28
2.2.1. Trombositlerden Sentezlenen Mediatörler 32
2.2.2. Tam Kan Sayımında Bakılan Trombosit Göstergeleri 32
2.2.2.1. MPV (Ortalama trombosit hacmi): 32
2.2.2.2. PDW (Trombosit dağılım genişliği): 33
2.2.2.3. PCT (Plateletkrit): 34
2.2.3. Trombositlerin İnflamasyondaki Rolü 34
2.2.4. Çeşitli Hastalıklarda Trombositlerin Rolü 37
2.2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Trombositler ve Trombosit Göstergelerinin Tanı ve Takipteki Yeri 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM 45
3.1. Olgu Seçimi 45
3.2.İstatiksel Metodlar: 48
4.BULGULAR 50
4.1. Hasta Ve Kontrol Grubunun Dağılımı 50
4.2. Crohn Hastalarının Özellikleri: 50
4.3. Ülseratif Kolit Hastaların Özellikleri: 51
4.4. Yeni Tanı Alan İBH (Aktif) Hastaları İle Kontrol Grubunun Karşılaştırılması: 52
4.5. Aktif Crohn Hastalarının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması: 53

4.6. Aktif Ülseratif Kolit Olgularının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması: 54

4.7. Aktif Dönemdeki Ülseratif Kolit Ve Crohn Olgularının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:..... 54

4.8. Remisyondaki İBH'larının hematolojik ve akut faz belirteçlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması: 55

4.9. Remisyondaki Crohn Hastalarının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması: 56

4.10. Remisyondaki Ülseratif Kolit Olguların Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması: 56

4.11. Remisyon Dönemindeki Crohn Ve Ülseratif Kolit Hastalarının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Birbirleriyle Karşılaştırılması:..... 57

4.12. İBH'nın Aktif Ve Remisyon Dönemlerindeki Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Karşılaştırılması: 58

4.13. Crohn Hastalarının Aktif Ve Remisyon Dönemlerindeki Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Birbiriyle Karşılaştırılması: 58

4.14. Ülseratif Kolit Hastalarının Aktif Ve Remisyon Dönemlerindeki Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Birbiriyle Karşılaştırılması: 59

4.15. Aktif-Remisyondaki Crohn Hastalarının Kontrol Grubu İle Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçler Açısından Karşılaştırılması: 60

4.16. Aktif-Remisyondaki Ülseratif Kolit Hastalarının Kontrol Grubu İle Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçleri Açısından Karşılaştırılması:..... 61

4.17. İBH Olgularının GIS Tutulumu/Hastalık Davranışına Göre Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçleri Açısından Karşılaştırılması: 61

4.18. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda PLT, MPV, PCT, CRP, ESR Değişkenlerinin Aktif Hastalığı/Aktivasyonu Öngörmede Rolü:..... 70

4.19. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda PLT, MPV, PCT, CRP, ESH Değişkenlerinden Oluşturulan Kombinasyonların Aktif Hastalığı Öngörmedeki Değeri:..... 72

5.TARTIŞMA..... 74

6. KAYNAKLAR 83

8. EKLER..... 91

8.1. Ek 1: Etik Kurul Onayı 91

1.GİRİŞ ve AMAÇ

1.1.Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gastrointestinal kanalın kronik inflamasyonu ile karakterize kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır. Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki majör formdan oluşur. Makroskobik ve mikroskobik olarak her iki hastalığa ait olan özellikleri bulundurduğu için net olarak sınıflandırılamayan, olguların %10-15`ini oluşturan klinik durum "sınıflandırılamayan kolit" olarak nitelendirilir. CH gastrointestinal kanalın ağızdan anüse kadar herhangi bir segment/segmentleri tutan, transmural inflamasyona neden olup gastrointestinal sistemi yama tarzında (etkilenen ve etkilenmeyen alanlar birlikte) etkileyen remisyon ve alevlenmeler ile seyreden kronik bir hastalıktır. Ülseratif kolit hastalığında ise inflamasyon bağırsak mukozası ile sınırlıdır, serozaya yayılmaz. Hastalık sadece kolonu etkiler ve inflamasyon rektumdan başlayıp daha proksimale doğru genellikle atlama olmaksızın devam eder.

İBH insidans ve prevelansı son yıllarda belirgin olarak artmaktadır. Bu artış coğrafi bölge ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Tüm İBH olan hastaların yaklaşık %25'i çocukluk ve adölesan denilen 10-17 yaş civarında tanı alırken son yıllarda 10 yaşından önce hatta 5 yaşından önce tanı alan erken ve çok erken başlangıçlı İBH'ında da artış vardır. Genel olarak ortalama tanı yaşı 10-12 yaş arasındadır.

Günümüzde ÜK ve CH etiopatogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa duyarlılıkta ve hastalığın gelişiminde neden-sonuç ilişkisi şeklinde tek bir faktörden çok daha kompleks nedenler rol oynar. İBH multifaktöryel poligenik bir hastalıktır ve inflamasyonu tetikleyenin konağın endojen mikrobiotası olduğunu gösteren çalışmalar, mikrobiotada beslenme ve çevresel birçok faktörün etkisi ile meydana gelen değişiklikler ve intestinal mukozada düşük seviyede seyreden inflamasyonu dengeleyen baskılayıcı doğal immün yanıttaki bozuklukların kontrolsüz bir inflamasyona neden olarak hastalığın ortaya çıktığını göstermektedir.

ÜK ve CH olan hastalarda, hastalığın anatomik lokalizasyonu, yaygınlığı, biyolojik davranışı ve ekstraintestinal tutulum olup olmamasına bağlı olarak klinik tablo ve semptomlar değişkenlik gösterir. Ancak CH'da genellikle daha sistemik ve müphem bulgularla (kronik karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, eklem ağrısı vb.) ortaya çıkarken, ÜK'de en belirgin semptom mukuslu ve/veya kanlı ishaldir. ÜK hastalarında da ishale bağlı kramp tarzı karın ağrısı, anemi, halsizlik, çabuk yorulma, hipoalbuminemi görülebilir. Hastaların bir kısmı yukarıdaki semptomların çok ağır seyrettiği, batın hassasiyeti, ateş ve taşikardinin eşlik ettiği fulminan kolit tablosu ile başvurabilir. CH'da kronik ishalden çok karın ağrısı, istemsiz kilo kaybı ve nedeni açıklanamayan (enfeksiyon ilişkili olmayan) ateş ön plandadır. Bunların yanı sıra perianal cilt katlantısı (skin tag), çatlak (fissür), fistül ve apse gibi kronik perianal hastalık bulguları olabilir. Tekrarlayan aftöz stomatit, boy uzamasında gecikme olabilir ve hastaların sadece %5 i büyüme geriliği ile tanı alır.

İBH tanısı klinik bulgulara yönelik ayrıntılı öykü, destekleyici laboratuvar ve radyolojik bulgular, endoskopi ve histopatolojik bulgularla konulur. Enfeksiyon ve enfestasyonlar dışlandıktan sonra İBH yönelik daha kan spesifik testleri (dışkıda calprotectin, seroloji - pANCA, ASCA) ve radyolojik inceleme (ayakta direkt karın grafisi, ultrasonografi, kontrastla ince ve kalın bağırsak incelemeleri) hastanın yakınmaları dikkate alınarak istenebilir. İBH'nın kesin tanısı için gastrointestinal sistemin (üst ve alt) endoskopik olarak incelenmesi ve bu inceleme sırasında doku biopsilerinin alınarak bunların histopatolojik incelemesi gereklidir.

İBH tedavisinde amaç akut hastalığı tedavi ederek remisyon sağlamak ve hastalığı remisyonda tutabilmektir. İBH tanıda veya uzun dönemde primer hastalığa ve kullanılan ilaçlara bağlı komplikasyonların gelişebildiği bir hastalıktır. İBH'da medikal tedaviye yanıt vermeyen ülseratif kolit hastalarında cerrahi tedavi gerekebilir. Bunun dışında tedaviye yanıt vermeyen kanamalar, perforasyon, perfore toksik megakolon da cerrahi endikasyonu oluşturur. Takipte kolon mukozasında displazi gelişen hastalarda cerrahi rezeksiyon gündeme gelmelidir. Cerrahi tedavi ÜK hastalarında küratif olmakla beraber CH'da striktür, striktüre bağlı obstrüksiyon, abse gibi komplikasyonlarda cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

İnflamatuvar süreçte aktif rol oynayan trombosit göstergelerinin bazı kronik inflamatuvar hastalıkların takibinde aktivasyon/remisyon belirteci olarak

kullanılması gündeme gelmiştir. Günümüzde trombosit göstergeleri enfarktüs, inme, diabet, apandisit, romatoid artrit, kronik HBV enfeksiyonu, obesite, amiloidoz gibi hastalıklarda çalışılmıştır. İlk kez 1968 yılında erişkin inflamatuvar bağırsak hastalarında (İBH) reaktif trombositoz olduğu bildirilmiştir ve bu yoğun inflamatuvar sitokinlerin kemik iliğini uyarması sonucu geliştiği ileri sürülmüştür. Günümüzde erişkin İBH'da MPV düştüğü, PDW ve PCT arttığı, trombositlerin diskoid şeklinin kaybolarak mukozanın mikrovasküler yapısında trombus oluşumunu kolaylaştırdığı, trombositlerin birbirlerine ve lökositlere yapışarak trombosit-trombosit, trombosit-lökosit agregasyonlarının oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir.

1.2. Amaç

- İBH tanısı alan çocuk hastalarda non-invaziv laboratuvar parametreleri olan trombosit göstergelerini kullanarak sağlıklı ve hasta grubunun ayırımında,
- Aktif ve remisyondaki hastaların izleminde noninvazif bir parameter olarak kullanımını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemin (GİS) kronik inflamasyonu ile karakterize kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır [1-3]. Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki majör formdan oluşur. ÜK ve CH'nı ayırt etmek klinik yakınmalar, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgularla çoğunlukla mümkündür (tablo 1). Makroskopik ve mikroskopik olarak her iki hastalığa ait olan özellikleri bulundurduğu için net olarak sınıflandırılamayan, olguların %10-15'ini oluşturan klinik durum ise "sınıflandırılamayan kolit" olarak nitelendirilir. Tüm İBH'larının sadece %25'i çocuk yaş grubunda tanı alır [4, 5] ve çocuk yaş grubundaki İBH erişkinlere göre daha ağır bir klinik tabloya neden olduğu gibi, semptomların ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre aylar hatta bazen birkaç yılı bulabilir [5]. Bunun en önemli nedeni zaman içinde hafif / fark edilmeyen klinik bulguların ağırlaşması dolayısıyla da fark edilir hale gelmesidir. Çocuk yaş grubunda tanının doğru konulması çok önemli olduğundan, yeni tanı konulan hastalarda sadece klinik bulgulara dayanarak tanı konulmamalıdır.

Tablo 1: CH ve ÜK karşılaştırılması.

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

CH gastrointestinal kanalın ağızdan anüse kadar herhangi bir segment/segmentleri tutan, transmural inflamasyona neden olarak gastrointestinal sistemi yama tarzında etkileyen (etkilenen ve etkilenmeyen alanlar birliktedir),

remisyon ve alevlenmeler ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır [6]. Erişkin başlangıçlı olanlara kıyasla çocuk hastalarda daha geniş anatomik tutulum sergileme eğilimindedir. Başlangıçta %50 den fazlasında ileum ve kolon (ileokolit), %20 özellikle kolon ve %30 üst GIS (özofagus, mide, duodenum) tutulumu görülür. İzole ince bağırsak tutulumu erişkinlere göre çok daha azdır. İzole kolonik tutulum 8 yaşından küçük çocuklarda daha sıktır ve ÜK ile ayrımı zordur.

Ülseratif kolit hastalığında ise inflamasyon bağırsak mukozası ile sınırlıdır, serozaya yayılmaz. Hastalık sadece kolonu etkiler ve inflamasyon rektumdan başlayıp daha proksimale doğru genellikle atlama olmaksızın devam eder [7]. Rektuma lokalize olduğunda ülseratif proktitis olarak adlandırılır. Tüm kolonu tutarsa pankolitis olarak isimlendirilir. Hastaların %50 -80 inde yaygın kolit bulunur ve distal kolit daha çok erişkinlerde bulunur. Ülseratif proktit sistemik bulgularla pek birliktelik göstermez ancak daha yaygın tutulumlara kıyasla tedaviye daha az yanıt verir. ÜK infantlarda çok nadir bildirilmiştir. Bu yaş grubunda besin protein intoleransı yanlışlıkla ÜK olarak değerlendirilebilir. Besin protein intoleransı (inek sütü proteini) geçici bir hastalıktır ve semptomlar antijenik proteinin alımıyla direkt ilişkilidir. Her iki hastalık da GİS dışı semptomlara neden olmakla birlikte tüm GİS tutabilmesi ve sistemik bulguların daha sık tabloya eşlik etmesi nedeniyle Crohn hastalığı daha çok sistemik bir hastalık özellikleri taşır.

2.1.2. Epidemiyoloji

İBH genel olarak erişkin yaş grubunda tanı konulan bir hastalık olmakla beraber, olguların %25'i 10-15 yaş arasında bulgu verebilir. İBH insidans ve prevelansı son yıllarda belirgin olarak artmaktadır [8]**.** Bu artış coğrafi bölge ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İBH, gelişmiş olan ülkelerde hayatın ilk yılından sonra kronik intestinal inflamasyondan sorumlu temel nedenlerdendir. CH daha çok erkeklerde görülürken, ÜK hastalarında cinsiyet tanıda eşit dağılım göstermektedir.

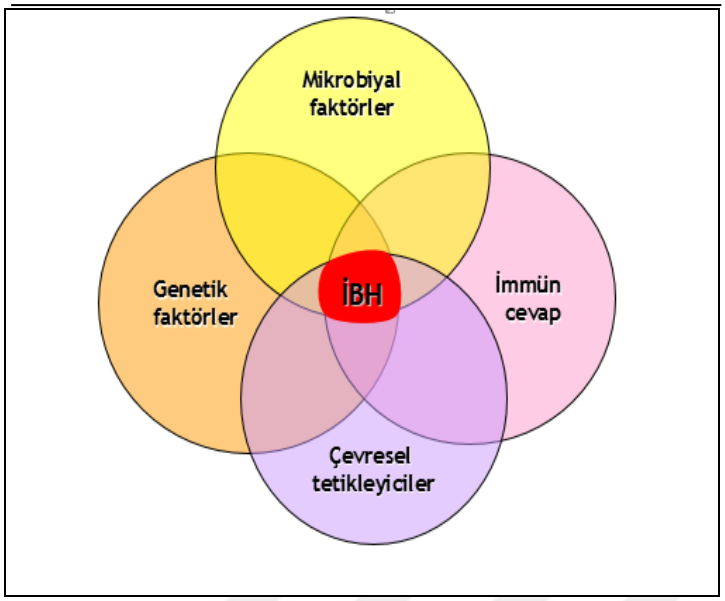
İBH yaşa göre dağılımına bakıldığında tepe insidans ikinci dekatta (en sık tanı yaşı 15-40 yaş), ikinci tepe yaşı ise 55-65 yaş civarındadır. CH insidansı artış gösterse de ÜK insidansı sabit kalmıştır. ÜK için Kuzey Amerika'da insidans

2/100.000'dir. ÜK prevelansı ise Kuzey Avrupa ülkelerinde ve ABD de 100.000'de 100-200 arasındadır. Erkeklerde daha sıktır. CH da ise tersi geçerlidir. CH bimodal yaş dağılımı gösterir ve ilk tepe yaşı genç yaşlardır. ABD de pediatrik insidansı 4.56/100.000, prevelansı 43/100.000'tür [5]. Tüm İBH olan hastaların yaklaşık %10-25'i çocuk ve adölesan (18 yaşından önce) dönemde tanı alırken, endoskopideki gelişmeler günümüzde 10 yaşından önce hatta yaşamın ilk 5 yılında tanı alan erken ve çok erken başlangıçlı İBH hastalarının da tanınmasına olanak sağlamaktadır [9]. Son yıllarda yaşamın ilk 2 yılında (süt çocuğu dönemi) İBH fenotipine benzer klinik bulguların ön planda olduğu "monogenik İBH" olguları da tanımlanmaya başlanmıştır [10]. Daha çok akraba evliliği olan ailelerin çocuklarında rastlanan kanlı-mukuslu ishal tablosuyla seyreden bu olgularda nadir genetik mutasyonların neden olduğu primer immün yetersizliklerin saptanması poligenik ve multifaktöriyel olan klasik İBH'dan daha farklı bir tabloyu tariflemektedir [10, 11].

Erken başlangıçlı İBH olan çocuklarda kolonik tutulum daha sıktır. İBH hastalığın başlangıç yaşına göre sınıflandırabilir. Yenidoğan başlangıçlı, (0-2 yaş) infant, (2-4 yaş) çok erken başlangıçlı, (6-10 yaş) erken başlangıçlı, (10-17 yaş) pediatrik başlangıçlı şeklinde olabilir. Çok erken başlangıçlı olan çocuklar ve 1 yaş öncesinde görülenlerde monogenetik nedenlerin insidansı idiopatik ve muhtemelen poligenetik-çevresel nedenlerden daha yüksektir [10].

2.1.3. Etiopatoloji

Günümüzde ÜK ve CH etiopatogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. İBH multifaktöriyel poligenik bir hastalıktır ve inflamasyonu tetikleyenin konağın endojen mikrobiotası olduğunu gösteren çalışmalar, mikrobiotada beslenme ve çevresel birçok faktörün etkisi ile meydana gelen değişikliklerin ve intestinal mukozada düşük seviyede seyreden inflamasyonu dengeleyen baskılayıcı doğal immün yanıttaki bozuklukların kontrolsüz bir inflamasyona neden olarak hastalığın ortaya çıktığını göstermektedir [12] (şekil 1).



Şekil 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı etiolojisinde rol oynayan faktörler.

2.1.3.1. Genetik

İBH gelişmesinde genetik faktörlerin rolü, birinci derece akraba ve ikiz çalışmalarına dayanmaktadır [10, 13, 14]. ABD'de Crohn hastalığının prevalansı beyaz ve siyah ırka göre İspanyol ve Asya ırklarında daha azdır. Ailesinde İBH olan aile bireylerinde risk %7-30, anne ve babasında İBH olan bireylerde görülme riski ise %35'den daha fazladır [14]. CH olan kişinin akrabalarında İBH olma riski ÜK olan hastalara göre daha fazladır, diğer bir ifadeyle CH'da genetik faktörlerin daha önemli rol oynadığı düşünülmektedir [15].

İkizlerde yapılan İBH çalışmalarında, monozigotik ikizlerde riskin dizigotik ikizlere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [11, 16]. İkizlerdeki bu risk CH'da ÜK göre daha yüksektir (CH %36, ÜK %16) [17]. Ayrıca bazı genetik hastalık ve sendromların (Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, glikojen depo hastalığı tip Ib, primer immün yetmezlikler) İBH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [10, 18].

Son 10 yılda DNA analiz ve sekanslama teknolojilerindeki gelişmeler İBH ile ilişkili 163 gen lokusu bulunmasına olanak sağlamıştır [19, 20]. Bu genetik

lokusların 23'ü ÜK ile ilişkili, 30'u CH ile ilişkili ve 110'unun da her iki hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir [21].

İBH ile ilgili modern genetik araştırmalar 2001 yılında NOD2 (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domain taşıyıcı 2) geninin bulunması ile başlamıştır [22]. Hücre içi reseptör tanıma proteini olan MDP'i (muramyl dipeptid) kodlayan NOD2 genindeki mutasyonun CH için bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır [23]. MDP'nin uyarılması otofajiyi tetikler ve böylece bakteriyel replikasyon ve antijen sunumu kontrol edilmiş olur. NOD2 ayrıca MDP'den bağımsız olarak T hücre yanıtında da rol alır. Genetik analizler İBH'daki immün yanıtta otofajinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir [24-26]. ATG16L1, IRGM, IL23R, IL12B, JAK2 ve STAT3 CARD9, IL1R2, REL, SMAD3, PRDM1 genleri İBH ile ilişkili bulunmuştur [27-29].

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

İBH patogenezinde çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Sigara, beslenme alışkanlıkları, ilaçlar, stres, psikolojik etmenler bunların başında gelmektedir ve bu faktörler içinde sigara etiolojideki rolü en fazla araştırılan çevresel faktördür [30-33].

Kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığında önemli rolü olan vitamin D'nin son zamanlarda bağışıklık sistemi üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir [34, 35]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda İBH olan hastalarda D vitamini eksikliği saptanmış ve ayrıca D vitaminin NOD2 fonksiyonunu indüklediğini, böylece D vitamini eksikliğinin İBH riskini arttırdığı gösterilmiştir [36, 37].

Aspirin ve steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçların gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri çok iyi bilinmektedir. İBH'nın oluşmasında ve alevlenmelerinde tetikleyici etkisi olduğu da gösterilmiştir. Ananthakrishnan ve ark. aspirin kullanımında dozun, sürenin ve kullanım sıklığının CH ve ÜK riski arasında bir ilişki olmadığını gösterseler de, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçların uzun süre ve sık kullanılmasının CH ve ÜK riskini arttırdığı gösterilmiştir [38, 39].

ÜK ve CH patogenezisinde stresin rolünü araştıran çalışmalarda, Bitton ve ark. düşük seviyedeki stresin hastalığın başlamasındaki riski azalttığını göstermişlerdir [40]. Anksiyete ve depresyon hastalığın seyrini etkilediğini gösteren çalışmaların yanı sıra antidepresan ilaçların hastalığın seyrini olumlu yönde

etkilediği ve semptomatik relaps oranlarını azalttığını gösteren çalışmalar bunu desteklemektedir [41, 42]. Ancak 2011 yılında yayınlanan Cochrane veri tabanına göre, psikolojik müdahalenin erişkin İBH'li hastalarda bir faydası olmadığını, adelösan hastalarda ise kısa süreli bir fayda gösterse de yeterli çalışmanın olmadığını ifade edilmiştir [43].

2.1.3.3. İntestinal Mikrobiota

Sağlıklı insan bağırsağı devamlı olarak yenilenen bir mukus tabakası ile kaplıdır. Bu mukus tabakası iki katlıdır. En dışta bulunan tabaka daha az yapışkan ve bakterilerin üremesi için iyi bir ortam sağlar. İç tarafta bulunan tabaka ise daha yapışkandır. Normalde bu tabakada bakteri yoktur, sterildir. İBH'da özellikle de CH'da bu tabakada anlamlı derecede bakteriyel artış saptanmıştır. CH'da bağırsak mukozasında E.coli türlerinde artış, Firmicutes türlerinde ise azalma saptanmıştır [44, 45].

Birçok çevresel faktör İBH patogenezisinde rol alır. Fakat hiçbiri intestinal mikrobiota kadar kritik öneme sahip değildir. Yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler, işlenmiş besinlerin günlük beslenmedeki yerinin her geçen gün artıyor olması sonucu intestinal mikrobiotadaki değişiklikler İBH insidansındaki artışın nedeni olabilir. İBH ile endüstrileşme ve batı diyeti, genç yaşta antibiyotik kullanma sıklığının artması, aşılama oranlarının artması ve erken yaşlarda mikroplara daha az maruz kalınmasıyla İBH arasında ilişki olduğunu gösteren veriler artmaktadır [39, 46].

İnsan intestinal mikrobiota yaklaşık 1150 bakteriyel tür içermektedir. Bağırsak mikroflorası yaşamın ikinci haftasında oluşur ve bundan sonra da stabil kalır. Sağlıklı ve İBH olan hastaların bağırsak florası arasında önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir [47]. Sağlıklı bir bağırsak florasında Firmicutes ve Bakteriodes baskındır ve bunlar bağırsak epiteli için gereken metabolik ürünleri üretirler. CH'da ise bu türler azalmış, yerine enterobakter türleri baskın hale gelmiştir. ÜK hastalarında Clostridium türlerinde azalma, E.coli türlerinde artma bildirilmiştir [48, 49].

2.1.3.4. İmmünolojik Faktörler

Doğal ve kazanılmış immün yanıttaki disfonksiyonun İBH'daki kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıta neden olduğu bilinmektedir. Sağlıklı insanlarda Th1 ve Th2 immün yanıt dengesi İBH'da bozulmuştur. CH'daki kronik inflamasyon aşırı Th1 immün yanıt sonucu oluşurken, ÜK'de ise baskın bir Th2 immün yanıt vardır [50, 51]. Yeni tanımlanan Th17 de İBH'da bağırsak inflamasyonunda rol alır [52].

Doğal bağışıklık (innate) vücudun patojenlere karşı verdiği birinci basamak yanıttır, spesifik değildir ve çok kısa sürede gelişir. Doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri epitel hücreleri, nötrofiller, dentritik hücreler, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelerdir (NK) [53]. Konak patojen ile karşılaştığında bunu tanımasını sağlayacak hücre yüzeyinde bulunan TLR ve hücre sitoplazmasında bulunan NOD-benzeri reseptörlerdir [54]. İBH hastalarında bu iki TLR ve NOD proteinlerin fonksiyonlarında anlamlı değişiklikler saptanmıştır. NOD2 mutasyonu genellikle CH ile ilişkilendirilmiştir. NOD2 mutasyonu LPS'lere defektif bir immün yanıta dolayısıyla da İBH'na yatkınlığa yol açtığı düşünülmektedir [55]. Bu yetersiz immün yanıt hücrelerden antibakteriyel ajanların üretilmesinde azalmaya ve patojen bakterilerin artarak invasyonuna yol açabilir [56]. Ayrıca NOD2 mutasyonu TLR2 uyarımının inhibisyon eksikliğine yol açarak inflamatuvar yolakların aktivasyonuna ve aşırı Th1 yanıtına neden olur [57]. IL-23 doğal ve kazanılmış immünite de anahtar sitokindir. Mikroplara karşı erken yanıtta merkezi rol alır. CH ve ÜK hastaları ile IL23R polimorfizmi ilişkili bulunmuştur. Ayrıca IL23 Th17'yi aktive ederek inflamatuvar sitokin üretmesini uyarır. Böylece bağırsak mukozasındaki inflamasyonu arttırır [58].

CH'nın patogenezinde otofaji ile ilişkili ATG16L1 ve IRGM genlerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Otofaji konağın hücre içi mikroorganizmalara karşı olan savunmasında çok önemlidir. İBH olan hastalarda bu mekanizmayı sağlayan genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir [59].

Ayrıca İBH olan hastalarda sağlıklı insanlardan farklı olarak epitel bariyerde defekt ve intestinal permeabilitede artış olduğu gözlenmiştir [60, 61]. İntestinal epitel bakteriyel invasyona karşı koruma sağlayan bir bariyerdir ve enterositler, goblet hücreleri, paneth hücreleri gibi özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşturur. Epitel hücreleri fiziksel bir bariyer oluşturmanın yanında birçok antimikrobiyal peptid de

salgılarlar. CH'da bu antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasında defekt görülmüştür [62].

Doğal immüniteye göre kazanılmış immün cevap hem daha özel hem de oluşması için zaman gerekir. Th1, IL12 tarafından uyarılır ve yüksek miktarda IFN-γ salgılar. Th2 ise IL4, IL5,IL13 salgılar [63]. CH'da anormal Th1 yanıtı gösterilmiştir. Bu da hastalarda yüksek miktarda IFN-γ'nın varlığı ile tespit edilmiştir. ÜK ise anormal Th2 yanıtı mevcuttur [64, 65].

Her iki fenotipte farklılık olduğunu gösteren bir diğer kanıtta perinükleer antinötrofil stoplazmik antikor (p-ANCA) ÜK hastaların %70'inde, CH ise %20 sinden azında bulunmasıdır. CH'larının %55'inde ise anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) pozitif bulunmaktadır.

2.1.4. İnflamatuvar barsak hastalığının klinik bulguları

2.1.4.1. Ülseratif Kolit Klinik Bulguları:

ÜK'de ishalin eşlik ettiği kanlı mukuslu dışkılama tipiktir. Proktit olanlarda kabızlık gözlenebilir. Tenesmus, ani dışkılama hissi, bağırsak hareketlerine bağlı kramp tarzı karın ağrısı ve gece dışkılama yaygındır. Semptomlar sinsi başlayıp artarak ilerleme gösterirken akut ya da fulminant da olabilir. Ateş, ciddi anemi, hipoalbuminemi, lökositoz ve 5 gün boyunca her gün 5'ten fazla kanlı dışkılama fulminan kolit olarak tanımlanır. Anoreksia, kilo kaybı, büyüme geriliği olabilir ancak bu komplikasyonlar CH için tipiktir [66, 67].

Demir eksikliği alım azlığından olabileceği gibi kronik kan kaybından dolayı da olabilir. Folat eksikliği nadirdir. Ancak folat emilimini engel olan sulfasalazin ile tedavi olanlarda düşünülmelidir. Kronik inflamasyon ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin eritropoezisi bloke etmesi ile kronik hastalık anemisi oluşur. Hastalığın aktif döneminde sekonder amenore sıktır.

ÜK in klinik seyri remisyon ve alevlenmelerden oluşur. İlk semptomları tedavi ettikten sonra hastaların %5 uzamış remisyona girerler (3 yıldan fazla). Ciddi ÜK ile başvuran çocukların yaklaşık %25'i tanıdan sonraki ilk 5 yılda kolektomi ihtiyacı duyar ve bu oran orta şiddetli aktivasyonla seyreden olgularda daha sıktır.

Tekrarlayan semptomlarda enterik enfeksiyonların önemi büyüktür. Bu enfeksiyonlar akut alevlenmeyi taklit edebilir ya da tekrarlamasını provoke edebilir. Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçların kullanımı alevlenmeye yatkınlık kazandırdığı düşünülmektedir.

Kolon kanser riski hastalıktan 8-10 yıl sonra artar ve her yıl % 0.5-1 oranında artış gösterir. İnen kolona sınırlı kalan ÜK de risk 10 yıl ertelenir. Tek başına proktit olması genel populasyona göre risk arttırmaz. Çünkü kolon kanseri mukozal displazi zemininden gelişir. Bundan dolayı ÜK olan hastalara 10 yıldan sonra 1-2 yılda bir kolonoskopi ve biopsi ile tarama önerilir. Bu yaklaşımın mortalite ve morbiditeyi değiştirip değiştirmediği bilinmese de halen geçerli olan standart bir yaklaşımdır.

2.1.4.2. Crohn Hastalığı Klinik Bulguları:

CH inflamasyon, darlık ve fistül ile karakterizedir. İnce bağırsak tutulumu olan hastalar fibrostenoz ile karakterize sağ alt kadran ağrısı ile kendini gösteren obstrüktif paterne sahiptir. Kolonik tutulumu olanlar inflamasyona bağlı ishal, kanama ve kramp tarzı karın ağrısı gibi semptomlara sahiptir.

Sistemik bulgu ve semptomlar CH'ında daha çoktur. Ateş, rahatsızlık ve kolay yorulma yaygındır. Büyüme geriliği ve seksüel gelişimde gecikme diğer semptomlardan 1-2 yıl önce gelişebilir ve CH da ÜK e göre iki kat daha sık olur. Çocuklar sadece büyüme geriliği ile başvurabilir. Prepubertal CH tanısı alan hataların %88'de boy uzama hızında yavaşlama görülür ve sıklıkla GIS semptomlarından önce olur. Büyüme geriliğinin nedenleri, yetersiz kalori alımı, emilimin azalması ve aşırı besin kayıpları, kronik inflamasyonun kemik metabolizması ve iştah üzerindeki etkisi, tedavi süresince kortikosteroidlerin kullanımıdır. Primer ya da sekonder amenore, gecikmiş puberte sıktır. ÜK in tersine perianal hastalıklar (tag, fistül, fissür, apse) sıktır. Tekrarlayan kusmalar ve epigastrik ağrı gastrik ve duodenal tutulumla ilişkili olabilir. Parsiyel ince bağırsak obstrüksiyonu genellikle lümenin inflamasyona sekonder ya da striktüre bağlı tıkanması sonucu oluşur. Kramp tarzında karın ağrısına, gaz gurultusuna, aralıklı karında şişliğe yol açar.

Hastalığın penetrasyonu fistül formasyonu ile görülür. Enteroenterik ya da enterokolonik fistüller genellikler bulgu vermez ancak yüksek debili ya da bakteriyal aşırı çoğalmaya yol açarak malabsorbsiyona neden olabilir. Enterovezikal fistül

üriner enfeksiyon, pnömatüri, ya da fekalüriye yol açar. Enterovaginal fistülde vajenden gayta direnajına yol açar. Enterokutanöz fistüller genellikle önceki cerrahi anastamoz kaçaklarından oluşur. Karın içi apseler ateş ve ağrı ile ilişkili olabilir. Anorektal apseler morgagni kriptlerinden oluşur. Perianal fistüllerin şablonu farklı doku tabakaları nedeni ile komplekstir. Perianal apseler ağrılı olurken, perianal fistüller beklenenden daha az semptom verir. Pürülan akıntı genellikle perianal fistül ile ilişkilidir. İnstestinal fistüle ikincil gelişen psoas apsesinde kalça ağrısı görülür kalça ekstansiyona getirilince ağrı azalır.

Çocuklarda ince bağırsağın geniş tutulumu nadirdir. Ancak cerrahi rezeksiyon sonrasında kısa bağırsak sendromuna yol açabilir. Terminal ileum rezeksiyonun veya disfonksiyonunun komplikasyonları yağ asidi malabsorbsiyonuna ikincil ishal, B12 vitamini eksikliğidir. Kronik steatore oksalüriye yol açarak böbrek taşına neden olabilir. Artmış kalsiyum alımı ileal inflamasyona ikincil böbrek taşı riskini azaltabilir. Safra asitlerinin azlığına bağlı kolelitiazis riski artar.

2.1.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığının ekstraintestinal bulguları

Ekstraintestinal bulgulara CH'da daha sık karşılaşılır. Bunlar özellikle CH ile ilişkili oral aftlar, periferik artrit, eritema nodosum, parmaklarda çomaklaşma, episkleritis, böbrek ve safra kesesi taşlarıdır. Diğer ekstraintestinal bulgular tablo-2 de gösterilmiştir. Yeni tanı konulan pediatrik CH'nın %15-40'da büyüme geriliği görülür. Çocukluk ve adölesan dönemde CH tanısı alan hastaların yaklaşık %90'ında boy kısalığı saptanır. Bazı ekstraintestinal bulgular özellikle periferik artrit, eritema nodosum ve anemi hastalığın aktivitesi ile ilişkiliyken, sklerozan kolanjit, ankilozan spondilit ve sakroileit hastalık aktivitesiyle genellikle ilişkili değildir. Pyoderma gangrenosum, sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit ve ankilozan spondilit daha çok ÜK'de görülür. Artrit primer olarak büyük eklemleri tutan gezici periferik artrit, ankilozan spondilit ve sakroileit tablolarında bulgu verebilir. Periferik artrit sıklıkla eklemde kalıcı hasar bırakmayan tiptedir. Ankilozan spondilit ise ileri yaşlarda (3.dekatta) ortaya çıkar ve genellikle HLA B27 fenotipi taşıyan ÜK hastalarında görülür. Sırt, kalça, omuz ve sakroiliak eklem genellikle etkilenir ve semptomlar sırt/kalça ağrısı, sabah sertliğidir. Diğer bir bağırsak dışı tutulum ciltle ilgili olup, en sık görülen eritema nodosumdur. Eritema nodosum veya pyoderma gangrenosumu olan hastalarda tabloya sıklıkla artrit de eşlik eder. Glomerulonefrit, üveit,

hiperkoagülopatiye bağlı tromboembolik olaylar pediatrik İBH hastalarında bildirilse de nadir görülen diğer bulgulardandır.

Tablo 2: İBH'da ekstraintestinal bulgular.

Eklem	Artralji, artrit, juvenil ankilozan spondilit, sakroileit
Kas-iskelet	Vaskülitik myosit, granülomatöz myozit, pyomyozit, dermatomyozit, proksimal kas güçsüzlüğü, osteopeni, aseptik nekroz
Deri	Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, akkiz bülloz epidermoliz, poliarteritis nodosa, metastatik Crohn hastalığı, akne, raş'lar, Sweet sendromu
Oral	Ağrılı monilia ve aftöz lezyonlar, granolomatöz tonsillit
Göz	Uveit, episklerit, iritis, keratit, posterior subkapsüler katarakt, retinal vasküler hastalık
Hepatobilier	Karaciğer yağlı dejenerasyonu, sklerozan kolanjit, kronik hepatit, otoimmün hepatit, hepatik abse, kolelitiazis, akalküloz kolesistit, Budd-Chiari sendromu
Pankreas	Pankreatit
Renal/Ürolojik	Nefrolitiazis, obstrüktif hidronefroz, enterovezikal fistül, perinefrik abse, immün kompleks glomerülonefriti, amiloidoz
Kardio Vasküler	Tromboflebit, vaskülit, trombozis, pulmoner emboli, portal ven trombozu, nörovasküler hastalık, pleuroperikardit
Hematolojik	Anemi (demir, folat, vitamin B12 eksikliği, hemoliz), trombositoz ve trombositopeni, nötropeni
Nörolojik	Nörovasküler hst, menenjit, nöbet, senkop, periferik nöropati, myopati
Pulmoner	Fibrozan alveolit, vaskülit, obstrüktif akciğer hst, granülomatöz akciğer hst.
Diğer	Lenfoma?, akut myeloid lösemi?, metastatik Crohn hastalığı

2.1.6. İnflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısı

2.1.6.1. Ülseratif kolit ayırıcı tanısı:

Enfeksiyöz kolitlerden, alerjik kolitten ve CH'dan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. ÜK tanısı alan tüm çocuklara dışkı kültürü çalışması yapılmalı, amip için seroloji bakılmalıdır (tablo 3). CMV enfeksiyonu ÜK taklit edebilir ya da var olan hastalığın alevlenmesi ile ilişkili olabilir. Özellikle küçük çocuklarda CH ile ayrımı zordur. Çünkü CH başlangıçta ÜK gibi bulgu verebilir. Kolitin tam görünümü ve ince barsak tutulumu tanıyı doğrular ancak bu ilk bulgulardan yıllar sonra olabilir.

Tablo 3: İBH'nı taklit eden enfeksiyöz ajanlar.

C.jejuni	Akut ishal, ateş, dışkıda kan ve lökosit
Y.enterokolitica	Akut ve kronik ishal, sağ alt kadran ağrısı, mezenterik adenit, dışkıda kan ve lökosit
C.difficile	Antibiyotik kullanım sonrası ishal, psödomembranöz kolit
E.coli	Karın ağrısı, ishal, dışkıda kan
Salmonella	Kanlı ve sulu dışkılama, ateş, ağrı, kramp, dışkıda kan ve lökosit
Shigella	Kanlı ve sulu dışkılama, ateş, ağrı, kramp, dışkıda kan ve lökosit
E.tarda	Kanlı ishal ve kramp
Tüberküloz	İleoçekal bölgede fistül formasyonu
E.histolitica	Akut kanlı ishal, karaciğerde apse ve kolik
G.lamblia	Sulu ishal, kilo kaybı, kramp, kolonu tutmaz.
Kriptosporidium	Kronik ishal ve kilo kaybı
Isospora belli	Kronik ishal ve kilo kaybı
CMV	Kolonik ülserler, ağrı, kanlı ishal

Başlangıçta erken ÜK ile hemolitik üremik sendromun koliti aynı görülebilir ancak tabloya eşlik eden mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve renal yetmezlik HÜS tanısını doğrular. Henoch-schönlein purpurası karın ağrısı ve kanlı dışkılama ile bulgu verse de kolit ile ilişkili değildir. Behçet hastalığı da tipik özellikleri ile ayrılabilir. Ayırıcı tanıya dahil edilmesi gereken diğer patolojiler ise radyasyon proktiti, immün yetmezliklerdeki viral kolit ve iskemik kolittir (tablo 4). Süt çocuklarında gıda protein alerjisi (inek sütü alerjisine bağlı kolit) ÜK ile karışabilir. Soruna neden olan proteinin diyetten çıkarılması ile tablo düzelir ve bu yaş grubunda ÜK nadirdir. Hirschsprung hastalığı da enterokolite yol açabilir ancak bu durumun ÜK ile karışma ihtimali yoktur.

2.1.6.2. Crohn Hastalığı ayırıcı tanısı:

İnfeksiyöz enteropatilerden ayrımı yapılmalıdır. Yersinia CH'da görülen birçok radyolojik ve endoskopik bulgulara neden olabilir. Bakteriyal dizanteriye ait semptomlar CH'dan daha çok ÜK ile karışabilir. Çöliak hastalığı ve giardia CH benzeri ishal, kilo kaybı, protein kaybettiren enteropati gibi davranabilir. GI tüberkülozu nadir ancak CH'nı taklit edebilir. İnce bağırsak lenfoması radyolojik

olarak dolum defekti ve lümende daralma yaparak CH'nı taklit edebilir. Bağırsak lenfoması çocuklarda CH'dan daha nadirdir. Tekrarlayan fonsiyonel bağırsak ağrıları da ince bağırsağı tutan CH nı taklit edebilir. Terminal ileumun lenfoid noduler hiperplazisi Crohn ileitisi ile karışabilir.

Büyüme geriliği CH'nın tek bulgusu olabilir. Ancak büyüme geriliği yapabilen GH yetmezliği, Turner Sendromu, Çöliak hastalığı ve anoreksia nervosa gibi hastalık ve sendromlar da düşünülmelidir. Bağırsak bulguları ile birlikte artrit de tabloya eklenmişse juvenil idiopatik artrit de düşünülmelidir. Çocukluk çağının kronik granülomatoz hastalığı da perianal hastalıklar gibi bağırsakta inflamatuvar değişikliklere yol açabilir. Bu hastalıkta görülen antral daralma CH'a ikincil görülen striktür ile karışabilir. Diğer immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar ve monogenik hastalıklar İBH gibi GI bulguları ile ortaya çıkabilir.

Tablo 4: Kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklar.

AIDS	Otoimmün Enteropatiler
Toksinler	Hiperimmünglobülin M Sendromu
Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik	Hiperimmünglobülin E Sendromu
Agamaglobülinemi	FMF
Kronik Granülomatöz Hastalığı	Mevalonat Kinaz Eksikliği
Wiscott-Aldrich Hastalığı	Fosfolipaz Eksikliği
Edinilmiş İmmün Yetmezlikler	Ailesel Hemofagositik Lenfohistiositozis tip 5
OPS Tip 1	Konjenital Nötropeni
Behçet Hastalığı	Lökosit Adezyon Defekti tip 1
Diyet İlişkili Enteropatiler	X Bağlı Lenfoproliferatif Send.
Eozinofilik Gastroenterit	Sistemik Vaskülitler
Omenn Sendromu	HSP
Graft Versus Host Hastalığı	HÜS
İPEX	Glikojen Depo Hastalıkları
Distrofik Epidermolizis Büllöza	X Bağlı Ektodermal Displazi
Diskeratozis Konjenita	ADAM-17 Eksikliği

Radyasyon Koliti	Tifilit
Sarkoidoz	Yenidoğan Nekrotizan Enterokolit
Endometriozis	Hermansky Pudlak Sendromu
İntestinal Lenfoma	Hirschsprung Sendromu
Laksatif kötüye kullanımı	

2.1.7. İnflamatuvar bağırsak hastalığının Tanısı

2.1.7.1. Ülseratif Kolit tanısı:

ÜK tanısı spesifik kolit yapan nedenler dışlandıktan sonra (tablo 3 ve 4) tipik endoskopik ve histolojik bulgular ile konulur. Enfeksiyon nedenler dışlandıktan sonra 2-3 hafta ve daha fazla uzayan semptomlarda ÜK akla gelmelidir. ÜK den şüphelenilen subakut semptomları olan çocuk hastalarda klinisyen kolonik biopside kronikleşme ile ilgili bulgular varsa kesin tanıyı koymalıdır. Laboratuvar çalışmaları ile anemi ve hipoalbuminemi gösterilebilir. Eritrosit sedimantasyon hızı ve CRP genellikle yüksek olmasına rağmen fulminan kolitte bile normal olabilir. Ciddi kolit olgularında lökositoz genellikle yüksek görülür. Fekal kalprotektin genellikle yüksektir ve tipik laboratuvar parametrelerine göre bağırsak inflamasyonunu göstermede daha duyarlı ve spesifiktir [68]. Baryum enema önerilebilir fakat tanı koydurucu değildir.

ÜK tanısı kolonun endoskopik ve histopatolojik değerlendirilmesi ile doğrulanmalıdır. Klasik olarak hastalık rektumdan başlar ve kızarıklık, ödem, vasküler yapının kaybolması, granülasyon ve kolay kanama ile karakterizedir. İnflamasyon ile sağlam kolon dokusu arasında demarkasyon hattı olabilir ya da tüm kolon tutulmuş olabilir. Tutulan alanlardaki inflamasyonun yoğunluğu farklı olabilir. Fleksible sigmoidoskopi ile tanı doğrulanır ve kolonoskopi ile hastalığın yaygınlığı saptanıp CH ile ayrımı yapılabilir. Kolonoskopi fulminan kolitten şüphe ediliyorsa toksik megakolon olma ve perfore olma riski nedeni ile yapılmamalıdır. Kolitin derecesi mukozanın dıştan görünümü ile değerlendirilebilir. ÜK in yaygın anormal görüntü veren endoskopik bulgusu mikroülserlerden kaynaklanır. Ciddi kronik kolit

olgularında psödopolip görülebilir. Etkilenen bağırsak segmentinden alınan biopsi akut ya da kronik mukozal inflamasyonu gösterir. Tipik histolojik bulguları kriptit, krip apsesi, kriptlerin inflamatuvar hücreler ile ayrılması, inflamatuvar hücre odakları, ödem, mukusun azalması ve kriptlerin dallanmasıdır. Kript dallanması infeksiyöz kolitlerde görülmez. Granulom, fissür ya da etkilenen barsak segmentinin tam kat kalınlaşması CH nı düşündürür.

Perianal hastalık klinisyene CH'nı düşündürmelidir. Karın grafileri haustra kaybını ya da toksik megakolon gibi belirgin dilatasyonu gösterebilir. Ciddi kolit olgularında kolon çapı 6 cm den büyük olabilir. Bu bulgu toksik megakolonu destekler. İnce bağırsağı değerlendirmek için üst GIS kontrastlı görüntülemesi yapılabilir. Baryumlu enema toksik megakolon şüphesi varsa kontraendikedir.

2.1.7.2. Crohn Hastalığı tanısı:

CH tanısı klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik bulgular eşliğinde CH'nı taklit eden diğer hastalıkların dışlanması ile konulur. Öyküde karın ağrısı, ishal, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, büyüme geriliği ve ekstraintestinal bulguların kombinasyonu olabilir. Sadece %25 hastada ishal, karın ağrısı, kilo kaybı üçlemesi vardır. Birçoğunda ishal yoktur ve sadece %25'inde GI kanaması vardır.

Pediatrik CH'da sistemik kronik hastalık bulguları ön plandadır. Kilo kaybı, halsizlik, ateş en sık karşılaşılan sistemik semptomlardır. Büyüme geriliğin en erken bulgusu olan boy uzama hızında yavaşlama prepubertal CH'larının %88'inde görülür. Kronik hastalığa bağlı anemi ve ishalle olan kan kaybı pediatrik CH'larında solukluk ve halsizliğe yol açabileceği gibi, diğer önemli nedenler inflamasyona bağlı artan enerji ihtiyacı ve kronik hastalığa bağlı anoreksi sonucu yetersiz alımdır. Hastalarda yemek yeme ile karın ağrısı ve ishal arasında ilişki olması hastaların daha az besin tüketmelerine yol açar. Terminal ileumu etkilenen hastalarda sağ alt kadrana lokalize ya da difüz karın ağrısı ve hassasiyet olabilir. CH'nı ÜK'den ayırt ettiren önemli bulgulardan biri perianal hastalık varlığıdır. Derin anal fissürler, büyük anüs mukozasında kıvrım (skin tag) veya perianal abse veya perianal fistül ağzı/akıntı CH'nı destekler bulgulardır. Parmaklarda çomaklaşma, artrit, artralji, eritema nodosum, pyoderma gangrenozum CH'da görülebilecek eksraintestinal bulgulardır.

Laboratuvar tetkiklerde anemi, trombositoz, akut faz belirteçlerinde (sedimantasyon ve c-reaktif protein) artış ve hipoalbuminemi görülebilir. Hipoalbuminemi inflamasyona bağlı bağırsak mukozasından kayıba sekonderdir. Son 10 yılda daha sık kullanılmaya başlayan fekal kalprotektin ve laktoferrin düzeyleri bağırsak inflamasyonuna daha özgün ve özgül belirteçler olarak gerek tanı gerekse hastalığın aktivasyonun takibinde yardımcı belirteçlerdir.

CH düşünülen çocuk hastanın tüm GİS'i gastroskopik, kolonoskopik olarak değerlendirilerek biopsiler alınmalı, endoskopik olarak ulaşılamayan ince bağırsak segmentleri ise tanının netleşmesi ve penetran/fistülizan hastalık varlığının anlaşılabilmesi için radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Kolonoskopi bulguları özgün olmayan inflamasyon bulguları (eritem, kolay kanama, vasküler yapıların azalması), aftöz ülserler, lineer ülserler, nodularite ve striktürdür. Endoskopik olarak alınan biopsilerin histopatolojik incelemesi hem CH-ÜK ayırımında hem de diğer kolit nedenlerinin dışlanabilmesi için gereklidir. CH'da inflamasyon lümenden serozaya kadar bağırsağın tüm katlarını etkilediğinden bunun histopatolojik olarak saptanması önemlidir. Nonkazeifiye granülomlar CH için oldukça karakteristik bulgularındandır ancak olguların en fazla %30'unda saptanabilir.

İnce bağırsağın radyolojik incelemesi ince bağırsak mukozasını, darlık ve penetrasyonları değerlendirmek için gereklidir. Bu amaçla geçmişte kullanılan enteroclysis incelemesi (oral yoldan distal duodenum/jejunuma kontrast madde ve hava karışımı verilerek tüm jejunal ve ileal ansların floroskopi altında incelenmesi) yerini günümüzde MRI enterografiye bırakmıştır. Özellikle pediatrik yaş grubundaki hastaların uzun süreli radyasyona maruz kalmalarına gerek bırakmayan bu tetkik pelvik MRI ile birleştirilerek perianal hastalık/abse/fistüllerin de görüntülenmesine olanak sağlar. Radyolojik görüntüleme ince bağırsaklardaki aftöz ülserleri, bağırsak duvarında inflamasyona bağlı kalınlaşmayı ve kontrast madde tutulumunu ve lüminal darlıkları gösterebildiği gibi entero-enterik, entero-kolonik, entero-vesikal fistülleri ve intrabdominal abseleri de gösterebilir. Pelvik MR perianal yapıların ve fistüllerin değerlendirilerek sınıflandırılması için değerli bir tanı yöntemidir.

İnce bağırsağı değerlendirmek için kullanılan diğer bir yöntemde video kapsül endoskopidir. Geleneksel yöntemler ile saptanamamış mukozal inflamasyonu

ve ülseri ortaya çıkarmada yararlı olabilir ancak CH'da eşlik edebilecek lüminal darlık işlem için bir kontraendikasyon oluşturur. Bu yöntem ile mukoza incelenmesi mümkün olmakla birlikte biopsi örneği alınması mümkün değildir.

2.1.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Tedavisi

2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi

2.1.8.1.1. Ülseratif kolitte farmakolojik tedavi:

ÜK'de farmakolojik tedavinin amacı semptomları kontrol altına almak (remisyon) ve tekrarlama riskini azaltmaktır (remisyonun idamesi). Tedavi hastalığın yaygınlığı (hasta kolon segmentinin uzunluğu) ve aktivasyon derecesiyle (endoskopik bulgular) ilişkili olarak düzenlenir. ÜK hastalığının yaygınlığını belirlemede pediatrik hastalar için geliştirilmiş Paris sınıflaması (tablo 5) ve klinik aktiviteyi belirlemek için Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) (tablo 6) kullanılır.

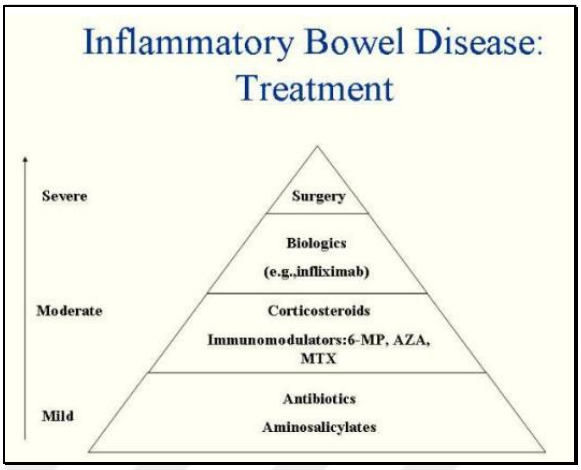
Tablo 5: Pediatrik ÜK hastalarında Paris sınıflaması.

	Categories used in Montreal classification (adults)	Modified categories used in Paris classification (children and adolescents)	Definition
Age at diagnosis	A1	A1a	0 to <10 years
		A1b	10 to <17 years
	A2		17 to 40 years
	A3		>40 years
Location	E1		Ulcerative proctitis
	E2		Left-sided ulcerative colitis (extending distal to the splenic flexure)
	E3	E3	Extensive (extending distally from the hepatic flexure)
		E4	Pancolitis (including areas proximal to the hepatic flexure)
Severity		S0	Never severe*
		S1	Ever severe*
Growth		G_0	No growth delay
		G_1	Growth delay (impaired linear growth)¶

Tablo 6: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI)

Item	Points
1. Abdominal pain	
No pain	0
Pain can be ignored	5
Pain cannot be ignored	10
2. Rectal bleeding	
None	0
Small amount only, in < 50% of stools	10
Small amount with most stools	20
Large amount (> 50% of stool content)	30
3. Stool consistency of most stools	
Formed	0
Partially formed	5
Completely unformed	10
4. Number of stools per 24 hours	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. Nocturnal stools (any episode causing wakening)	
No	0
Yes	10
6. Activity level	
No limitation of activity	0
Occasional limitation of activity	5
Severe restricted activity	10
TOTAL MAXIMUM SCORE	**85**

Buna göre hastalar hafif, orta ve şiddetli olmak üzere sınıflandırılır. Hastalığın şiddetine göre farmakolojik tedavide kullanılacak ilacın potansı ve yan etki profili dikkate alınarak tedavi basamaklandırılır (şekil 2).



Şekil 2. İBH tedavi piramidi.

Hafif ve orta ülseratif kolitte ilk tercih edilecek ajan aminosalisilatlardır. Bu amaçla sülfasalazin, mesalamin ve balsalazid kullanılır. Bu tedaviler kolon kanseri riskini de azaltır. Hastaların yaklaşık %5'inde 5-ASA'ya karşı ateş, döküntü ve ishal gibi alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Oral 5-ASA preparatların yanı sıra rektum ve sol kolonun etkilendiği olgularda kullanılabilecek lokal etkisinden daha fazla yararlanılabilecek 5-ASA fitil ve lavman preparatları da bulunmaktadır. Bu amaçla hidrokortizon içeren lavmanlar da kullanılabilir. Distal kolitlerde oral ve rektal 5-ASA preperat kombinasyonunun tek başına oral 5-ASA kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

5-ASA tedavisine yanıt vermeyen orta-ciddi pankolit veya yaygın (extensive) koliti olan çocuklarda remisyon indüksiyonu için kortikosteroid başlanmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç prednisonedur. Steroidler akut alevlenmede etkilidir ancak birçok yan etkilerinden dolayı büyüme-gelişmeye devam eden pediatrik İBH hastalarında uzun süre kullanılması sakıncalıdır ve idame tedavide steroidlerin yeri yoktur. Büyüme geriliği, adrenal süpresyon, katarakt, osteopeni, femur başı aseptik nekroz, glukoz intoleransı, enfeksiyon riski, duygu durum değişiklikleri ve kozmetik etkiler yan etkilerinin en sık görülenlerindendir.

Oral steroid tedavisine 1 hafta içinde yanıt alınamayan hastalar hastaneye

yatırılarak i.v. steroid tedavisine geçilmelidir. Steroid tedavisi azaltıldığında veya kesilince nüks eden / nüks ihtimali yüksek olan hastalarda remisyon indüksiyonu sağlandıktan sonra tedaviye azathioprine (AZA) ya da 6-mercaptopurine (6-MP) gibi immünmodülatörlerle devam edilmesi gerekir. İmmünmodülatör ajanların etki göstermesi için gereken süre en az 6-8 hafta olduğundan, remisyon indüksiyonu için bu ajanların kullanılması uygun değildir. Steroide bağımlı veya steroide yanıt vermeyen ÜK hastalarında remisyon indüksiyonunda siklosporin denenebilir. Ciddi yan etkileri olan siklosporinin de idame tedavide yeri yoktur.

Kimerik TNF- α monoklonal antikoru olan infliksimab, steroid tedavisine yanıt vermeyen ciddi ÜK olgularında fayda sağlamaktadır. Orta ve ciddi ÜK'li erişkin hastalarda indüksiyon ve idame tedavilerinde etkili olduğu görülmüştür. TNF-α antikoru kullanılacak hastalarda enfeksiyon (özellikle tüberküloz) ve malinite riskinin (lösemi, lenfoma) arttığı bildirilmektedir [69, 70]. Adalimumab orta ve ciddi erişkin ÜK olgularında kullanım onayı verilmiş bir ajandır. Vedolizumab, gastrointestinal sistemde lökositlerin migrasyon ve adhezyonunu inhibe eden monoklonal antikordur, erişkin ÜK hastalarında kullanımı onay almış ancak pediatrik yaş grubunda kullanımı onaylanmış değildir.

2.1.8.1.2. Crohn hastalığında farmakolojik tedavi:

Crohn hastalığında tedavinin amacı semptomları ortadan kaldırmak, kronik inflamasyona bağlı anemi, büyüme geriliği gibi komplikasyonları önlemek, aktivasyondan korumak ve mümkünse mukozal iyileşmeyi sağlamaktır. Tedavi, hastanın yaşına, hastalığın etkilediği bölgelere, hastalığın ciddiyetine ve eşlik eden komplikasyonlara göre düzenlenmesi gerekir. Pediatrik CH'da endoskopik bulgular Paris sınıflamasıyla değerlendirilir (tablo 7), hastalık aktivitesi ise Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksine (PCDAI) göre değerlendirilir (tablo 8).

Buna göre hastalar hafif, orta ve şiddetli olmak üzere sınıflandırılarak, tedavi seçeneklerine hastalığın şiddetine göre düzenlenir (şekil 2). ÜK hastalarında olduğu gibi CH'da da remisyon indüksiyonunda steroidler, remisyon idamesinde ise immünmodülatör (AZA, 6-MP) ajanlar kullanılır. Ancak perinanal fistülizan CH'nın tedavisinde steroidlerin yeri yoktur. Kortikosteroidler akut tekrar alevlenme dönemlerinde de kullanılır. Yan etkilerinin yanında tolerans gelişmesi ve steroidlerin

hastalığın seyrini değiştirmemesi ya da mukozal iyileşmeyi desteklememesi nedeniyle uzun süreli kullanımlarından kaçılmaktadır. Hafif ve orta ileal ve ileoçekal hastalıklarda ileumda özel olarak açığa çıkan budesonid preperatları bağırsak mukozasında lokal antiinflamatuvar etki gösterir. Aktif ileokolik hastalıklarda meselamine göre daha etkilidir ancak prednizona göre daha az etkilidir. Geleneksel steroidlere göre daha az etkili olmasına rağmen steroide bağlı yan etkileri de daha azdır. Hafif terminal ileal hastalıkta veya kolonu tutan hafif CH'da başlangıç tedavisinde meselamin başlanabilir.

Tablo 7: Pediatrik CH Paris sınıflaması.

Paris classification of Crohn disease in children

	Categories used in Montreal classification (adults)	Modified categories used in Paris classification (children and adolescents)	Definition
Age at diagnosis	A1	A1a	0 to <10 years
		A1b	10 to <17 years
	A2		17 to 40 years
	A3		>40 years
Location	L1		Distal 1/3 of the ileum, with or without limited cecal disease
	L2		Colonic
	L3		Ileocolonic
	L4	L4a	Upper GI disease, proximal to the Ligament of Treitz
		L4b	Upper GI disease, between the Ligament of Treitz and the distal 1/3 of the ileum
Behavior	B1		Non-stricturing, non-penetrating
	B2		Stricturing*
	B3		Penetrating¶
		B2B3	Both penetrating and stricturing disease,*¶ either at the same or different times
	p		Perianal disease modifier
Growth		G_0	No growth delay
		G_1	Growth delay (impaired linear growth)Δ

Tablo 8: Pediatrik CH aktivite indeksi (PCDAI).

History (Recall, 1 week)						
Abdominal Pain						**Score**
0 = None	5 = Mild: Brief, does not interfere with activities		10 = Moderate/ Severe: Daily, longer lasting, affects activities, nocturnal			
Patient Functioning, General Well-Being						**Score**
0 = No limitation of activities, well	5 = Occasional difficulty in maintaining age-appropriate activities, below par		10 = Frequent limitation of activity, very poor			
Stools (per day)						**Score**
0 = 0-1 liquid stools, no blood	5 = Up to 2 semiformed with small blood, or 2-5 liquid		10 = Gross bleeding, or ≥ 6 liquid, or nocturnal diarrhea			
Laboratory						
HCT						**Score**
< 10 years (Male and Female):			11-14 years (Male):			
0 = > 33%	2.5 = 28%-32%	5= < 28%	0 = ≥ 35%	2.5 = 30%-34%	5=<30%	
11-19 years (Female):			15-19 years (Male):			
0 = ≥ 34%	2.5 = 29%-33%	5= <29%	0 = ≥ 37%	2.5 = 32%-36%	5=<32%	
ESR						**Score**
0 = < 20 mm/hr	2.5 = 20-50 mm/hr		5 = > 50 mm/hr			
Albumin						**Score**
0 = ≥ 3.5 g/dL	5 = 3.1-3.4 g/dL		10 = ≤ 3.0 g/dL			
Examination						
Weight						**Score**
0 = Weight gain or voluntary weight stable/loss	5 = Involuntary weight stable, weight loss 1%-9%		10 = Weight loss ≥ 10%			
Height at Diagnosis						**Score**
0 = < 1 channel decrease	5 = ≥ 1, < 2 channel decrease		10 = > 2 channel decrease			
Height at Follow-Up						**Score**
0 = Height velocity ≥ -1 SD	5 = Height velocity < -1 SD, > -2 SD		10 = Height velocity ≤ -2 SD			
Abdomen						**Score**
0 = No tenderness, no mass	5 = Tenderness or mass without tenderness		10 = Tenderness, involuntary guarding, definite mass			
Perirectal Disease						**Score**
0 = None, asymptomatic tags	5 = 1-2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness		10 = Active fistula, drainage, tenderness, or abscess			
Extraintestinal Manifestations						**Score**
(Fever ≥ 38.5°C for 3 days over past week, definite arthritis, uveitis, *E. nodosum*, *P. gangrenosum*)						
0 = None	5 = 1		10 = ≥ 2			
						Total Score:

Son yıllarda yeni geliştirilmiş potent ajanlarla tedaviye başlama (yukarıdan-aşağı tedavi modeli) tercih edilmekte ve erişkin hastalarda bu tedavi ile daha hızlı remisyon sağlandığı görülmüştür [71]. Bu yaklaşımda amaç, orta ve ciddi CH olan

hastalara başlangıçta güçlü tedavi rejimi ile mukozal iyileşme (derin remisyon) sağlayarak, hastanın en kısa zamanda remisyona girmesi hedeflenir. Bu tedaviyle hastaların daha uzun süre remisyonda kaldıkları ve kortikosteroid gereken reaktivasyonların önlendiği görülmüştür.

CH tanısı alan pediatrik hastaların yaklaşık %70'i ilk yıl içinde medikal tedavide bir üst basamağa geçişe ihtiyaç duyar. Prednizona yanıtı az olan ya da steroid bağımlı olan bazı çocuk hastalarda immünmodülatör ajanlar (AZA, 6-MP) tedaviye eklenmelidir. Bunların etkisi tedavi başlandıktan en erken 6-8 hafta sonra ortaya çıktığından akut dönemde (remisyon indüksiyonu için) faydasızdırlar. Bu ajanların tedavide erken eklenmesi prednizonun kümülatif dozunu azaltabilir. Enzimatik sistemdeki genetik farklılıklar bu ajanların toksisitesini ve tedaviye yanıt oranını etkiler. İBH olan hastalarda azotiopürin kullanılması lenfoproliferatif hastalığa yol açabilir. Hepatit, pankreatit, artmış cilt kanseri, enfeksiyon ve lenfoma riski diğer yaygın toksisitelerindendir.

Methotrexate aktif CH tedavisinde kullanılan diğer bir immunmodülatördür. Kullanılmaya başladıktan 1 yıl içinde boy uzama hızında düzelme görülmüştür. Bu tedavinin avantajı haftada bir defa cilt altı ya da ağızdan uygulanması, 6-8 hafta gibi kısa sürede yanıt vermesidir. Folik asit seviyesini düşürdüğü için tedaviyle birlikte folik asitte verilmelidir. Yaygın yan etkisi olan bulantı için ondansetron eklenmesi de bu yan etkiyi azaltmıştır. En sık görülen toksisitesi ise hepatittir. İmmünmodülatörler perianal fistül tedavisinde de etkilidir.

Son yıllarda inflamatuvar mediatörleri bloke eden antikorlar çocuk CH'da da başarıyla kullanılmaktadır. TNF-α'ya karşı kimerik monoklonal antikor (İnfliximab), aktif orta ve ciddi CH'da indüksiyonunda, remisyonun sürdürülmesinde, mukozal iyileşmenin sağlanmasında, perianal fistüllerin iyileşmesinde ve operasyon sonrası tekrarın önlenmesinde başarılıdır. Ayrıca pediatrik hastalar da monoklonal antikorlarla tedavinin büyüme üzerine olumlu etkileri de bildirilmektedir [72]. Infliximab indüksiyon tedavisi 0-2-6. haftalarda 3 infüzyon, idame tedavisi ise 8 haftada bir yapılan infüzyonlarla devam eder. Tedaviye yanıt oldukça hızlıdır. İlaca bağlı reaksiyonlar, enfeksiyon (özellikle latent tüberküloz reaktivasyonu), lenfoma riskinde artma ve uzun dönemde ilaca karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle ilaca

direnç gelişmesidir. Bu nedenle Infiliximab başlanmadan önce tüberküloz ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Düzenli aralıklarla infiliximab uygulanması otoantikor geliştirme riskini azaltsa da, klinik bulgularda rekürens olan hastalarda ilaca karşı antikor gelişimi araştırılmalıdır.

Adalimumab TNF-α karşı humanize edilmiş monoklonal antikordur. Orta ve ciddi CH'nın aktif dönemde kullanılır. Bunun dışında erişkinlerde kullanılan ancak henüz pediatrik hastalarda onay almamış Vedolizumab, IL-12 ve IL-23 karşı antikor (ustekinumab), kemokin antagonistleri, Janus Kinaz 3 antagonistleri deneme safhasındadır.

Perianal hastalık CH'nın tedavisi zor bir komplikasyonudur. CH'li hastaların yaklaşık yarısında görülür. Anal kanaldaki ülserler problemlidir ve genellikle fistüllerle sonuçlanır. Fistül ağzı çoğunlukla perianal ciltedir ancak vulva, skrotum veya kasıkta da olabilir. Eğer fistüller kendiliğinden drene olmazsa perianal abse oluşabilir. Perianal hastalığın tedavisinin amacı, lokal semptomların giderilmesi ve en önemlisi de sfinkterin korunmasıdır. Eğer perianal hastalık tedavi edilmezse sfinkter fonksiyonu bozulur ve fekal inkontinans gelişir. Nonsüpüratif, kronik fistülizasyon veya perianal fissür medikal olarak antibiyotikler, immunsüpresifler veya infliksimab ile tedavi edilir. CH'nın nonsüpüratif perianal komplikasyonları genelikle metronidazol veya metronidazol ve ciprofloksasin kombinasyonuna iyi cevap verirler. Akut süpürasyon cerrahi drenaj için bir endikasyondur. Perianal/perirektal abse cerrahi olarak drene edilmelidir.

Probiyotikler erişkin ÜK li hastalarda remisyonu idame ettirmede etkili ancak akut alevlenme sürecinde remisyona sokmaya uyarmaz. En çok yüz güldüren rolü ise poşitten korumasıdır [73]. Probiotiklerin CH'nın remisyon ve idame tedavisinde yeri yoktur.

2.1.8.2. Enteral Beslenme

Pediatrik CH'nın tedavisinde enteral beslenme iki amaçla kullanılır. Tek başına (exclusive) enteral beslenme remisyon indüksiyonunda kortikosteroidler kadar etkili ve yan etki açısından güvenilir olduğu kanıtlanmış, buna karşın uygulanması kolay olmayan bir tedavi şeklidir [74, 75]. Bu tedavinin avantajı yan etkilerinin olmaması, pediatrik hastanın steroide bağlı yan etkilerden korunmasıdır. Pediatrik

çalışmalarda klinik semptomların giderilmesinde prednizon kadar etkili olduğu ancak mukozal iyileşmede prednizonun daha etkili olduğu gösterilmiştir [75]. Tedavi daha çok hafif-orta dereceli pediatrik CH'ları için uygundur ve tedavide 8 hafta süresince modüler besin ürünleri ve su dışında ağızdan başka hiç bir besin verilmez. Sekizinci hafta sonunda hasta değerlendirilir (4-6. haftada yanıt olmayan hastalarda tedavi 8 haftaya uzatılmayabilir). Enteral beslenmenin diğer bir kullanımı ise konvansiyonel farmakolojik tedaviye beslenme desteği amaçlı olarak modüler ürünlerin kullanılmasıdır.

2.1.8.3. Cerrahi Tedavi

ÜK'de farmakolojik tedaviye dirençli hastalıkta, tedaviye bağlı komplikasyonlarda ve medikal tedaviye cevap vermeyen fulminan kolit olgularında cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilmelidir. ÜK cerrahi olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilen bir hastalık olmakla birlikte, pediatrik yaş grubunda bu tedavi seçeneği, medikal tedavinin olası risklerine rağmen mümkün olduğunca erişkin yaşa ertelenmesi gereken bir yöntemdir.

İnatçı ya da fulminan kolitte total kolektomi yapılır ve distal ileum J harfi şeklinde bir poş yapılarak rektuma anastomoz edilerek dışkı kontinansı sağlanmaya çalışılır. Rektum ve poş arasındaki hassas anastomozu korumak için genellikle geçici ilostomi yapılır ve birkaç ayda kapatılır. Bu dönemde dışkı sayısı artabilir ancak loperamid ile azaltılabilir. Bu ameliyatın en büyük komplikasyonu poşittir. Poşun kronik inflamasyonu kanlı ishale, karın ağrısına ve hafif ateşe yol açar. Poşit nedeni tam bilinmemekte ve kolektomili ÜK hastalarının %30-40'ında görülür. Ağızdan siprofloksasin ve metronidazol tedavilerine iyi yanıt verir. Poşit tedavisinde ve tekrarının önlenmesinde probiyotiklerin etkisi kanıta dayalı olarak gösterilmiştir [73, 76, 77].

CH'da cerrahi, medikal tedaviye cevap vermeyen lokalize hastalıklarda, bağırsak perforasyonlarında, parsiyel obstrüksiyon durumlarında ve inatçı kanamalarda uygulanır. Cerrahi girişimin tekrarlama riski 5 yıl içinde %50'den fazladır. Cerrahinin potansiyel komplikasyonları fistül ve darlık gelişmesi, anastomoz kaçakları, operasyon sonrası yapışıklıklara bağlı kısmi ince bağırsak

tıkanıklıkları ve kısa bağırsak sendromudur. İntraabdominal yada karaciğer apseleri ultrason yada BT eşliğinde yapılan drenajlardan fayda görebilir. Eğer bu yaklaşım fayda etmezse açık cerrahi drenaj uygulanır.

Perianal apseler eğer kendiliğinden drene olmadıysa sıklıkla drenaj gerektirir. Genel olarak perianal fistüller hem farmakolojik hem de cerrahi yaklaşım ile tedavi edilir. Özellikle perianal apse oluşmasını engellemek için antibiotik ve monoklonal antikorlarla tedavi yapılırken, fistüle seton yerleştirilir. Böylece fistül kanalı açık tutularak drenaj sağlanmış olur. Ciddi semptomatik fistüllere fistülotomi uygulanabilir. Ancak bu girişim anal sfinktere zarar vermeyecekse düşünülmelidir.

2.1.8.4. Destek

Psikososyal destek bu hastalıkta çok önemlidir ve tedavinin bir parçasıdır. Çocukların karşılaştıkları psikososyal problemlerin başında farklı olma duyusu, ilaçların yan etkilerine bağlı olarak vücutlarında meydana gelen değişikliklerin oluşturduğu endişe, yaşıtları ile aynı aktivitelere katılamama ve ailelerin hastalıkla ilgili stresle çatışmaya girmeleri gelir. Hasta destek grupları oluşturulması yaralı olur. İBH çocuk hastalar yaşıtlarıyla aktivitelerde bulunmaya cesaretlendirilmelidir ancak aktiviteler hastalığın alevlenme döneminde azaltılmalıdır.

2.1.9. Prognoz

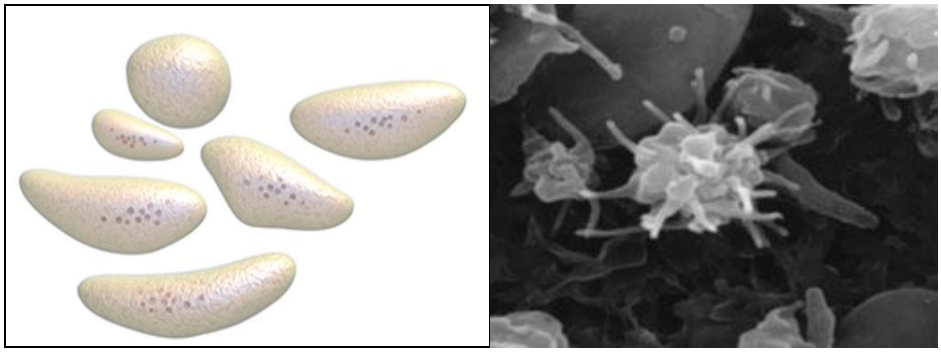
ÜK'in seyri hastalığın remisyon ve alevlenmelerine bağlıdır. Birçok çocuk hasta başlangıçtaki farmakolojik tedaviye yanıt verir. Pediatrik ÜK olgularında seyir genellikle erişkin hastalardan daha ağırdır ve çoğu vaka sadece 5-ASA ile kontrol altına alınamadığından idamede immünomodülatör kullanımı çok sıktır. Hastalığın 10 yılından sonra kolon kanseri riski arttığından, 10. yıldan sonra kolonoskopi kontrolleri ile kolon kanseri taraması önerilir. Displazi saptanması durumunda kolektomi gerekebilir.

CH'nın morbiditesi yüksektir ancak mortalitesi düşüktür. Semptomlar tedaviye rağmen tekrarlama eğilimindedir. Kilo kaybı ve büyüme geriliği farmakolojik tedavi ve beslenme desteği ile genellikle düzelir. Relaps nedeniyle yüksek doz kortikosteroid tedavisi gereken hastalarda osteopeni sık görülür.

Sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit, pyoderma gangrenosum ve ankilozan spondilit gibi bazı ekstraintestinal bulgular hastalığın asıl morbiditesi oluşturur. Pediatrik CH olgularında tutulan bağırsak bölgesi ve inflamatuvar sürecin komplikasyonları zamanla artma eğilimindedir. Bunlar darlık, fistül, perianal hastalıklar, intraabdominal ve retroperitoneal apselerdir. Hastaların büyük çoğunluğuna komplikasyonlara bağlı cerrahi işlem gerekebilir ancak cerrahi tedavi küratif değildir. Uzun dönemde kolon kanseri riski yüksektir bu nedenle 10 yıldan sonra kolonoskopi ile tarama yapılır.

2.2. Trombosit Yapısı ve Fonksiyonu

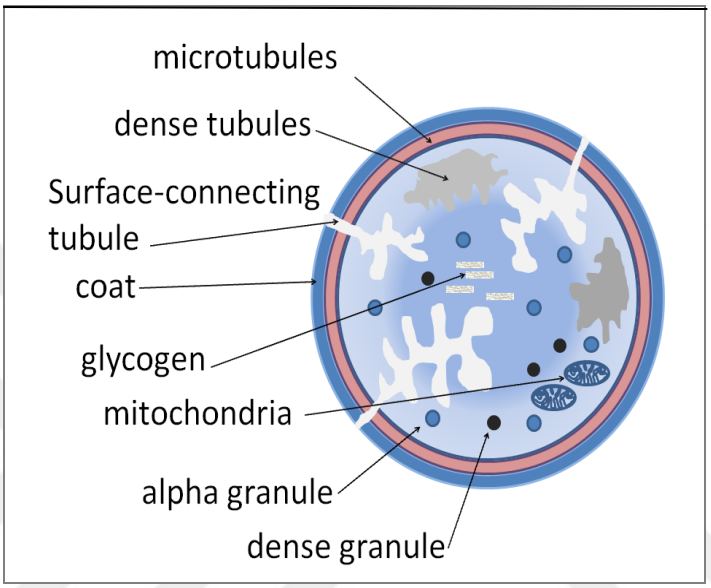
Trombositler kanda yeni bir morfolojik element olarak ilk kez 1862 yılında Giulio Bizzozero tarafından gösterilmiş ve bu yeni elementin hemoraji ve trombozda önemli bir rol oynadığı tanımlamıştır. Trombositler kemik iliğinde megakaryositler tarafından üretilen, 2 μ çapında, çekirdeksiz hücrelerdir (şekil 3). Yaşam süresi 8-10 gündür ve erişkinlerde yaklaşık olarak 1 trilyon trombosit bulunmaktadır. Normal trombosit sayısını sağlamak için (150-400x10^9 trombosit/litre) günlük 100 bilyon trombosit kemik iliğindeki megakaryositlerden üretilmelidir [78]. Eritrositler gibi trombositler de lenfatik sistemde bulunmaz, primer olarak karaciğer ve dalakta bulunan lökositler ile etkileşime girerler. Kemik iliğinde trombosit üretimi trombopoetin, GM-CSF, IL-6 ve IL-11 tarafından kontrol edilir.



Şekil 3(A). İnaktif trombosit, (B). Aktif trombosit.

Dolaşımda bulunan trombositlerin şekilleri oval disk şeklindedir (şekil 3A). Açık kanaliküler sistem dışında yüzeyleri düzgündür. Açık kanaliküler sistem trombositin sitoplazmasına uzanır ve bu sistemle yüzey alanı artar. Ayrıca

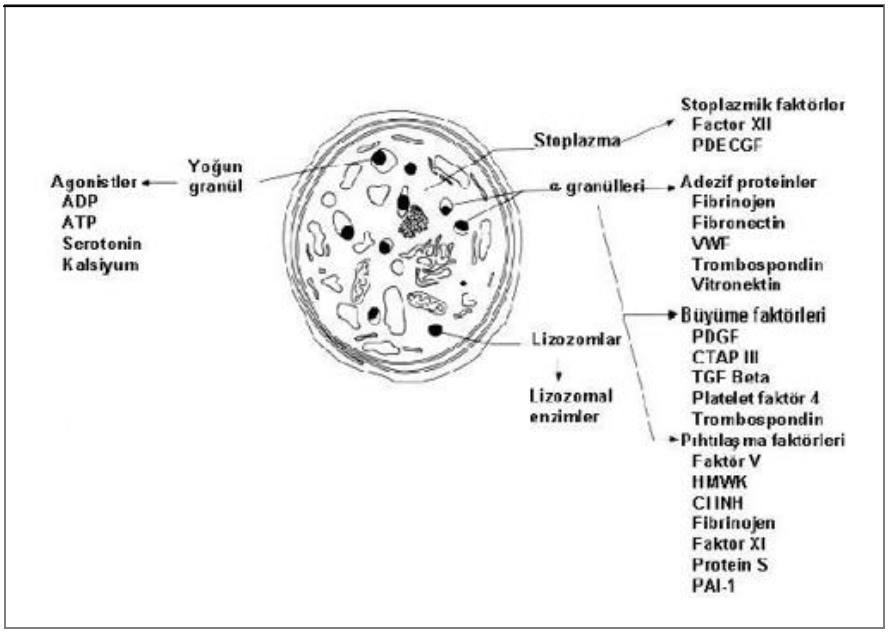
trombositler bu kanaliküler yapılar sayesinde protein ve moleküllerle etkileşime girer, salgılarını da yine bu kanaliküller ile yaparlar. İstirahat halindeki (inaktif) trombosit şeklini sağlayan özel hücre iskelet yapısıdır. Bu iskelet yapısı üç kısımdan oluşur: Marjinal mikrotübül halkası, spektrin bazlı membran iskeleti ve aktin bazlı hücre iskeletidir. Marjinal mikrotübül halkası hücrenin istirahat halindeki disk şeklini sağlar (şekil 4).



Şekil 4. Trombosit yapısı ve granülleri.

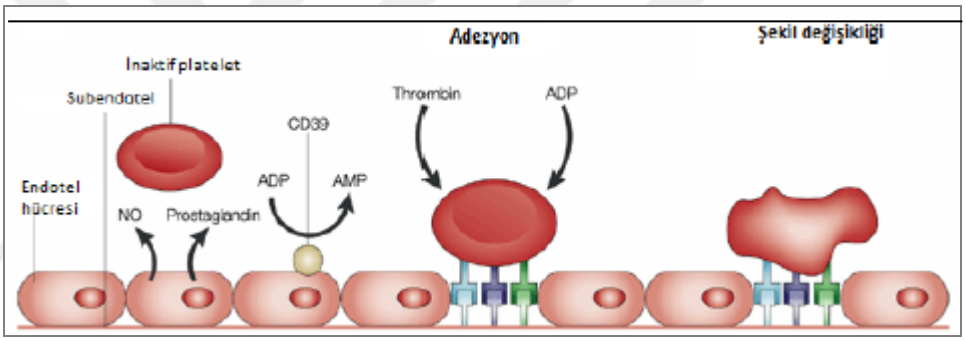
Trombositler dolaşımda aktif hale geldiklerinde disk şekillerini kaybederek, dikensi sferik şekle dönüşürler (şekil 3B). Hücre içine kalsiyum girişi ile başlayan bu süreç sonunda yüzeyde parmaksı çıkıntılar olan filopod ve psödopodlar oluşur. Aktin hücre iskeleti, bu hızlı hücre şekil değişimini sağlayan kısımdır [79]. Aktivasyon sürecinde, trombosit hücre membranındaki pıhtılaşma ve adezyon protein reseptör sayısı artar, aktive olan trombosit diğer trombositleri etkileyerek kümeleşme ve sonunda tıkaç formasyonu oluştururlar. Böylece damar dışına sızıntı engellenmiş olur. Bu olaylar olurken salgılanan birçok sitokin, kemokin ve yüzey proteinleri sadece hemostazı sağlamakla kalmaz, immün sistemi uyararak, lökositlerin hasarlı bölgeye göç etmesini sağlar. Aktive trombositlerden salgılanan P-selektinin, lenfositlerin yuvarlanmasını ve damar endoteline yapışmasını desteklemesi buna bir örnek olabilir [80].

Trombositlerin hemostaz dışındaki fonksiyonları gerçekleştirmesi hücre içinde depoladıkları biyolojik olarak aktif olan moleküller sayesinde olur. Bu moleküller aktivasyon sonrasında ya dolaşıma salınır ya da trombosit yüzeyine yer değiştirir. Trombositlerde depo amaçlı 3 tip granül bulunur: Alfa granüller, yoğun granüller ve lizozomlardır. Granüllerin protein içerikleri endositoz ve biyosentez ile sağlanır. En fazla bulunan alfa granüllerdir ve her trombosit içinde yaklaşık 40-80 adet bulunur. Alfa granül membranında P selektin, glikoprotein 2b/3a, granül membran protein 33, platelet endoteliyal hücre adezyon molekülü 1 (PECAM 1), glikoprotein 1b, 5, 9 ve osteonektin bulunur. Alfa granüllerde pıhtılaşma faktörlerinden faktör I, faktör V, faktör VIII, platelet faktör 4 (PF4), beta tromboglobulin (BTG), heparin nötralizan protein, trombospondin, Von Willebrand Faktör (VWF), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), TGF β, endoteliyal hücre büyüme faktörü (EGF), vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiogenik faktörler ve plazminojen aktivatör inhibitörü ve α-2 plazmin inhibitörü gibi fibrinolitik inhibitörler yer alır. Yoğun granüllerin membranında P selektin ve granülofizin yer alır. Yoğun granüllerde adenin nükleotidleri, guanin nükleotidleri, fosfoinozitol fosfat, kalsiyum ve magnezyum bulunur (şekil 5).

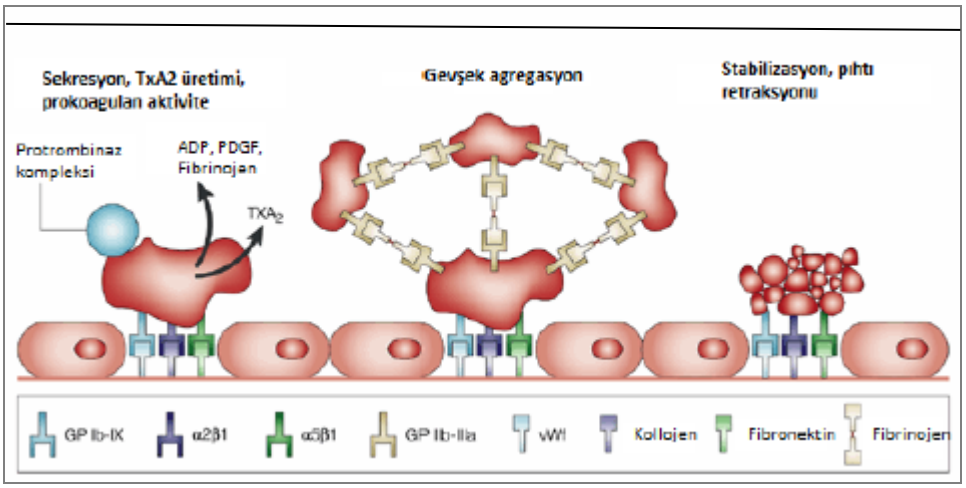


Şekil 5. Trombositlerde bulunan granüllerin içeriği.

Kan elemanları endotelde bir hasar meydan geldiğinde ortaya çıkan subendotelial kollajenle temas eder. Kan elemanlarından trombositlerin yüzey membranında bulunan glikoprotein 1a VWF aracılığıyla hasar bölgesine yapışır (adezyon), aktive olan trombositler şekil değiştirerek hacmi artar. Trombosit aktivasyonu hücre membranı ile yoğun granüllerin ATP bağımlı füzyonuna neden olur. Sonuçta granüllerin içeriği salınır ve membran proteinleri hücre yüzeyinde eksprese edilir. Trombositler serotonin, TxA2, PAF, PDGF gibi vazokonstrüktör etkili granüller içeriklerini salgılarlar. Bu enzimler trombositlerin daha aktif hale gelmesini sağlayarak fibrinojen yardımıyla yüzey glikoproteinlerinin (glikoprotein 2b/3a) birbirine bağlanmasına yani "agregasyon" neden olur. Agregasyon, trombosit aktivasyonun son basamağıdır (şekil 6 ve 7) [81].



Şekil 6. Trombositlerin adezyonu.



Şekil 7. Trombositlerin agregasyonu.

2.2.1. Trombositlerden Sentezlenen Mediatörler

Trombositler megakaryositlerden ayrılırken önemli miktarda mRNA içerirler. Ayrıca hemostaz ve inflamatuvar olaylarda gereken proteinlerini sentezleyecek tüm mekanizmalara sahiptirler. Trombositler trombinle aktive olduktan sonra 300'den fazla farklı protein salgılarlar [82].

Aktif trombositlerden salgılanan bioaktif mediatörler ve adheziv proteinler trombositler arasında etkileşimi sağlarken, trombositlerin diğer immün sistem hücreleri arasındaki etkileşimini de düzenlerler. Örneğin aktif trombositler nötrofillerin endotele adhezyonunu sağlarken, diğer taraftan nötrofillerin pro-inflamatuvar fonksiyonlarını da düzenlerler. Dentritik hücreler de aktif trombositlerle etkileştiğinde hasarlı bölgeye göç ederek, inflamatuvar sitokin ve kemokinler salgılamaya başlarlar. Böylece trombositler inflamatuvar cevapta hücreler arası iletişimde önemli bir arabuluculuk görevi üstlenir.

2.2.2. Tam Kan Sayımında Bakılan Trombosit Göstergeleri

2.2.2.1. MPV (Ortalama trombosit hacmi): Trombosit büyüklüğünü dolaylı olarak da trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu gösteren bir belirteçtir [83]. Trombositlerin hacmi, megakaryositten ayrılma safhasında belirlenir ve ortalama trombosit hacmi yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermez [84]. Trombositlerin şekli ve yapısı kullanılan ölçümde kullanılan metoda göre eklenen antikoagülan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak değişebilir. Literatürde etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile kan toplandığında trombositlerin zamanla şiştiği ve bunun 24 saat kadar devam ettiği belirtilmektedir [85]. Normal MPV değeri 4.5-8.5 fL iken, EDTA kullanılarak yapılan ölçümlerde bu değer 7-13 fL'ye çıkmaktadır.

Kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımdayken değişmediği, MPV'deki farklılıkların kemik iliğinde megakaryositten ayrılma safhasında belirlendiği gösterilmiştir [86]. Megakaryositler IL-3, IL-6, IL-11 gibi sitokinler, GM-CSF, eritropoetin ve trombopoetinin etkisiyle reaktif ve daha büyük hacimli trombositlerin üretmesine neden olur [87].

Ortalama trombosit hacmi, periferik trombosit yıkımının arttığı patolojilerde (immün trombositopenik purpura (İTP), yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK), Bernard-Soulier sendromu ve May-Hegglin anomalisi gibi konjenital bozukluklar) artarken, trombosit üretiminin bozulduğu aplastik anemi ve lösemide azalır [88]. Yani genç trombositler daha büyüktür ve agregasyon fonksiyonu artmıştır [89].

Trombosit hacim ve yapısal değişiklikleri çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir. Trombositopenisi olan hastalarda MPV, etiyolojinin üretim azlığı mı, yıkım fazlalığı mı olduğunun ayırt edilmesinde yardımcı bir belirteç olabilir [90]. Diyabet, hiperkolesterolemi, iskemik inme, derin ven trombozu, Reynaud fenomeni, ailevi akdeniz ateşi ve İTP gibi birçok hastalıkta MPV'nin arttığı gösterilmiştir [91-93]. Ortalama trombosit hacmindeki bu artışın, inflamatuvar süreçte trombositlerin tüketilerek, kemik iliğinin uyarılması sonucu genç ve büyük trombositlerin üretilmesine bağlanmıştır. Aplastik anemide, kistik fibroziste, akut apandisitte ise MPV azalmış olarak bulunmuştur [94-96].

2.2.2.2. PDW (Trombosit dağılım genişliği): Aktif ve inaktif trombositlerin büyüklükleri arasındaki farklılığa dayanan bir aktivasyon belirtecidir. Trombositler aktive olduğunda psödopodlar oluşturarak şekilleri değiştiğinden PDW artar. Normal referans aralığı 9.0-14.0 fL olarak belirlenmiştir. Trombositopenik hastalarda, kemik iliğinde üretimin uyarılmasına bağlı olarak genç trombositler perifere atılır dolayısıyla PDW artar. Trombosit dağılım aralığı MPV'ye göre aktivasyon sürecinde daha spesifik trombosit aktivasyon belirtecidir [97].

İmmün trombositopenik purpurada, trombosit yıkımının artmasına cevap olarak kemik iliğinde üretimin atması olgun ve genç farklı boyutlarda trombositlerin kemik iliğinden perifere salınmasına yanı anizositoza neden olur. Bu nedenle İTP'de PDW artarken, aplastik anemide trombosit üretimindeki yetersizlik nedeniyle PDW düşük olarak saptanır [98]. Orak hücreli anemi ve vazo-oklüzif krizlerde artan koagülasyon sonucu PDW artmış olarak bulunmuştur [99]. Kawasaki hastalarında sağlıklı kontrollere göre PDW ve MPV daha düşük bulunmuştur. Ortalama trombosit hacmi ve PDW değerindeki bu düşüklük büyük aktif trombositlerin vasküler olaylarda kullanılmasına bağlanmıştır [100].

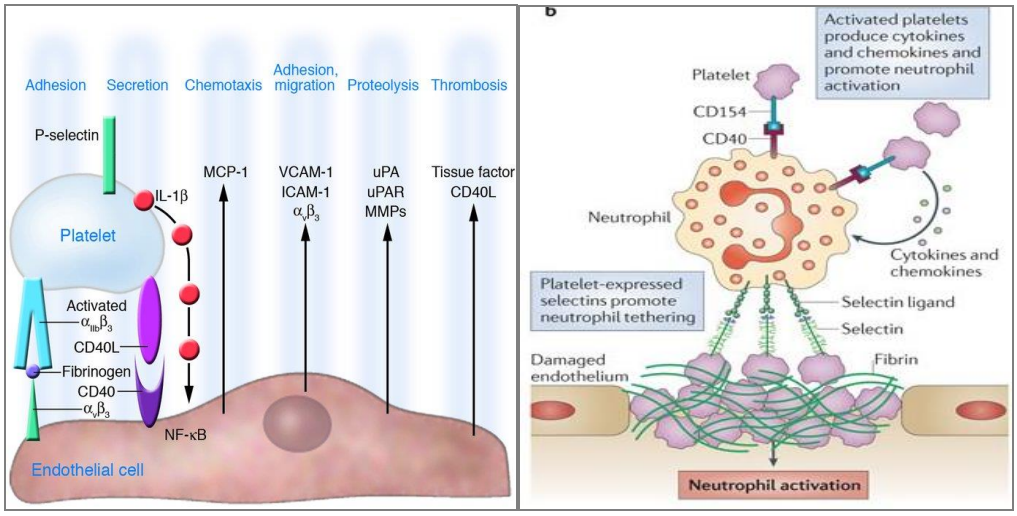
2.2.2.3. PCT (Plateletkrit): Toplam kan hacmindeki trombositlerin yüzdesini gösterir ve normal referans değerler % 0.1-0.3 arasındadır.

2.2.3. Trombositlerin İnflamasyondaki Rolü

Aktive olan trombositler bir yandan inflamatuar mediatörler üretip ve salgılarken, bir yandan da inflamasyonda görev alan hücrelerle etkileşime girerler. Trombositlerde bulunan alfa granülleri ve yoğun (dense) granüllerden salgılanan mediatörler vasküler geçirgenliği kontrol eder, nötrofilleri aktive ederek anjiogenezisi uyarır [101]. Lizozomların içinde bulunan heparinaz enzimi subendotelial matriksi bozarak lökositlerin göçünü kolaylaştırır.

Lenfosit ve antijen sunan hücreler arasındaki etkileşimde merkez görevi gören CD40 ve CD154 reseptör ligand çiftidir. Bir transmembran proteini olan CD154, primer olarak $CD4^{+}T$ hücreleri tarafından ifade edilir. Ancak aktif trombositler tarafından da CD154 ifade edildiği gösterilmiştir [102]. Trombositler tarafından ifade edilen CD154, endotel hücre yüzeyinde bulunan CD40 ile etkileşime girerek, endotel hücresinin ICAM1 (Hücreler arası adezyon molekülü 1) ve VCAM1 (Vasküler hücre adezyon molekülü 1) upregülasyonuna sebep olur ve CCL-2 (CC kemokin ligand 2) salgılanmasını sağlayarak lökositlerin inflamatuvar bölgesinde toplanmasını destekler (şekil 8) [103]. Aktif trombositlerden salgılanan çözünebilir CD154, vasküler hücrelerle etkileşerek, inflamasyonda rol oynayan adezyon moleküllerinin (E-selektin ve P-selektin) upregulasyonuna dolayısıyla lökositlerin inflamasyonun olduğu bölgeye göç etmesine yol açar. Dolaşımda bulunan çözünür CD154 kaynağı büyük ölçüde aktif trombositler olduğundan, çözünür CD154 düzeyi trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olabilir [104-106].

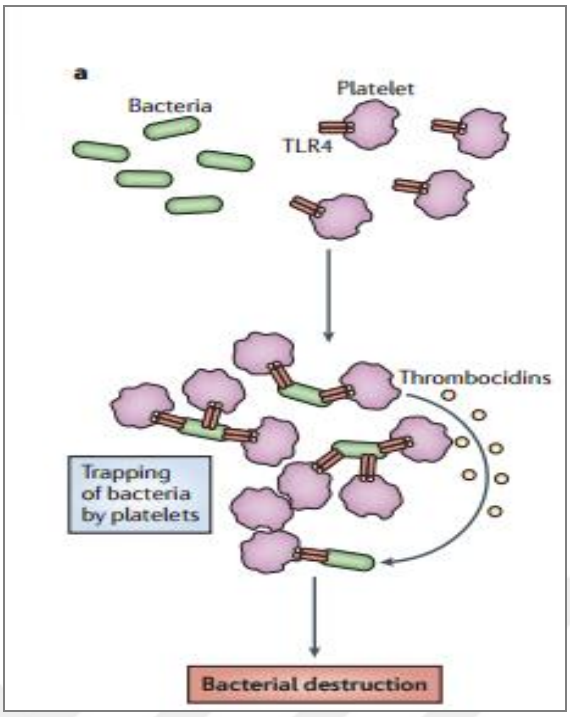
Trombosit kaynaklı CD154, B hücre farklılaşmasını ve immünglobulin sentezini destekler [107]. Viral enfeksiyonlarda CD154'ün artması sonucu virüs spesifik IgG üretiminin artması, trombositlerin kazanılmış immün yanıtta rol aldığını gösterir [108, 109].



Şekil 8. Trombosit yüzeyinde ifade edilen P-selektin ve CD154'ün inflamatuvar süreçteki rolü.

Aktif trombositlerin $CD8^+$T lenfositleri uyarması trombositlerin doğal ve kazanılmış immün yanıtta rol aldığını ve koruyucu immüniteyi desteklediğini göstermektedir [110]. Aktive olmuş trombositlerin Dentritik hücre (DC) maturasyonunu engellediği, DC'lerden pro-inflamatuvar IL-12p70 ve TNF sitokinlerinin üretimini azalttığı, anti-inflamatuvar IL-10 sitokin üretimini arttırdığı bulunmuştur [111]. Kısaca, trombositler B, T hücreleri ve dendritik hücreleri etkileyerek hem doğal hem de kazanılmış immün fonksiyonları etkilediği söylenebilir.

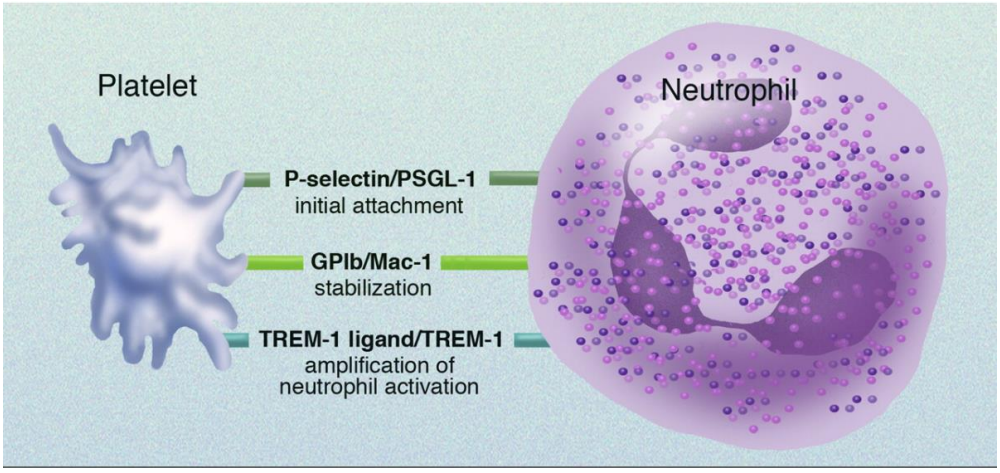
Toll-like reseptörler (TLR) nötrofil, makrofaj ve dentritik hücreler gibi fagositik hücrelerin yüzeyinde ifade edilen antijen ve bakterileri tanımayı sağlayan reseptörleridir. Son zamanlarda trombositlerin yüzeyinde de TLR ifade edildiği gösterilmiştir [112]. Trombosit yüzeyinde de bulunan TLR, bakterileri bağlayarak, direkt olarak bakterileri öldürebileceği gibi bakterileri fagositik hücrelere sunarak indirek yolla da bakterilerin temizlenmesini sağlar (şekil 9).



Şekil 9. Trombosit yüzeyindeki TLR ve bakterilerin direkt öldürülmesi.

Enfeksiyonlarda trombositler TLR4 aracılığıyla bakteriyel lipopolisakkarite (LPS) bağlanarak, onları retiküloendotelyal sistemin hücreleri olan nötrofillere sunar (bacterial trapping) ve nötrofilleri aktive ederler. Bu şekilde dolaşımın bir bekçisi gibi görev yapan trombositler immün sistemi hızlı şekilde uyarır. Örneğin hemolitik üremik sendromunda (HÜS) trombositopenin nedeni, trombositlerde ifade edilen TLR4 EHEC'in O157:H7 tipindeki LPS'lere bağlanarak retiküloendotelyal sistemde yıkılmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Trombositlerin doğal immüniteyi etkilediği diğer yol TREM1 (triggering receptor expressed on myeloid cell 1) ile etkileşimidir. TREM1 immünglobulin ailesinden bir reseptör olup, monosit ve nötrofillerin yüzeyinde ifade edilir. Bakteriyel komponentler TREM1 ekpresyonunu arttırır. TREM1 sitümülasyonu nötrofilleri uyararak, oksidatif patlamaya, fagositoza ve IL-8 salınımına yol açar. Yakın zamanda Haselmayer ve ark. TREM1 ligandının trombositlerin yüzeyinde ifade edildiğini göstermişlerdir [113]. Ayrıca LPS varlığında nötrofiller ile trombositler arasında etkileşim, TREM1 aktivasyonu ile kuvvetlendirilerek nötrofil aracılı reaktif oksijen ürünleri ve IL-8 salınımı daha da arttırır (şekil 10).



Şekil 10. Trombosit TREM1 ilişkisi.

Defensin gibi antibakteriyel moleküller de doğal bağışıklık sisteminde önemlidir. Bu proteinlerin büyük bir çoğunluğu katyonik yapıya sahiptir. Bu katyonik yapıları sayesinde bakteri membranına bağlanarak parçalarlar. Trombositlerde bulunan alfa granüllerde "trombosidin" denilen antibakteriyel proteinler depolanmıştır (şekil 5). Trombosidin 1 ve trombosidin 2 CXC-kemokin ailesi ile ilişkilidir. Her iki trombosidin de birçok bakteri türü (*B.suptilis, E.coli, S.aureus, L.lactis*) ve *C.neoformans* gibi mantar için öldürücü etkiye sahiptir [114].

2.2.4. Çeşitli Hastalıklarda Trombositlerin Rolü

Trombositlerin inflamatuvar süreçte aldıkları aktif rol dikkate alındığında, kronik inflamatuvar hastalıkların takibinde trombosit göstergelerinin, hastalığın aktivasyon/remisyon belirteci olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Günümüzde trombosit göstergeleri enfarktüs, inme, diabet, apandisit, romatoid artrit, kronik HBV enfeksiyonu, obesite, amiloidoz gibi birçok hastalıkta çalışılmıştır.

Aterosikleroz gelişmesinde trombositlerin patolojik pro-inflamatuvar fonksiyonları olduğu bilinmektedir [115]. İnflamatuvar yanıt lökositler, damar endoteli ve trombositler arasındaki iletişim ile değişmektedir. Bu etkileşimde primer olarak trombosit kaynaklı P-selektin rol alır. Trombositler hasara uğramış endotel hücresine bağlanarak aktive olur ve CD154, IL-1B, CCL5 (RANTES) gibi pro-inflamatuvar mediatörler salgılarlar, endotel hücresinin aktivasyonu destekler ve

monositlerin bölgeye göçünü arttırırlar. Trombositler oluşan aterosiklerozun ilerlemesine de katkıda bulunur. Son olarak aktif trombositlerin yüzeyinde ifade edilen CD154, regülatuvar T hücrelerinin toplanmasını inhibe ederek, aterogenezisi ve inflamasyonu destekler [116].

Sepsisli hastalarda trombositopeni yaygındır ve trombositopeni mortaliteyle ilişkilidir. Sepsiste aktive olmuş lökosit ve trombositler, yaygın damar içi koagüasyona (DIC) dolayısıyla da multisistem organ yetmezliğine yol açar. Sepsisli hastalarda aktive trombositler içlerinde P-selektin dahil birçok molekül bulunduran mikropartikül formasyonunu arttırırlar. Bu mikropartiküller endotel hücrelerini, lökositleri ve diğer trombositleri aktive ederek sepsiste önemli bir rol üstlenir [117].

Trombositlerin rol aldığı bir diğer hastalıkta tranfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarıdır. Kan transfüzyonundan sonra 6 saat içinde kardiak nedenler dışında akciğerlerde ödem oluşmasıyla karakterize bir hastalıktır. Sorumlu tutulan mekanizma ise transfüze edilen kan komponenti içindeki çözülebilen CD154'lerin akciğerde bulunan nötrofillerle CD40 aracılığı ile etkileşime girmesi ve bu etkileşim sonucunda nötrofillerin aktive olmasına bağlanmaktadır [118].

Romatoid artrit (RA) kronik inflamasyon ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın gelişmesinde doğal ve kazanılmış immün sistemin rolü vardır. Hastaların eklem boşluğunda saptanan trombosit kaynaklı mikropartiküller fibroblast benzeri sinoviositleri uyararak, IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar [119]. Salgılanan sitokin ve kemokinler, nötrofillerin aktivasyonunu ve inflamasyonun olduğu bölgeye göç etmesini sağlar. Böylece trombositler romatoid artritte inflamatuvar sürecin devam etmesinde önemli bir rol alır. Sistemik inflamasyonun göstergeleri olan ESR, CRP ve TNF-a seviyeleri bu hastalıkta yüksek bulunmaktadır [120-122]. İnflamasyonun uyardığı trombositlerde morfolojik ve fonksiyonel bazı değişiklikler olur. Bu doğrultu da hastalığın aktif dönemini belirlemede ESR ve CRP gibi trombosit sayısı ve trombosit göstergelerinden de faydalanılmak istenilmiştir. Yapılan çalışmalarda MPV ile hastalık aktivitesi arasında ters ilişkili olduğu gösterilmiştir [123-125]. Ancak MPV ile hastalık aktivite göstergeleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yapılmamıştır [123, 124]. Kısacık ve ark., RA ve Ankilozan spondilit (AS) gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalığın

aktivitesi ile trombosit göstergeleri arasındaki ilişkiyi ESR, CRP gibi akut faz belirteçleriyle araştırmışlardır [125]. RA aktivitesi için DAS28 skorlaması, AS içinde BASDAI skorlaması kullanılan çalışmada, her iki hastalığın aktif döneminde WBC, ESR, CRP, trombosit sayısı yüksek bulunmuş, MPV düşük bulunmuştur. İki aylık tedavi sonrasında hastalar yeniden değerlendirildiğinde tedavi ile her iki hastalıkta da MPV yükselmiş, trombosit –lökosit sayısı, ESR ve CRP de düşme olduğu saptanmıştır. Ancak sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AS olan hastalarda tedavi sonrası BASDAI skoru ile MPV arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesi ile akut faz belirteçleri arasında bir korelasyon saptanamaması, başka belirteçlerin (trombosit sayı ve trombosit göstergelerinin) hastalık aktivitesini göstermede rolünü araştırmaya yöneltmiştir. Yazıcı ve ark., RA olan geniş bir hasta grubunda trombosit göstergeleri ile diğer inflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi çalıştıklarında, aktif dönemde WBC, ESR, CRP, trombosit sayısı ve MPV değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [126]. Bu çalışmada trombosit sayısındaki artış lökositoz ve CRP deki artışla paralellik gösterirken, MPV ile ESR, CRP, WBC sayısında artış arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak aktif RA hastalarda DAS28 ile belirlenen hastalık aktivitesi ile MPV arasında korelasyon saptandığı gibi tedavi sonrasında hastalığın remisyona girmesiyle MPV değerlerinde düşme saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada ankilozan spondilit hastalarında trombosit sayı ve göstergelerinin hem hastalığın aktivitesini belirlemede hem de tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli bir yeri olduğunu vurgulamışlardır.

2.2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Trombositler ve Trombosit Göstergelerinin Tanı ve Takipteki Yeri

Erişkinlerde aktif dönemdeki İBH'da reaktif trombositoz olduğu ilk kez 1968'de bildirilmiş ve bunun yoğun inflamatuvar sitokinlerin kemik iliğini uyarması sonucu geliştiği ileri sürülmüştür [127]. Sonraki yıllarda yine erişkinlerde yapılan çalışmalarda, aktif dönemdeki inflamatuvar bağırsak hastalarında trombositozun yanı

sıra trombosit belirteçlerinden MPV'nin düştüğü, PDW ve PCT'nin arttığı, trombositlerin diskoid şeklinin kaybolarak, mukozal mikrovasküler yapıda trombus oluşumunu kolaylaştırdığı, trombositlerin birbirlerine ve lökositlere yapışarak trombosit-trombosit, trombosit-lökosit agregasyonlarının oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir [128-131].

Kemik iliğinde trombosit öncülleri olan megakaryositlerin üzerindeki reseptörlere bağlanan trombopoetin (TPO), trombosit üretimini uyarırken, kanda artan trombosit kütlesi de negatif geri bildirimle trombosit üretimini kontrol eder. İnflamatuvar süreçlerde salınan sitokinlerden özellikle IL-6'nın karaciğerde TPO üretimini uyardığı gösterilmiştir [87, 132]. İnflamatuvar mediatörler kemik iliğindeki megakaryositleri uyararak, matürasyonu henüz tamamlanmamış trombositlerin periferik kana dağıtılmasını sağlarken, diğer taraftan intestinal mikrovasküler bölgede bulunan büyük ve aktif olan trombositler inflamatuvar süreçte yıkılır. İBH'da hastalığın aktivasyon dönemlerinde akut faz belirteçlerindeki (CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı) artışa paralel olarak trombosit belirteçlerinden MPV'nin düştüğü ve bu düşüşün hastalığın aktivitesi ve endoskopik bulgularla ters orantılı olduğu gösterilmiştir [3, 133-135].

Megakaryositin olgunlaşması, trombositlerin üretimi ve ayrışması dolayısıyla ortalama trombosit volümü (MPV) humoral kontrol altındadır. Bu kontrol mekanizmasında esas rolü trombopoetin üstlenirken, inflamatuvar sitokinler (IL-3, IL-6, IL-11), GM-CSF ve EPO de görev alır [86].

Erişkin Crohn ve ÜK hastalarında, hastalığın aktif döneminde remisyonda olanlara ve sağlıklı kontrollere göre trombosit sayısının arttığı ve MPV'nin de anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [133]. Aktif İBH'da lökositoz ve CRP'deki artış ile MPV'deki düşüşün negatif korelasyon gösterdiği ancak bunların serum trombopoetin düzeyiyle bir ilişki göstermediği belirtilmiştir. Trombosit volümüyle trombositlerin aktivitesi arasında doğru orantı olduğu, küçük trombositlerin fonksiyonel kapasitelerinin daha düşük olduğu gösterilmiş ve düşük MPV olan hastalarda görülen kanama bozuklukları da bu fonksiyonel kapasitedeki düşüşle ilişkilendirilmiştir [136, 137]. Kapsoritakis ve ark. İBH'nın aktif döneminde sık görülen gastrointestinal sistem kanamaların patogenezinde MPV'deki düşüşün rolü olabileceğini savunmuşlardır [133]. Collins ve ark. MPV'deki düşüklüğün nedenini

büyük ve aktif trombositlerin intestinal vasküler yapıda sekestrasyon ve tüketimine bağlamıştır [131]. Kapsoritakis'nın çalışmasında ise MPV'deki düşüklük, trombositlerin üretim safhasındaki bir defekten kaynaklandığı ileri sürülse de, bu çalışma MPV ile TPO arasında bir ilişki saptayamamıştır [133]. Ancak β-tromboglobulin (β-TG) ve PF4 gibi sitokinlerin aktif İBH hastalarında yüksek bulunması ve MPV ile ters ilişkili olması, hastalarda trombositlerin hacmi küçük olmasına rağmen aktif olduklarına işaret etmektedir [134].

İBH'nın tanısında ve relapsların (hastalığın reaktivasyonu) erken saptanarak tedavinin düzenlenebilmesi için klinik ve endoskopik bulgularla uyum gösteren non-invazif testlerin araştırılmasına devam edilmektedir. Nonspesifik fakat sık kullanılan CRP ve sedimantasyonun yanı sıra 2000'li yılların ortasından itibaren fekal kalprotektin İBH'da bir aktivasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır [68, 138, 139]. Pentamerik bir akut faz proteini olan CRP, inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF-α) etkisiyle karaciğerde sentezlenir, yarılanma ömrü diğer akut faz proteinlerinden kısadır (19 saat) ve inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla düşmeye başlar. İBH'da tanı ve alevlenme dönemlerinde CRP düzeyinde artış olur ve bu artış Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha belirgindir. Gross ve ark. sistemik bulguların ve transmural tutulumun belirgin olduğu CH'da salınan IL-6'nın karaciğerde CRP sentezini daha fazla uyardığını ileri sürmüşlerdir [140].

CRP'nin ÜK hastalarında aktiviteyi göstermede Crohn hastalığındaki kadar duyarlı ve güvenilir olmaması trombosit sayısı ve trombosit belirteçleri gibi diğer akut faz belirteçlerinin İBH'da hastalığın tanı ve aktivasyonunu göstermede etkinliğinin araştırılmasına neden olmuştur. Yüksel ve ark. erişkin ÜK'li hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, MPV'nin hasta grubunda daha düşük olduğunu, ayrıca aktif ve remisyondaki hasta grupları arasında da belirgin fark olduğunu (aktif hastalarda MPV daha düşük) bulmuşlardır [134]. Çalışmacılar MPV'nin hastalık aktivasyon indekslerinin yanı sıra endoskopik bulgularla da korelasyon gösterdiğini belirterek, erişkin ÜK hastalarında MPV'nin diğer akut faz belirteçlerine kıyasla hastalık aktivasyonunu belirlemede daha hassas bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Yine ülkemizde erişkin İBH hastalarının retrospektif olarak değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, MPV'nin aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etmede güvenilir bir parametre olduğu belirtilmiştir. Çalışmacılar

ÜK olan hastalarda MPV ile hastalığın yaygınlığı (tutulan segment uzunluğu) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Diğer taraftan erişkin Crohn hastalarında yapılan bir çalışmada ise, MPV'nin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ancak hastalığın aktif-inaktif dönemini ayırt etmede MPV'nin duyarlı bir belirteç olmadığını, ESR ve CRP'nin Crohn hastalarında hastalık aktivitesini daha iyi yansıttığını savunmuşlardır [135]. Ancak bu sonuç daha önceki çalışmalarla uyumlu değildir.

İBH dahil olmak üzere inflamatuvar olaylarda MPV azaldığı halde trombositlerdeki granüllerin içeriği yani dansitesi artar. İBH olan hastalarda trombositler ADP, kolagen, ristosetin, araşidonik asit gibi agregasyonu uyaran maddelere karşı daha duyarlıdır. Flow sitometrik analizlerle trombosit yüzeyindeki P-selektin ve GP53 gibi aktivasyon göstergelerini veya serumda bulunan trombosit aktivasyon göstergesi B-TG'yi ölçülerek, İBH'da trombositlerin dolaşımda daha aktif şekilde bulunduğu gösterilmiştir [131]. Aktive olan trombositlerin yüzeyinde oluşan psödopodlar trombosit büyüklükleri arasında farklılığa neden olarak PDW'u arttırır. Öztürk ve ark. önceki çalışmalardan farklı İBH hastalarında, hastalık aktivitesiyle MPV ve diğer trombosit göstergeleri (PDW ve PCT) arasındaki ilişkiyi çalışmışlardır [3]. İBH'lı hastalarda hastalığın aktif fazdan remisyona geçişini izlemede PDW ve PCT değerlerinin takibinin faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmacılar, remisyondaki ÜK'li hastalarda MPV'de düşüş olurken, CH'da bunu gösterememelerinden doğan çelişki nedeniyle, PDW ve PCT'in hastalığın takibinde daha güvenilir parametreler olduğunu vurgulamışlardır.

Trombositlerin inflamatuvar hücre olarak bir diğer görevi de salgıladıkları P-selektin ile lökositlerde bulunan PSGL-1 bağlanarak, lökositlerin inflamasyonun olduğu bölgeye göç etmesine, trombosit-trombosit agregasyonuna, trombosit-lökosit adhezyonuna (PLA) ve doku faktörü (TF) oluşmasına yol açar [141].

CD40L (CD154) aktif trombositlerin ve immün sistem hücrelerin yüzeyinde ifade edilen bir liganddır. CD40L birçok immün hücrenin, endotel hücresinin ve mezenşimal hücrelerin yüzeyinde bulunan CD40'a bağlanır. Çözünür CD40L (soluble CD40L= sCD40L) ise sadece aktif trombositlerden salgılanır [142]. İmmün aracılı inflamasyon ve tromboz oluşmasında CD40-CD40L etkileşimi sonucu endotel

hücrelerden ve monositlerden TF ekpresyonu uyarılır [143]. Çözünür CD40L, GPIIb/IIIa bağlanarak arteriyel trombosun stabilizasyonunu destekler [144]. CD40L/CD40 etkileşimi trombosit ve diğer immün hücrelerin upregulasyonu sonucu interlökinlerin, I-CAM1, V-CAM1, P/E-selektin gibi hücresel adhezyon moleküllerin, kemokinlerin salgılanmasına yol açar [143]. CD40L, PAF üretimini uyararak trombositlerin aktivasyonunu ve İBH'da immün aracılı anjiogenezisi arttırır [145]. Ayrıca intestinal mikrovasküler endotel hücrelerinden IL-8 gibi sitokinlerin üretimini arttırır ki bunlar nötrofiller için önemli bir kemotaktik faktördür [146]. Ayrıca, periferdeki B hücrelerini etkileyerek immunglobulin üretmelerine neden olur [147]. CD40/CD40L etkileşimi ile İBH olan hastaların kolonik mukozasına nötrofillerin göçü, CH'daki granülamatöz lezyonlarda makrofaj kemotaksisi sağlanır. sCD40L seviyeleri ile İBH da anatomik yayılım arasında da doğru orantılı ilişki gösterilmiştir [146].

İBH'da diğer inflamatuvar durumlardan farklı olarak, spontan trombosit agregasyonu bildirilmiştir [131]. Agregasyon primer olarak trombositlerin artmış inflamatuvar mediatörlerle karşılaştığı mezenterik mikrosirkülasyonda olmaktadır. Trombosit agregasyonu tromboemboli için (TE) bir risk faktörüdür. İBH'da TE prevelansı %1.3-6 arasındadır. Genel populasyona ve diğer inflamatuvar hastalıklara kıyasla 1.5-3.6 kat artmış risk mevcuttur [148]. İBH'da TE gelişmesi, genetik ve edinilmiş faktörlerin birlikte rol aldığı bir tablo olup, hastalık için kötü prognostik faktörlerden biridir. Tromboz hastalığın aktivitesi ile ilişkili olmakla beraber, %30-35'i hastalığın remisyon döneminde gelişebilir [149, 150].

Mezenterik dolaşımda yoğunlaşan lökositlerin aktive olan trombositlere bağlanmasıyla dolaşımdaki PLA konsantrasyonu artar [128, 151]. Dolaşımda bulunan trombosit-lökosit agregasyonu (PLA) dolaşımdaki lökosit ve aktif trombositlerden daha aktiftir [152, 153].

İBH'da hastalık alevlenmelerinin saptanabilmesi, morbiditenin azaltılması / önlenmesi açısından önemlidir [154]. Bunun için klinik, laboratuvar, radyoloji ve endoskopik yöntemlerle tanı konulan hastalıkta aktivasyon ve remisyonun erken tanınmasının yanı sıra tedavinin sonucunun takibinde endoskopi altın standart olsa da, endoskopinin her merkezde yapılamaması, deneyim gerektirmesi, komplikasyon

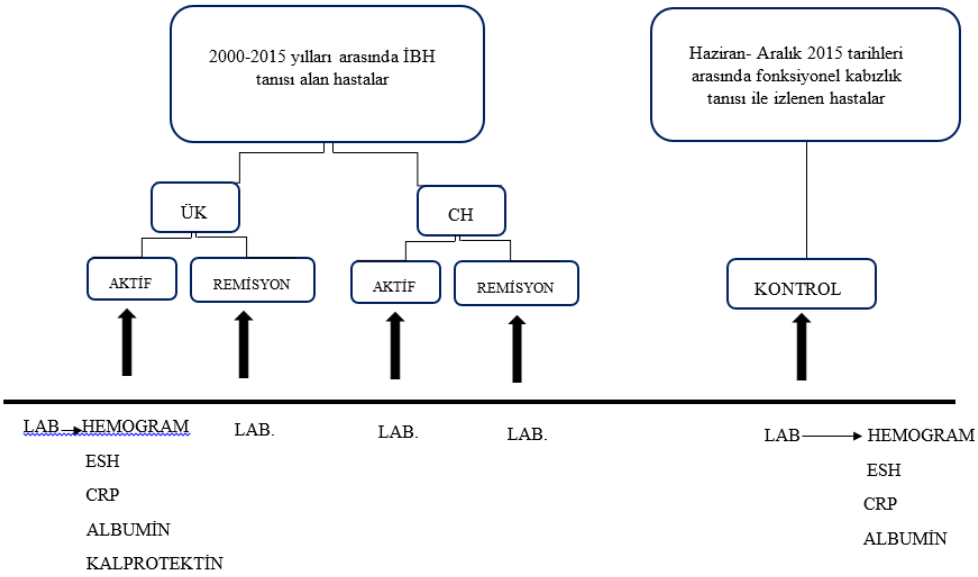
ihtimali ve pahalı olması nedeni ile non-invaziv testler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır [155, 156]. Hastalığın aktivasyon ve remisyonunu ayırt etmede kullanılacak belirteçlerin basit, kolay uygulanabilen, ucuz ve hızlı sonuç veren ancak altın standart testlerle de uyumlu güvenilir sonuç vermesi gereklidir.

Bu tez çalışmasının amacı, İBH tanısı alan çocuk hastalarda ek bir maliyet gerektirmeyen ve hastalık seyri boyunca sıklıkla istenilen tam kan sayımı analizindeki trombosit göstergelerini yeni tanı konulmuş olan pediatrik İBH'da ve yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı çocuklarda karşılaştırarak trombosit belirteçlerinin hasta-sağlıklı ayırımında rolünü araştırmaktır. İkinci amaç ise aktif ve remisyondaki pediatrik İBH hastalarının ayırımında noninvazif bir parametre olarak kullanımını araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji poliklinik ve servisinde 2000-2015 yılları arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanısı almış ve takip edilmekte olan hastalar çalışmaya dahil edildi (şekil 11). Klinik bulguları olan hastalara tanı Porto kriterleri doğrultusunda kolonoskopi ve gastroduodenoskopi yapılıp, endoskopi sırasında alınan segmental biopsilerin histopatolojik incelemesi yapılarak konulmuştur. Endoskopik incelemedeki gastrointestinal mukozal bulgular Pediatrik İBH endoskopik sınıflamasına (Paris sınıflaması) göre değerlendirildi [157].



Şekil 11. Çalışma Dizaynı.

Ülseratif kolit – Crohn hastalığı ayırımı için hastalara radyolojik inceleme (enteroclysis veya MR enterografi) yapılarak ince bağırsaklar değerlendirilmiştir. Perianal hastalığı olan hastalar ayrıca pelvik MR ile değerlendirilmiştir.

Klinik bulguları olan her hastadan (aktif dönemde) tedavi başlanmadan önce tam kan sayımı, c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum albümin düzeyi bakılarak, 2010 yılından sonra tanı konulan hastalardan aktif dönemde dışkıda kalprotektin düzeyi istendi.

Klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik bulgulara göre hastalar ülseratif kolit veya Crohn hastalığı tanısı konulduktan sonra hastalık aktivitesi, ülseratif kolit hastalarında Pediatrik ÜK Aktivite İndeksi (PUCAI) kullanılarak, Crohn hastalarında ise Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI) kullanılarak değerlendirildi ve ülseratif kolit hastaları hafif-orta-ağır aktivitede, Crohn hastaları ise hafif ve orta-ağır aktivitede hastalık olanlar olarak sınıflandırıldı (tablo 6 ve 8).

İBH tanısı alan hastalara, hastalığı aktivitesi ve hastalığın etkilediği gastrointestinal segmentin yaygınlığı göz önüne alınarak tedavi (5-ASA, steroid, azathiopurine, TNF- α ve kombinasyonları) başlanan hastalar klinik olarak takip edildiler. Hastalarda remisyon, klinik bulgular (karın ağrısı, dışkı sayısı, dışkıda kan-mukus, tenesmus, gece dışkılama), laboratuvar bulgular (CRP, ESH) ve hastalık aktivite indeksleri (PUCAI ve PCDAI skorunun 10 puanın altına düşmesi) dikkate alınarak tanımlandı. Çalışmaya alınan pediatrik ülseratif kolit ve Crohn hastalarında tanı anındaki ve tedavi ile remisyona girdiği /remisyonda olduğu saptandığı zamanda bakılan tam kan sayımı (lökosit, trombosit sayısı ve trombosit belirteçleri), CRP, ESH, serum albümin, dışkıda kalprotektin düzeyi ve hastalık aktivite indeksleri NCSS veri tabanına kaydedildi.

Tablo 6. Pediatrik ÜK aktivite indeksi (PUCAI).

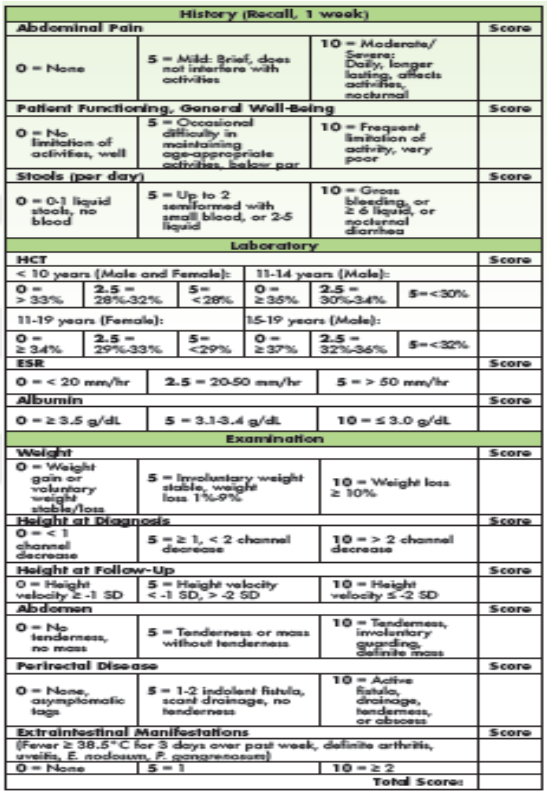
Item	Points
1. Abdominal pain	
No pain	0
Pain can be ignored	5
Pain cannot be ignored	10
2. Rectal bleeding	
None	0
Small amount only, in < 50% of stools	10
Small amount with most stools	20
Large amount (> 50% of stool content)	30
3. Stool consistency of most stools	
Formed	0
Partially formed	5
Completely unformed	10
4. Number of stools per 24 hours	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. Nocturnal stools (any episode causing wakening)	
No	0
Yes	10
6. Activity level	
No limitation of activity	0
Occasional limitation of activity	5
Severe restricted activity	10
TOTAL MAXIMUM SCORE	**85**

PUCAI skoru 0-85 arasındadır.

* <10 puan: inaktif hastalık (remisyon)
* 10-34 puan: hafif aktivitede hastalık
* 35-64 puan: orta aktivitede hastalık
* 65-85 puan: ciddi (ağır) aktivitede hastalık

Aktif pediatrik ÜK hastalarında bazal hastalık aktivitesinde ≥20 puanlık azalma tedaviye yanıt/ iyileşme olarak kabul edilir.

Tablo 8. Pediatrik CH aktivite indeksi (PCDAI).



History (Recall, 1 week)			
Abdominal Pain			Score
0 = None	5 = Mild: Brief, does not interfere with activities	10 = Moderate/ Severe: Daily, longer lasting, affects activities, nocturnal	
Patient Functioning, General Well-Being			Score
0 = No limitation of activities, well	5 = Occasional difficulty in maintaining age-appropriate activities, below par	10 = Frequent limitation of activity, very poor	
Stools (per day)			Score
0 = 0-1 liquid stools, no blood	5 = Up to 2 semiformed with small blood, or 2-5 liquid	10 = Gross bleeding, or ≥ 6 liquid, or nocturnal diarrhea	

Laboratory						
HCT						Score
< 10 years (Male and Female):			11-14 years (Male):			
0 = > 33%	2.5 = 28%-32%	5= <28%	0 = ≥ 35%	2.5 = 30%-34%	5=<30%	
11-19 years (Female):			15-19 years (Male):			
0 = ≥ 34%	2.5 = 29%-33%	5= <29%	0 = ≥ 37%	2.5 = 32%-36%	5=<32%	
ESR						Score
0 = < 20 mm/hr	2.5 = 20-50 mm/hr		5 = > 50 mm/hr			
Albumin						Score
0 = ≥ 3.5 g/dL	5 = 3.1-3.4 g/dL		10 = ≤ 3.0 g/dL			

Examination			
Weight			Score
0 = Weight gain or voluntary weight stable/loss	5 = Involuntary weight stable, weight loss 1%-9%	10 = Weight loss ≥ 10%	
Height at Diagnosis			Score
0 = < 1 channel decrease	5 = ≥ 1, < 2 channel decrease	10 = > 2 channel decrease	
Height at Follow-Up			Score
0 = Height velocity ≥ -1 SD	5 = Height velocity < -1 SD, > -2 SD	10 = Height velocity ≤ -2 SD	
Abdomen			Score
0 = No tenderness, no mass	5 = Tenderness or mass without tenderness	10 = Tenderness, involuntary guarding, definite mass	
Perirectal Disease			Score
0 = None, asymptomatic tags	5 = 1-2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness	10 = Active fistula, drainage, tenderness, or abscess	
Extraintestinal Manifestations			Score
(Fever ≥ 38.5°C for 3 days over past week, definite arthritis, uveitis, *E. nodosum*, *P. gangrenosum*)			
0 = None	5 = 1	10 = ≥ 2	
			Total Score:

PCDAI skoru 0-100 arasındadır.

* <10 puan: inaktif hastalık
* 11-30 puan: hafif aktivitede hastalık
* >30 puan: orta-ağır aktivitede hastalık

Aktif pediatrik Crohn hastalığı olan hastalarda bazal hastalık aktivitesinde >12.5 puanlık azalma tedaviye yanıt /iyileşme kabul edilir.

Kaydedilen laboratuvar değerlere ait normal değerler:

Trombosit sayısı: 150-400x10^9 /L (trombositoz > 400x10^9/L)

Normal MPV: 7.4-11 fL

Normal PDW: 9-14 fL

Normal PCT: 0.18-0.3%

Normal lökosit: 4.000-10.000x10^9/L (lökositoz > 10.000x10^9/L)

ESH < 20 mm/saat

CRP < 3 mg/L

Serum albümin: 3.5-5.4 g/dL (hipoalbuminemi ≤ 3,5 g/dL)

Normal fekal kalprotektin < 50 μ g/dl olarak kabul edildi.

Çalışmanın kontrol grubu aynı poliklinikte takip ve tedavi edilen kronik fonksiyonel kabızlığı olan hastalardan oluşturuldu. Kronik ve akut enfeksiyonu, hipertansiyonu, endokrin, kardiovasküler, karaciğer, böbrek hastalığı olan hastalarla onkolojik (malinite) veya periferik vasküler hastalığı olan, antikoagülan-aspirin veya non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veriler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software veri tabanına girildi, hasta (ÜK ve Crohn hastası) ve sağlıklı kontroller yukarıda belirtilen parametreler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca aktif ve remisyondaki İBH'larının ayırt edilmesinde her bir trombosit belirtecinin tek başına veya kombinasyonlarının duyarlık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri hesaplandı.

Proje için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak, 04.03.2016 tarihinde 09.2016.189 protokol numarası ile onay alındı.

3.2.İstatiksel Metodlar:

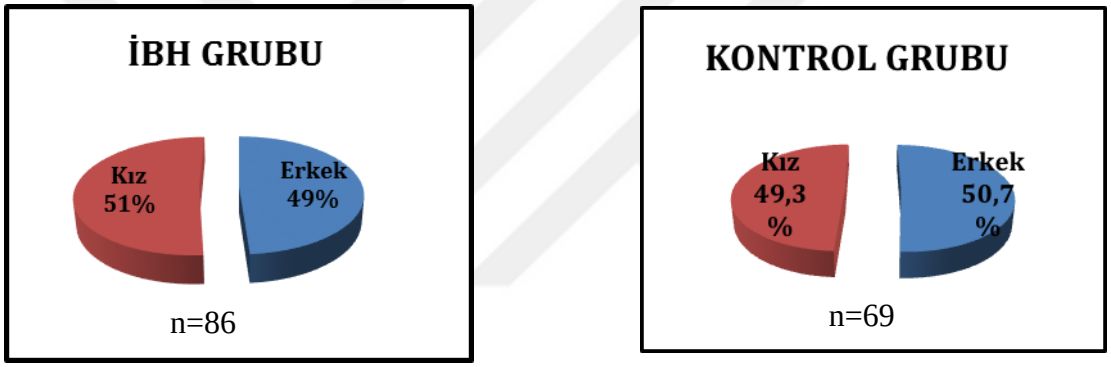
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası

karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, tanı tarama testleri (spesifisite, sensitivite vb) ve değişkenler için cut off noktası saptamada ROC analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1. Hasta Ve Kontrol Grubunun Dağılımı

Veri tabanına kayıtlı 95 pediatrik inflamatuvar bağırsak (İBH) hastasından verileri eksik olmayan 86 İBH'sı çalışma grubunu, fonksiyonel kabızlık tanısı ile takip edilen 69 çocuk hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. İBH grubunun %48'i (42/86) erkek, %52'si (44/86) kız, kontrol grubunun %50.7'si (35/69) erkek, %49.3 (34/69) kızdır. İBH grubundaki hastaların 49'u (%57) ülseratif kolit (22 erkek ve 27 kız), 37'si (%43) Crohn hastasıydı (20 erkek ve 17 kız).



Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.

Hasta grubunun yaş ortalaması 11.2±4.3 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 10.5±4.4 yıldır. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.2. Crohn Hastalarının Özellikleri:

Çalışmaya alınan 86 olgunun 37'si (%43) Crohn hastası olup, tanıda (aktif dönemde) Paris sınıflamasına göre endoskopik özellikleri ve klinik aktivite indeksleri (PCDAI) tablo 9'de sunulmuştur. Crohn hastalarında gastrointestinal sistemin segmental tutulumuna bakıldığında, hastaların büyük bir kısmında (%40.6) tüm GİS (L3+L4) tutulumu saptanırken %10.8'inde terminal ileum (L1), %8.1'inde kolon (L2), %32.4'inde ileokolon (L3), %8.1'de üst GİS (L4) tutulumu saptandı. Olguların

yarıya yakınında (%45.9) histopatolojik olarak granülom saptandı. Hastalık davranışı olguların çok önemli bir kısmında (%86.5) inflamatuvar tipte iken, 37 Crohn olgusunun 5'inde (%13.5) striktür veya penetrasyonla seyreden hastalık saptandı. Olguların 14'ünde (%37.8) tanı anında perianal hastalık mevcuttu.

Tanıda Crohn hastalarının hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde, olguların önemli bir kısmında (26/37, %70.3) orta-ciddi aktivitede hastalık olduğu, sadece 11/37 (%29.7) olguda hastalığın hafif aktivitede olduğu saptandı.

Tablo 9. Crohn hastalarının endoskopik ve klinik aktivite özellikleri.

Crohn Hastaları (n=37)		n	%
Hastalık lokasyonu	*L1 (ileum)*	4	10.8
	L2 (kolon)	3	8.1
	L3 (ileokolon)	12	32.4
	L4 (üst GİS)	3	8.1
	L3+L4 (tüm GİS)	15	40.6
Granulom (+)		17	45.9
Hastalığın davranışı	*B1 (inflamatuvar)*	32	86.5
	B2 (striktür)	3	8.1
	B3 (penetran)	2	5.4
Perianal hastalık	*B1+perianal*	12	31.7
	B2+perianal	1	2.6
	B3+perianal	1	2.6
PCDA1	*PCDAI = 11-29 (hafif)*	11	29.7
	PCDAI > 30 (orta-ciddi)	26	70.3

4.3. Ülseratif Kolit Hastaların Özellikleri:

Çalışmaya alınan 86 olgunun 49'u (%57) ÜK hastası olup, hastaların tanıda (aktif dönemdeki) Paris sınıflamasına göre endoskopik özellikleri ve klinik aktivite indeksleri (PUCAI) tablo 10'de sunulmuştur. ÜK hastaların gastrointestinal sistemin segmental tutulumuna bakıldığında, yaygın veya pankolit (%63.3) şeklinde tutulum

izlenirken, %32.7'sinde sol kolon tutulumlu kolit ve %4'ünde proktit olduğu saptanmıştır. Tanıda ÜK hastalarının hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde, olguların önemli bir kısmında (35/49, %71.4) orta-ciddi aktivitede hastalık olduğu, sadece 14/49 (%28.6) olguda hastalığın hafif aktivitede olduğu saptandı.

Tablo 10. Ülseratif kolit olan hastaların endoskopik ve klinik aktivite özellikleri.

ÜK Hastaları (n=49)		**n**	**%**
Hastalık lokasyonu	*E1 (proktit)*	2	4
	E2 (sol kolon)	16	32.7
	E3 (yaygın-distal hepatik fleksura)	9	18.4
	E4 (pankolit)	22	44.9
PUCAI	*PUCAI 10-34 (hafif)*	14	28.6
	PUCAI 35-64 (orta)	20	40.9
	PUCAI >65 (ciddi)	15	30.5

4.4. Yeni Tanı Alan İBH (Aktif) Hastaları İle Kontrol Grubunun Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan 86 İBH olgusunun aktif dönemdeki kan parametreleri ile kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması tablo 11'te gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında İBH grubunda PLT, PCT, WBC, CRP ve ESH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanırken (**$p<0.01$**), MPV ölçümleri ve albümin düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur (**$p<0.01$**). PDW, gruplara göre bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Tablo 11. İBH olgularında Aktif Dönemde Gruplara Göre Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirmeleri.

		İBH Grubu (n=86)	**Kontrol Grubu** (n=69)	**[a]p**
PLT	10^9/L	486.73±166.42	269.66±47.34	**0.001**
MPV	fL	7.35±0.92	8.88±0.74	**0.001**
PCT	%	0.35±0.11	0.23±0.03	**0.001**
PDW	fL	16.26±2.30	16.47±0.40	0.386
Albumin	g/dL	3.64±0.70	4.69±0.31	**0.001**
CRP	mg/L	28.14±34.47	3.18±0.50	**0.001**
ESH	mm/saat	45.17±25.64	8.71±4.29	**0.001**
WBC	10^{12}/L	11.87±4.65	6.93±1.60	**0.001**

[a]Mann Whitney U Test *p<0.01*

4.5. Aktif Crohn Hastalarının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan Crohn hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hastalığın aktif döneminde PLT, PCT, CRP, ESH ve WBC ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanırken (**p<0.01**), MPV ve albümin ölçümleri ise kontrole göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (**p<0.01**). PDW ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Aktif Crohn hastalarının kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırılması.

		Aktif CH (n=37)	**Kontrol Grubu** (n=69)	**[a]p**
PLT	10^9/L	496.82±161.35	269.66±47.34	**0.001**
MPV	fL	7.16±0.91	8.88±0.74	**0.001**
PCT	%	0.35±0.09	0.23±0.03	**0.001**
PDW	fL	16.35±1.39	16.47±0.40	0.678
Albumin	g/dL	3.59±0.71	4.69±0.31	**0.001**
CRP	mg/L	45.51±42.11	3.18±0.50	**0.001**
ESR	mm/saat	53.36±24,99	8.71±4.29	**0.001**
WBC	10^{12}/L	11.61±4.39	6.93±1.60	**0.001**

[a]Mann Whitney U Test *p<0.01*

4.6. Aktif Ülseratif Kolit Olgularının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan ÜK grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında PLT, PCT, CRP, ESH ve WBC ölçümleri aktif ÜK grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanırken (**p<0.01**), MPV ve albümin ölçümleri ise ÜK grubu olgularında kontrole göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur (**p<0.01**). PDW, gruplara göre anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 13).

Tablo 13. Aktif Ülseratif kolit hastalarının kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesi.

		Aktif ÜK (n=49)	**Kontrol Grubu** (n=69)	**[a]p**
PLT	10^9/L	467.76±168.08	269.66±47.34	**0.001**
MPV	fL	7.54±0.90	8.88±0.74	**0.001**
PCT	%	0.34±0.12	0.23±0.03	**0.001**
PDW	fL	16.16±2.89	16.47±0.40	0.403
Albumin	g/dL	3.69±0.72	4.69±0.31	**0.001**
CRP	mg/L	13.92±16.14	3.18±0.50	**0.001**
ESH	mm/saat	38.66±24.37	8.71±4.29	**0.001**
WBC	10^{12}/L	11.87±4.66	6.93±1.60	**0.001**

[a]Mann Whitney U Test *p<0.01*

4.7. Aktif Dönemdeki Ülseratif Kolit Ve Crohn Olgularının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:

Her iki grubun aktif dönemlerinde alınan PLT, MPV, PCT, PDW ve albümin ölçümleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). CH olguların CRP ve ESR ölçümleri ÜK olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**p<0.01**) (Tablo 14).

Tablo 14. Ülseratif kolit ve Crohn olgularının aktif dönemlerinin biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirmeleri.

		Aktif		[a]p
		ÜK Olguları (n=49)	**Crohn Olguları** (n=37)	
PLT	10^9/L	467.76±168.08	496.82±161.35	0.425
MPV	fL	7.54±0.90	7.16±0.91	0.063
PCT	%	0.34±0.12	0.35±0.09	0.450
PDW	fL	16.16±2.89	16.35±1.39	0.858
Albumin	g/dL	3.69±0.72	3.59±0.71	0.560
CRP	mg/L	13.92±16.14	45.51±42.11	**0.001**
ESH	mm/saat	38.66±24.37	53.36±24.99	**0.004**
WBC	10^{12}/L	11.87±4.66	11.61±4.39	0.836

[a]*Mann Whitney U Test* *p<0.01*

4.8. Remisyondaki İBH'larının hematolojik ve akut faz belirteçlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması:

Remisyondaki İBH grubu ile kontrol grubu arasında PLT, PCT, PDW, albümin ve WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0.05); MPV ölçümleri ise İBH grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur (**p<0.01**). Remisyon döneminde alınan CRP ve ESR ölçümleri ise İBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.01) (Tablo 15).

Tablo 15. İBH remisyon döneminde kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

		İBH Remisyon (n=86)	**Kontrol Grubu** (n=69)	[a]p
PLT	10^9/L	282.75±68.51	269.66±47.34	0.246
MPV	fL	8.25±0.96	8.88±0.74	**0.001**
PCT	%	0.22±0.05	0.23±0.03	0.129
PDW	fL	16.53±0.77	16.47±0.40	0.403
Albumin	g/dL	4.60±0.42	4.69±0.31	0.447
CRP	mg/L	4.50±6.27	3.18±0.50	**0.001**
ESH	mm/saat	14.05±14.03	8.71±4.29	**0.034**
WBC	10^{12}/L	7.00±2.31	6.93±1.60	0.522

[a]*Mann Whitney U Test* *p<0.05*

4.9. Remisyondaki Crohn Hastalarının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:

Remisyondaki CH ile kontrol grubu arasında PLT, PCT, PDW, albümin, CRP ve WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0.05); remisyondaki CH olgularında MPV ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük (**p<0.01**) ve ESH ölçümleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (**p<0.05**) (Tablo 16).

Tablo 16. Crohn olgularının remisyon döneminin kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

		CH Remisyon (n=37)	**Kontrol Grubu** (n=69)	^{a}p
PLT	10^9/L	279.43±61.07	269.66±47.34	0.552
MPV	fL	8.17±1.06	8.88±0.74	**0.001**
PCT	%	0.22±0.05	0.23±0.03	0.732
PDW	fL	16.52±1.01	16.47±0.40	0.147
Albumin	g/dL	4.49±0.56	4.69±0.31	0.177
CRP	mg/L	6.72±9.09	3.18±0.50	0.645
ESR	mm/saat	16.79±17.66	8.71±4.29	**0.032**
WBC	10^{12}/L	7.23±2.23	6.93±1.60	0.814

[a]Mann Whitney U Test *p<0.05*

4.10. Remisyondaki Ülseratif Kolit Olguların Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:

ÜK olgularının remisyon dönemlerinde alınan parametreler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, MPV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunurken (**p<0.01**), remisyon döneminde alınan CRP ölçümleri ise ÜK grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (**p<0.01**). PLT, PCT, PDW, albümin, ESH ve WBC ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17. Ülseratif kolit olgularının remisyon döneminin kontrol grubuna göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

		ÜK Remisyon (n=49)	**Kontrol Grubu** (n=69)	**[a]p**
PLT	10^9/L	282.45±71.68	269.66±47.34	0.257
MPV	fL	8.33±0.99	8.88±0.74	**0.001**
PCT	%	0.22±0.05	0.23±0.03	0.058
PDW	fL	16.54±0.54	16.47±0.40	0.786
Albumin	g/dL	4.69±0.27	4.69±0.31	0.833
CRP	mg/L	3.05±2.21	3.18±0.50	**0.001**
ESR	mm/saat	12.40±10.93	8.71±4.29	0.133
WBC	10^{12}/L	6.93±2.37	6.93±1.60	0.226

[a]Mann Whitney U Test *p<0.01*

4.11. Remisyon Dönemindeki Crohn Ve Ülseratif Kolit Hastalarının Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Birbirleriyle Karşılaştırılması:

PLT, MPV, PCT, PDW, Albümin, CRP, ESR ve WBC ölçümlerinin ÜK ve CH olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05) (Tablo 18).

Tablo 18. Aktif ve remisyon dönemde ülseratif kolit ve Crohn olgularının biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirmeleri.

		Remisyon		
		ÜK Olguları (n=49)	**CH Olguları** (n=37)	***[a]p***
PLT	10^9/L	282.45±71.68	279.43±61.07	0.916
MPV	fL	8.33±0.99	8.17±1.06	0.458
PCT	%	0.22±0.05	0.22±0.05	0.669
PDW	fL	16.54±0.54	16.52±1.01	0.350
Albumin	g/dL	4.69±0.27	4.49±0.56	0.119
CRP	mg/L	3.05±2.21	6.72±9.09	0.220
ESH	mm/saat	12.40±10.93	16.79±17.66	0.340
WBC	10^{12}/L	6.93±2.37	7.23±2.23	0.438

[a]Mann Whitney U Test *p<0.01*

4.12. İBH'nın Aktif Ve Remisyon Dönemlerindeki Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Karşılaştırılması:

İBH tanısı alan hastaların PLT, PCT, CRP, ESH ve WBC ölçümleri aktif dönemde remisyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (**p<0.01**). MPV ve Albümin ölçümleri ise aktif dönemde remisyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (**p<0.01**). PDW ölçümlerinde aktif ile remisyon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Kalprotektin düzeyleri aktif dönemde 22 olguda incelenmiş olup ortalaması763.86±709.75 olarak saptanmıştır, remisyon döneminde ise sadece 6 olguda kalprotektin bakılmış olup ortalaması 156.33±169.88 olarak bulunmuştur ve yeterli olgu sayısı olmadığından değerler istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. İBH grubunda, aktif ve remisyon dönemde ölçümlerin değerlendirmeleri.

İBH olguları (n= 86)		**Aktif Dönem**	**Remisyon Dönem**	**[a]p**
PLT	10^9/L	486.73±166.42	282.75±68.51	**0.001**
MPV	fL	7.35±0.92	8.25±0.96	**0.001**
PCT	%	0.35±0.11	0.22±0.05	**0.001**
PDW	fL	16.26±2.30	16.53±0.77	0.945
Albumin	g/dL	3.64±0.70	4.60±0.42	**0.001**
CRP	mg/L	28.14±34.47	4.50±6.27	**0.001**
ESH	mm/saat	45.17±25.64	14.05±14.03	**0.001**
WBC	10^{12}/L	11.87±4.65	7.00±2.31	**0.001**
Kalprotektin	µg/dl	763.86±709.75	156.33±169.88	*

[a]Mann Whitney U Test p<0.01
* Calprotectin bakılan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz uygulanmamıştır.

4.13. Crohn Hastalarının Aktif Ve Remisyon Dönemlerindeki Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Birbiriyle Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan CH olgularının PLT, PCT, CRP, ESH ve WBC ölçümleri aktif dönemde remisyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak

saptanırken (**p<0.01**), MPV Albümin ölçümleri ise aktif dönemde remisyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (**p<0.01**). PDW ölçümlerinde ise aktif ile remisyon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. Crohn olgularının aktif ve remisyon dönemlerinin biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

Crohn olguları (n=37)		**Aktif**	**Remisyon**	^{a}***p***
PLT	10^9/L	496.82±161.35	279.43±61.07	***0.001***
MPV	fL	7.16±0.91	8.17±1.06	***0.001***
PCT	%	0.35±0.09	0.22±0.05	***0.001***
PDW	fL	16.35±1.39	16.52±1.01	*0.386*
Albumin	g/dL	3.59±0.71	4.49±0.56	***0.001***
CRP	mg/L	45.51±42.11	6.72±9.09	***0.001***
ESR	mm/saat	53.36±24.99	16.79±17.66	***0.001***
WBC	10^{12}/L	11.61±4.39	7.23±2.23	***0.001***

^{a}*Wilcoxon Signed Rank test p<0,01*

4.14. Ülseratif Kolit Hastalarının Aktif Ve Remisyon Dönemlerindeki Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçlerinin Birbiriyle Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan ÜK olgularının PLT, PCT, CRP, ESR ve WBC ölçümleri aktif dönemde remisyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanırken (**p<0.01**), MPV ve albümin ölçümleri ise aktif dönemde remisyona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (**p<0.01**). PDW ölçümlerinde ise aktif ile remisyon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05) (Tablo 21).

Tablo 21. Ülseratif kolit olgularının aktif ve remisyon dönemlerinin biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

ÜK Olguları (n=49)		**Aktif**	**Remisyon**	**[a]p**
PLT	10^9/L	467.76±168.08	282.45±71.68	**0.001**
MPV	fL	7.54±0.90	8.33±0.99	**0.001**
PCT	%	0.34±0.12	0.22±0.05	**0.001**
PDW	fL	16.16±2.89	16.54±0.54	0.955
Albumin	g/dL	3.69±0.72	4.69±0.27	**0.001**
CRP	mg/L	13.92±16.14	3.05±2.21	**0.001**
ESR	mm/saat	38.66±24.37	12.40±10.93	**0.001**
WBC	10^{12}/L	11.87±4.66	6.93±2.37	**0.001**

[a]Wilcoxon Signed Rank test p<0,01

4.15. Aktif-Remisyondaki Crohn Hastalarının Kontrol Grubu İle Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçler Açısından Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan Crohn Hastası grubunun kan parametrelerinin aktif ve remisyon dönemlerinin birbirleri ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22. Crohn Olgularının Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirmeleri.

Crohn Olguları (n=37)	**Aktif**	**Remisyon**	**Kontrol Grubu**	***[b]p*** (aktif-remisyon)	***[a]p*** (aktif-kontrol)	***[a]p*** (remisyon-kontrol)
PLT ($x10^9$/L)	496.82±161.35	279.43±61.07	269.66±47.34	***0.001***	***0.001***	*0.552*
MPV (fL)	7.16±0.91	8.17±1.06	8.88±0.74	***0.001***	***0.001***	***0.001***
PCT (%)	0.35±0.09	0.22±0.05	0.23±0.03	***0.001***	***0.001***	*0.732*
PDW (fL)	16.35±1.39	16.52±1.01	16.47±0.40	*0.386*	*0.678*	*0.147*
Albumin (g/dL)	3.59±0.71	4.49±0.56	4.69±0.31	***0.001***	***0.001***	*0.177*
CRP (mg/L)	45.51±42.11	6.72±9.09	3.18±0.50	***0.001***	***0.001***	*0.645*
ESR (mm/sa)	53.36±24.99	16.79±17.66	8.71±4.29	***0.001***	***0.001***	***0.032***
WBC ($x10^{12}$/L)	11.61±4.39	7.23±2.23	6.93±1.60	***0.001***	***0.001***	*0.814*

[a]Mann Whitney U Test [b]Wilcoxon Signed Rank test

4.16. Aktif-Remisyondaki Ülseratif Kolit Hastalarının Kontrol Grubu İle Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçleri Açısından Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan ülseratif kolit hastalarının hematolojik ve akut faz belirteçleri açısından aktif ve remisyon dönemlerinin birbirleri ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması tablo 23'de özetlenmiştir.

Tablo 23. Ülseratif Kolit Olgularının Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirmeleri.

ÜK Olguları (n=49)	**Aktif**	**Remisyon**	**Kontrol Grubu**	^{b}p (aktif-remisyon)	^{a}p (aktif-kontrol)	^{a}p (remisyon-kontrol)
PLT ($x10^9$/L)	467.76±168.08	282.45±71.68	269.66±47.34	***0.001***	***0.001***	*0.257*
MPV (fL)	7.54±0.90	8.33±0.99	8.88±0.74	***0.001***	***0.001***	***0.001***
PCT (%)	0.34±0.12	0.22±0.05	0.23±0.03	***0.001***	***0.001***	*0,058*
PDW (fL)	16.16±2.89	16.54±0.54	16.47±0.40	*0.955*	*0.403*	*0.786*
Albumin (g/dL)	3.69±0.72	4.69±0.27	4.69±0.31	***0.001***	***0.001***	*0.833*
CRP (mg/L)	13.92±16.14	3.05±2.21	3.18±0.50	***0.001***	***0.001***	***0.001***
ESR (mm/s)	38.66±24.37	12.40±10.93	8.71±4.29	***0.001***	***0,001***	*0.133*
WBC ($x10^{12}$/L)	11.87±4.66	6.93±2.37	6.93±1.60	***0.001***	***0.001***	*0.226*

[a]Mann Whitney U Test *[b]Wilcoxon Signed Rank test*

4.17. İBH Olgularının GIS Tutulumu/Hastalık Davranışına Göre Hematolojik Ve Akut Faz Belirteçleri Açısından Karşılaştırılması:

Crohn hastalarının tanıdaki Paris sınıflamasına göre gastrointestinal sistem tutulumu ileokolonik tutulumu (n=19, %51.3) olan hastalar ve tüm gastrointestinal sistemi tutulan (n=18, %48.7) hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu hastalarda GİS tutulum yaygınlığının hematolojik ve akut faz belirteçleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde, hastalığın etkilediği GİS segmenti ile trombosit sayısı, trombosit göstergeleri, inflamatuvar belirteçleri (ESH, CRP, albumin) ve WBC arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 24).

Tablo 24. CH olgularında tutuluma göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

Crohn olguları (n=37)		**İleokolonik tutulum**	**Tüm GİS tutulumu**	**[a]p**
PLT	$x10^9$/L	489.30±138.94	504.73±185.63	0.866
MPV	fL	7.11±1.03	7.22±0.79	0.796
PCT	%	0.34±0.08	0.36±0.11	0.963
PDW	fL	16.31±1.93	16.38±0.33	0.185
ESH	mm/saat	56.20±28.52	50.37±21.00	0.643
CRP	mg/L	51.95±52.55	38.73±27.10	0.888
Albumin	g/dL	3.63±0.80	3.53±0.60	0.851
WBC	$x10^{12}$/L	11.22±5.12	12.03±3.55	0.243

[a]*Mann Whitney U Test*

Crohn hastalarının klinik aktivite indeksleri (PCDAI) ile hematolojik ve akut faz belirteçleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, orta-ciddi hastalık aktivitesi olan Crohn hastalarının CRP değeri hafif hastalık aktivitesi olanlara göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Crohn olgularında PCDAI göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

Crohn olguları		**PCDAI** orta-ciddi (n=26)	**PCDAI** hafif (n=11)	**p**
PLT	10^9/L	517.03±154.77	446.16±176.40	0.158
MPV	fL	7.13±0.97	7.32±0.75	0.335
PCT	%	0.34±0.09	0.35±0.11	1.000
PDW	fL	16.45±1.14	16.12±1.94	0.667
ESH	mm/saat	57.15±25.62	43.67±22.36	0.144
CRP	mg/L	53.25±39.67	27.86±45.36	**0.013**
Albumin	g/dL	3.58±0.69	3.67±0.77	0.826
WBC	10^{12}/L	11.82±3.64	10.46±5.33	0.192

[a]*Mann Whitney U Test*

Olguların yarıya yakınında (%45.9) granülom saptandı. Hematolojik ve akut faz belirteçleriyle granülom ilişkisi değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı bir saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 26).

Tablo 26. Crohn olgularında granülom varlığına göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

Crohn olguları		Granulom var (n=17)	Granülom yok (n=20)	**[a]p**
PLT	10^9/L	460.83±186.88	512.81±149.71	0.181
MPV	fL	7.18±0.64	7.15±1.01	0.920
PCT	%	0.34±0.11	0.35±0.09	0.402
PDW	fL	16.92±0.96	16.10±1.48	0.264
ESH	mm/saat	53.75±25.66	53.19±25.18	0.855
CRP	mg/L	41.95±39.23	47.09±43.96	0.831
Albumin	g/dL	3.66±0.55	3.56±0.77	0.778
WBC	10^{12}/L	10.79±3.07	11.98±4.87	0.573

[a]Mann Whitney U Test p<0.05

Çalışma grubundaki 37 Crohn hastasının 14'ünde (%37.8) tanıda perianal hastalık saptandı. Olguların %86.5'inde hastalık inflamatuvar karakterdeydi. Hematolojik ve akut faz belirteçleriyle perianal hastalık ve hastalık davranışı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 27 ve 28).

Tablo 27. Crohn olgularında perianal hastalık varlığına göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

Crohn olguları		**Perianal hst. var** (n=14)	**Perianal hst. yok** (n=72)	**[a]p**
PLT	x10^9/L	505.07±185.47	492.20±150.09	0.759
MPV	fL	6.98±0.57	7.26±1.05	0.398
PCT	%	0.36±0.11	0.35±0.09	0.873
PDW	fL	16.84±0.85	16.08±1.56	0.232
ESH	mm/saat	49.07±24.23	55.76±25.57	0.519
CRP	mg/L	49.42±45.48	43.32±40.91	0.693
Albumin	g/dL	3.59±.714	3.58±0.73	0.883
WBC	x10^{12}/L	11.46±4.07	11.70±4.64	0.815

[a]Mann Whitney U Test

Tablo 28. Crohn olgularında hastalık davranışına göre biyo-kimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

Crohn hastalığı Davranış		**İnflamatuvar** (n=32)	**Penetran + striktür** (n=5)	**[a]p**
PLT	10^9/L	491.11±155.15	635.00±182.14	0.223
MPV	fL	7.20±0.89	6.80±1.40	0.931
PCT	%	0.35±0.10	0.40±0.00	0.141
PDW	fL	16.49±1.06	16.70±0.55	0.509
ESH	nm/saat	52.09±25.433	69.67±20.817	0.213
CRP	mg/L	43.57±42.08	79.00±36.29	0.110
Albumin	g/dL	3.60±0.73	3.43±0.48	0.678
WBC	10^{12}/L	11.99±4.22	10.30±4.22	0.481

[a]*Mann Whitney U Test*

CH grubunun aktif döneminde trombosit sayısı ile PCT (r=0.813, p<0.01), CRP (r=0.378, p<0.05), ESH (r=0.556, p<0.01), WBC (r=0.530, p<0.01) arasında pozitif yönde anlamlı koreleasyon varken, albumin ile (r= -0.596, p<0.01) negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Trombosit göstergelerinden MPV ise albumin ile ((r=0.442, p<0.05) pozitif, WBC ile (r= -0.478, p<0.01) negatif korelasyon gösterirken; PCT değeri ESH ile (r=0.346, p<0.05), WBC (r=0.385, p<0.05) ile pozitif, albumin ile (r= -0.435, p<0.05) negatif korelasyon göstermiştir. PDW değeri CRP ile (r=0.365, p<0.05) pozitif yönde zayıf koreleasyon gösterirken hastalık aktivite indeksi (PCDAI) de CRP ile (r=0.411, p<0.05) pozitif yönde korelasyon göstermiştir (tablo 29).

Tablo 29. CH olgularının WBC, ESH, CRP, albumin, PLT, MPV, PCT, PDW ve PCDAI değerleri arasındaki korelasyon.

CROHN HASTA GRUBU

		PCDAI	PLT	MPV	PCT	PDW	albumin	CRP	ESH	WBC
PCDAI	r		0.232	-0.163	0.000	0.073	-0.042	**0.411**	0.240	0.214
	p		0.160	0.342	1.000	0.673	0.831	**0.010**	0.146	0.196
PLT	r	0.232		-0.325	**0.813**	-0.012	**-0.596**	**0.378**	**0.556**	**0.530**
	p	0.160		0.053	**0.000**	0.943	**0.001**	**0.019**	**0.000**	**0.001**
MPV	r	-0.163	-0.325		0.031	-0.244	**0.442**	-0.324	-0.203	**-0.478**
	p	0.342	0.053		0.859	0.151	**0.016**	0.054	0.236	**0.003**
PCT	r	0.000	**0.813**	0.031		-0.197	**-0.435**	0.147	**0.346**	**0.385**
	p	1.000	**0.000**	0.859		0.249	**0.018**	0.391	**0.039**	**0.020**
PDW	r	0.073	-0.012	-0.244	-0.197		-0.201	**0.363**	0.176	-0.042
	p	0.673	0.943	0.151	0.249		0.295	**0.029**	0.304	0.809
albumin	r	-0.042	**-0.596**	**0.442**	**-0.435**	-0.201		**-0.451**	**-0.402**	-0.182
	p	0.831	**0.001**	**0.016**	**0.018**	0.295		**0.014**	**0.031**	0.344
CRP	r	**0.411**	**0.378**	-0.324	0.147	**0.363**	**-0.451**		**0.542**	0.223
	p	**0.010**	**0.019**	0.054	0.391	**0.029**	**0.014**		**0.000**	0.178
ESH	r	0.240	**0.556**	-0.203	**0.346**	0.176	**-0.402**	**0.542**		0.258
	p	0.146	**0.000**	0.236	**0.039**	0.304	**0.031**	**0.000**		0.118
WBC	r	0.214	**0.530**	**-0.478**	**0.385**	-0.042	-0.182	0.223	0.258	
	p	0.196	**0.001**	**0.003**	**0.020**	0.809	0.344	0.178	0.118	

r=Spearman's koreleasyon katsayısı

Çalışmaya alınan ÜK hastalarının tanıdaki Paris sınıflamasına göre gastrointestinal sistem tutulumu pankoliti olan ve pankoliti olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu hastalarda GİS tutulum yaygınlığının hematolojik (trombosit sayı ve belirteçleri) ve akut faz (ESH, CRP, albümin) belirteçleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde, pankoliti olan olgularda daha kısıtlı GİS tutulumu olan ÜK hastalarına göre CRP'nin daha fazla yükseldiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**p<0.05**). Karşılaştırılan diğer parametrelerde istatiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 30).

Tablo 30. Ülseratif kolit olgularında GIS tutuluma göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

		Pankolit olguları (n=22)	**Pankolit dışı olgular** (n=27)	**[a]p**
PLT	10^9/L	489.54±131.84	445.74±194.39	0.228
MPV	fL	7.35±0.67	7.71±1.08	0.407
PCT	%	0.34±0.08	0.34±0.15	0.368
PDW	fL	16.43±1.69	15.89±3.78	0.609
Albumin	g/dL	3.49±0.77	3.85±0.63	0.170
CRP	mg/L	17.60±14.29	11.38±17.38	**0.029**
ESR	mm/saat	41.36±23.07	36.48±26.04	0.324
WBC	10^{12}/L	12.76±4.57	11.16±4.78	0.168

[a]*Mann Whitney U Test* *p<0.05*

ÜK olgularının tanıdaki klinik aktivite indeksleri (PUCAI) karşılaştırıldığında, orta ve ciddi aktivitasyonu olan grupta hafif aktivitasyonda olan gruba göre albumin değeri istatiksel olarak anlamlı derecede düşük (p<0.05), CRP değeri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). Karşılaştırılan diğer kan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 31).

Tablo 31. Ülseratif kolit olgularında hastalık aktivitesine göre (PUCAI) biyokimyasal ölçümlerin değerlendirmeleri.

		PUCAI orta-ciddi (n=35)	**PUCAI** hafif (n=14)	**[a]p**
PLT	10^9/L	485.31±161.28	415.64±183.53	0.114
MPV	fL	7.62±1.00	7.34±0.65	0.556
PCT	%	0.35±0.12	0.32±0.13	0.279
PDW	fL	16.17±3.28	16.11±1.92	0.802
Albumin	g/dL	3.52±0.68	4.05±0.70	**0.034**
CRP	mg/L	16.72±17.93	7.82±8.26	**0.04**
ESR	mm/saat	42.31±25.398	29.57±20.657	0.066
WBC	10^{12}/L	12.05±4.90	11.44±4.33	0.732

[a]*Mann Whitney U Test*

ÜK grubunun aktif döneminde trombosit sayısı ile WBC (r =0.607 , p<0.01), ESH (r= 0.575, p<0.01), CRP (r=0.505, p<0.01) ve PCT (r=0.917, p<0.01) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanırken, albumin değeri ile (r= -0.670, p<0.01) negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. MPV ile PDW arasında negatif korelasyon saptanırken (r=-0.528, p<0.01), PDW ile ESH (r=0.367, p<0.05), CRP (r=0.313, p<0.05) arasında pozitif yönde anlamlı, albumin değeri ile (r= -0.334, p<0.05) negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. PCT değeri; WBC (r=0.591, p<0.01), ESH (r=0.491, p<0.01), CRP (r=0.532, p<0.01) arasında pozitif yönde anlamlı, albumin (r= -0.671, p<0.01) değeri ile negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Klinik aktivite indeksi (PUCAI) ile ESH (r=0.310, p<0.05), CRP (r=0.408, p<0.01) arasında pozitif yönde, albumin ile (r= -0.316, p<0.05) negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (tablo 32).

Tablo 32. ÜK olgularının WBC, ESH, CRP, albumin, PLT, MPV, PCT, PDW ve PUCAI değerleri arasındaki korelasyon.

ÜLSERATİF KOLİT HASTA GRUBU

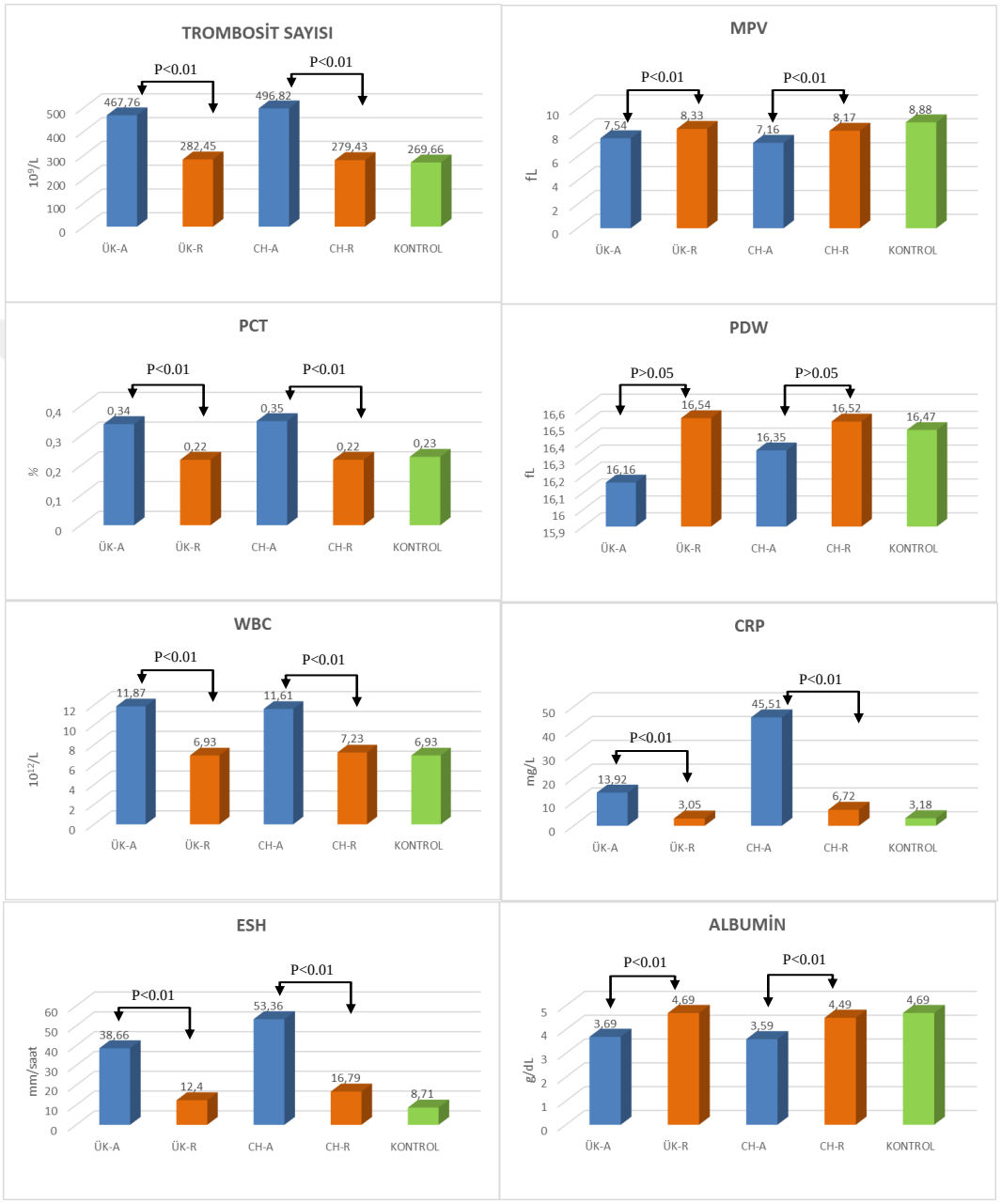
		WBC	ESH	CRP	Albumin	PDW	PCT	MPV	PLT	PUCAI
WBC	r		**0.416**	**0.450**	**-0.568**	-0.058	**0.591**	-0.072	**0.607**	0.046
	p		**0.003**	**0.001**	**0.000**	0.707	**0.000**	0.637	**0.000**	0.755
ESH	r	**0.416**		**0.557**	**-0.532**	**0.367**	**0.491**	-0.195	**0.575**	**0.310**
	p	**0.003**		**0.000**	**0.000**	**0.013**	**0.001**	0.200	**0.000**	**0.030**
CRP	r	**0.450**	**0.557**		**-0.669**	**0.313**	**0.532**	-0.211	**0.505**	**0.408**
	p	**0.001**	**0.000**		**0.000**	**0.036**	**0.000**	0.164	**0.000**	**0.004**
Albumin	r	**-0.568**	**-0.532**	**-0.669**		**-0.334**	**-0.671**	0.229	**-0.670**	**-0.316**
	p	**0.000**	**0.000**	**0.000**		**0.031**	**0.000**	0.144	**0.000**	**0.041**
PDW	r	-0.058	**0.367**	**0.313**	**-0.334**		0.183	**-0.528**	0.162	0.176
	p	0.707	**0.013**	**0.036**	**0.031**		0.229	**0.000**	0.289	0.248
PCT	r	**0.591**	**0.491**	**0.532**	**-0.671**	0.183		-0.172	**0.917**	0.175
	p	**0.000**	**0.001**	**0.000**	**0.000**	0.229		0.258	**0.000**	0.250
MPV	r	-0.072	-0.195	-0.211	0.229	**-0.528**	-0.172		-0.242	0.092
	p	0.637	0.200	0.164	0.144	**0.000**	0.258		0.109	0.549
PLT	r	**0.607**	**0.575**	**0.505**	**-0.670**	0.162	**0.917**	-0.242		0.197
	p	**0.000**	**0.000**	**0.000**	**0.000**	0.289	**0.000**	0.109		0.175
PUCAI	r	0.046	**0.310**	**0.408**	**-0.316**	0.176	0.175	0.092	0.197	
	p	0.755	**0.030**	**0.004**	**0.041**	0.248	0.250	0.549	0.175	

r= spearman's koreleasyon katsayısı

Tüm bulgular özetlendiğinde yani aktif-remisyondaki ÜK ile aktif-remisyondaki CH'larının kontrol grubu ile hematolojik ve akut faz belirteçleri açısından karşılaştırılması grafik olarak aşağıda görülmektedir (Şekil 13).

ÜK ve CH grubunun aktif dönemlerinde her iki hastalık grubunda da trombosit sayısında, PCT değerinde, ESH, CRP ve lökosit değerlerinde artış gözlenirken, MPV ve albumin değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Her iki hastalığın remisyon döneminde trombosit sayısı, PDW, albumin, WBC değerleri kontrol grubuna göre normal aralıklarda ölçülürken, MPV değeri artış göstermesine rağmen kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunsa da normal MPV aralığında izlenmiştir. CH'larında ek olarak remisyona girdiğinde ESH değerlerinde anlamlı

ölçüde düşüş gözlense de remisyon döneminde ESH değerleri kontrol grubuna göre yüksek izlense de normal ESH değerleri arasında ölçülmüştür.



Şekil 13. ÜK ve CH grubunun aktif ve remisyon dönemlerine ait kan parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırması.

4.18. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda PLT, MPV, PCT, CRP, ESR Değişkenlerinin Aktif Hastalığı/Aktivasyonu Öngörmede Rolü:

İBH olan çocuklarda ve kontrol grubunda bakılan hematolojik ve akut faz belirteçleri, ROC analizi kullanılarak İBH varlığına göre en uygun duyarlılık ve özgüllük değerlerine göre kesim değerleri, ROC eğrisi altında kalan alan ve standart hataları hesaplandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Hastalık varlığına göre trombosit sayısı için elde edilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan %90.5, standart hatası %2.4 olarak saptanmıştır. PLT $360x10^9$ /L kesim değeri için; duyarlılık %76.09; özgüllük %97.10; pozitif belirleyicilik değeri %97.22 ve negatif belirleyicilik değeri %75.28 olarak hesaplanmıştır.

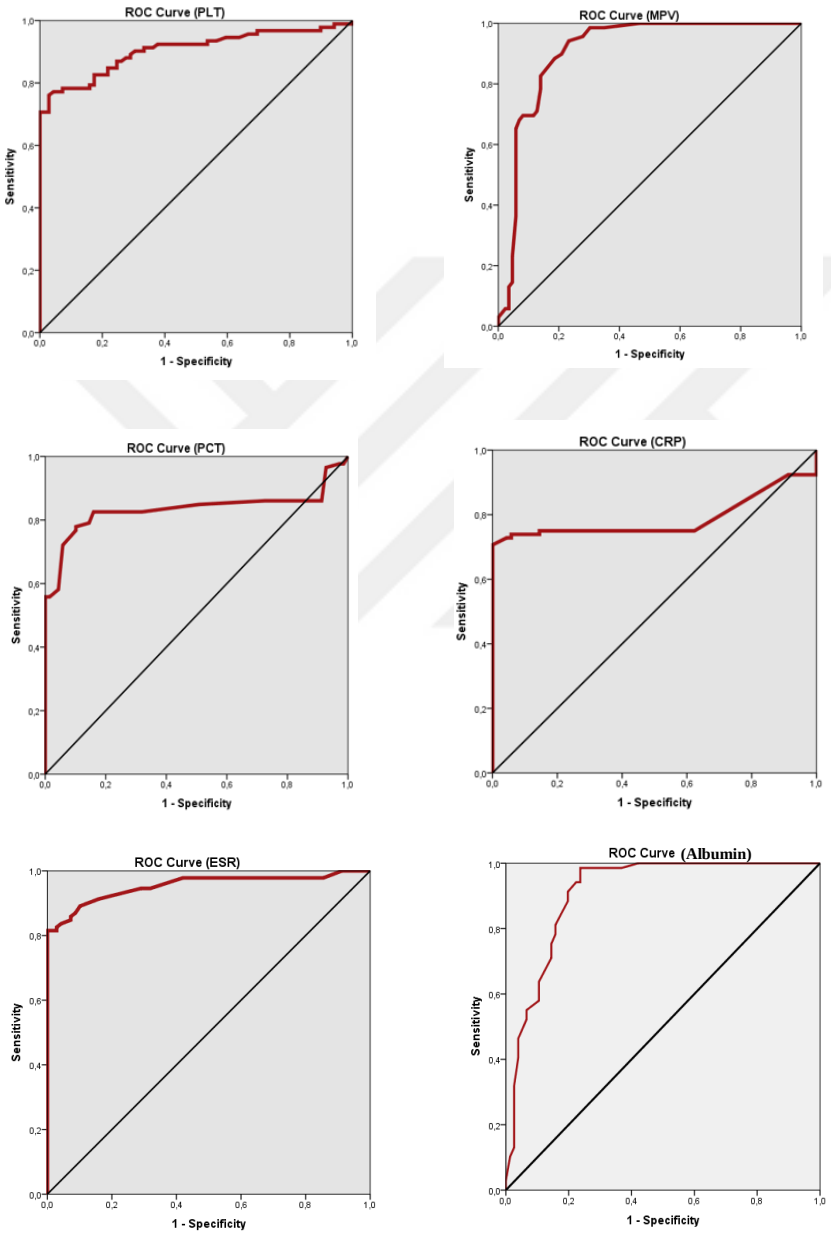
Hastalık varlığına göre MPV için elde edilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan %90.8 standart hatası %2.5 olarak saptanmıştır. MPV ölçümünün 7.9 kesim değeri için; duyarlılık %81.40; özgüllük %88.41; pozitif belirleyicilik değeri %89.74 ve negatif belirleyicilik değeri %79.22'dir.

Hastalık varlığına göre PCT için elde edilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan %83.3 standart hatası %3.6 olarak saptanmıştır. PCT ölçümünün 0.27 kesim değeri için; duyarlılık %77.91; özgüllük %89.86; pozitif belirleyicilik değeri %90.54 ve negatif belirleyicilik değeri %76.54'tür.

Hastalık varlığına göre CRP için elde edilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan %78.8, standart hatası %3.9 olarak saptanmıştır. CRP ölçümünün 7 kesim değeri için; duyarlılık %70.65; özgüllük %100; pozitif belirleyicilik değeri %100 ve negatif belirleyicilik değeri %71.88'dir.

Hastalık varlığına göre ESH için elde edilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan %95.4, standart hatası %1.6 olarak saptanmıştır. ESH ölçümünün 14 kesim değeri için; duyarlılık %89.13; özgüllük %89.86; pozitif belirleyicilik değeri %92.13 ve negatif belirleyicilik değeri %86.11'dir.

Hastalık varlığına göre albümin için elde edilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan %91.0, standart hatası %2.5 olarak saptanmıştır. Albümin ölçümünün 4.2 g/dL kesim değeri için; duyarlılık %76.32; özgüllük %98.55; pozitif belirleyicilik değeri %98.30 ve negatif belirleyicilik değeri %79.10'dur (Şekil 14).



Şekil 14. Trombosit, MPV, PCT, CRP, ESH ve albumin değerlerinin ROC eğrileri.

Bu veriler doğrultusunda İBH'da hastalık aktivitesini öngörmede MPV ve ESH en yüksek duyarlılığa sahipken, özgüllüğü en yüksek olan parametreler trombosit sayısı, CRP ve albumindi. İBH'da pozitif belirleyicilik değeri en yüksek parametreler CRP, albumin ve trombosit sayısı iken, negatif belirleyicilik değeri en iyi parametre ESH olmuştur (Tablo 33).

Tablo 33. Aktif dönemde PLT, MPV, PCT, CRP. ESH ve albumin değişkenlerinin hastalığı öngörmedeki etkileri.

	Kesim değeri	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif belirleyici değer	Negatif belirleyici değer	ROC Curve Area	*p*
PLT ($x10^9$ /L)	***≥ 360***	76.09	**97.10**	**97.22**	75.28	**0.905**	***0.001***
MPV (fL)	***≤ 7.9***	**81.40**	88.41	89.74	79.22	**0.908**	***0.001***
PCT (%)	***≥ 0.27***	77.91	89.86	**90.54**	76.54	**0.833**	***0.001***
CRP (mg/L)	***≥ 7***	70.65	**100**	**100**	71.88	**0.788**	***0.001***
ESH (mm/s)	***≥ 14***	**89.13**	89.86	**92.13**	**86.11**	**0.954**	***0.001***
Albumin (g/dL)	***≤ 4.2***	76.32	**98.55**	**98.3**	79.1	**0.910**	***0.001***

4.19. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda PLT, MPV, PCT, CRP, ESH Değişkenlerinden Oluşturulan Kombinasyonların Aktif Hastalığı Öngörmedeki Değeri:

İBH olan çocuklarda hematolojik ve akut faz belirteçlerinin aktif hastalığı öngörmedeki değerleri tek tek değerlendirildiğinde elde edilen en yüksek duyarlılık %89.13 (ESH) saptanmıştır. Duyarlılığı ve güvenirliği daha yükseltebilmek için bu çalışılan parametrelerin kombinasyonları istatistiksel olarak analiz edilmiştir (Tablo 34).

Tablo 34. Aktif İBH olgularında PLT, MPV, PCT, CRP ve ESR kombinasyonlarının hastalığı öngörmedeki etkileri.

	Duyarlılık	Özgüllük	PBD	NBD	Doğruluk
PLT- MPV- PCT- ESH	**94.33**	100	100	94.23	**97.06**
PLT- MPV- PCT- CRP	89.79	100	100	91.23	95.15
PLT- MPV- PCT- ALB	93.2	100	100	95.8	97.2
PLT- ALB- CRP	88.5	100	100	91.2	94.12
PLT- ALB- ESH	**96.15**	100	100	**96.72**	**98.20**
PLT-ESH-CRP	93.2	100	100	94.3	96.51
PLT- ESH-CRP- ALB	93.3	100	100	**96.3**	**97.9**

PBD- pozitif belirleyicilik değeri
NBD- negatif belirleyicilik değeri

Çalışılan kombinasyonlarda kesim değerlerinin tümünü sağlayan ve sağlamayan olgulardan yararlanarak duyarlılığı en yüksek değerler trombosit sayısı-albumin-ESH (%96.15) ve trombosit sayısı- MPV- PCT- ESH (%94.33) kombinasyonlarından elde edilmiştir. Çalışılan kombinasyonlarda tüm değerlerde özgüllük %100, pozitif belirleyicilik değeri %100 olarak ölçülmüştür. Negatif belirleyicilik değerleri en yüksek kombinasyonlar ise trombosit sayısı-albumin-ESH (%96.72) ve trombosit sayısı-ESH-CRP-albumin (%96.3) ölçümlerinden elde edilmiştir. Doğruluk oranı en yüksek değerler ise trombosit sayısı-albumin-ESH (%98.2) ve trombosit sayısı-ESH-CRP-albumin (%97,9) kombinasyonlarından elde edilmiştir.

5.TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemin (GİS) kronik inflamasyonu ile karakterize kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır [1-3]. Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki majör formdan oluşur. Tüm İBH'larının sadece %25'i çocuk yaş grubunda tanı alır [4, 5] ve çocuk yaş grubundaki İBH erişkinlere göre daha ağır bir klinik tabloya neden olur [5]. Çalışmamızdaki Crohn hastalarının klinik aktivitesi değerlendirildiğinde, olguların önemli bir kısmında (%70.3) orta-ciddi aktivitede hastalık olduğu, ÜK hastalarının klinik aktivitesi değerlendirildiğinde ise olguların yine önemli bir kısmında (%71.4) orta-ciddi aktivitede hastalık olduğu saptanmıştır.

CH gastrointestinal kanalın ağızdan anüse kadar herhangi bir segment/segmentleri tutan, transmural inflamasyona neden olarak gastrointestinal sistemi yama tarzında etkileyen, remisyon ve alevlenmeler ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır [6]. Erişkin başlangıçlı olanlara kıyasla çocuk hastalarda daha geniş anatomik tutulum sergileme eğilimindedir. Tanı anında hastaların %50'den fazlasında ileum ve kolon (ileokolit) tutulumu görülür. Çalışmamızdaki CH'ların %40.6'sında tüm GİS tutulumu saptanırken %40.5'inde kolon ve ileokolon tutulumu saptanmıştır. İzole kolonik tutulum 8 yaşından küçük çocuklarda daha sıktır. Çalışmamızda da 37 CH'sının 3'ünde izole kolon tutulumu saptanmıştır ve 3 olgunun 2'si 8 yaş altındaydı. Histopatolojik özellik olarak nonkazeifiye granülomlar CH için oldukça karakteristik bulgularındandır ancak olguların yaklaşık %30'unda bildirilirken, çalışmamızdaki CH olgularında bu oran %45.9'du ve daha sıktı.

Ülseratif kolit hastalığında ise inflamasyon rektumdan başlayıp proksimale doğru devam eder ve hastalıkta inflamasyon bağırsak mukozası ile sınırlı kalıp, serozaya yayılmadan sadece kolonu etkiler [7]. Hastaların %50 -80'inde yaygın kolit bulunur ve distal kolit daha çok erişkinlere özgü bir tablodur. Çalışmamızda da ÜK olguların %63.3'ünde yaygın veya pankolit saptanırken sadece olguların %4'ünde proktit saptanmıştır.

İBH olguların %25'i 10-15 yaş arasında bulgu verebilir. İBH insidans ve prevelansı son yıllarda belirgin olarak artmaktadır [8]**.** CH daha çok erkeklerde görülürken, ÜK hastalarında cinsiyet tanıda eşit dağılım göstermektedir. Çalışmamızda İBH olgularının %48'i kız, %52'si erkekti (CH'ların %46'sı kız, %54'ü erkek; ÜK'lerin ise %55'i kız, %45'i erkektir). İBH yaşa göre dağılımında iki tepe insidansı vardır, bunlar hayatın ikinci dekatı ve 55-65 yaş civarındadır. Pediatrik grupta genel olarak ortalama tanı yaşı 10-12 yaş arasındadır. Çalışmamızdaki İBH hastalarının yaş ortalaması ise 11.2±4.3 yıldı.

İBH'da hastalık alevlenmelerinin saptanabilmesi, morbiditenin azaltılması / önlenmesi açısından önemlidir [154]. Bunun için klinik, laboratuvar, radyoloji ve endoskopik yöntemlerle tanı konulan hastalıkta, aktivasyon ve remisyonun erken tanınması ve tedavinin sonucunun takibinde endoskopi altın standart olsa da, endoskopinin her merkezde yapılamaması, deneyim gerektirmesi, komplikasyon ihtimali ve pahalı olması nedeni ile non-invaziv testler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır [155, 156]. Hastalığın aktivasyon ve remisyonunu ayırt etmede kullanılacak belirteçlerin basit, kolay uygulanabilen, ucuz ve hızlı sonuç vermesi, altın standart testlerle de uyumlu olması gereklidir. Bu amaçla en sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerin başında pozitif akut faz göstergelerinden kanda CRP, ESH, lökosit sayısı, trombosit sayısı, dışkıda ise kalprotektin ve negatif akut faz göstergesi olarak da kanda albumin yer almaktadır.

Pentamerik bir akut faz proteini olan CRP, inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF-α) etkisiyle karaciğerde sentezlenir, yarılanma ömrü diğer akut faz proteinlerinden kısa (19 saat) olup, inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla düşmeye başlar. İBH'da tanı ve alevlenme dönemlerinde CRP düzeyindeki artış Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha belirgindir. Çalışmamızda aktif CH grubunda ölçülen CRP değeri, aktif ÜK grubuna göre istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalarda CRP'nin hastalığı öngörmedeki duyarlılık oranları %50 ve %60 [158, 159] bulunurken çalışmamızda daha yüksek oran (%70.6) elde edilmiştir. Çalışmamızda CRP; aktif CH ve ÜK hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede etkili olduğu saptanmıştır. Her iki hastalık remisyona girdiğinde ise CRP değerlerinde anlamlı bir düşüş saptansa da remisyondaki CH'larında CRP'nin kontrol grubuna göre yüksek saptanması, CH'larını remisyon

takibinde CRP'nin, diğer akut faz belirteçlerine göre değeri azalmaktadır. Ancak ÜK olgularında CRP aktif ve remisyon dönemlerini takipte önemli bir yer almaktadır. İBH aktivitesini belirlemek için kullanılan diğer bir belirteçte ESH'dır. ESH; plazma konsantrasyonuna, eritrosit şekil ve sayısına bağlı olduğundan İBH için özgül değildir. CRP'ye göre daha geç yükselip ve inflamatuvar durum düzeldikten birkaç gün sonra normal değerlerine düşüş gösterir. Yüksel ve ark. erişkin ÜK grubunda yaptığı çalışmada ESH duyarlılığını %70, Liu ve ark. CH grubunda %68.9 bulurken yaptığımız çalışmada daha yüksek değer (%89.13) ölçülmüştür. Çalışmamızda ESH, hem CH hem de ÜK olgularını aktif ve remisyon dönemlerinden ayırt etmede yardımcı olsa da, remisyondaki CH grubunda ESH'ın kontrol grubuna göre yüksek bulunması hastaların remisyon dönemindeki takibinde değeri azalmaktadır. Ancak remisyondaki ÜK ile kontrol grubu arasında ESH değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir fark olmaması ESH'ın ÜK grubunda hem aktif hem de remisyon döneminde hastaları takipte önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir. ÜK bağlı pankoliti olan ve orta-ciddi aktivitede hastalığı olan hastalarda CRP kısıtlı kolon tutulumu veya hafif aktivitedeki hastalara göre daha fazla yükselmektedir. Benzer artış orta-ciddi aktivitedeki CH için de saptanmıştır.

İBH aktivitesini göstermek için kullanılan bir diğer inflamatuvar belirteç de lökosit sayısıdır. İnflamatuvar süreçte lökosit sayısı artar. Çalışmalarda aktif İBH olgularında lökosit sayısında anlamlı bir artış beklenirken, Liu ve ark. erişkin CH grubuyla yaptığı bir çalışmada hem aktif-inaktif IBH grupları arasında hem de hasta-kontrol grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulamamış, lökosit değeri için %72 duyarlılık saptamışlardır [135]. Bir başka erişkin İBH çalışmasında ise, lökosit değerlerinde hem CH'larında hem de ÜK hastalarında anlamlı bir artış saptamış ve duyarlılığı %64 olarak hesaplamışlardır [3]. Çalışmamızda aktif CH ve ÜK hastalarında lökosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aktif hastalık döneminde lökosit değerleri açısından CH ve ÜK hastaları arasında fark saptanmadı ve her iki hastalıkta remisyona girdiğinde lökosit değerlerinde anlamlı ölçüde düşüş gözlenmiştir. Ancak CH ve ÜK'de hsatalığın yaygınlığı (tutulumu) ve hastalık aktivitesinin lökosit değerleriyle ilişkisi saptanamadı.

Negatif akut faz belirteçlerinden albumin düzeyi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında düşebilir. Çalışmamızda aktif CH ve ÜK hastalarında albumin

değerlerinde anlamlı bir düşüş izlenirken, hastalığın remisyona girmesiyle albumin değerleri normal aralıkta saptanmıştır.

Trombositlerin primer hemostatik fonksiyonlarının yanı sıra inflamatuvar süreçte aldıkları aktif rol, kronik inflamatuvar hastalıklarda trombosit göstergelerinin, hastalığın aktivasyon/remisyon belirteci olarak kullanılması gündeme getirmiştir. Günümüzde trombosit belirteçleri enfarktüs, inme, diabet, apandisit, romatoid artrit, kronik HBV enfeksiyonu, obesite, amiloidoz gibi birçok hastalıkta çalışılmıştır.

Aterosikleroz gelişmesinde trombositlerin hasarlı endotele bağlanarak pro-inflamatuvar mediatörler salgılaması, endoteli aktive etmesi, monositlerin göçüne destek olması ile patolojik pro-inflamatuvar fonksiyonları olduğu ve aterogenezisi desteklediği bilinmektedir [116, 117, 160].

Sepsisli hastalarda trombositopeni yaygındır ve trombositopeni mortaliteyle ilişkilidir. Sepsiste aktive trombositler endotel hücrelerini, lökositleri ve diğer trombositleri aktive ederek, yaygın damar içi koagüasyona (DIC) dolayısıyla da multisistem organ yetmezliğine yol açar [117].

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan Romatoid artritte (RA) eklem boşluğunda trombosit kaynaklı mikropartiküllerin sinoviositleri uyararak, inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açtığı [119], bunun sonucunda nötrofiller aktive olarak inflamasyonun olduğu bölgeye göç ettiği bilinmektedir. Böylece trombositler romatoid artritte inflamatuvar sürecin devamında önemli bir rol alır. Bu nedenle hastalığın aktif döneminde ESR ve CRP gibi akut faz belirteçlerinin yanısıra trombosit sayısı ve trombosit göstergelerinin kullanıldığı çalışmalarda hastalığın aktif döneminde WBC, ESR, CRP, trombosit sayısı yüksek, MPV düşük bulunmuştur [123-125]. İki aylık tedavi sonrasında hastalar yeniden değerlendirildiğinde, MPV yükselmiş, trombosit –lökosit sayısı, ESR ve CRP de düşme olduğu saptanmıştır[125]. Benzer şekilde diğer bir inflamatuvar hastalık olan AS'de trombosit sayı ve göstergelerinin hem hastalığın aktivitesini belirlemede hem de tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli bir yeri olduğunu bildirilmiştir[125].

İnflamatuvar hastalıklardaki trombosit ve trombosit göstergeleri üzerinde yapılan çalışmalar, yoğun inflamasyonun hakim olduğu İBH'da da trombosit ve trombosit göstergelerinin tanı ve takipteki rolünün araştırılmasına yol açmıştır[127, 161]. Erişkinlerde aktif dönemdeki İBH'da reaktif trombositoz olduğu ilk kez 1968'de bildirilmiş ve bunun yoğun inflamatuvar sitokinlerin özellikle IL-6'nın karaciğerde TPO üretimini uyarması, TPO'nin de kemik iliğindeki trombosit öncülleri olan megakaryositler üzerindeki reseptörlerine bağlanarak trombosit üretimini uyarması ile olduğu gösterilmiştir [87, 127, 132]. Sonraki yıllarda yine erişkinlerde yapılan çalışmalarda, aktif dönemdeki inflamatuvar bağırsak hastalarında trombositozun yanı sıra trombosit belirteçlerinden MPV'nin düştüğü, PDW ve PCT'nin arttığı, trombositlerin diskoid şeklinin kaybolarak psödopod oluşturarak sferik şekil aldığı ve böylece mukozal mikrovasküler yapıda trombus oluşumunu kolaylaştırdığı, trombositlerin birbirlerine ve lökositlere yapışarak trombosit-trombosit, trombosit-lökosit agregasyonlarının oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir [128-131]. .Kapsoritakis ve ark. erişkin CH ve ÜK olguları ile yaptığı çalışmada, trombosit sayısında aktif CH olgularında kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı bir artış saptandığını, ancak ÜK grubunda bu artışın izlenmediğini belirtmişlerdir [133]. Sonraki yıllarda yapılan erişkin ÜK ve CH grubu çalışmalarında ise her iki hastalığında aktif döneminde trombositlerin arttığı izlenmiştir [3, 162]. Çalışmamızda yeni tanı alan aktif pediatrik İBH olgularında kontrol grubuna göre anlamlı trombositoz saptanmıştır. Her iki hastalık da remisyona girdiğinde ise trombositozun gerilediği saptanmıştır. Hastalıkların özelliklerine göre trombositoz değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. İBH'ı olan pediatrik hastalarda hastalık aktivitesi (PCDAI ve PUCAI) orta-ciddi olan olgularda hafif olan olgulara göre, trombosit sayısı daha yüksek saptanmış, ancak bu istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalıkların aktif-remisyon dönemlerini ayırt etmede ve hastalıkları remisyonda izlemede trombosit sayısının önemli rolü olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda trombosit sayısı, PCT ile akut faz belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ve duyarlılığı %76.09, pozitif belirleyici değeri %97.22 ölçülerek CRP ve albumin değerlerinden sonra en yüksek değer olarak ölçüldü.

Aktif İBH'da trombositozun inflamasyon ile korelasyon göstermesidiğer trombosit belirteçlerinin de araştırılmasını gündeme getirmiştir. İnflamatuvar süreçte trombosit belirteçlerinden MPV'nin düştüğü, PDW ve PCT'nin arttığı, trombositlerin diskoid şeklinin kaybolarak psödopod oluşturarak sferik şekil aldığı ve böylece mukozal mikrovasküler yapıda trombus oluşumunu kolaylaştırdığı, trombositlerin birbirlerine ve lökositlere yapışarak trombosit-trombosit, trombosit-lökosit agregasyonlarının oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir [128-131].

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit büyüklüğünü dolaylı olarak da trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu gösteren bir belirteçtir [83]. Trombositlerin hacmi; dolaşımdayken değişmez, megakaryositten ayrılma safhasında belirlenir ve ortalama trombosit hacmi yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermez [84, 86]. Megakaryositler IL-3, IL-6, IL-11 gibi sitokinler, GM-CSF, eritropoetin ve trombopoetinin etkisiyle reaktif ve daha büyük hacimli trombositlerin üretmesine neden olur [87]. MPV, periferik trombosit yıkımının arttığı patolojilerde artarken, trombosit üretiminin bozulduğu aplastik anemi ve lösemide azalır [88].

Bu nedenlerle trombosit hacim ve yapısal değişiklikleri çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında yol gösterici olabileceği düşünülerek, inflamatuvar süreçte trombositlerin tüketilerek, kemik iliğinin uyarılması sonucu genç ve büyük trombositlerin üretilmesine bağlı olarak MPV arttığı ileri sürülmüştür [94-96].

İBH'daki MPV düşüklüğünün nedeni tam bilinmese de bunun nedeni; inflamatuvar mediatörlerin kemik iliğindeki megakaryositleri uyarması, matürasyonu henüz tamamlanmamış trombositlerin periferik kana dağıtılması, intestinal mikrovasküler bölgede bulunan büyük ve aktif trombositlerin inflamatuvar süreçte yıkılması ve trombopoezdeki defekten kaynaklanabileceği öne sürülmektedir [133, 163] . Erişkin İBH'da hastalığın aktivasyon dönemlerinde akut faz belirteçlerindeki (CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı) artışa paralel olarak trombosit belirteçlerinden MPV'nin düştüğü ve bu düşüşün hastalığın aktivitesi ve endoskopik bulgularla ters orantılı olduğu gösterilmiştir [3, 133-135]. Erişkin Crohn ve ÜK hastalarında, hastalığın aktif döneminde remisyonda olanlara ve sağlıklı kontrollere göre MPV'nin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [133]. Aktif İBH'da lökositoz, ESH ve CRP'deki artış ile MPV'deki düşüşün negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.

Kapsoritakis ve ark.nın çalışmasında ayrıca MPV ile hastalığın yaygınlığı arasında da ilişki saptanmış, yaygın tutulum olan hastalarda MPV değerlerinin daha çok düştüğünü belirtmişlerdir ve İBH'nın aktif döneminde sık görülen gastrointestinal sistem kanamaların patogenezinde MPV'deki düşüşün rolü olabileceğini savunmuşlardır [133]. Erişkin ÜK'li hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, MPV'nin hasta grubunda daha düşük olduğunu, ayrıca aktif ve remisyondaki hasta grupları arasında da belirgin fark olduğunu (aktif hastalarda MPV daha düşük) gösterilmiştir [134]. Çalışmacılar MPV'nin hastalık aktivasyon indekslerinin yanı sıra endoskopik bulgularla da korelasyon gösterdiğini belirterek, erişkin ÜK hastalarında MPV'nin diğer akut faz belirteçlerine kıyasla hastalık aktivasyonunu belirlemede daha hassas bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır [134]. Retrospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise, MPV değerlerini aktif ÜK ve CH grubunda kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Ancak hastalıkların remisyon dönemlerinde MPV değerinde; ÜK grubunda düşüş izlendiğini, CH grubunda ise yükseliş izlenmesine rağmen her iki grupta da remisyon dönemlerinde MPV değerlerin kontrol grubuna göre düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Aynı çalışmacılar hastalık aktivitesi ile MPV arasında bir korelasyon bulamadıklarını belirtmişlerdir [3]. Diğer taraftan erişkin Crohn hastalarında yapılan bir çalışmada ise, MPV'nin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ancak hastalığın aktif-inaktif dönemini ayırt etmede MPV'nin duyarlı bir belirteç olmadığını belirterek literatürde bildirilenin aksini savunmuşlardır [135]. Çalışmamızda MPV, aktif ÜK ve CH grubunda düşük saptanmış, hastalık remisyona girdiğinde her iki grupta da MPV değerlerinde yükseliş gözlenmiştir. Remisyondaki MPV değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda İBH'ın aktif dönemini saptamada önemli bir yeri olan MPV, hastalıkların remisyon dönemlerini izlemede yardımcı olmuştur. Literatürde MPV'un duyarlılığı %67 - %78, pozitif belirleyici değeri ise %62-%80 arasında bildirilirken, çalışmamızda MPV için duyarlılık %81.4, pozitif belirleyici değer ise %79.22 saptanmıştır. Yine literatürde belirtilen MPV ile hastalık tutulumu arasında ilişki çalışmamızda gözlenmemiştir. PCDAI orta-yüksek olan, penetrasyon/striktür ile giden ve perianal hastalığı olan CH olgularda MPV değeri hafif olan olgulara göre daha düşük saptansa da aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ÜK

grubunda da MPV ile hastalığın tutulumu ve davranışı arasında ilişki saptanmazken istatiksel olarak anlamlı olmasa da pankolit olgularında olmayan olgulara göre düşük bulunmuştur.

İBH dahil olmak üzere inflamatuvar olaylarda MPV azaldığı halde trombositlerdeki granüllerin içeriği yani dansitesi artar. İBH olan hastalarda trombositler ADP, kolagen, ristosetin, araşidonik asit gibi agregasyonu uyaran maddelere karşı daha duyarlıdır. Flow sitometrik analizlerle trombosit yüzeyindeki P-selektin ve GP53 gibi aktivasyon göstergelerini veya serumda bulunan trombosit aktivasyon göstergesi B-TG'yi ölçülerek, İBH'da trombositlerin dolaşımda daha aktif şekilde bulunduğu gösterilmiştir [131]. Aktive olan trombositlerin yüzeyinde oluşan psödopodlar trombosit büyüklükleri arasında farklılığa neden olarak PDW'u arttırır. Öztürk ve ark. önceki çalışmalardan farklı İBH hastalarında, hastalık aktivitesiyle MPV ve diğer trombosit göstergeleri (PDW ve PCT) arasındaki ilişkiyi çalıştıklarında, İBH'lı hastalarda, hastalığın aktif fazdan remisyona geçişini izlemede PDW ve PCT değerlerinin takibinin faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir [3]. Çalışmalarında ÜK ve CH hastalarında aktif dönemde PDW'nin düştüğünü, PCT'nin ise yükseldiğini belirtmişlerdir. Her iki hastalıkta da remisyona girdiğinde PDW'nin arttığını, PCT'nin düştüğünü göstermişlerdir. Bunun aksini bulan çalışmalarda, ise CH ve ÜK olgularında sağlıklı kontrol grubuna göre PDW değerinde artış olduğu, PCT değerinde ise istatiksel olarak fark olmadığı gösterilmiştir [162]. Çalışmamızda CH ve ÜK grubunda PDW ile hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır. PCT değerleri ise her iki grupta aktif dönemde anlamlı bir artış gösterirken hastalık remisyona girince düşüş göstererek kontrol grubu ile aynı değer aralığına gelmiştir. Özellikle PCT değeri ile akuz faz göstergeleri olan albumin, WBC, ESH ve CRP arasında anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. PDW değerine kıyasla PCT; hastalıkların aktif dönemlerin saptanmasında ve remisyon dönemlerinde takiplerinde anlamlı olduğu saptanmıştır. PCT ve PDW, hastalıkların GIS tutulumu ve davranışları ile korelasyon göstermemiştir. PCT değeri için hastalığı öngörmede duyarlılık oranı %77.9, pozitif belirleyici değeri %90.54 olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda İBH olan çocuklarda hematolojik ve akut faz belirteçlerinin aktif hastalığı öngörmedeki değerleri tek tek değerlendirildiğinde ESH en yüksek

duyarlılık (%89.13) göstermiştir. Trombosit ve trombosit göstergelerinin hastalığı saptamadaki değerleri ise %76-81 arasında değişmiştir. Bu değerlerin, diğer akut faz belirteçlerinden daha yüksek olması hastalığı saptamada trombosit sayısı ve trombosit göstergelerinin önemini işaret etmektedir. Duyarlılığı ve güvenirliği daha yükseltebilmek için bu çalışılan parametrelerin kombinasyonları istatistiksel olarak analiz edildiğinde ise, trombosit ve trombosit göstergerleri ile bir akut faz belirteci kombine edildiğinde (trombosit sayısı-MPV-PCT-ESH) duyarlılık daha da artarak %94.3'e yükselmiştir. Ancak en yüksek duyarlılık oranını trombosit sayısı, albumin ve ESH ile yapılan kombinasyonda (%96.15) elde edilmiştir.

Bu çalışmada ilk defa İBH olan pediatrik hasta grubunda trombosit sayı ve indeksleri, hastalar ÜK ve CH grubu olarak ayrılarak incelenmiş ve aynı hasta grubunun hem aktif hem de remisyon dönemleri değerlendirilmiştir. İBH grubunu, CH ve ÜK hastalarını, sağlıklı bireylerden ayırmada akut faz belirteçlerinin (ESH, CRP, WBC, albumin) yeri kadar trombosit sayısı ve trombosit göstergelerinin de önemli olduğu vurgulanmıştır. İBH'ı olan pediatrik hastalarda hastalık aktivitesi (PCDAI ve PUCAI) orta-ciddi olan olgularda, hafif olan olgulara göre trombosit sayısında artış, MPV'de düşüş olduğu, penetrasyon/striktür ile giden ve perianal hastalığı olan CH'larda ve pankoliti olan ÜK'lerde MPV'deki düşüklük istatiksel olarak anlamlı olmasa hastalığın şiddeti ve davranışıyla değişim gösterdiği gösterilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Danese, S., L. Motte Cd Cde, and C. Fiocchi, *Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications.* Am J Gastroenterol, 2004. **99**(5): p. 938-45.
2. Fiocchi, C., *Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis.* Gastroenterology, 1998. **115**(1): p. 182-205.
3. Ozturk, Z.A., et al., *Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases?* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. **17**(3): p. 334-41.
4. Kelsen, J. and R.N. Baldassano, *Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults.* Inflamm Bowel Dis, 2008. **14 Suppl 2**: p. S9-11.
5. Cuffari, C., *Inflammatory bowel disease in children: a pediatrician's perspective.* Minerva Pediatr, 2006. **58**(2): p. 139-57.
6. Zhang, Y.Z. and Y.Y. Li, *Inflammatory bowel disease: pathogenesis.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(1): p. 91-9.
7. Abraham, C. and J.H. Cho, *Inflammatory bowel disease.* N Engl J Med, 2009. **361**(21): p. 2066-78.
8. Kugathasan, S., et al., *Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study.* J Pediatr, 2003. **143**(4): p. 525-31.
9. Sawczenko, A. and B.K. Sandhu, *Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland.* Arch Dis Child, 2003. **88**(11): p. 995-1000.
10. Uhlig, H.H., et al., *The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2014. **147**(5): p. 990-1007 e3.
11. Loddo, I. and C. Romano, *Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis.* Front Immunol, 2015. **6**: p. 551.
12. Elson, C.O., *Genes, microbes, and T cells--new therapeutic targets in Crohn's disease.* N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 614-6.
13. Ventham, N.T., et al., *Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics.* Gastroenterology, 2013. **145**(2): p. 293-308.
14. Cho, J.H. and S.R. Brant, *Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1704-12.
15. Weinstein, T.A., et al., *Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **37**(5): p. 609-13.
16. Halfvarson, J., et al., *Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics.* Gastroenterology, 2003. **124**(7): p. 1767-73.
17. Grossman, A.B. and R.N. Baldassano, *Specific considerations in the treatment of pediatric inflammatory bowel disease.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2008. **2**(1): p. 105-24.
18. Ananthakrishnan, A.N. and R.J. Xavier, *How does genotype influence disease phenotype in inflammatory bowel disease?* Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(9): p. 2021-30.
19. Jostins, L., et al., *Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease.* Nature, 2012. **491**(7422): p. 119-24.
20. McGovern, D.P., S. Kugathasan, and J.H. Cho, *Genetics of Inflammatory Bowel Diseases.* Gastroenterology, 2015. **149**(5): p. 1163-1176 e2.

21. Liu, J.Z., et al., *Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations.* Nat Genet, 2015. **47**(9): p. 979-86.
22. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.* Nature, 2001. **411**(6837): p. 603-6.
23. Inohara, N., et al., *Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease.* J Biol Chem, 2003. **278**(8): p. 5509-12.
24. Rioux, J.D., et al., *Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis.* Nat Genet, 2007. **39**(5): p. 596-604.
25. Hampe, J., et al., *A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1.* Nat Genet, 2007. **39**(2): p. 207-11.
26. McCarroll, S.A., et al., *Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease.* Nat Genet, 2008. **40**(9): p. 1107-12.
27. Anderson, C.A., et al., *Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47.* Nat Genet, 2011. **43**(3): p. 246-52.
28. Brand, S., *Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease.* Gut, 2009. **58**(8): p. 1152-67.
29. Tremelling, M., et al., *IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2007. **132**(5): p. 1657-64.
30. Loftus, E.V., Jr., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences.* Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1504-17.
31. Cosnes, J., *Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(3): p. 481-96.
32. Cosnes, J., *What is the link between the use of tobacco and IBD?* Inflamm Bowel Dis, 2008. **14 Suppl 2**: p. S14-5.
33. Lakatos, P.L., T. Szamosi, and L. Lakatos, *Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly?* World J Gastroenterol, 2007. **13**(46): p. 6134-9.
34. Cantorna, M.T., et al., *1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease.* J Nutr, 2000. **130**(11): p. 2648-52.
35. Garg, M., et al., *Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions.* Aliment Pharmacol Ther, 2012. **36**(4): p. 324-44.
36. Leslie, W.D., et al., *Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(6): p. 1451-9.
37. Wang, T.T., et al., *Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease.* J Biol Chem, 2010. **285**(4): p. 2227-31.
38. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study.* Ann Intern Med, 2012. **156**(5): p. 350-9.

39. Shaw, S.Y., J.F. Blanchard, and C.N. Bernstein, *Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(12): p. 2687-92.
40. Bitton, A., et al., *Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model.* Gut, 2008. **57**(10): p. 1386-92.
41. Camara, R.J., et al., *Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease.* Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(11): p. 2358-65.
42. Goodhand, J.R., et al., *Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study.* Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(7): p. 1232-9.
43. Timmer, A., et al., *Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(2): p. CD006913.
44. Ott, S.J., et al., *Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease.* Gut, 2004. **53**(5): p. 685-93.
45. Johansson, M.E., et al., *The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(39): p. 15064-9.
46. Thia, K.T., et al., *An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(12): p. 3167-82.
47. Qin, J., et al., *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.* Nature, 2010. **464**(7285): p. 59-65.
48. Andoh, A., et al., *Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis.* J Gastroenterol, 2011. **46**(4): p. 479-86.
49. Martinez, C., et al., *Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(3): p. 643-8.
50. Cobrin, G.M. and M.T. Abreu, *Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease.* Immunol Rev, 2005. **206**: p. 277-95.
51. Targan, S.R. and L.C. Karp, *Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis.* Immunol Rev, 2005. **206**: p. 296-305.
52. Geremia, A. and D.P. Jewell, *The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012. **6**(2): p. 223-37.
53. Medzhitov, R. and C. Janeway, Jr., *Innate immunity.* N Engl J Med, 2000. **343**(5): p. 338-44.
54. Abreu, M.T., M. Fukata, and M. Arditi, *TLR signaling in the gut in health and disease.* J Immunol, 2005. **174**(8): p. 4453-60.
55. Bonen, D.K., et al., *Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan.* Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 140-6.
56. Abraham, C. and J.H. Cho, *Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations.* Inflamm Bowel Dis, 2006. **12**(7): p. 641-50.
57. Watanabe, T., et al., *NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses.* Nat Immunol, 2004. **5**(8): p. 800-8.
58. Takatori, H., et al., *Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22.* J Exp Med, 2009. **206**(1): p. 35-41.
59. Kaser, A. and R.S. Blumberg, *Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1738-47.
60. Salim, S.Y. and J.D. Soderholm, *Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases.* Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(1): p. 362-81.

61. Van der Sluis, M., et al., *Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection.* Gastroenterology, 2006. **131**(1): p. 117-29.
62. Wehkamp, J., et al., *Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis.* Inflamm Bowel Dis, 2003. **9**(4): p. 215-23.
63. Korn, T., et al., *IL-17 and Th17 Cells.* Annu Rev Immunol, 2009. **27**: p. 485-517.
64. Breese, E., et al., *Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa.* Immunology, 1993. **78**(1): p. 127-31.
65. Di Sabatino, A., et al., *New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(2): p. 368-71.
66. Grand, R.J. and D.R. Homer, *Approaches to inflammatory bowel disease in childhood and adolescence.* Pediatr Clin North Am, 1975. **22**(4): p. 835-50.
67. Motil, K.J. and R.J. Grand, *Ulcerative colitis and Crohn disease in children.* Pediatr Rev, 1987. **9**(4): p. 109-20.
68. Fagerberg, U.L., et al., *Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. **45**(4): p. 414-20.
69. Thayu, M., et al., *Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **40**(2): p. 220-2.
70. Sands, B.E., et al., *Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease.* N Engl J Med, 2004. **350**(9): p. 876-85.
71. Lee, Y.M., et al., *Infliximab "Top-Down" Strategy is Superior to "Step-Up" in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015. **60**(6): p. 737-43.
72. Hyams, J., et al., *Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children.* Gastroenterology, 2007. **132**(3): p. 863-73; quiz 1165-6.
73. Graham, T.O. and H.M. Kandil, *Nutritional factors in inflammatory bowel disease.* Gastroenterol Clin North Am, 2002. **31**(1): p. 203-18.
74. Griffiths, A.M., et al., *Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease.* Gastroenterology, 1995. **108**(4): p. 1056-67.
75. Gupta, K., et al., *A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease.* Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(7): p. 1374-8.
76. Gionchetti, P., et al., *Diagnosis and treatment of pouchitis.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2003. **17**(1): p. 75-87.
77. Gionchetti, P., et al., *Management of pouch dysfunction or pouchitis with an ileoanal pouch.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(5): p. 993-1006.
78. Kaushansky, K., *Lineage-specific hematopoietic growth factors.* N Engl J Med, 2006. **354**(19): p. 2034-45.
79. Hartwig, J.H., *Mechanisms of actin rearrangements mediating platelet activation.* J Cell Biol, 1992. **118**(6): p. 1421-42.
80. Diacovo, T.G., et al., *Platelet-mediated lymphocyte delivery to high endothelial venules.* Science, 1996. **273**(5272): p. 252-5.
81. Davi, G., et al., *Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease.* Circulation, 1997. **96**(1): p. 69-75.

82. Coppinger, J.A., et al., *Moderation of the platelet releasate response by aspirin.* Blood, 2007. **109**(11): p. 4786-92.
83. Park, Y., N. Schoene, and W. Harris, *Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues.* Platelets, 2002. **13**(5-6): p. 301-6.
84. Bancroft, A.J., et al., *Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer.* Platelets, 2000. **11**(7): p. 379-87.
85. Giles, C., *The platelet count and mean platelet volume.* Br J Haematol, 1981. **48**(1): p. 31-7.
86. Thompson, C.B., et al., *Platelet size does not correlate with platelet age.* Blood, 1983. **62**(2): p. 487-94.
87. Heits, F., et al., *Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease.* J Interferon Cytokine Res, 1999. **19**(7): p. 757-60.
88. Senaran, H., et al., *Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease.* Clin Cardiol, 2001. **24**(5): p. 405-8.
89. Mannucci, P.M. and A.A. Sharp, *Platelet volume and shape in relation to aggregation and adhesion.* Br J Haematol, 1967. **13**(4): p. 604-17.
90. Bessman, J.D., P.R. Gilmer, and F.H. Gardner, *Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders.* Blood Cells, 1985. **11**(1): p. 127-35.
91. Tschoepe, D., et al., *Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus.* Semin Thromb Hemost, 1991. **17**(4): p. 433-8.
92. Kario, K., T. Matsuo, and K. Nakao, *Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis.* Clin Lab Haematol, 1992. **14**(4): p. 281-7.
93. Bath, P.M., et al., *Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis.* Clin Sci (Lond), 1994. **87**(2): p. 253-7.
94. Lee, W.S. and T.Y. Kim, *Mean platelet volume and platelet distribution width are useful in the differential diagnosis of aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura.* Clin Chem Lab Med, 2010. **48**(11): p. 1675-6.
95. Uysal, P., et al., *The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children.* Ann Thorac Med, 2011. **6**(4): p. 227-30.
96. Bilici, S., et al., *Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children.* Afr Health Sci, 2011. **11**(3): p. 427-32.
97. Vagdatli, E., et al., *Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation.* Hippokratia, 2010. **14**(1): p. 28-32.
98. Farias, M.G., et al., *Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need.* Clin Chem Lab Med, 2010. **48**(2): p. 255-7.
99. Amin, M.A., A.P. Amin, and H.R. Kulkarni, *Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell disease.* Ann Hematol, 2004. **83**(6): p. 331-5.
100. Liu, R., et al., *Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease.* Platelets, 2012. **23**(1): p. 11-6.
101. Italiano, J.E., Jr., et al., *Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released.* Blood, 2008. **111**(3): p. 1227-33.
102. Henn, V., et al., *CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells.* Nature, 1998. **391**(6667): p. 591-4.

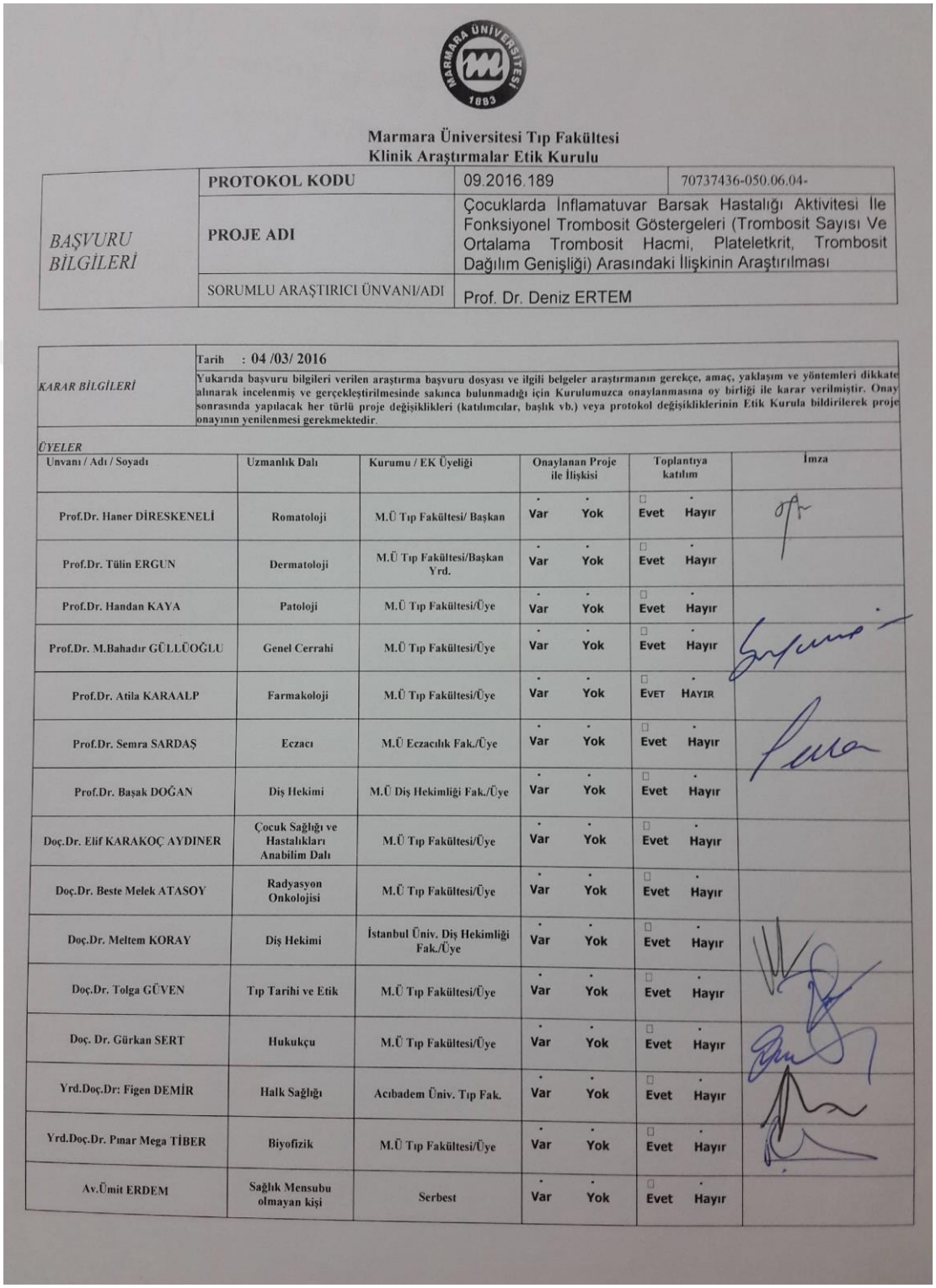
103. Andre, P., et al., *Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease.* Circulation, 2002. **106**(8): p. 896-9.
104. Hammwohner, M., et al., *Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation.* Exp Biol Med (Maywood), 2007. **232**(4): p. 581-9.
105. Anand, S.X., et al., *Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease.* Thromb Haemost, 2003. **90**(3): p. 377-84.
106. Henn, V., et al., *The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40.* Blood, 2001. **98**(4): p. 1047-54.
107. von Hundelshausen, P. and C. Weber, *Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease.* Circ Res, 2007. **100**(1): p. 27-40.
108. Sprague, D.L., et al., *Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: unique delivery of CD154 signal by platelet-derived membrane vesicles.* Blood, 2008. **111**(10): p. 5028-36.
109. Elzey, B.D., et al., *Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments.* Immunity, 2003. **19**(1): p. 9-19.
110. Elzey, B.D., et al., *Platelet-derived CD154 enables T-cell priming and protection against Listeria monocytogenes challenge.* Blood, 2008. **111**(7): p. 3684-91.
111. Kissel, K., et al., *Human platelets target dendritic cell differentiation and production of proinflammatory cytokines.* Transfusion, 2006. **46**(5): p. 818-27.
112. Cognasse, F., et al., *Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets.* Immunol Cell Biol, 2005. **83**(2): p. 196-8.
113. Haselmayer, P., et al., *TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation.* Blood, 2007. **110**(3): p. 1029-35.
114. Krijgsveld, J., et al., *Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines.* J Biol Chem, 2000. **275**(27): p. 20374-81.
115. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease.* N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
116. Lievens, D., et al., *Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis.* Blood, 2010. **116**(20): p. 4317-27.
117. Mause, S.F., et al., *Platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES promoting monocyte recruitment on endothelium.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(7): p. 1512-8.
118. Khan, S.Y., et al., *Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury.* Blood, 2006. **108**(7): p. 2455-62.
119. Knijff-Dutmer, E.A., et al., *Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2002. **46**(6): p. 1498-503.
120. Gonzalez-Gay, M.A., et al., *HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2007. **57**(1): p. 125-32.
121. Maradit-Kremers, H., et al., *Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(3): p. 722-32.
122. Pasceri, V. and E.T. Yeh, *A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis.* Circulation, 1999. **100**(21): p. 2124-6.

123. Milovanovic, M., E. Nilsson, and P. Jaremo, *Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis.* Clin Chim Acta, 2004. **343**(1-2): p. 237-40.
124. Baynes, R.D., et al., *Platelet parameters. Part II. Platelet volume-number relationships in various normal and disease states.* S Afr Med J, 1988. **73**(1): p. 39-43.
125. Kisacik, B., et al., *Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis.* Joint Bone Spine, 2008. **75**(3): p. 291-4.
126. Yazici, S., et al., *The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity.* Platelets, 2010. **21**(2): p. 122-5.
127. Morowitz, D.A., L.W. Allen, and J.B. Kirsner, *Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease.* Ann Intern Med, 1968. **68**(5): p. 1013-21.
128. Irving, P.M., et al., *Formation of platelet-leukocyte aggregates in inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(4): p. 361-72.
129. Pamuk, G.E., et al., *Increased circulating platelet-neutrophil, platelet-monocyte complexes, and platelet activation in patients with ulcerative colitis: a comparative study.* Am J Hematol, 2006. **81**(10): p. 753-9.
130. Webberley, M.J., M.T. Hart, and V. Melikian, *Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets.* Gut, 1993. **34**(2): p. 247-51.
131. Collins, C.E., et al., *Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 1994. **106**(4): p. 840-5.
132. Kaushansky, K., *Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: p. 147-52.
133. Kapsoritakis, A.N., et al., *Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity.* Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 776-81.
134. Yuksel, O., et al., *An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume.* Platelets, 2009. **20**(4): p. 277-81.
135. Liu, S., et al., *Mean platelet volume: a controversial marker of disease activity in Crohn's disease.* Eur J Med Res, 2012. **17**: p. 27.
136. Martin, J.F., et al., *The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration.* Thromb Res, 1983. **32**(5): p. 443-60.
137. Thompson, C.B., et al., *Platelet size and age determine platelet function independently.* Blood, 1984. **63**(6): p. 1372-5.
138. Lewis, J.D., *The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1817-1826 e2.
139. Johne, B., et al., *Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin.* Mol Pathol, 1997. **50**(3): p. 113-23.
140. Gross, V., et al., *Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease.* Gastroenterology, 1992. **102**(2): p. 514-9.
141. Yoshida, H. and D.N. Granger, *Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation.* Inflamm Bowel Dis, 2009. **15**(8): p. 1245-55.
142. Russo, S., et al., *Platelet-activating factor mediates CD40-dependent angiogenesis and endothelial-smooth muscle cell interaction.* J Immunol, 2003. **171**(10): p. 5489-97.
143. Scaldaferri, F., et al., *Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(5): p. 594-608.

144. Prasad, K.S., et al., *The platelet CD40L/GP IIb-IIIa axis in atherothrombotic disease.* Curr Opin Hematol, 2003. **10**(5): p. 356-61.
145. Danese, S., et al., *Critical role of the CD40 CD40-ligand pathway in regulating mucosal inflammation-driven angiogenesis in inflammatory bowel disease.* Gut, 2007. **56**(9): p. 1248-56.
146. Danese, S., et al., *Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients.* Gut, 2003. **52**(10): p. 1435-41.
147. Cognasse, F., et al., *Human platelets can activate peripheral blood B cells and increase production of immunoglobulins.* Exp Hematol, 2007. **35**(9): p. 1376-87.
148. Miehsler, W., et al., *Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?* Gut, 2004. **53**(4): p. 542-8.
149. Talbot, R.W., et al., *Vascular complications of inflammatory bowel disease.* Mayo Clin Proc, 1986. **61**(2): p. 140-5.
150. Jackson, L.M., et al., *Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden.* QJM, 1997. **90**(3): p. 183-8.
151. Irving, P.M., et al., *Platelet-leucocyte aggregates form in the mesenteric vasculature in patients with ulcerative colitis.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(4): p. 283-9.
152. Irving, P.M., K.J. Pasi, and D.S. Rampton, *Thrombosis and inflammatory bowel disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(7): p. 617-28.
153. Peters, M.J., et al., *Circulating platelet-neutrophil complexes represent a subpopulation of activated neutrophils primed for adhesion, phagocytosis and intracellular killing.* Br J Haematol, 1999. **106**(2): p. 391-9.
154. Wong, A. and D. Bass, *Laboratory evaluation of inflammatory bowel disease.* Curr Opin Pediatr, 2008. **20**(5): p. 566-70.
155. Meuwis, M.A., et al., *Biomarker discovery for inflammatory bowel disease, using proteomic serum profiling.* Biochem Pharmacol, 2007. **73**(9): p. 1422-33.
156. Cellier, C., et al., *Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives.* Gut, 1994. **35**(2): p. 231-5.
157. Levine, A., et al., *Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification.* Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(6): p. 1314-21.
158. Shine, B., et al., *C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders.* Clin Chim Acta, 1985. **148**(2): p. 105-9.
159. Poullis, A.P., et al., *A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(4): p. 409-12.
160. Ross, R., *Atherosclerosis is an inflammatory disease.* Am Heart J, 1999. **138**(5 Pt 2): p. S419-20.
161. Harries, A.D., et al., *Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease.* Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **286**(6376): p. 1476.
162. Shen, J., et al., *Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis.* Thromb Res, 2009. **123**(4): p. 604-11.
163. Collins, C.E., et al., *Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997. **9**(12): p. 1213-7.

8. EKLER

8.1. Ek 1: Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	09.2016.189	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Çocuklarda İnflamatuvar Barsak Hastalığı Aktivitesi İle Fonksiyonel Trombosit Göstergeleri (Trombosit Sayısı Ve Ortalama Trombosit Hacmi, Plateletkrit, Trombosit Dağılım Genişliği) Arasındaki İlişkinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Deniz ERTEM	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 04 /03/ 2016 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	