T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA LABORATUVAR SONUÇLARI İLE ENDOSKOPİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. MEHTAP ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. NİHAT OKÇU

ERZURUM 2015

ONAY

Araştırma görevlisi Dr. Mehtap ŞAHİN'in "İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Sonuçları ile Endoskopik Bulgular Arasındaki İlişki"konulu tez çalışmasını: İç Hastalıkları ABD kurulunun 28.08.2013 tarih 25 nolu oturumun 4. Maddesine göre; Prof. Dr. Nihat Okçu denetiminde yapılmasına karar verildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 05.05.2015 tarihli 42190979-11/1011 sayılı oturumunun 18 sayılı kararı ve Etik Kurulu'nun 02.06.2015 tarihli 4 nolu toplantısında 10 nolu kararı ile de uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **vi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez 3
2.1.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nda Ekstraintestinal Bulgular: 6
2.1.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nda Klinik: 7
2.1.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nda Tanı: 12
2.1.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavi 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM **19**
4. BULGULAR **23**
5. TARTIŞMA **40**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **49**
KAYNAKLAR **51**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Montreal Sınıflaması 8
Tablo 2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi 9
Tablo 3. Harvey&Bradshaw İndeksi 10
Tablo 4. Simple Clinical Colitis Activity Index 10
Tablo 5. Mayo Skorlama Sistemi 11
Tablo 6. Truelove-Witts Kriterleri 11
Tablo 7. Rachmilewitz Endoskopik İndeksi 14
Tablo 8. Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite İndeksi 15
Tablo 9. Doğrusal Regresyon İle Lojistik Regresyon Arasındaki Farklar 21
Tablo 10. Lojistik Regresyon Yöntemleri 22
Tablo 13. Crohn Hastaları ve Alt Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Minimum, Maksimum ve Ortalama Değerleri 25
Tablo 14. "Model 1" Bağımlı ve Bağımsız Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri 26
Tablo 15. "Model I" için Korelasyon Matrisi 27
Tablo 16. "Model I" Uyumluluk Test Sonuçları 27
Tablo 17. "Model I" Pearson ve Deviance Test Sonuçları 28
Tablo 18. "Model I" Pseudo R2 Test Sonuçları 28
Tablo 19. "Model I" Likelihood Rasyo Test Sonuçları 29
Tablo 20. "Model I" Çoklu Lojistik Regresyon Test Sonuçları 30
Tablo 21. "Model I" Sınıflandırma Test Sonuçları 32
Tablo 22. "Model II" Bağımlı ve Bağımsız Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri 33
Tablo 23. "Model II" Korelasyon Test Sonuçları 34
Tablo 24. "Model II" Uyumluluk Test Sonuçları 34
Tablo 25. "Model II" Pearson ve Deviance Test Sonuçları 35
Tablo 26. "Model II" Pseudo R2 Test Sonuçları 35
Tablo 27. "Model II" Likelihood Rasyo Test Sonuçları 36
Tablo 28. "Model II" Çoklu Lojistik Regresyon Test Sonuçları 37
Tablo 29. "Model II" Sınıflandırma Test Sonuçları 38

KISALTMALAR

ANCA : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

ASCA : Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies

AZT : Azatioprin

BK : Beyaz Küre

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CH : Crohn Hastalığı

CMV : Sitomegalovirüs

CRP : C-Reaktif Protein

EİB : Ekstraintestinal Bulgular

ESH : Eritrosit Sedimantasyon Hızı

HB : Hemoglobin

HCT : Hematokrit

İBH : İnflamatuvar Barsak Hastakları

KS : Kortikosteroid

LNF : Lenfosit

MM : Mikofenolat Mofetil

MMIF : Makrofaj Migrasyon İnhibisyon Faktörü

MP : Merkaptopurin

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTX : Metotreksat

NEU : Nötrofil

NSAİİ : Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç

TRB : Trombosit

USG : Ultrasonografi

ÜK : Ülseratif Kolit

ÖZET

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Sonuçları İle Endoskopik Bulgular Arasındaki İlişki

Amaç: Bu çalışmanın amacı, İnflamatuvar Barsak Hastalığı olan olgularda rutin laboratuvar bulguları (Hemoglobin, beyaz küre, trombosit, sedimantasyon, C-reaktif protein) ile endoskopik tutulum yerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek ve daha az invaziv olan bu yöntemlerin hastaların takiplerinde faydalı olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D polikliniğine ve kliniğine 2009-2015 yılları arasında başvuran Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları mevcut olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların kolonoskopi yapıldığı tarihteki hemoglobin, beyaz küre, trombosit, sedimantasyon, C-reaktif protein değerleri laboratuvar kayıtlarından belirlendi.

Bulgular: ÜK hastalarının hemoglobin değerleri incelendiğinde 156 ÜK tanılı 32 bayan ve 32 erkek hastada anemi saptanmış olup, bunların sekizinde distal tip kolit, 17'sinde sol taraf koliti, 37'sinde ise ekstensif kolit/pankolit saptanmıştır. CH olan hastaların hemoglobin değerleri incelendiğinde 42 CH tanılı olan olgunun 12'si bayan, biri erkek olmak üzere toplam 13 olguda anemi saptanmış olup, hastaların yedisinde ileit, dördünde ileokolit, ikisininde de kolit saptanmıştır. Ülseratif Kolit'de sol taraf koliti ve ekstensif kolit/pankolit tutulumunda distal tip kolite göre sedimantasyon değerinde anlamlı bir yükselme saptanmışken (p değeri sırası ile 0.007, 0.043) C-reaktif protein değeri sadece ekstensif kolit/pankolit tutulumunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p değeri 0.015). Crohn Hastalığı için hastalığın türüne ilişkin olasılıktaki değişimin %80.3'ü laboratuvar sonucunda elde edilen değerler tarafından açıklanabilse de laboratuvar parametreleri ile tutulum yerleri arasında herhangibir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Ülseratif Kolit hastalığı için hastalığın tutulum yeri ile hemoglobin, sedimantasyon, C-reaktif protein düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, trombosit ve

beyaz küre değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sedimantasyon değerinde C-reaktif protein değerine göre daha anlamlı yükselme saptanmıştır. Crohn Hastalığı laboratuvar sonuçları ile hastalığın tutulum yeri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Endoskopik tutulum yeri, Laboratuvar sonuçları

ABSTRACT

The Relationship Between Endoscopic Findings and Laboratory Results in Inflammatory Bowel Disease

Aim: The aim of this study is to determine the relationship between routine laboratory findings (Hemoglobin, white blood cell, platelet, sedimentation, C-reactive protein) and endoscopic involvement localizations in inflammatory bowel disease patients, and to determine whether these less invasive methods are useful in follow-up of patients or not.

Material and Method: Patients who had applied to Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine between the years of 2009-2015 and who had diagnosis of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease were retrospectively evaluated. Hemoglobin, white blood cell, platelet, sedimentation, and C-reactive protein levels of patients at the time of colonoscopy were obtained from laboratory records.

Findings: When hemoglobin levels of 156 UC patients were investigated, anaemia was determined in 32 male and 32 female patients. Distal type colitis was determined in eight of the patients, left side colitis was determined in 17 of the patients, and extensive colitis / pancolitis was determined in 37 of the patients. When the hemoglobin levels of 42 CD patients were evaluated, anaemia was determined in a total number of 13 patients of which 12 patients were female and 1 patient was a male. Ileitis was determined in seven, ileocolitis in four and colitis in two of the patients. In Ulcerative Colitis, sedimentation level was found significantly higher in left side colitis and extensive colitis/pancolitis compared to distal type colitis (p-value 0.007, 0.043; respectively), however C - reactive protein level was found significantly high only in extensive colitis/pancolitis (p-value 0.015). For Crohn's Disease, although 80.3% of change in probability related to the type of disease could be explained by values obtained from laboratory results, no relationship was found between laboratory parameters and involvement localizations.

Conclusion: For Ulcerative Colitis Disease, while involvement localization was significantly related with hemoglobin, sedimentation, and C-reactive protein levels, no significant relationship was found with platelet and white blood cell levels. More significant increase was determined in sedimentation level compared to C-reactive protein level. No relationship was determined between laboratory results and involvement localization of Crohn's Disease.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Endoscopic Involvement Localization, Laboratory Results

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı'nı (CH) içeren İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklar klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerinin birleşimi ile teşhis edilirler, ancak hiçbir bulgu, kesin tanısal değildir. Üstelik bazı hastalar iki hastalık arasında kalan bir klinik tabloya sahiptir ve bunların hastalıkları tanımlanmamış kolit olarak belirtilmektedir (1-2).

İBH insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere, etnik grup ve ırka göre değişkenlik gösterir. İBH prevalansı genel olarak %0.3 ile %0.5 arasında değişmekte ve kadınlar biraz daha sık etkilenmektedir. Hastalık başlangıç yaşı bimodal dağılım göstermekte, insidans 15-25 yaşları arasındaki gençlerde artmıştır, insidansın ikinci tepe yaptığı dönem 40-60 yaşları arasıdır. ÜK riski sigara içenlerde daha düşüktür. Tam tersine CH da sigara içmek bir risk faktörüdür ve sigara içmeye devam eden CH hastalarının tedaviye yanıtı düşüktür. İBH multifaktoriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve konağa ait çeşitli faktörler etiyolojide rol almaktadır. Her iki hastalık için tipik olan kronik, tekrarlayıcı inflamasyonun intestinal floraya karşı gelişen düzensiz ve uygunsuz immün yanıtla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (3). ÜK'de, inflamasyon barsak duvarında devamlılık gösterir ve mukozaya sınırlıdır. Rektum hastalıkta daima tutulur ve proksimal segmentlere doğru ilerleyebilir. Kript epiteli nekrozu ve kript abseleri izlenir. Bu durum kronik bir hal aldığında lamina propriada başta plazma hücresi olmak üzere lenfosit ve eozinofil izlenir, kriptlerde hasarlanma, kayıp ve distorsiyon belirgindir. Mukozada lümene sarkan polipler izlenebilir, bunlar psödopolip olarak adlandırılır, epitelden fakir granülasyon dokusu içerir, gerçek adenom değildirler. Uzun dönemde displastik değişiklikler izlenebilir ve bu durum kolon kanseri riskini arttırmaktadır. CH'da tutulan segmentte makroskopik olarak ülser, striktür, fistül ve abse ortaya çıkar. CH segmental ve tam kat tutulum yapar. Granülom CH'nın tipik bulgusudur. Kript abseleri sıklıkla izlenir, fissür tarzındaki ülserasyonlar CH'nın ayırt edici, ancak her olguda görülmeyen histopatolojik bulgusudur (4,5).

ÜK'de kliniği tutulan kolon segmentinin uzunluğu ve şiddeti belirler (6). Kolon tutulumu distalden 10-12 cm'e kadar uzanım gösteriyorsa distal tip kolit, splenik fleksuraya kadar tutulum gösteriyorsa sol taraf koliti, splenik fleksurayı aşmış ise yaygın kolit olarak tanımlanır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜK'de tutulum, hastaların yaklaşık üçte birinde distal tip kolit, üçte birinde sol taraf koliti, üçte birinde ekstensif kolit olarak bildirilmiştir. Kronik ishal ve rektal kanama, hastalığın karakteristik yakınmaları olmakla birlikte ÜK'de klinik bulguların değerlendirilmesi her zaman kolay olmayabilir. Rektal kanama sıklıkla ishal ile birlikte görülmekle birlikte, rektuma sınırlı hastalıkta konstipasyon ile birlikte de görülebilir(7). CH inflamatuvar, obstrüktif ya da fibrostenotik olabilir (8). Tanı alan hastaların %45-47'sinde terminal ileum, %30'unda kolon, %20'sinde ileokolik, %3-5'inde üst gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur. En sık başvuru semptomları kronik ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, ateş, subileus atakları ve rektal kanama şeklinde olabilir (9-10).

İBH'da laboratuvar bulgularının ideal olarak rolü, non-invaziv bir yolla hastalığın özel formlarının tanımlanması, hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesi, hastalığının seyrinin tahmin edilmesi ve tedavi girişimlerine yanıtın öngörülmesidir. İBH'daki temel laboratuvar belirteçleri akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçlerdir. Çalışmamızın amacı; İnflamatuvar Barsak Hastalığı olan olgularda rutin laboratuvar bulguları (Hemoglobin, beyaz küre, trombosit, sedimantasyon, C-reaktif protein) ile endoskopik tutulum yerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek ve daha invaziv olmayan laboratuvar bulgularının hastaların takiplerinde faydalı olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

2.1.1. Tanım

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı'nı (CH) içeren İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklar klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerinin birleşimi ile teşhis edilirler, ancak hiçbir bulgu, kesin tanısal değildir. Üstelik bazı hastalar iki hastalık arasında kalan bir klinik tabloya sahiptir ve bunların tanımlanmamış kolit olduğu söylenir. ÜK sadece kolonu etkileyen, tekrarlayıcı, non-transmural inflamatuvar hastalıktır. CH ise tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, tekrarlayan, transmural inflamatuvar hastalıktır(1-3).

2.1.2. Epidemiyoloji

İBH insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere, etnik grup ve ırka göre değişkenlik gösterir. İBH, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde en yüksek insidansa sahiptir (11,12). Güney Avrupa, Afrika ve Avustralya'da daha düşük seviyededir (13). İBH prevalansı genel olarak %0.3 ile %0.5 arasında değişmektedir. Ülkemizde İBH Derneği tarafından hastane kayıtları ile yapılan araştırmaya göre İBH prevalansı 36/100.000, ÜK prevelansı 25.5/100.000 ve CH için ise 7.7/100.000'dir. İnsidans değerlendirildiğinde ise İBH için 4.1/100.000, ÜK için 2.6/100.000 ve CH için 1.4/100.000 olarak hesaplanmıştır(3,14). İBH her iki cinsiyette de kabaca eşit oranlarda görülmekle birlikte ÜK erkeklerde, CH kadınlarda biraz daha fazladır (15,16). Hastalığın başlangıç yaşının en fazla görüldüğü dönem 15 ile 25 arasındadır (1).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

İBH multifaktoriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlık, immünolojik faktörler, çevresel faktörler ve mikrobiyal faktörler etiyolojide rol almaktadır. Her iki hastalık için tipik olan

kronik, tekrarlayıcı inflamasyonun intestinal floraya karşı gelişen düzensiz ve uygunsuz immün yanıtla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (3).

Genetik Yatkınlık: İBH gelişmi için en önemli risk faktörü aile hikâyesidir. İBH hastalarının yaklaşık %15'inde ailede hastalık öyküsü vardır ve birinci derece yakınlarında hastalık insidansı normal popülasyona gore 30 ile 100 kat daha yüksektir. CH için tanımlanan ilk mutasyon 16. kromozomdaki İBH-1 lokusundaki CARD15/NOD2 geninde saptanmıştır. NOD2 gen mutasyonu CH hastalarının %15'inde ve çok küçük yüzdelerde normal bireylerde bulunabilmektedir. Makrofajlar ve dendritik hücrelerde de NOD2 geni aktiftir. Gen ürünü NF-KB transkripsiyonu ve dolayısıyla TNF-alfa ve IL6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla inflamasyonu artırır. İBH-3 lokusu 6. kromozomda ve HLA ve MHC geni ile yakın ilişkidedir. İBH-5 lokusu 5. kromozomda ve IL3, IL4, IL5, IL 13 sitokin genleri ile yakın ilişkidedir (3).

İmmünolojik Faktörler: Genetik, çevresel ve diğer faktörler mukozal immün cevapta devam eden bir aktivasyona yol açarlar. CH'da mukozada biriken lökositler hâkim olarak Th1, CD4+ lenfositlerden oluşur(17,18). CH'da mukoza engelinin bozulması ile epiteli geçen antijenler, antijen sunan hücreleri aktive ederler ve bu da Th1 hücrelerin uyarılmasına sebep olur. Uyarılan Th1 hücrelerden salgılanan INF-gama makrofajları uyarır. Uyarılan makrofaj güçlü birer inflamatuvar sitokin olan TNF alfa, IL-1, IL-6 salgılar. Ayrıca uyarılan makrofajdan salgılanan IL-12, IL-18, makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü (MMIF) Th1 hücrelerini tekrar uyararak CH'da kendi kendini devam ettiren iltihabi bir döngü oluşmasına yol açar. Makrofajların salgıladığı IL-1, IL-6, TNF alfa gibi diğer sitokinler ise endotel, epitel ve fibrobastlara vasküler mesafeden daha fazla lökosit göçüne sebep olur (19,20). İmmün hücrelerin uyarılması sonuçta kemokinler, büyüme faktörleri, prostaglandin ve lökotrienler, araşidonik asid metabolitleri ve reaktif oksijen metabolitleri gibi nonspesifik immün mediatörün açığa çıkmasına sebep olur (19,21). ÜK'de esas olarak humoral kısmen de hücresel immünite patogenezde rol oynar. ÜK'de mukozada plazma hücrelerinde artış ve IgG sentezinde artış olur. Antikor antijen kompleksinin oluşması ile

kompleman aktive olur (21). CH'dan farklı olarak ÜK'de 40-kd epitelial antijenlere karşı antikor cevabının görülmesi, 40-kd epitelial antijenin sadece kolon, safra kanalı ve deride görülmesi, ÜK'nin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği ÜK'nin de bir otoimmün hastalık gibi görülmesine sebep olmuştur. ÜK'li hastalarda dolaşımdaki monosit ve makrofaj sayısı artar ve aktive olur. B hücrelerinden immün globulin sentezi de artar (22,23). Aktif ÜK'de makrofajlar IL-1 beta, TNF ve IL-6 sentez ederler, akut faz cevabına ve ateşe sebep olurlar. Açığa çıkan sitokinler epitel hücrelerinin geçirgenliğini artırır, endotelde değişikliklere sebep olur bu da iskemiye ve vasküler bozukluklara yol açar. Uyarılmış mukoza hücrelerindeki lökosit ve makrofajlardan salınan sitokinler, lökotrienler, tromboksan, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri epitel hücre geçirgenliğini ve iyon naklini artırarak ishale sebep olurlar. Mast hücresi ve eozinofillerden salgılanan kinin ve diğer mediatörler, antikor–antijen kompleksi ile aktive olan kompleman da ishale katkıda bulunur(23,24).

Çevresel Faktörler: İBH hastalarında genetik bir yatkınlık vardır, ancak monozigot ikizlerde bile en fazla %50 konkordans olması çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir. NSAİİ kullanımı, CMV infeksiyonu ve Clostridium difficile bağlı gelişen psödomembranöz enterokolit gibi sık rastlanan çevresel faktörler kolitis oluşumunu tetikleyebilirler (25). Hijyen hipotezine göre; çocukluk çağında helmint infeksiyon veya infestasyonları geçirmek daha sonra patolojik immün yanıt gelişimini engelleyebilir (3,26). Sigara ÜK için koruyucu olabilirken CH için bir risk faktörü olmaktadır(27). Özellikle daha önce sigara içerken sigarayı bırakanlarda ilk 2 yılda ÜK riski artmaktadır. Özellikle çocuk ve genç erişkin popülasyonda appendektominin ÜK için koruyucu olduğu, ancak CH' nın ortaya çıkışı için uygun ortam yarattığı gösterilmiştir (14,28).

Mikrobiyal Faktörler: Bakteriler doğrudan doğruya etkili olabilecekleri gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler ya da sitokinler aracılığıyla etki edebilirler (29). Luminal bakteri ve ürünlerinin hastalığın başlatılmasında veya devamında rolü vardır. CH'da

antibiyotiklerin yararlı olması ve antibiyotik ve probiyotiklerin pouchitisteki iyileştirici etkileri bağırsaktaki bakterilerin önemini gösteren kıymetli delillerdir (30,31).

2.1.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nda Ekstraintestinal Bulgular:

İBH ile birlikte görülen ekstraintestinal bulgular EİB, komplikasyonların ve otoimmün bozuklukların çokluğu ve yaygınlığı nedeniyle İBH gerçekten sistemik bir hastalık olarak kabul edilebilir. (32-34).

Artrit: İBH'da en sık kolitik artrit ve ankilozan spondilit gözlenmektedir (1).

Osteoporoz ve Osteopeni: İBH'da kemik kaybı %18-42 oranında saptanır, fraktür riski %40 oranında artar, yaş ve kortikosteroid dozu risk faktörlerini oluşturmaktadır (35).

Deri Bulguları: Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum ve aftöz stomatit en sık cilt tutulumlarıdır. Psöriazis, vaskülit ve Sweet Sendromu ortaya çıkabilir(36)**.**

Göz Bulguları: Üveit ve episklerit İBH'nın en sık göz tutulumu olup %3-6 oranında saptanır. Göz tutulumu, cilt tutulumu ve eklem tutulumu ile birliktelik gösterir (37-40).

Hepatobiliyer Bulgular: Yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit ve sirozu icerir. Safra yolları komplikasyonları, sklerozan kolanjit ve safra taşlarıdır (1).

Genitoüriner Bulgular: Genellikle ince barsak disfonksiyonu nedeniyle oluşan nefrolitiyazis ve İBH aktivitesi ile akut faz reaksiyonlarına bağlı gelişen renal amiloidozdur.

Hematolojik Bulgular: Anemi inflamatuvar barsak hastalıklarının en sık görülen ekstraintestinal bulgusudur (41). İBH'lı hastalarda prevalansı hastaların subgruplarına göre %15 ve %75 arasında değişkenlik göstermektedir (42). Anemilerin ana tipleri ise demir eksikliği ve kronik hastalık anemisidir. Oral veya intravenöz demir preparatları kullanılır. Çok ciddi vakalarda eritropoetin kullanılabilir (43).

Trombo Embolik Bulgular: Sistemik inflamasyonla koagülasyon sistem aktivasyonu ve trombosit agregasyonunda artış tromboemboliye neden olmaktadır (44-45).

2.1.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nda Klinik:

CH, gastrointestinal traktusun ağızdan anüse kadar her parçasını tutabilen, nüksler ile seyreden, sebebi bilinemeyen, transmural inflamasyon ile karakterize kronik granülamatöz inflamatuvar bir hastalıktır. Tutulum şekli inflamatuvar, obstrüktif ya da fibrostenotik olabilir. Klinik sınıflama için en sık Montreal sınıflaması kullanılır(8)(Tablo 1). Hastalık olguların %47 sinde terminal ileumda, %28'inde kolonda, %21'inde ileokolik bölgede ve %3-5'inde de üst gastroinestinal sistemde yerleşim gösterir (46). Hastaların semptomları hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve inflamasyonun şiddetine bağlıdır. Hastalarda barsak lümenindeki daralmalara bağlı olarak ani başlayan, kolik tarzında karın ağrıları, bulantı ve kusma olabilir. Bu hastaların fizik muayenesinde karın sağ alt kadranda ağrılı dolgunluk ya da kütle palpe edilebilir. Barsakta inflamatuvar aktiviteye bağlı olarak ishal, kilo kaybı ve ateş olabilir. Bu tablonun akut apandisit ile karıştırıldığı unutulmamalıdır. Kolon tutulumlu CH'da ishal ön plandadır. Kanlı dışkılama ÜK'ye göre daha nadirdir. Rektum nadiren tutulur (47). Bu tabloların beraberinde hastaların %30'unda fistül/abse, fissür ve skin tag oluşumu ile perianal hastalık gelişebilir. CH'nın %20-40'ında fistülizan/penetran hastalık vardır, bunlar enteroenterik, enterokolonik, rektovajinal ya da perianal fistül olarak karşımıza çıkar (10). Bu hastalarda ciddi ishal ve ağır malabsorbsiyon tabloları gelişebilir. Fistüllerin retro-peritoneal bölgeye açılması bu bölgede flegmon ve abse gelişmesine neden olur. Özefagus tutulumunda disfaji ve yanma olabilir. Mide ve duedonumda H. Pylori'nin negatif olduğu inatçı peptik ülserlerde CH akla gelmelidir(48). Crohn hastalarının %15-20'sinde kronik aktif hastalık söz konusuyken %65-75'inde kronik intermitant gidiş, %10-15'inde de uzun süreli remisyon gözlenir (49-51). Tanı sonrasındaki 10 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında cerrahi gerekli olur. Opere olan hastaların %44-55'inde 10 yıl içinde nüks gelişir. CH aktivitesi için ayrıca 'Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi' (CDAI) (Tablo 2) ve 'Harvey Bradshaw İndeksi' ve (Tablo 3) kullanılır (52-55).

ÜK, rektum mukozasında başlayıp proksimale doğru kalın barsağın değişik bölümlerini tutacak şekilde yayılan idiyopatik inflamatuvar bir durum olup, diffüz frajilite ve

kanamalı erozyonlar ile karakterize relapslar ve remisyonlar ile seyredebilen kronik bir hastalıktır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜK'de tutulum, hastaların yaklaşık üçte birinde distal tip kolit, üçte birinde sol taraf koliti, üçte birinde yaygın kolit olarak bildirilmiştir (56). Tutulan kolon segmentinin uzunluğu ve şiddeti kliniği belirlemektedir (57,58). Kanlı ve mukuslu ishal, tenesmus, urgensi, karın sol alt kadranda kramp şeklinde ağrı sık görülen semptomlarıdır. Rektal kanama sıklıkla ishal ile birlikte görülmekle birlikte, rektuma sınırlı hastalıkta konstipasyon ile birlikte de görülebilir (7). İshal, dışkı volümündeki artışın yanında rektal kompliyansta bozulma ve rektal irritasyon ile ilişkilidir (59). Sıvı kaybı, elektrolit imbalansı, özellikle hipokalemi ciddi sorun oluşturabilir. ÜK'de hastalık şiddetinin belirlenmesinde standardizasyon sağlanabilmesi için 'Simple Clinical Colitis Activity Index (Tablo 4) Mayo skorlama sistemi(60) (Tablo 5), Truelove-Witts kriterleri (61) (Tablo 6), "SEO'' (62)'den yararlanılmaktadır Hastalığın en önemli ve mortal komplikasyonu toksik megakolondur ve en sık transvers kolonda gözlenir. Şiddetli hastalık ile başvuran hastaların %10'nunda kolektomi gerekli olur (63).

Tablo 1. Montreal Sınıflaması

Tanı yaşı	
A1 16 veya daha küçük	
A2 17-40 yaş	
A4 >40 yaş	
Lokalizasyon	**Üst GİS**
L1 Terminal ileum	L1+L4
L2 Kolon	L2+L4
L3 İleokolon	L3+L4
L4 Üst gastrointestinal sistem (GIS)	-
Davranış	**Perianal hastalık (p)**
B1 Stenozan ve penetran olmayan,	B1+p
B2 Stenozan	B2+p
B3 Penetran	B3+p

Tablo 2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Yedi günlük cıvık veya çok yumuşak dışkılama sayısı	**×2=**
Yedi günlük karın ağrısı (yok=0, hafif=1, şiddetli=3)	×5=
Yedi günlük genel iyilik hali (iyi=0, normalin hafif altında=1, daha kötü=2, oldukça kötü=3, çok kötü=4)	×7=
Crohn hastalığı ile ilişkili diğer semptom ve bulgular **Artrit veya artralji** **İritis veya üveitis** **Eritema nodozum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit** **Fissür, anal fistül ve perirektal abse** **Diğer intestinal fistüller** **Ateş (38 C son haftada)** **(her bir bulgu için 1 puan eklenir, total 0-6)**	×20=
Diyare için loperamid veya opiat kullanımı (hayır=0, evet=1)	×30=
Abdominal kitle: (yok=0, evet=1)	×10=
Hematokrit **Erkek: 47-hct=** **Kadın: 42-hct=**	×6=
Ağırlık	100×(1-şimdiki ağırlık /normal ğırlık)= TOPLAM =*

*** < 150: Remisyonda hastalık**

>150: Aktif hastalık

150-220: Hafif aktiviteli

221-400: Orta aktiviteli

>400: Ağır aktiviteli

Tablo 3. Harvey&Bradshaw İndeksi

A: Sulu dışkılama sayısı(günlük)
B: Karın ağrısı: (yok=0, hafif=1, orta =2, şiddetli=3)
C: Genel iyilik hali: (çok iyi=0, normalin biraz altında=1, daha kötü=2, oldukça kötü=3, çok kötü=4)
D: Abdominal kitle: (yok=0, şüpheli=1 var=2, kitle+defans=3)
E: Komplikasyonlar: (her bir bulgu için 1 puan hesaplanır) Artralji, üveit, ağızda ülserler, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, fissür, anal fistül, abse

Tablo 4. Simple Clinical Colitis Activity Index

Semptom		**Skor**
Günlük barsak hareketleri	• 1-3 • 4-6 • 7-9 • >9	0 1 2 3
Gece barsak hareketleri	• 1-3 • 4-6	1 2
Acil defekasyon hissi	• Hafif • Orta • Şiddetli	1 2 3
Kanlı gaita	• Hafif • Sıklıkla • Genellikle	1 2 3
Genel iyilik hali	• Çok iyi • İyi • Kötü • Çok kötü • Berbat	0 1 2 3 4
Ekstraintestinal tutulum		1

Tablo 5. Mayo Skorlama Sistemi

Dışkılama sıklığı • Normal sıklıkta defakasyon • Normalden 1-2 fazla defekasyon • Normalden 5 veya daha fazla defekasyon	 0 1 2
Rektal kanama • Kan yok • Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi • Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi • Sadece kan gelmesi	 0 1 2 3
Endoskopi bulguları • Normal veya inaktif hastalık • Hafif aktiviteli hastalık • Orta aktifiviteli hastalık • Ağır aktiviteli hastalık	 0 1 2 3
Klinisyenin global değerlendirmesi • Normal • Hafif aktiviteli hastalık • Orta aktiviteli hastalık • Ağır aktiviteli hastalık	 0 1 2 3

Tablo 6. Truelove-Witts Kriterleri

	Hafif	**Ilımlı**	**Ciddi**
Kanlı gaita/gün	<4	4-5	≥6
Nabız	<90/dak	≤90/dak	>90/dak
Vücut sıcaklığı	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C
Hemoglobin	>11.5g/dl	≥10.5g/dl	<10.5g/dl
Sedimantasyon	<20 mm/sa	≤30 mm/sa	>30 mm/sa
C-Reaktif protein	Normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

2.1.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nda Tanı

Laboratuvar: İBH'da laboratuvar bulgularının ideal olarak rolü, non-invaziv bir yolla hastalığın özel formlarının tanımlanması, hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesi, hastalığının seyrinin tahmin edilmesi ve tedavi girişimlerine yanıtın öngörülmesidir. İBH'daki temel laboratuvar belirteçleri aşağıda açıklanmıştır.

Lökosit: Genelde İBH'lı hastalarda beyaz küre artışı ön plandadır. Genelde de nötrofillerde artış mevcuttur. Bazen CH'da yüksek ateş ve sola kaymalı bir lökositoz komplikasyonun habercisi olabilir. Benzer şekilde ciddi ÜK'li olgularda yüksek lökosit sayısı tedaviye daha az cevap vermede bir belirteç olabilir (64).

C-Reaktif Protein (CRP): C-reaktif protein inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktanıdır. CRP sentezini esas olarak dolaşımdaki IL-6 düzeyleri, daha az olarak da IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri düzenler. Yarılanma süresi 48 saattir, bu sebeple inflamasyonun tanı ve takibinde değerli bir belirteçtir. CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermez, o yüzden tek başına değerlendirilmemelidir(65-67).

Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH): İBH'da akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı ve kabataslak ölçümünü sağlar. İlk 24 saatten sonra tekrarlanan sedimantasyon ölçümleri akut faz cevabının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Trombositler: Trombositoz hastalık şiddeti ile ilişkilidir, barsak rezeksiyonu sonrası da bu yükseklik devam eder (68). İBH'de artmış tromboembolik olayların plateletlerin önemini vurgulamaktadır, İBH olan hastaların %30'undan fazlasında spontan platelet agregasyonunun olduğu gösterilmiştir ve bu durum hastalık aktivitesinden bağımsızdır (69).

Sitokinler: Sitokinler, inflamatuvar süreçte aktive olmuş hücrelerin ürettiği ve hücreler arası sinyalizasyonu sağlayan polipeptidlerdir. İnflamasyonla ilişkili olduğu gösterilen sitokinler IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, INF-gama, TGF-beta, IL-8 ve 10'dur (70).

Fekal S100AI2: Önceden Calgranulin-C olarak da adlandırılan, kalsiyum bağlayan bir proteindir. İnflamasyon ile korelasyon gösterir, İBH'yı İritabl Barsak Sendromu gibi hastalıklardan ayırt etmede %86 duyarlılık, %96 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (71).

Fekal Laktoferrin: Nötrofillerin sekonder granüllerinin major komponenti demir bağlayacı bir glikoproteindir (72). Feçeste intestinal inflamasyon belirteci olarak yararlıdır.

Fekal Kalprotektin: Fekal kalprotektin, kalsiyum ve çinko bağlayıcı 36 kDa ağırlğında bir nötrofilik protein olup 1 hafif zincir ve 2 ağır polipeptid zincir içermektedir. Barsak inflamasyonunda major rol oynamaktadır (73,74). İBH'da hastalık aktivitesini gösteren klinik, endoskopik ve histolojik parametreler ile kalprotektin düzeyi korelasyon gösterir (75).

ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies): İndirekt immunofloresans ile 3 tip boyanma paterni gözlenir: s-ANCA, c-ANCA, p-ANCA. İBH'da en sık görülen p-ANCA paternidir. ÜK'de %20-85 pozitif saptanırken, CH'da oran %2-28'dir(76,77).

ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies): S. cerevisiae'nin hücre duvarı'na karşı oluşturduğu antikordur. CH'da %39-69, ÜK'de ise %55-15 pozitiftir (78).

Endoskopi

Klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak İBH'dan şüphelenilen hastalarda kolonoskopi ve biyopsi hastalığın kesin tanı ve ciddiyeti konusunda bilgiler verebilir (79). ÜK'de endoskopik tutulum proktit (rektuma sınırlı hastalık), sol kolon tutulumlu hastalık(splenik fleksuraya kadar uzanan hastalık), veya yaygın (ekstensif) kolit (splenik fleksuranın proksimaline doğru yayılan hastalık) şeklinde sınıflandırılmaktadır (80). Hastalık yanlızca kolonu tutsa da çekuma kadar yayılırsa, backwash ileit olarak adlandırılan ileumda eritemli ve bazen de erozyone mukozal alanlar izlenebilir. ÜK'nin en erken endoskopik bulguları diffüz eritem gelişmesi ve normal rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybıdır. Eritem sıklıkla, endoskopik olarak, rektal valvlerin küntleşmesi, normal vaskülaritenin kaybı ve granüler görünümlü mukozanın gelişmesi ile ortaya çıkan mukozal

ödem ile birliktedir. İnflame mukoza endoskop ile dokunulduğu zaman kolayca kanar; bu kolay kanama mukozanın gevrekliği olarak adlandırılır. Daha ağır şiddetdeki hastalıkta mukoza kendiliğinden kanar ve küçük ülserasyonlar görülür. ÜK'nin endoskopik bulgularındaki önemli bir nokta dağılımlarıdır. İnflamasyon rektumda başlar, proksimal olarak belirli bir uzaklığa yayılır ve sonra durur; bu noktanın proksimalindeki bütün mukoza normal ve distalindeki bütün mukoza anormaldir (1). ÜK'nin endoskopik aktivitesini belirlemek için "Rachmilewitz Endoskopik İndeksi'' kullanılır (81) (Tablo 7).

CH'nın en erken endoskopik bulgusu, ödemli dokunun ince kırmızı bir hale ile çevrili küçük, milimetrik çaplı ayrı bir ülser olan aftöz ülserdir. Longitudinal ve transvers ülserler birbirlerini kesebilir, nonülsere mukozada kaldırım taşı gibi bir ağ görünümüne neden olurlar. Geniş, derin ve penetran ülserler normal mukoza ile çevrili olabilirler. ÜK'de belirgin olan eritem, ödem ve granüler diffüz mukozal irregülerite, CH'da daha az sıklıkta ve seyrinin sonraki aşamalarında oluşur. Rektum, CH'da tutulmş veya tutulmamış olabilir. Tutulan alanlar tipik olarak "skip" alanlar ile serpiştirilmiştir (1). CH'nın endoskopik aktivitesini belirlemek için "Crohn Hatalığı Endoskopik Aktivite İndeksi" kullanılır (82) (Tablo 8).

Tablo 7. Rachmilewitz Endoskopik İndeksi

Parametre		**Puan**
Işığı dağıtan granülasyon	Yok Var	0 2
Vasküler patern	Normal Silinmiş/bozulmuş Kaybolmuş	0 1 2
Mukoza frajilitesi	Yok Dokunmayla kanama Spontan kanama	0 2 4
Mukozal hasar	Yok	0

*** Toplam skor <4 ise remisyondan, 4 veya üzerinde ise Aktif ÜK hastalığından bahsedilir.**

Tablo 8. Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite İndeksi

	Rektum	**Sigmoid kolon**	**Transvers kolon**	**Sağ kolon**	**İleum**	**Puan**	Total
Derin ülserler: Var→12 Yok→0							Total 1+
Süperfisyal ülser: Var→12 Yok→0							Total 2+
Hastalık yüzeyi(cm)							Total 3+
Ülsere yüzey(cm)							Total 4=
							Total A Tutulan segment(1-5)=n Total A/n=Total B Herhangi bir segmentte ülsere stenoz 3 puan ekle=Total C Herhangibir segmentte ülsersiz stenoz 3 puan ekle:Total D **Total B + Total C + Total D= CDEIS**

***Skor 0-44 arasında değişir.**

Radyoloji

Direkt Grafiler: Direkt grafilerde herhangi bir kolon segmentinin 6 santimetreden daha geniş olması toksik megakolon tanısını düşündürmektedir. Anormal gaz dağılımı, barsak segmentlerinde daralma ve kolonda haustra kaybı gibi bulgular saptanabilir (83-84).

Kontrastlı Görüntüleme Yöntemleri: ÜK'de hastalığın ileri dönemlerinde tutulan kolon segmentleri kalınlaşır ve haustral yapısını kaybeder, 'kurşun boru görüntüsü' ortaya çıkar.

Ultrasonografi (USG) : ÜK'de en önemli USG bulgusu barsak duvar kalınlığı artışıdır, normal şartlarda 3 mm'yi aşmamalıdır (85).

Bilgisayarlı Tomografi(BT): ÜK'de en belirgin bulgu barsak duvarında kalınlaşmadır. Psödopoliplerin gelişimiyle barsak duvarında lümene protrüde nodüler yapılar izlenir(86-87).

Manyetik Rezonans Görüntüleme(MR): ÜK'de kolon duvarında kalınlaşma, diffüz kontrast tutulumu ve haustrasyon kaybı izlenir.

2.1.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavi

İBH'nın tedavisinde genel prensipler arasında hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi, hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi, hastalık paterni daha önceki tedavilere yanıt-yan etkiler ve ekstraintestinal tutulum varlığı yer almaktadır. Tedavide kullanılan temel ilaçlar: 5-aminosalisilatlar, kortikosteroidler(KS), antibiyotikler, immunosupresif ilaçlar(Azatioprin(AZT), 6-merkaptopurin(MP), metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MM), siklosporin, infliximab, takrolimus) ve Anti-TNF ajanlardır. Bunun dışında cerrahi endikasyonu bulanan hastalarda da cerrahi tedavi yapılmaktadır.

Crohn Hastalığı tedavi: Tedaviye başlamadan önce; hastalık lokalizasyonu (ileal, ileokolonik, kolonik, diğer) ve paterni (inflamatuvar, striktüran, fistülizan) belirlenmelidir. Sigara içen hastaların sigarayı bırakması gerekmektedir. Aktif ileal, ileokolonik veya kolonik CH; hafif şiddetli lokalize ileoçekal CH'da Budesonide (9 mg/gün) ilk olarak tercih edilmelidir. Orta şiddetli aktif lokalize ileoçekal hastalıkta Budesonide (9 mg/gün) veya sistemik KS ile tedaviye başlanabilir. AZT, 6-MP veya MTX, KS ile kombine olarak başlanabilir. Anti-TNF tedavi, aktif hastalığın objektif kanıtları olan, daha önceden KS refrakter, bağımlı veya intoleran olgularda önerilir. Şiddetli aktif ileoçekal CH'dadirekt olarak sistemik KS ile tedaviye başlanmalıdır. Relapsla gelen olgularda MM tedavi ile birlikte başlanmalıdır. Anti-TNF tedavi, aktif hastalığın objektif kanıtları olan, daha önceden KS refrakter, bağımlı veya intoleran olgularda MM tedavi ile birlikte veya tek başına önerilir. Hafif aktif kolonik hastalıkta sulfasalazin ile tedaviye başlanabilir. Bu tedaviye yanıt vermeyen veya daha şiddetli aktif olgularda veya sistemik semptomları varsa KS tedavi

başlanmalıdır. KS dozunun daha hızlı azaltılması erken relapsa yol açabilir. Relapsı önlemek için KS'ler daha uzun süre kullanılmamalıdır. Relapsla gelen olgularda tedaviye MM eklenmelidir. KS refrakter veya intoleran olgularda tedaviye Anti-TNF ile başlanmalıdır. Medikal tedavi yanıtsız veya intoleran olgularda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Şiddetli aktif, sistemik semptomları olan olgular hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir(88).

Remisyon indüksiyonu: Remisyon indüksiyonu amacı ile kullanımda AZT için önerilen ortalama doz 2,5 mg/kg/gün iken 6-MP için 1,5 mg/kg/gün dür. AZT dozu cevaba göre aylar içerisinde 300 mg'a, 6-MP dozu ise 200 mg'a kadar çıkarılabilir (89).

İdame: AZT/6-MP remisyona sokulmuş hastaların idame tedavisinde kullanılmaktadır (89,90). Bu amaçla verildiğinde AZT doz bağımlı olarak etki etmektedir (91).

Cerrahi tedavi endikasyonları: Cerrahi tedavi hastalığın yaygınlığı, medikal tedaviye yanıt ve komplikasyonların varlığına göre uygulanmalıdır. Fibrostenotik ve medikal tedaviye yanıtsız intestinal hastalıkta, sınırlı ileokolonik tutulumda cerrahi tedavi tercih edilir. Daha geniş hastalıkta, barsak segmentinin korunması önemlidir.

Ülseratif Kolit Tedavi: Tedaviye başlamadan önce; hastalığın lokalizasyonu, paterni ve aktivitesi belirlenmelidir. Hafif-orta dereceli aktif proktitte 1gr/gün mesalazin suppozituvar tercih edilen başlangıç tedavisidir. Topikal mesalazinin oral mesalazin veya topikal KS ile kombinasyonu daha etkili olabilir. Hafif-orta dereceli sol taraflı kolit vakalarında başlangıç tedavisi olarak topikal aminosalisilatlarla kombine >2gr/gün oral mesalazin tercih edilmelidir. Mesalazine yanıtsız vakalarda sistemik KS tedavisi uygulanmalıdır. Hafif-orta dereceli ekstensif kolit/ pankolit vakalarında topikal mesalazin ile kombine >2gr/gün mesalazin ile tedavi edilmelidir. Mesalazine yanıtsız veya mesalazin/immünmodülatör tedavi altında relaps olan vakalarda KS tedavisi düşünülmelidir. Ciddi ÜK'de sistemik toksisite bulguları olan vakalar İv KS veya tolere edemezse İv siklosporin verilerek hastanede tedavi edilmelidir.

İv steroid dirençli ÜK: İv KS'e yanıt yaklaşık 3. günde gözlenir. Klinik, biyokimyasal,

radyolojik belirleyicilerde düzelme yoksa 2. basamak tedaviye geçilmelidir. 2. basamak tedaviye geçildikten sonraki 4-7 günde düzelme yok ise kolektomi önerilmelidir.

Erken relaps: 3 aydan kısa sürede relapslarda en iyi tedavi AZT veya 6-MP dir.

Steroid bağımlı aktif ÜK: Klinik ve endoskopik olarak remisyon indüksiyonunda AZT mesalazine göre üstündür (92). 8 haftada bir 1 yıl boyunca uygulamada infliximab'ın da KS kurtarma tedavisindeki etkisi gösterilmiştir (93).

Oral steroid rekrakter ÜK: Persistan olarak aktif, KS refrakter hastalar AZT/6-MP ile tedavi edilmeli, buna rağmen cerrahi seçenekler de değerlendirilmelidir. İv KS, infliximab veya kalsinörin inhibitörleri de tedavi alternatifi olarak değerlendirilmelidir.

İmmünmodülatör refrakter ÜK: Kontrendikasyon yok ise infliximab tedavisi verilmelidir. Bununla birlikte daha uygun olarak kolektomi açısından değerlendirmek gerekir.

Cerrahi tedavi endikasyonları: Tedaviye refrakter toksik megakolon, perforasyon ve şiddetli rektal kanama acil cerrahi gerektiren durumlardır(94,95). İmmünsüpresif tedaviye dirençli kronik kolit varlığı, displazi veya malignite varlığı, total veya kısmi tıkanıklığa sebep olan striktür varlığı elektif cerrahi için girişim endikasyonudur (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D polikliniğine ve kliniğine 2009-2015 yılları arasında başvuran Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları mevcut olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların kolonoskopi yapıldığı tarihteki hemoglobin, beyaz küre, trombosit, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) , C-reaktif protein (CRP) değerleri laboratuvar kayıtlarından belirlendi. Çalışmaya İnflamatuvar Barsak Hastalığı olup herhangi bir nedenle barsak operasyonu geçiren, beraberinde malignitesi olan, gebe, 18 yaşın altındaki hastalar ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı nedeniyle tedavi almakta olan hastalar dâhil edilmedi. Çalışmaya 156'sı Ülseratif Kolit, 42'si Crohn Hastalığı tanıları olan toplamda 198 hasta dahil edilmiştir.

Bu çalışmada istenecek olan hemoglobin değeri Beckman Coulter LH 780 cihazında kimyasal siyanomethemoglobin yöntemi ile beyaz küre sayımı Beckman Coulter LH 780 cihazında elektriksel rezistanstaki duyarlılık ölçümü yöntemi ile trombosit ve eritrosit sayımı Beckman Coulter LH 780 cihazında empedans yöntemi ile bakılmıştır. ESH değeri Alifax S.p.A. cihazı kullanılarak fotometrik kapiller akış kinetik prensibi ile CRP değeri Dade Behring BN II cihazında nefelometrik yöntem ile bakılmıştır. Kolonoskopi bulgularında Atatürk Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesinde yapılmış olan kolonoskopi raporları göz önüne alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın bu bölümünde çok değişkenli analiz yöntemlerinden lojistik regresyon ve çoklu lojistik regresyon analizi esasları ve basamakları açıklanmıştır. Daha sonraki aşamada İnflamatuvar Barsak Hastalıkları verilerine SPSS 18 paket programı kullanılarak uygulanmış ve yorumlaması yapılmıştır. Lojistik regresyon analizi tıp bilimleri literatüründe giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlamıştır(Tanboğa vd. 2012). Lojistik regresyon modelinin ilki biyoloji deneylerinde kullanılması ile başlamış olup, ilk olarak Berkson (1944) tarafından önerilmiş, Cox (1970) bu modeli gözden geçirerek çeşitli uygulamalarını yapmış, özet

gelişmeler ise ilk Andersson (1979, 1983) tarafından verilmiştir. Cox vd. (1998) kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Başarır (1990) klinik verilerde çok değişkenli lojistik regresyon analizi ve ayrımsama sorunu üzerinde çalışmıştır. Tanboğa vd. (2012) Türk Kardiyoloji Dergilerinde yayınlanmış 212 makale incelemişler bu makalelerin %15'inde Multinominal (Çoklu) Regresyon analizi kullanıldığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca makalelerde Modelin bazı değerlerinin (O*dss* ve *P* değeri) eksiksiz olarak verildiği bunun yanı sıra modelin tanımlanması, geçerlilik testi, uyum iyiliği testleri vb. ek testlerin bazıları ya da hiçbirinin verilmediğini eleştirmişler ve bunu modelin uygulanmasında büyük bir eksiklik olduğunu çalışmalarında vurgulamışlardır. Çalışmada bu eksiklerin giderilmesi için ilk olarak Lojistik Regresyon ve Çoklu Lojistik Regresyon tekniği kısaca anlatılacaktır.

Lojistik regresyonun temelde amacı, diğer regresyon yöntemleri gibi bir ya da birden çok bağımsız değişken ile bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi incelemktir (Atan ve Çatalbaş, 2004). Genel olarak lojistik regresyon modeli aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (Albayrak, 2006).

$$L = ln\left[\frac{P_i}{1-P_i}\right] = Z_i = b_0 + b_1 X_i + e_i$$

Lojistik regresyon fonksiyonu, doğrusal olasılık fonksiyonunun hata kavramı olan "e" nin birikimli olasılık dağılımı gösterdiğini varsayar. Ayrıca doğrusal regresyon modeli Pi'nin X bağımsız değişkeni ile doğrusal ilişki içinde olduğunu varsayarken, logit modeli üstünlük oranı (Odds ratio, olma olasılığını olmama olasılığına oranı) X bağımsız değişkeni ile doğrusal ilişkide olduğunu varsayar(Ege ve Bayrakdaroğlu, 2009).

Çoklu lojistik regresyonda ise, bağımsız değişkenler değişik ölçüm biçimlerinde olabilmektedir. Kesikli ve nominal ölçekli bağımsız değişkenleri modele dahil etmek için dizayn değişkenleri kullanılması gerekir. Öncelikle modeldeki tüm bağımsız değişkenlerin her birinin en az aralık ölçekli olduğunu düşünelim. X' = (x1, x2, x3,.....,xp) vektörü ile gösterilsin. Sonuç değişkeninin mevcut olduğu (Y=1) zaman ki koşullu olasılık, P(Y = 1/x) =

$\pi(x)$'e eşit olacaktır. Çoklu lojistik regresyon modelinin logiti aşağıdaki denklem ile gösterilir:

$$g(x) = \beta\ 0 + \beta 1X1 + ... + \beta\ pXp$$

Çalışmada bu yöntemin uygulanma nedeni bağımlı değişkenimizin nitel (sayılamayan) olarak değerlendirilmesidir. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki literatürde genelde doğrusal regresyon analizi ile incelenmektedir. Bir seride doğrusal regresyon analizi yapabilmek için öncelikle bağımlı ve bağımsız değişkenlerimizin nicel (sayısal) bir değer olması gerekir. Örneğin kan basıncı ve hastanın yaşı arasında bir ilişki bulmak istiyorsak iki değişkenimize ait veriler nicel (sayısal) olmalıdır. Bazı durumlarda ise bağımlı değişken nitel, bağımsız değişkenlerde nicel değerler alabilir. Bu gibi durumlarda lojistik regresyon analizi literatür tarafından en uygun model olarak belirtilmiştir. Lojistik regresyon analizinde, logit modeldeki katsayılar tahmin edildikten sonra, genel olarak modelin güvenilirliğinin test edilmesi gerekir. Bu amaçla bağımsız değişkenler ile kategorik bağımlı değişken arasında önemli derecede ilişki olup olmadığının hipotezleri, yani teorik modelin verileri iyi temsil edip etmediğinin hipotezleri oluşturularak test edilmelidir (Atan; Çatalbaş; 2004). Bu amaçla modelin uygunluğunun belirlenmesinde Ki-Kare testi (Model Ki-Kare testi) veya Hosmer ve Lemeshow G istatistiği olarak da bilinen test yapılmalıdır. Doğrusal Regresyon Analiz tekniği ile Lojistik regresyon arasındaki farkların daha net anlaşılabilmesi için, iki teknik arasındaki farklar aşağıdaki tabloda açıklanmıştır.

Tablo 9. Doğrusal Regresyon İle Lojistik Regresyon Arasındaki Farklar

DEĞİŞKENLER	DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ	LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ
BAĞIMLI DEĞİŞKEN	Sürekli sayısal değerler	Nitel(sayılamayan)Değerler
BAĞIMSIZ DEĞİŞKEN	Sürekli sayısal değerler	✓ Sürekli sayısal değerler ✓ Nitel Değerler

Lojistik regresyon analizi uygulamada farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların sebebi genelde bağımlı değişkenin kategorisine bağlıdır. Bu yöntemler aşağıdaki tabloda açıkça gösterilmiştir.

Tablo 10. Lojistik Regresyon Yöntemleri

Bağımlı değişken Kategori Sayısı	Bağımsız Değişken Sayısı	Bağımsız Değişken Kategori Sayısı	Uygulanacak Yöntem
2	1	2	Binomial Lojistik Regresyon
2	1	2+	Binomial Lojistik Regresyon
2	2+	Çeşitli	Çok değişkenli Lojistik Regresyon
2+	Tek / Çok	Çeşitli	Multinominal Lojistik Regresyon

Tablo 10 incelediğimizde çalışmaya uygun yöntem Multinominal Lojistik Regresyon analizidir. Çünkü çalışmada CH'ın tutulum yerleri kolit, ileit ve ileokolit, ÜK'nin tutulum yerleri de distal tip kolit, sol taraf koliti ve ekstensif kolit/pankolit bağımlı değişkeni olarak ikiden fazla kategoriden oluşmaktadır. Beyaz Küre, hemoglobin, trombosit, ESH ve CRP değerleri beş nicel, yaş ve cinsiyet değerleri iki nitel olmak üzere toplam yedi bağımsız değişken kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D polikliniğine ve kliniğine 2009-2015 yılları arasında başvuran Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanıları mevcut olan hastalara yapılmıştır. Hastaların toplam sayısı 220'dir. Hastaların tümünde araştırmada kullanılacak olan verilere ulaşılamadığı için çalışmaya 198 hasta dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların demogrofik özellikleri tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri

	İBH	Crohn Hastalığı			Ülseratif Kolit		
		Kolit	İleit	İlokolit	Distal Tip Kolit	Sol Taraf Koliti	Ekstensif Kolit /Pankolit
Hasta (n)	198	7	23	12	45	46	65
Yaş	44,9 (18-83)	42,04 (19-71)			46,01 (18-80)		
Cinsiyet E/K	104 / 94	3 / 4	13 /10	6 / 6	25/20	26/20	36/29

Tablo 11'de görüldüğü gibi; İBH tanılı 198 hastanın 42'si CH tanısı, 156'sı da ÜK tanısı almıştır. CH tanısı konulan 42 hastanın 22'si erkek, 20'si kadın hastadır. Hastaların yaş ortalaması 44.9'dur. CH'nın tutulumuna göre alt tipleri olan kolit hastalarının üçü erkek, dördü kadın olmak üzere toplam yedi kişi olup hastaların yaş ortalaması 47.8'di. Hastaların 23'üne ileit tanısı konmuş olup bu hastaların 13'ü erkek, 10'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 38.6 idi. İleokolit hastalarının ise altısı erkek, altısı kadındı ve hastaların yaş ortalaması 40.2 idi. ÜK tanısı konan hastaların 87'si erkek 69'u kadındı. ÜK'nin tutulum yerine göre alt tipleri olan, distal tip kolit hastalarının 25'i erkek 20'si kadın hasta olmak üzere toplamda 45 hastadan oluşuyordu. Bu hastaların yaş ortalamaları ise 44.2 idi. Sol taraf kolit hastaları ise 26 erkek, 20 kadın olmak üzere toplam 46 hasta idi. Bu hastaların yaş

ortalaması ise 47.3 idi. Ekstensif kolit/pankolit hastaları 36'sı erkek 29'u kadın olmak üzere toplamda 65 hastadan oluşmakta idi. Bu hastaların yaş ortalaması ise 46.4 idi.

ÜK'li olgularımızın laboratuvar bulguları tablo 12'de, CH tanılı olgularımızın laboratuvar bulguları tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12. Ülseratif Kolit Hastaları ve Alt Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Minimum, Maksimum ve Ortalama Değerleri

		N	En Düşük	En Yüksek	Ortalama
ÜK HASTALARI	**BK**	156	4000,00	20900,00	9130,76
	NEU(%)	156	29,90	90,60	64,95
	LNF(%)	156	4,20	63,30	23,82
	HB	156	6,10	18,70	12,84
	TRB	156	26800,00	861000,00	318588,46
	ESH	156	1,00	141,00	32,27
	CRP	156	2,97	214,00	21,12
DİSTAL TİP KOLİT	**BK**	45	5300,00	15400,00	8688,88
	NEU(%)	45	44,80	90,30	62,52
	LNF(%)	45	4,80	45,50	26,88
	HB	45	11,20	17,30	14,20
	TRB	45	164000,00	577000,00	297377,80
	ESH	45	2,00	81,00	17,00
	CRP	45	2,97	80,10	6,69
SOL TARAF KOLİTİ	**BK**	46	4000,00	16100,00	8500,00
	NEU(%)	46	38,90	88,80	64,87
	LNF(%)	46	5,80	40,80	23,94
	HB	46	8,10	16,70	13,06
	TRB	46	26800,00	492000,00	300213,04
	ESH	46	2,00	141,00	33,93
	CRP	46	2,97	214,00	16,69
EKTENSİF KOLİT/ PANKOLİT	**BK**	65	4100,00	20900,00	9883,07
	NEU(%)	65	29,90	92,60	66,70
	LNF(%)	65	4,20	63,30	21,62
	HB	65	6,10	18,70	11,74
	TRB	65	141000,00	861000,00	346276,92
	ESH	65	1,00	117,00	41,67
	CRP	65	2,97	165,00	34,17

Tablo 13. Crohn Hastaları ve Alt Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Minimum, Maksimum ve Ortalama Değerleri

		N	En Düşük	En Yüksek	Ortalama
CROHN HASTALARI	**BK**	42	3700,00	16000,00	8954,76
	NEU(%)	42	46,10	86,00	67,49
	LNF(%)	42	8,10	43,60	22,84
	HB	42	7,70	17,90	13,40
	TRB	42	74000,00	822000,00	334952,38
	ESH	42	2,00	61,00	25,81
	CRP	42	2,97	182,00	24,23
KOLİT	**BK**	7	6000,00	13000,00	9128,57
	NEU(%)	7	53,40	71,60	62,11
	LNF(%)	7	16,20	35,70	27,71
	HB	7	11,10	16,00	14,38
	TRB	7	181000,00	822000,00	351428,57
	ESH	7	2,00	49,00	23,85
	CRP	7	2,97	13,40	5,60
İLEİT	**BK**	23	3700,00	16000,00	8117,39
	NEU(%)	23	46,10	86,00	65,43
	LNF(%)	23	8,10	43,60	24,70
	HB	23	7,70	17,90	13,14
	TRB	23	74000,00	628000,00	323695,65
	ESH	23	6,00	58,00	24,34
	CRP	23	2,97	101,00	24,60
İLEOKOLİT	**BK**	12	6800,00	13900,00	10458,33
	NEU(%)	12	59,50	82,50	74,58
	LNF(%)	12	11,40	25,80	16,45
	HB	12	11,50	15,10	13,31
	TRB	12	189000,00	564000,00	346916,66
	ESH	12	10,00	61,00	29,75
	CRP	12	2,97	182,00	34,36

Çalışmanın örneklemine ait demografik özellikler, verilerin ortalama değerleri kısaca özetlendikten sonra çalışmanın bundan sonraki bölümünde çalışmada kullanılan bağımlı ve bağımsız değişkenlerin tanımlayıcı istatistiksel analiz sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 14. "Model 1" Bağımlı ve Bağımsız Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	BEYAZ KÜRE	NÖTROFİL	LENFOSİT	HB	TROMBOSİT	ESH	CRP	CİNSİYET	YAŞ
Ortalama	2.1282	2,93896	1.734263	0.4820	12.842	318588	32.27564	21.09	46.08
Ortanca	2.0000	8550.000	0.652500	0.2425	13.250	300000	25.00000	8.63	45.50
Maksimum	3.0000	61000.00	63.30000	19.700	18.700	86100	141.0000	214.00	83.00
Minimum	1.0000	14.60000	0.299000	0.0420	6.100	26800.0	1.000000	0.60	18.00
Std. Hata	0.8325	5288.342	7.695887	2.1429	2.5336	114184.	25.86904	30.85	16.23
Çarpıklık	-0.242829	6.1687	4.1651	5.643	-0.4594	1.3034	1.382932	3.10	0.33
Basıklık	2.4929	2.5033	3.11699	4.91922	2.616791	3.90485	3.136348	3.57	2.34
Gözlem	156	156	156	156	156	156	156	156	156

Veri setine ait çarpıklık değerlerine bakıldığında beyaz küre ve trombosit değişkenleri negatif bir değer (-0.242829, -0.4594) aldığı için sola doğru çarpık olduğu söylenebilir. Bu değişkenin dışında kalan değişkenler için çarpıklık değerleri pozitif olduğundan bunlar için dağılımın sağ kuyruklu olduğu söylenebilir. Basıklık değerleri incelendiğinde tüm değişkenlerin basıklık değerleri ortalama üç ve üçe yakın değerler aldığı görülmektedir. Bu değişkenler için dağılımın normale nazaran daha basık bir yapıya sahip olduğu ifade edilebilir. Bu da verilerin normal dağıldığını göstermektedir. Çalışmanın bağımlı ve bağımsız değişkenlerine ilişkin Model I korelasyon matrisi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 15. "Model I" için Korelasyon Matrisi

	ÜK	BEYAZ KÜRE	NÖTROFİL	LENFOSİT	HEMOGLOBİN	TROMBOSİT	ESR	CRP	YAŞ
ÜK	**1.000000**								
BEYAZ KÜRE	0.071847	**1.000000**							
NÖTROFİL	-0.062947	-0.019968	**1.000000**						
LENFOSİT	0.109747	0.020765	-0.013292	**1.000000**					
HEMOGLOBİN	-0.406315	0.101411	0.097823	0.073868	**1.000000**				
TROMBOSİT	0.186919	0.044223	-0.038093	0.037881	-0.392214	**1.000000**			
ESH	0.388971	-0.011770	-0.106437	-0.015128	-0.584834	0.415808	**1.000000**		
CRP	0.376336	0.147287	-0.071527	0.048037	-0.202052	0.001589	0.399668	**1.000000**	
YAŞ	0.048854	-0.017894	-0.048669	-0.019546	0.122745	-0.258542	0.123950	0.204615	**1.000000**

Korelasyon matrisi sonuçlarına göre, bağımlı değişken ÜK ile nötrofil ve hemoglobin bağımsız değişkeni arasında negatif yönlü, diğer değişkenler ile pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkilerin açıklanmasının ardından aşağıdaki tabloda "Model I" için istatistiksel analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 16. "Model I" Uyumluluk Test Sonuçları

Model	Model Uyumluluk Kriteri	Likelihood Oranı Testi		
	-2 Log Likelihood	χ^2	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi
Sabit	338,050			
Son	265,621	72,429	18	,000

Bu test değişkenlerimizin dâhil edilmediği sadece sabit terimin olduğu model ile (veya modeldeki tüm değişkenlere ait parametre katsayılarının sıfır varsayıldığı model ile =intercept only) bizim modelimizi (final modeli) karşılaştırarak, test eder. Yapılan analizde final modele (tüm değişkenlerimizin dâhil edildiği model) ait Chi-Square değeri 72.429 ve p

değeri 0.000 olarak elde edilmiştir. Bu değerin 0.05'den küçük olması değişkenlerimizin dâhil edildiği modeldeki tüm parametrelerin katsayılarının sıfırdan farklı olduğu anlamına gelir. Diğer bir ifadeyle model istatistiksel olarak geçerlidir. Modelin istatistiksel açıdan geçerliği olduğu sonucundan sonra çalışmada kullandığımız veriler ile kurulan model arasındaki uyumun Pearson ve Deviance modelleri ile test edilmesi gerekir. Test sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 17. "Model I" Pearson ve Deviance Test Sonuçları

Goodness-of-Fit			
	χ^2	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi
Pearson	922,793	292	,000
Deviance	265,621	292	,864

Kurulan modelin veri ile uyumlu olduğunu söyleyebilmek için Sig değerinin 0.005'den büyük olması gerekir. Pearson'a göre model ile veri uyumlu değilken, Deviance'a göre kurulan model (p=0.84) veri ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmanın bu bölümünde bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin ne kadarlık kısmını açıkladığına ilişkin literatürde en çok kullanılan Cox ve Snell, Nagelkerke ve McFadden R^2 değerlerine bakıldı. Söz konusu test sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 18. "Model I" Pseudo $\boldsymbol{R^2}$ Test Sonuçları

Pseudo R-Square	
Cox and Snell	,371
Nagelkerke	,419
McFadden	,214

Yapılan test sonuçlarına göre literatür de en yaygın kullanılanı Nagalkerke R^2değeridir. Bu değere göre; "Hastalığın türüne ilişkin olasılıktaki değişimin %41.9'u laboratuvar sonucunda elde edilen değerler tarafından açıklanabilmektedir" biçiminde yorum yapılabilir.

Tablo 19. "Model I" Likelihood Rasyo Test Sonuçları

Likelihood Oranı Testi				
Etki	Model Uyumluluk Kriteri	Likelihood Oranı Testi		
	-2 Log Likelihood of Reduced Model	χ^2	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi
Sabit	265,621[a]	,000	0	.
BEYAZKÜRE	267,034	1,413	2	,493
NÖTROFİL	268,512	2,891	2	,236
LENFOSİT	267,898	2,277	2	,320
HEMOGLOBİN	**273,334**	**7,713**	**2**	**,021**
TROMBOSİT	269,120	3,499	2	,174
ESH	**274,384**	**8,762**	**2**	**,013**
CRP	**280,274**	**14,653**	**2**	**,001**
YAŞ	265,634	,013	2	,993
CİNSİYET	267,895	2,274	2	,321

Yukardaki tabloyu incelediğimizde ise yapılan test sonucunda modele dâhil edilen her bir değişkenin modele yaptığı katkıyı göstermektedir. Renklendirilmiş satırlardaki değişkenlerin modele anlamlı katkıları vardır. Sig. değerleri 0.05'den küçüktür. Bu değerlere ilişkin ayrıntılı bilgiler aşağıdaki parametre katsayıları tablosunda ayrıca yer almaktadır.

Tablo 20. "Model I" Çoklu Lojistik Regresyon Test Sonuçları

ÜLSERATİFKOLİT[a]		B	Standart Sapma	Wald	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi	Exp(B)	Exp(B) İçin %95 Güven Aralığı	
								Alt Sınır	Üst Sınır
SOL TARAF KOLİTİ	Sabit	,369	2,475	,022	1	,881			
	BEYAZKÜRE	,000	,000	,879	1	,348	1,000	1,000	1,000
	NÖTROFİL	,030	,025	1,448	1	,229	1,031	,981	1,083
	LENFOSİT	-,801	2,075	,149	1	,700	,449	,008	26,212
	HEMOGLOBİN	-,085	,139	,377	1	,539	,918	,699	1,206
	TROMBOSİT	,000	,000	2,519	1	,113	1,000	1,000	1,000
	ESH	**,054**	**,020**	**7,297**	**1**	**,007**	**1,055**	**1,015**	**1,098**
	CRP	,040	,026	2,368	1	,124	1,041	,989	1,095
	YAŞ	,001	,016	,001	1	,975	1,001	,969	1,033
	[CİNSİYET=0]	,611	,517	1,399	1	,237	1,843	,669	5,072
	[CİNSİYET=1]	0[b]	.	.	0	.	.	.	.
EKSTENSİF KOLİT/ PANKOLİT	Sabit	2,229	2,359	,893	1	,345			
	BEYAZKÜRE	,000	,000	,704	1	,401	1,000	1,000	1,000
	NÖTROFİL	-,043	,109	,154	1	,695	,958	,774	1,186
	LENFOSİT	,146	,332	,195	1	,659	1,158	,604	2,217
	HEMOGLOBİN	**-,314**	**,135**	**5,385**	**1**	**,020**	**,731**	**,561**	**,952**
	TROMBOSİT	,000	,000	,326	1	,568	1,000	1,000	1,000
	ESH	**,040**	**,020**	**4,106**	**1**	**,043**	**1,041**	**1,001**	**1,081**
	CRP	**,062**	**,026**	**5,864**	**1**	**,015**	**1,064**	**1,012**	**1,118**
	YAŞ	,002	,017	,011	1	,916	1,002	,970	1,035
	[CİNSİYET=0]	,755	,524	2,071	1	,150	2,127	,761	5,944
	[CİNSİYET=1]	0[b]	.	.	0	.	.	.	.

Yukardaki tabloda Çoklu Lojistik Regresyon sonuçları verilmiştir. Bu tabloda dikkat edilmesi gereken nokta ise en soldaki sütün bağımlı değişkenin kategorilerini göstermektedir. Ancak Çoklu Lojistik Regresyon analizinde yorum yapabilmek için araştırmacı tarafından bir referans noktası belirlenmelidir. "Model I" olarak adlandırdığımız ÜK ve laboratuvar sonuçları için en uygun referans noktası distal tip kolit olarak belirlenmiştir. Yapılan Test sonuçlarına göre modeldeki bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin hangi kategorisine ne kadar etkisi olduğunu gösterir. β katsayıları bu etkinin bir ölçüsüdür. Her bir değişkene ait β değerlerinin karşısındaki Wald testi ve bu teste ait Sig. değerleri verilmiştir. Sig. Değeri 0.05'den küçük olanlar anlamlı katkı yapan değişkenlerdir. Ancak doğrudan doğruya bu değerleri kullanmak doğru değildir. Bunun yerine Exp (β) değerlerini kullanmak gerekir.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde iki bölüm yer almaktadır. İlki, bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin kategorilerinden "sol taraf koliti" kategorisine olan etkilerini, ikinci bölümde ise "ekstensif kolit/pankolit" kategorisine olan etkilerini göstermektedir. Tablo 19' a göre bakacak olursak mevcut laboratuvar parametreleri arasında hemoglobin, ESH ve CRP değerleri ile hastalığın tutulum yeri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır(Sig. değerleri sırası ile 0.021, 0.013, 0.001).

Tablo 20'ye göre değişkenlerin yorumlamaları ise şöyledir;

Hastanın laboratuvar sonuçlarında elde edilen ESH değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın sol taraf koliti olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 1,055 kat arttırmaktadır.

Not: Bu yorumda "arttırmaktadır" ifadesi B katsayısının pozitif olması nedeniyle kullanılmıştır. ESH değişkenine ait B katsayısı= 0,054'dür.

Hastanın laboratuvar sonuçlarında elde edilen hemoglobin değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın ekstensif kolit/pankolit olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 0,731 kat azaltmaktadır.

Not: Bu yorumda "azaltmaktadır" ifadesi B katsayısının negatif olması nedeniyle kullanılmıştır. Hemoglobin değişkenine ait B katsayısı = -0,314'dür.

Hastanın laboratuvar sonuçlarında elde edilen ESH değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın ekstensif kolit/pankolit olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 1,041 kat arttırmaktadır.

Hastanın laboratuvar sonuçlarında elde edilen CRP değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın ekstensif kolit/pankolit olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 1.064 kat arttırmaktadır.

Yorumlamanın ardından bağımlı değişkenler yardımıyla çalışmada kullanılan değişkenlerin sınıflandırılması yapılmıştır. Sınıflandırma test sonuçları aşağıdaki gibidir.

Tablo 21. "Model I" Sınıflandırma Test Sonuçları

Gözlem	Tahminler			
	DİSTALTİP KOLİT	SOL TARAF KOLİTİ	EKSTENSİF KOLİT/ PANKOLİT	Doğruluk Oranı
DİSTALTİP KOLİT	35	5	5	%77,8
SOL TARAF KOLİTİ	18	13	15	%28,3
EKSTENSİF KOLİT/PANKOLİT	5	12	48	%73,8
Toplam Yüzdeler	%37,2	%19,2	%43,6	%61,5

Test sonuçlarına göre bağımsız değişkenler kullanılarak hastaların %61,5'inin analiz tarafından doğru sınıflandırıldığı anlaşılmaktadır. Bağımlı değişkenlerin kategorileri bazında ayrı ayrı değerlendirilecek olursa, Örneğin hastalık türü distal tip kolit olarak sınıflandırılan hastaların %77.8'si analiz tarafından doğru tahmin edilmiştir. Diğer kategoriler için ise bu oranlar sırasıyla %28.3 ve %73.8'dir. ÜK tutulum yerleri ile laboratuvar sonuçları arasındaki

ilişkilere ait bulguların yorumlanmasının ardından CH ile laboratuvar sonuçlarının karşılaştırıldığı Model II sonuçları verilecektir.

Tablo 22. "Model II" Bağımlı ve Bağımsız Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	CH	BEYAZ KÜRE	NÖTROFİL	LENFOSİT	HEMOGLOBİN	TROMBOSİT	ESH	CRP	YAŞ
Ortalama	2.119048	8954.762	24.22714	13.40000	0.228429	0.674929	25.80952	334952.4	40.52381
Ortanca	2.000000	8450.000	12.70000	13.55000	0.201000	0.710000	22.00000	317000.0	39.50000
Maksimum	3.000000	16000.00	182.0000	17.90000	0.436000	0.860000	61.00000	822000.0	71.00000
Minimum	1.000000	3700.000	2.970000	7.700000	0.081000	0.461000	2.000000	74000.00	19.00000
Std. Hata	0.669997	2784.382	33.03022	2.075878	0.089326	0.099654	16.27993	135140.4	15.15165
Çarpıklık	-0.134936	0.486909	3.020334	-0.489125	0.584773	-0.382463	0.491557	1.318642	0.405609
Basıklık	2.257793	2.588443	3.94320	3.137849	2.463546	2.227577	2.221195	5.764076	2.146467
Gözlem	42	42	42	42	42	42	42	42	42

Veri setine ait çarpıklık değerlerine bakıldığında lenfosit ve trombosit değişkeni negatif bir değer aldığı için sola doğru çarpık olduğu söylenebilir. Bu değişkenin dışında kalan değişkenler için çarpıklık değerleri pozitif olduğundan bunlar için dağılımın sağ kuyruklu olduğu söylenebilir. Basıklık değerleri incelendiğinde tüm değişkenlerin basıklık değerleri ortalama iki ve üçe yakın değerler aldığı görülmektedir. Bu değişkenler için dağılımın normale nazaran daha basık bir yapıya sahip olduğu ifade edilebilir. Bu da verilerin normal dağıldığını göstermektedir.

Çalışmanın bağımlı ve bağımsız değişkenlerine ilişkin Model II korelasyon matrisi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 23. "Model II" Korelasyon Test Sonuçları

	CH	BEYAZ KÜRE	NÖTROFİL	LENFOSİT	HEMOGLOBİN	TROMBOSİT	ESH	CRP	YAŞ
CH	**1.000000**								
BEYAZ KÜRE	0.219989	**1.000000**							
NÖTROFİL	0.277785	0.292146	**1.000000**						
LENFOSİT	-0.138538	0.134103	-0.114546	**1.000000**					
HEMOGLOBİN	-0.451606	-0.578957	-0.136961	-0.009957	**1.000000**				
TROMBOSİT	0.447987	0.516836	0.115700	0.011154	-0.962552	**1.000000**			
ESH	0.136295	0.144437	0.315271	-0.323253	-0.169558	0.164221	**1.000000**		
CRP	0.007607	0.000895	0.181056	-0.502246	0.141562	-0.100091	0.439593	**1.000000**	
YAŞ	-0.121618	-0.107940	-0.319944	0.158580	0.217811	-0.201035	-0.028458	-0.300899	**1.000000**

Korelasyon matrisi sonuçlarına göre, bağımlı değişken CH ile lenfosit, hemoglobin ve yaş arasında bağımsız değişkeni arasında negatif yönlü, diğer değişkenler ile pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkilerin açıklanmasının ardından aşağıdaki tabloda "Model II" için istatistiksel analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 24. "Model II" Uyumluluk Test Sonuçları

Model	Uyumluluk Modeli	Likelihood Oranı Testi		
	-2 Log Likelihood	χ^2	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi
Sabit	82,851			
Son	33,455	49,396	18	,000

Bu test değişkenlerimizin dâhil edilmediği sadece sabit terimin olduğu model ile (veya modeldeki tüm değişkenlere ait parametre katsayılarının sıfır varsayıldığı model ile =intercept only) bizim modelimizi (final modeli) karşılaştırarak, test eder. Yapılan analizde final modele (tüm değişkenlerimizin dâhil edildiği model) ait Chi-Square değeri 49.396 ve p

değeri 0.000 olarak elde edilmiştir. Bu değerin 0.05'den küçük olması değişkenlerimizin dâhil edildiği modeldeki tüm parametrelerin katsayılarının sıfırdan farklı olduğu anlamına gelir. Diğer bir ifadeyle model istatistiksel olarak geçerlidir. Modelin istatistiksel açıdan geçerliği olduğu sonucundan sonra çalışmada kullandığımız veriler ile kurulan model arasındaki uyumun Pearson ve Deviance modelleri ile test edilmesi gerekir. Test sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 25. "Model II" Pearson ve Deviance Test Sonuçları

Goodness-of-Fit			
	χ^2	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi
Pearson	31,874	64	1,000
Deviance	33,455	64	,999

Kurulan modelin veri ile uyumlu olduğunu söyleyebilmek için Sig değerinin 0.005'den büyük olması gerekir. Pearson'a (p=1.00) ve Deviance'a göre kurulan model (p=0.84) veri ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmanın bu bölümünde bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin ne kadarlık kısmını açıkladığına ilişkin literatürde en çok kullanılan Cox ve Snell, Nagelkerke ve McFadden R^2 değerlerine bakılmalıdır. Söz konusu test sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 26. "Model II" Pseudo $\boldsymbol{R^2}$ Test Sonuçları

Pseudo R-Square	
Cox and Snell	,692
Nagelkerke	,803
McFadden	,596

Yapılan test sonuçlarına göre literatür de en yaygın kullanılanı Nagalkerke R^2değeridir. Bu değere göre; "Hastalığın türüne ilişkin olasılıktaki değişimin %80.3'ü

laboratuvar sonucunda elde edilen değerler tarafından açıklanabilmektedir" biçiminde yorum yapılabilir. Bu oran oldukça yüksektir.

Tablo 27. "Model II" Likelihood Rasyo Test Sonuçları

Likelihood Oranı Testi				
Etki	Model Uyumluluk Kriteri	Likelihood Oranı Testi		
	-2 Log Likelihood of Reduced Model	χ^2	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi
Sabit	33,455[a]	,000	0	.
BEYAZKÜRE	54,726	21,271	2	,000
NÖTROFİL	33,532[b]	,077	2	,962
LENFOSİT	44,802	11,347	2	,003
HEMOGLOBİN	33,636[b]	,181	2	,913
TROMBOSİT	48,098	14,643	2	,001
ESH	33,550[b]	,094	2	,954
CRP	60,350	26,895	2	,000
YAŞ	34,167[b]	,712	2	,700
CİNSİYET	51,709	18,254	2	,000

Yukardaki tabloyu incelediğimizde ise yapılan test sonucunda modele dâhil edilen her bir değişkenin modele yaptığı katkıyı göstermektedir. Renklendirilmiş satırlardaki değişkenlerin modele anlamlı katkıları vardır. Sig, değerleri 0.05'den küçüktür. Bu değerlere ilişkin ayrıntılı bilgiler aşağıdaki parametre katsayıları tablosunda ayrıca yer almaktadır.

Tablo 28. "Model II" Çoklu Lojistik Regresyon Test Sonuçları

CROHN HASTALIĞI[a]		B	Std. Hata	Wald	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi	Exp(B)	Exp(B) için %95 Güven Aralığı	
								Alt Sınır	Üst Sınır
İLEİT	Sabit	,409	3,875	,006	1	,939			
	BEYAZKÜRE	-,064	,480	,018	1	,894	,938	,366	2,402
	NÖTROFİL	-,096	3,454	,002	1	,965	,000	,000	
	LENFOSİT	-,278	3,980	,002	1	,962	,000	,000	
	HEMOGLOBİN	,611	2,877	,000	1	,985	6,62	,000	
	TROMBOSİT	,000	,003	,029	1	,865	1,000	,994	1,005
	ESH	-,133	9,562	,001	1	,969	,322	2,2	4,6
	CRP	,638	3,140	,019	1	,890	1,650	3,0	1,2
	YAŞ	**-,333**	**,035**	**,063**	**1**	**,000**	**,264**	**,246**	**,282**
	[CİNSİYET=0]	-,875	,820	,005	1	,941	1,26	,000	
	[CİNSİYET=1]	0[c]	.	.	0	.	.	.	
İLEOKOLİT	Sabit	2,097	3,891	,006	1	,939			
	BEYAZKÜRE	-,064	,480	,018	1	,894	,938	,366	2,4
	NÖTROFİL	-,690	3,464	,002	1	,965	,000	,000	
	LENFOSİT	-,274	3,994	,002	1	,962	,000	,000	
	HEMOGLOBİN	,749	2,877	,000	1	,985	7,57	,000	
	TROMBOSİT	,000	,003	,028	1	,866	1,000	,994	1,0
	ESH	-,144	2,562	,001	1	,969	,319	2,1	4,6
	CRP	,646	1,140	,019	1	,890	6,016	3,0	1,2
	YAŞ	-,305	,000	.	1	.	,271	,271	,271
	[CİNSİYET=0]	-,501	3,820	,005	1	,941	6,117	,000	.[b]
	[CİNSİYET=1]	0[c]	.	.	0	.	.	.	.

Yukardaki tabloda “Model II” Çoklu Lojistik Regresyon sonuçları verilmiştir. Bu tabloda dikkat edilmesi gereken nokta ise en soldaki sütün bağımlı değişkenin kategorilerini göstermektedir. Ancak Çoklu Lojistik Regresyon analizinde yorum yapabilmek için araştırmacı tarafından bir referans noktası belirlenmelidir. “Model II” olarak adlandırdığımız CH ve laboratuvar sonuçları için en uygun referans noktası kolit olarak belirlenmiştir. Yapılan Test sonuçlarına göre modeldeki bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin hangi kategorisine ne kadar etkisi olduğunu gösterir. β katsayıları bu etkinin bir ölçüsüdür. Her bir değişkene ait β değerlerinin karşısındaki Wald testi ve bu teste ait Sig, değerleri verilmiştir. Sig, Değeri 0.05’den küçük olanlar anlamlı katkı yapan değişkenlerdir. Ancak doğrudan doğruya bu değerleri kullanmak doğru değildir. Bunun yerine Exp (β) değerlerini kullanmak gerekir.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde iki bölüm yer almaktadır. İlki, bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin kategorilerinden “ileit” kategorisine olan etkilerini, ikinci bölümde ise “ileokolit” kategorisine olan etkilerini göstermektedir. Değişkenlerin yorumlamaları ise şöyledir; CH laboratuvar sonuçları ile hastalığın tutulum yeri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Yorumlamanın ardından bağımlı değişkenler yardımıyla çalışmada kullanılan değişkenlerin sınıflandırılması yapılmıştır. Sınıflandırma test sonuçları aşağıdaki gibidir.

Tablo 29. “Model II” Sınıflandırma Test Sonuçları

Sınıflandırma				
Gözlem	Tahmin			
	KOLİT	İLEİT	İLEOKOLİT	Doğruluk Oranı
KOLİT	7	0	0	%100,0
İLEİT	0	18	5	%78,3
İLEOKOLİT	0	5	7	%58,3
Toplam Yüzdeler	%16,7	%54,8	%28,6	%76,2

Test sonuçlarına göre bağımsız değişkenler kullanılarak hastaların %76.2'sinin analiz tarafından doğru sınıflandırıldığı anlaşılmaktadır. Bağımlı değişkenlerin kategorileri bazında ayrı ayrı değerlendirilecek olursa, Örneğin hastalık türü ileit olarak sınıflandırılan hastaların %54.8'si analiz tarafından doğru tahmin edilmiştir. Diğer kategoriler için ise bu oranlar sırasıyla %16.7 ve %28.6'dir.

5. TARTIŞMA

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı'nı (CH) içeren İnflamatuvar Barsak Hastakları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. İBH klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerinin birleşimi ile teşhis edilirler, ancak hiçbir bulgu, kesin tanısal değildir (1-3).

İBH derneği tarafından hastane kayıtlarına dayalı olarak yapılan çalışmaya göre ülkemiz genelinde İBH prevalansı 36/100.000, ÜK prevelansı 25.5/100.000 ve CH için ise 7.7/100.000 olarak hesaplanmıştır (14). Bu bulgularla ÜK hastalığının görülme sıklığının CH'na göre daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda da bu kayıtlara paralel olarak 198 İBH tanılı hastanın 156'sının ÜK, 42'sinin CH olduğunu görmekteyiz.

ÜK'li 156 hastanın 45'i distal tip kolit, 46'sı sol taraf koliti, 65'i ekstensif kolit/pankolit olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜK'de tutulum, hastaların yaklaşık üçte birinde proktit(distal tip kolit) , üçte birinde sol taraf koliti, üçte birinde ekstensif kolit olarak bildirilmiştir (56,58). 2008 yılında Polonya'da yapılan retrospektif bir çalışmada ÜK'nın en çok tutulum tipleri sırası ile: distal tip kolit, sol kolon, yaygın tutulumlu olarak belirlenmiş (97). 2006 yılında Çin'de 452 hasta üzerinde bir çalışmada hastaların %70.2'sinde sol taraf koliti , %21.3'ünde ekstensif kolit, %8.5'inda ise proktit görülmüştür (98). Yine 2009 yılında İran'da 500 İBH'lı olgunun epidemiyolojik karakteristiklerinin araştırıldığı bir araştırmada ÜK'li hastaların %51'inde distal kolit, %32'sinde sol kolon, %17'sinde yaygın tutulum görülmüştür (99). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ekstensif kolit/pankolitli olguların sayısının fazla olmasını hastaların daha çok şikâyetlerinin aktif dönemlerinde hastaneye başvuru yaptığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda 42 tane CH tanısı olan hastaların yedi tanesinin kolit, 23 tanesinin ileit ve 12 tanesinin de ileokolit olduğunu gözlemlemekteyiz. CH olgularının %47'si terminal

ileumda, %28'i kolonda, %2'si ileokolik bölgede ve %3-5'i de üst gastroinestinal sistemde yerleşim gösterir (46).

Ülkemizde Trakya bölgesinde yapılan 2000-2010 yılları arasını içeren retrospektif bir çalışmada 41 CH tanısı olan olgunun 19'unun kolit, 18'inin ileit, dört tanesinin de ileokolit olduğu belirlenmiştir (100). Yine Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde 2011 Ocak-2012 Nisan ayları arasında 40 CH ile yapılan çalışmada hastaların altı tanesinin kolit, 14 tanesinin ileit, 15 tanesinin ileokolit, beş tanesinin de normal olduğu saptanmıştır(101). 2008 yılında Polonya'da yapılan retrospektif çalışmada tutulum tiplerinin sırası ile ileit, ileokolit ve kolit olduğu gözlenmiştir(97). 2006 yılında Çin'de 452 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise hastaların %44'ünün ileokolit, %29'unun ileit, %27'sinin ise kolit olduğu saptanmıştır (98). Çalışmamızdaki veriler Polonya'daki çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Hastalık ilk pikini 15-25 yaşları arasında, ikinci pikini ise 55-65 yaşları arasında yapmaktadır. Ülkemizde yapılan 20 merkezli bir çalışmada İBH tanısı olan hastalarda 20-30 ve 50-70 yaşlarında iki pik gösteren bir dağılım saptanmıştır (56). Çalışmamızda ÜK için tanı yaşı ortalaması distal tip kolitte 44.2, sol taraf kolitinde 47.3, ekstensif kolit/pankolitli olgularda ise 46.4 olarak saptanmıştır. CH için tanı yaş ortalaması kolit tipinde 44.9, ileit tipinde 47.2, ileokolit tipinde ise 38.6 olarak saptanmıştır.

İBH her iki cinsiyette de kabaca eşit oranlarda görülmekle birlikte ÜK erkeklerde, CH kadınlarda biraz daha fazladır (15,16). Ülkemizde yapılan 702 İBH olgusunun epidemiyolojik verilerinin araştırıldığı bir çalışmada, erkeklerin kadınlara oranı ÜK'te 1.2, CH olgularında 1.6 olarak saptanmıştır (102). Çalışmamızda ÜK tanısı konan hastaların 87 tanesi erkek 69 tanesi de kadın hastadır. CH tanısı konan 42 hastanın 22'si erkek hasta 20'si kadın hastadır.

İBH'da laboratuvar bulgularının ideal olarak rolü; non-invaziv bir yolla hastalığın özel formlarının tanımlanması, hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesi, hastalığının lokalizasyon ve seyrinin tahmin edilmesi ve tedavi girişimlerine yanıtın öngörülmesidir.

ESH, hemoglobin, CRP ve trombosit değerleri gastrointestinal sistemin inflamasyonunu göstermede spesifik markerlardır (66,103). Çalışmamızda hastalarımızın laboratuvar parametreleri rutinde kullanılan beyaz küre, hemoglobin, trombosit, ESH, CRP olmak üzere beş kategoride incelenmiştir. Mevcut parametler ve hastalara aynı anda yapılan kolonoskopi sonuçları ile İBH'nın tutulum yerlerini incelenmiştir. Hastaların geriye dönük araştırmasında kolonoskopi yapıldığı andaki şikayetleri, ekstraintestinal tutulum varlığı, fizik muayene bulguları, hastalığın beraberindeki komplikasyonlar ve CH için hastalığın paterni kayıtlı olmadığı için ÜK ve CH aktivite indekslerini belirlenememiştir.

ÜK hastalığı için laboratuvar parametrelerini değerlendirecek olursak tablo 16'da görüldüğü gibi p değeri 0.005'den küçükdür. Yani modelimiz istatistiksel olarak anlamlıdır. Tablo 18'de "Hastalığın türüne ilişkin olasılıktaki değişimin %41.9'u laboratuvar sonucunda elde edilen değerler tarafından açıklanabilmektedir" şeklinde yorumlanmaktadır. Bu da hastalığın tanısını koymada mevcut parametrelerin tek başına yetersiz olduğunu, bu parametrelere ek olarak yardımcı yöntemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Tablo 15'de gösterilen korelasyon matrisi sonuçlarına göre, bağımlı değişken ÜK ile hemoglobin bağımsız değişkeni arasında negatif yönlü, diğer değişkenler ile pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Tablo 19 ve 20'de de gösterildiği gibi trombosit, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit değişkenleri ile herhangibir ilişki bulunamamıştır. Trombositler çeşitli inflamatuvar süreçlerde aktif rol almaktadırlar. Trombosit sayısındaki artma hastalık şiddeti ile ilişkilidir. İnflamatuar Barsak Hastaları'ndaki trombositozun nedeni tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen genellikle diğer inflamatuar hastalıklarda görülebilen non-spesifik bir artış olduğu görüşü benimsenmiştir (104,105). Beata Polinska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aktif ÜK'li hastalar ve aktif olmayan ÜK'li hastalarda trombosit değerinde anlamlı bir yükselme saptanmıştır (106).

Koçhan ve arkadaşlarının çalışmasında ÜK'li hastalarda Truelove-Witts indeksine göre ESH, CRP, trombosit ve hemoglobin düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, lökosit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadığı belirtilmiştir. Mayo

skoruna göre yapılan karşılaştırmada ise ESH, CRP, lökosit, trombosit ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (101). Önal ve arkadaşlarının ÜK'li hastalarda Truelove-witts klinik ve Rachmileweitz endoskopik indekslerini kullanarak yaptığı çalışmada aktif ÜK'li hastalarda inaktif hastalara göre CRP, ESH ve beyaz küre sayısında yükselme saptanmış olup sadece CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır(107). Yeşil ve arkadaşlarının çalışmasında ÜK'de Truelove-witts klinik indeksine göre aktif olan hastalarda remisyondaki hastalar veya kontrol grubuna göre ESH ve CRP düzeylerindeki yükselme; beyaz küre ve trombosit sayısına göre daha anlamlı bulunmuştur(cutoff değerleri sırası ile <0.001 ,<0.001, 0.042, 0.123)(108). Çalışmamızda da trombosit ve beyaz küre değerleri ile ÜK tutulum yerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda aktivite indeksi kullanılmamasına rağmen mevcut tutulum yerleri ile seçilen laboratuvar parametreleri arasında trombosit değerleri dışındaki ilişki belirtilen litaretürlerle benzerlik göstermektedir.

ÜK alt tipleri ile laboratuvar parametleri arasındaki ilişkiyi yorumlayacak olursak kullandığımız çoklu lojistik regresyon modeline göre parametreler arasında bir referans noktası belirlemek gerekmektedir. Biz de çalışmamızda prognoz açısından en iyi olan distal tip koliti referans noktası olarak belirledik.

İBH'da görülen en sık hematolojik bulgu anemidir. Anemi prevalansı hasta alt grubuna göre %15-75 arasında değişmektedir (41). İBH'da esas olarak demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi olmak üzere 2 değişik anemi görülmektedir. Demir eksikliği anemisi barsaklardan kronik kan kaybına, kronik inflamasyona, malnütrisyona, hemolize ve kemik iliğini baskılayan ilaçlara bağlı olarak gelişir. İBH'nın esas patofizyolojik mekanizması olan inflamasyon ve ülserasyonlar sonucu gelişen kronik intestinal kan kaybı demir eksikliği anemisine yol açar. Bu nedenle demir eksikliği haftalarca uzamış kanlı ishaller sırasında ortaya çıkabilir. Ek olarak kronik karın ağrısı ve bulantı oral demir alımını azaltabilir. CH ve ÜK'li hastalarda demir emilimi normaldir, ancak demir ve kan kaybı bu normal emilimin üstüne çıkabilir. Kronik hastalık anemisi ise inflamatuvar sitokin yollarının aktivasyonu

sonucu gelişen inefektif eritropoez ve kısalan eritrosit yaşam ömrüne bağlı olarak gelişen anemidir (109). Bu hastalarda ferritin sentezinin up-regüle ve transferin sentezinin down-regüle olması sonucu kemik iliğinde demir transferi sağlanamaz.

Mevcut istatistiksel bulgular, tablo 12 ve tablo 18'e göre bakacak olursak;

Hastaların hemoglobin değerleri incelendiğinde 156 ÜK tanılı 32 kadın ve 32 erkek hastada anemi (kadın için <12g/dl, erkek için <13gr/dl) saptanmış olup, bunların sekiz tanesi distal tip kolit, 17 tanesi sol taraf koliti, 37 tanesi de ekstensif kolit/pankolit olarak bulunmuştur. ÜK'li hastaların hemoglobin değeri ortalaması 12.8gr/dl, distal tip kolit hastalarının 14.2gr/dl, sol taraf kolitli hastaların 13.06gr/dl, ekstensif kolit/pankolitli hastaların 11.7gr/dl olarak saptanmıştır. Tablo 21 incelendiğinde hastanın kan sayımı sonucunda elde edilen hemoglobin değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın ekstensif kolit/pankolit olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 0.731 kat azaltmaktadır (**Bu yorumda "azaltmaktadır" ifadesi B katsayısının negatif olması nedeniyle kullanılmıştır. Hemoglobin değişkenine ait B katsayısı = -0.314'dür).** Bu ilişki şöye yorumlanabilir; hemoglobin değerlerindeki bir birim düşüş hastalığın tutulumlara göre daha ciddi olan ekstensif kolit/pankolit olma olasılığını artırmaktadır. Sol taraf kolitinde ise distal tip kolite göre hemoglobin değerinde anlamlı derecede düşüş saptanmamıştır. Bu durum ekstensif kolit/pankolit tipinde distal ve sol taraf kolitine oranla kanamanın daha fazla miktarda olmasına bağlanabilir. Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yaygın tutulumlu koliti olan hastalarda hemoglobin değerindeki düşüş anlamlı olarak saptanmıştır (110).

ESH ölçümü, akut faz yanıtının değerlendirmesinde kaba ama hızlı bir değerlendirme olanağı sağlamaktadır. Vücudun herhangi bir bölgesinde inflamatuvar süreç oluştuğunda, fibrinojen gibi sedimantasyon öncülü faktörler, eritrositlerin birbirine yapışarak hızla çökelmesine neden olurlar. Yaş, ırk, anemi, kan diskrazileri ve gebelik gibi çeşitli faktörler ESH'yı etkiler. CRP ile kıyaslandığında inflamasyondaki değişikliklere cevaben ESH daha

yavaş pik yapar ve düşer. Ayrıca hastalık aktivitesindeki değişikliklerle daha az uyumludur. Bugün de ESH yaygın olarak, İBH aktivitesi biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (111,112).

Mevcut istatistiksel bulgular ve tablo 18'e göre bakacak olursak;

Hastanın laboratuvar sonuçlarında elde edilen ESH değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın sol taraf koliti olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 1.05 kat arttırmaktadır.

Hastanın laboratuvar sonuçlarında elde edilen ESH değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın ekstensif kolit/pankolit olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 1.04 kat arttırmaktadır **(Her iki yorumda da "arttırmaktadır" ifadesi B katsayısının pozitif olması nedeniyle kullanılmıştır. ESH değişkenine ait B katsayısı= 0.054'dür).**

Bu sonuçlara göre hastalığın tutulum yerinin ilerlemesi ile ESH değerinin artması arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu söylenebilir. Demirbulat'ın yaptığı çalışmasında ÜK'de Mayo klinik aktivite indeksine göre aktivite indeksi 10'un üzerinde olan şiddetli evredeki hastaların %100 ünde ESH değeri yüksek bulunmuş (113). Fakat Costa ve arkadaşlarının UCAI göre yaptığı çalışmada ESH ve CRP düzeylerinin hastalığın relapsını belirlemede kullanışlı parametreler olmadığını belirlemişlerdir (114).

CRP, çeşitli akut ve kronik durumlara cevaben karaciğerde üretilen bir proteindir. Aktif İBH ile ilişkili IL-6, TNF-α, IL-1β gibi sitokinler, hepatositlerde CRP yapımını uyararak, 1 mg/L olan taban seviyesinin üstüne çıkmasına neden olur. Aktif İBH süresince CRP değeri, hastalığın şiddetine ve bireysel CRP üretme kapasitesine bağlı olarak 5-200 mg/L aralığında değişebilir. İBH'ya spesifik olmasa da tanısal laboratuvarlarda kolay ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ve 19 saat gibi kısa yarı ömre sahip olması CRP'nin bir biyobelirteç olarak olumlu özellikleridir. Bireysel bağışıklık yanıtı ve CRP yüksekliğindeki farklılıklar ÜK'dense CH'da daha sık görülmektedir. Bunun muhtemel nedenleri arasında ÜK'ye göre CH'da dokunun daha derin katmanlarında inflamasyon bulunması ve yüksek IL-

6 seviyesi sayılmaktadır (111,112). Florin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klinik olarak aktif CH tanılı olgularda CRP düzeylerinin düşüklüğünün daha çok ileal olgularda olduğu belirtilmiştir(67). Bunun nedeni ise henüz açıklanamamıştır.

Mevcut istatistiksel bulgular ve tablo 20'ye göre bakacak olursak;

Hastanın kan sayımı sonucunda elde edilen CRP değerindeki bir birimlik bir değişim, hastalığın ekstensif kolit/pankolit olması olasılığını, distal tip kolit olması olasılığına göre 1.06 kat arttırmaktadır. Sol taraf kolitinde bu değişimin anlamlı olarak saptanmaması ekstensif kolit/pankolite göre daha az oluşan mukoza hasarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Prantera ve arkadaşlarının 60 ÜK li hasta ile yaptığı çalışmada CRP'nin hastalık aktivitesi ve lezyonun genişliğini belirlemede güvenli bir faktör olduğunu göstermiştir (115). Mayo klinik aktivite indeksine göre yapılan 43 hastalık bir kohort çalışmasında trombosit dışındaki inflamatuvar biyomarkerler içinde CRP değerleri ile ileokolonoskopi ile belirtilmiş hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(116). Chouhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP değerinin hastalığın aktivitesi ve genişliğini belirlemede kolay bir yöntem olduğu gösterilmiştir (117). Demirbulat'ın çalışmasında Mayo kinik aktivite indeksine göre aktivite indeksi 10'un üzerindeki şiddetli evredeki hastaların %78.6'sında CRP değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmada şiddetli evredeki hastaların %21.4'ünde CRP değerlerinin normal olduğu saptanmıştır (113). Florin T. ve arkadaşları ve Vermeire S. ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmalarda da CRP düzeyinin inflamasyonun derecesini her zaman tam olarak göstermediği belirtilmiştir (67). Çalışmamızda ESH değerleri hem ÜK'de sol taraf koliti ve ekstensif kolit/pankolit tipinde distal tip kolitine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuşken CRP düzeyleri sadece ekstensif kolit/pankolitte distal tip kolitine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum ekstensif kolit/pankolitte oluşan yaygın mukozal hasara ya da belirtilen literatülerde olduğu gibi sebebi bilinemeyen durumlarda normal olmasına bağlı olabilir.

CH için laboratuvar parametrelerini değerlendirecek olursak tablo 27'ye göre baktığımızda p değeri 0.005'den küçükdür. Yani modelimiz istatistiksel olarak anlamlıdır. Tablo 29'a göre; "Hastalığın türüne ilişkin olasılıktaki değişimin %80.3'ü laboratuvar sonucunda elde edilen değerler tarafından açıklanabilmektedir" biçiminde yorum yapılabilir. Bu oran oldukça yüksektir. Bu da kullanılan parametrelerin hastalığın tanısına yardımcı olmada rolünün ÜK'ye göre daha yüksek olduğu anlamına gelebilir. Yeşil ve arkadaşlarının çalışmasında CRP düzeylerinin CH tanılı olgularda sensivitesinin %93, spesifitesinin %64 olduğu gösterilmiştir. ESH düzeyinin hastalığın aktivitesini göstermede sensivitesinin %86, spesifitesinin %58 olduğu belirtilmiştir. Trombosit ve beyaz küre sayısı, CRP ve ESH düzeylerinin aktif CH'a göre remisyonda CH'a ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(cutoff değerleri sırası ile(0.003, <0.001, <0.001, <0.001) (109). Sarıtaş'ın çalışmasında ileal CH'da hemoblobin, ESH ve CRP değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır (118). Demirbulat'ın çalışmasında ise CH da CDAI 'e göre şiddetli evredeki hastaların %72.7'sinde ESH değeri yüksek bulunmuştur (113).

CH alt tipleri ile laboratuvar parametleri arasındaki ilişkiyi yorumlayacak olursak kullandığımız çoklu lojistik regresyon modeline göre parametreler arasında bir referans noktası belirlemek gerekmektedir. Biz de çalışmamızda kolit tutulumlu hastaları referans noktası olarak belirledik. Tablo 28'de iki bölüm yer almaktadır. İlki, bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin kategorilerinden "ileit" kategorisine olan etkilerini, ikinci bölümde ise "ileokolit" kategorisine olan etkilerini göstermektedir.

Mevcut istatistiksel bulgular, tablo 13 ve tablo 28'e göre bakacak olursak;

Hastaların hemoglobin değerleri incelendiğinde 42 CH tanılı olguda 12 kadın bir erkek hastada anemi saptanmış olup(kadın için <12g/dl, erkek için <13gr/dl) hastaların yedisinde ileit, dördünde ileokolit, ikisinin de kolit olduğu saptanmıştır. Tablo 13'e göre bakacak olursak hemoglobin değeri ortalaması tüm CH olgularında 13.4 g/dl, kolit olgularında 14.3 g/dl, ileit olgularında 13.1 g/dl, ileokolit olgularında 13.3 g/dl olarak

saptanmıştır. İleitli olgularda aneminin daha fazla olması İBH'da görülen demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi dışında terminal ileum tutulumu hastalarda vitamin B12 eksikliğinin de gelişmiş olmasına bağlanabilir (119). Değişkenlerin yorumlamaları ise şöyledir; kolit olgularının sayısının azlığı ve hastaların beraberindeki komplikasyonlar hakkında yeterli veriye ulaşılamadığı için CH laboratuvar sonuçları ile hastalığın tutulum yeri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Koçhan ve arkadaşlarının çalışmasında da CH alt tipine göre lökosit, hemoglobin, trombosit, ESH ve CRP düzeylerinde anlamlı farklılık göterilmemiştir (101). Nogueıra ve arkadaşlarının çalışmasında CH aktivitesini belirlemede ESH, trombosit ve beyaz küre değerlerinin yetersiz olduğu belirtilmiş, CRP düzeylerinde ise tedaviden 32 hafta sonrasında anlamlı düzeyde düşme gözlenmiştir(120). Costa ve arkadaşlarının CDAI göre yaptığı çalışmada ESH ve CRP düzeylerinin hastalığın relapsını belirlemede kullanışlı parametreler olmadığını belirlemiştir(114). Marie ve arkadaşlarının 28 CH tanılı olgularda yaptığı çalışmada CDAİ yükselmiş olgularda CRP düzeylerinin sadece yumuşak mukozal lezyonlu CH'larında normal olduğunu saptamıştır. Bu normalliğin her ne kadar CRP düzeylerinde genetik değişime bağlı olduğu tahmin edilse de Willot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP seviyeleri ile genotipleri arasında herhangibir ilşki saptanmamıştır. ESH ile CDAI arasında mevcut vakaların ileal lezyonlardan oluşması ve mevcut hastalar içinde steroid tedavisi alan hastalar olmasına bağlı olduğu düşünülerek herhangi bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (121,122). Solem ve arkadaşlarının CH ile yaptığı çalışmada ileal lezyonlarda kolonik lezyonlara göre CRP değerlerinin daha düşük olduğunu saptamışlardır(123).

CRP değeri CH 'da hastalığın, relaps, remisyon ve tedaviye yanıtını belirlemede iyi bir marker olarak belirtilse de (124) çalışmamıza göre lokalizasyonun tahmininde yeri olmadığı kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklara klinik, endoskopik ve histolojik bulgular bir araya getirilerek tanı konulur. Hastaların tanısı ile birlikte hastalarda tedaviye yanıt, remisyon, relaps durumlarını değerlendirmek için hastalara kontrol kolonoskopi gerekebilmektedir. Mevcut durumları öngörebilmek için kolonoskopi gibi invaziv bir işlem yerine hastaların takibinin daha kolay olması için ek laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı tanılı olgularda sık kullanılan parametreler olan beyaz küre, hemoglobin, trombosit, ESH, CRP değerleri ile hastalara aynı tarihte yapılan kolonoskopik tutulum yerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızda varılan sonuçlar:

1. ÜK'de hastalığın tutulum yeri ile beyaz küre ve trombosit değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.
2. ÜK'de hemoglobin değeri ile negatif, sedimantasyon, C-reaktif protein değerleri ile de pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır.
3. ÜK'de sol taraf koliti ve ekstensif kolit/pankolit tutulumunda distal tip kolite göre ESH değerinde anlamlı bir yükselme saptanmışken, CRP değeri sadece ekstensif kolit/pankolit tutulumunda anlamlı olarak yükselmiştir. ESH değerinde CRP değerine göre daha anlamlı yükselme saptanmıştır.
4. Mevcut laboratuvar parametreleri CH'da her ne kadar %80.3 değişim gösterse de laboratuvar sonuçları ile hastalığın tutulum yeri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmada sonuç olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İnflamatuvar Barsak Hastalığı olan hastaların takibinde kullanılan parametrelere ek olarak

özellikle CH için noninvaziv daha güvenilir başka parametrelere de ihtiyaç duyulabileceği kanısına varıldı. Ayrıca hastaların takibi ve tedavi yönetiminin belirlenmesinin daha sağlıklı olması için hastaların başvuru sırasındaki şikâyetleri, fizik muayene bulguları ile kolonoskopi kayıtlarının kaydedilip aktivite indekslerinin belirlenmesinin daha uygun olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. İçinde: Ünal S. çeviri editörü. Cecil Medicine. 23. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2011, s:1042-50.
2. Girardin M. MM, Manser C. et al First-Line Therapies in Inflammatory Bowel Disease Digestion 2012;86:6–10.
3. Arslan S, Kav T. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. İçinde: İliçin G, Sivri B. editör. İç hastalıkları. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2012, s:1401-14.
4. Hamilton SR, Morson BC, Ulcerative Colitis Part 1 Pathology. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE(Eds):Bockus Gastroenterology 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Company,1995;1326-1337.
5. Emory TS, Sobin LH. Idiopatic Inflammatory Bowel Disease. In Iacobuzio-Danahue CA. Montgomery EA, Goldblum JR(Eds): Gastrointestinal and Liver Pathology 1st ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone,2005;313-326.
6. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. Scand J Gastroenterol 1983;18:987.
7. Rao SS, Holdworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut 1988;29-342.
8. Kohn A, Camastra CM, Monterubbianesi R,Rizzi M.Clinical Presentation. In Roberto Tersigni, Cosimo Prantera, editors. Crohn's Disease. Springer- Verlag ,Italia 2010;43-5.
9. Baumgart DC, Sandborn WJ, Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet 2007 May 12;369(9573)1641-57.
10. Bruce E. Sands. Crohn's Disease: Clinical Course and Complications. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC, Editors. Inflammatory Bowel Disease: Translating basic science into clinical practise: Blackwell Publishing Ltd May 2010, p:228-244.

11. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. Scand J Gastroenterol 1990;890-6.

12. Kildebo S, Breckan R, Nordgaard K, Burhol PG, Jorde R. The incidence of Crohn's disease in Nothern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. Scand J Gastroenterol 1989;1265-70.

13. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;55-81.

14. Dağlı U. İnflamatuar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi. İnflamatuar Barsak Hastalıkları El Kitabı, İnflamatuar Barsak Hastalıkları Derneği, 2006, s: 5-10.

15. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. Aliment Pharmacol Ther 2000;1553-9.

16. Ülker A, Parlak E, Dağlı Ü, Tezel AD, Alkım C, Şahin B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Turk J Gastroenterol 1999;55-9.

17. MosmanTR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different fonctional poperties. Ann Rev Immunol 1989;7:145-73.

18. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparet CD4+ lamina propria (LP) lyphokine secretion profilesin inflammatory bowel disease: Crohn's disease LP cells manifests increased secretion of INF- gamma, wherase ulserativecolitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. J Immunol 1996;1261-70.

19. Podolsky D. Inflamatory bowel disease. N Eng J Med 2002;417-29.

20. Fiocchi C. Inflammotory bowel disease: etiyoloji and pathogenezis. Gastroenterology 1998;182:205.

21. Jewell DP. Ulcerative Colitis. in: Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH, (Eds): Gastrointestinal and liver disease, 7th ed. Philadelphia, Toronto, Saunders, 2002. p:2039-69.

22. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? Gastroenterology 1994;586-91.

23. Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Autoimmune or immune- mediated pathogenesis. Clin Dev Immunol. 2004;195-204.

24. Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathojenic, and therapeutic implications. Am J Gastroenterol. 2004;938-45.

25. Evans JM, McMahon AD, Murray FE et al. Non- steroid antiinflammatory drugs are assosciated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut 1997;619-22

26. Bernstein C,2010-the year of inflammatory bowel disease: a special interview with WDHD campaign leader, Dr Charles Bernstein. J Clin Gastroenterol 2010, Sep.v-vi

27. Lindberg E, Tysk C, Anderson K, Jarnerot G, Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. Gut 1988;352-7.

28. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20- year period (1987-2006) J Clin Gastroenterol 2009 Mar;43;221-4

29. Duchmann R, Kaisever I, Hermann E, et al. Tolerance exists twards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). Clin Exp Immunol 1995;48-55.

30. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. Gastroenterology2002; 44-54.

31. Ishikawa T, Okamura S, Oshimoto H, et al. Metronidazole plus ciprofloxacin therapy for aktive Crohn's disease. Internal Medicine (Japan) 2003;42, 318-2.

32. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2008; 253-259.

33. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2005; 7227-7236.

34. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. Ann Med 2010; 97-114.

35. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos P:Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2010;5536-55424.

36. Bennet ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum: a comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. Medicine 2000;37-469.

37. Lakatos L, Pandur T, Dávid G, Balogh Z, Küronya P, Tollas A, Lakatos PL: [Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprém county (of Hungary): results of a 25-years follow-up study]. Orv Hetil 2003;1965-1975.

38. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodozum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. Gastroenterology 2002;714-718.

39. Farhi D,Cosnes J, Zizi N,et al. Significance of erythema nodozum and pyoderma gangrenosum in inflammatıry bowel disease: a cohort study of 2,402 patients. Medicine(Baltimore) 2008;281-293.

40. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, Dağlı U, Demirel BT, Ulker A, Seçilmiş S,Şaşmaz N: Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009; 546-550.

41. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. Gut 2004;1190–7.

42. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2006;1507–23.

43. Giannini S, Martes C: Anemia in inflammatory bowel disease. Minerva Gastroenterol Dietol 2006;275-291.

44. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS: Thrombosis and inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;617-628.

45. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A: The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Thromb Haemost 2001;430-434.

46. Louis E,Collard A,Oger AF,et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification; changing pattern over the course of the disease. Gut 2001;777-82.

47. Ribeiro MM, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AHJr. İntra-abdominal abscess in regional enteritis. Ann Surg 1991;32-6.

48. Boztaş G, Yeğinsu O, Özdil S, ve ark. Gastrojejunokolik fistüller. Gastroenteroloji 1994;114-7.

49. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ, The history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol 2010 Feb;289-97.

50. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N: The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001, 96(4); 1116-1122.

51. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002 Jul;8(4)244-50.

52. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet 1980 Mar 8;514.

53. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976 Mar;439-44.

54. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagen BG, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004 Feb 26;876-85.

55. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, ACCENT 1 Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. Lancet 2002 May;1541-9.

56. Tozun N, Atug O, Imeryuz N,et al. Members of the Turkish İBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey.J Clin Gastroenterol 2009 Jan;51-7.

57. Mcquaid Kr. Ülseratif Kolitis. In: Mcphee S.J.Pma. (Editors.) Current Medical Diagnosis & Treatment. 1. 49 Ed. Adana: Adana Nobel Kitapevi; 2010. p:582-6.

58. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. Scand J Gastroenterol 1983;18:987.

59. Travis S,Derek PJ, Inflammatory Bowel Disease In: Satsangi J, Sutherland L(Eds). Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003, p:169-181.

60. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A Randomized study. N Eng J Med 1987 Dec 24;1625-9.

61. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;1041-8.

62. Seo M, Okada M, Tsuneyoshi. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. A J G 1992;87(8):971-5.

63. Rao SS, Read NW, Brown C, et al: Studies on the Mechanism of Bowel Disturbance in Ulcerative Colitis. Gastroenterology 1987;934.

64. Konduk B, Hülagü S, Diagnosis of İnflammatory Bowel Disease. Türkiye Kinikleri J İnt Med Sci 2005;16-53.

65. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Why measure C reactive protein? Gut 1994; 35: 5-7.

66. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut 2006;426–31.

67. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. Scand J Gastroenterology 2006; 41: 306-11.

68. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA, Cellai P, Ilari I, Prisco D, et al. Persistance of hemotatic alterations in patients affected by Crohn's disease after bowel surgery. Thromb Res 1997;539-46.

69. Webberly MJ, Hart MT, Melikian V, Thromboembolism in inflammatory bowel disease role of platelets. Gut 1993;247-51.

70. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Medicine 1999; 340: 448-54.

71. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. Gut 2007; 56: 1706-13.

72. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. Am J Gastroenterology 2003; 98: 1309-14.

73. Sohnle PG, Collinslech C, Wiessner JH. Antimicrobial Activity of an Abundant Calcium-Binding Protein in the Cytoplasm of Human Neutrophils. J Infect Dis. 1991 Jan;163(1):187-92.

74. Dale I BP, Fagerhol MK,Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen(L1) in human peripheral blood leukocytes.Immunoflorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. Am J Clin Pathol1985. p. 24-34.

75. D'Haens G,Ferrante M,Vermeire S,Baert F, Noman M, Moortgat L,Geens P, Iwens D,Aerden I,Van Asssche G, Van Olmen G, Rutgeerts P:Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012, E-pub ahead of print)
76. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J. IBD serological panels: facts and perspectives. Inflamm Bowel Disease 2007; 13: 1561-6.
77. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclearantineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterology 2006; 101: 2410-22.
78. Reumaux D, Sendid B, Poulain D. Serological markers in inflammatory bowel diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterology 2003; 17: 19-35.
79. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. colonoskopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. Gastroenterology 1987;92(1):181-5.
80. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gas- troenterology. Can J Gastroenterol 2005; 5-36.
81. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in thetreatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. Br Med J 1989;82-86.
82. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 1989; 983–9.
83. Sheik RA, Yasmeen S, Prindiville T.Toxic megacolon: a review. JK-Praktitioner 2003;176-178.
84. Ambrosini R, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, et al. Inflammatory chronic disease of the colon: How to image. European Journal of Radiology 2007;61:442-448.

85. Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D, (Ed.) Textbook of Radiology and Imaging, London: Churchill Livingstone, 2003;635-662.
86. Regge D, Neri E, Turini F, Chiara G. Role of CT colongraphy in inflammatory bowel disease. Eur J Radiol 2009;404-408.
87. Elsayes KM, Al-Hawary M, Jagdish J, Ganesh HS, Platt JF. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings. Radiographics 2010;30:1955-1974.
88. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı(Bolu). İnflamatuvar Crohn Hastalığı Tedavisi[İnternet]. Prof. Dr. Ülkü Dağlı; [Erişim Tarihi: 15 Eylül 2015]. Web Sayfası:Http://Ibhd.Org.Tr/Upload/Pdf/IBH_Okulu_2012/Inflamatuar_Crohn_Hataligi_Tedavisi%23Ulku_Dagli.Pdf
89. Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. [Erişim Tarihi: 15 Eylül 2015]. Web Sayfası:Http:// http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556747
90. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and metaanalysis. Am J Gastroenterol 2011;630-42.
91. Ünal H. Crohn Hastalığında Tedaviye Güncel Bakış. Güncel gastroenteroloji 2012; 11-25.
92. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut 2006;47-53.
93. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005,2462- 73.
94. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. Am J Surg 2002;45-51.

95. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. Dig Dis 2009;335-40.

96. Kaya M, Ekin N. Ülseratif Kolitte Güncel Tedavi. Güncel gastroenteroloji 2012; 136-142.

97. Skrzydlo-Radomanska B, Radwan P, Radwan-Kwiatek K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn' s disease from semi-rural and rural regions. Ann Agric Environ Med 2008,193-7.

98. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Yan W, Deng C et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. Inflamm Bowel Dis 2006;12(3):212-7.

99. Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Olfati G, Kazzazi AS, Tabrizian T et al. Epidemiologic Characteristics of 500 Patients with Inflammatory Bowel Disease. Arch Iranian Med 2009;454-60.

100. Mercimek K. Trakya Bölgesinde İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojik Özellikleri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, Edirne (Danışman: Prof. Dr. Ahmet Tezel).

101. Koçhan K, Erdem E, Babacan G, et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2014; 101-106.

102. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, Cakal B, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn'disease in Turkey. J Gastrointestin Liver Dis 2009 Jun;157-62.

103. Walsh A, Mabee J, Trivedi K. Inflammatory bowel disease. Prim Care Clin. 2011;415-32.

104. Danese S, De La Motte C, Fiocchi C. Platelets in infl ammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic impli- cations. Am J Gastroenterol 2004;938-45.

105. Klinger MH. Platelets and infl ammation. Anat Embryol (Berl) 1997;196:1-11.

106. Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemona H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis. Folia Histochemica et cytobiologica 2011; 119-124.

107. Önal İ, Beyazıt Y, Şener B, et al. The value of fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. Türk J Gastroenterol 2012;509-514.

108. Yeşil A, Şenateş E, Bayoğlu İ, et al. Red Cell Distribution Width: A Novel Marker Of Activity İn Infl Ammatory Bowel Disease. Gut and Liver 2011;460-467.

109. Cronin CC, Shanahan F: Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001,2296-2298.

110. Kalaycı S, Kılıç Z, Özin Y, et al. Anemia and Serum Erythropoietin Levels in Patients with İnflammatory Bowel Disease. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2008; 77-82.

111. Iskandar HN, Ciorba M, Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. Translational research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2012;313–25.

112. Koçer Kalkandelen D. Ülseratif Kolitli Hastalarda Gözlenen İnflamasyonda Srage'nin Olası Antiinflamatuvar Rolünün Aydınlatılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013 İzmir (Danışman: Prof. Dr. Halil Resmi).

113. Demirbulat A. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ve Bulguların Hastalık Aktivitesi ile Korelasyonu. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, Aydın (Danışman: Prof. Dr. M.Hadi Yaşa).

114. F Costa, M G Mumolo, L Ceccarelli, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. Gut 2005;364–368.

115. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A,Iannoni C, Mariotti S. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. J Clin Gastroenterol. 1988;41-5.

116. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005;707-12.

117. Chouhan S, Gahlot S, Pokharna RK, Mathur KC, Saini K, Pal M. Severity and extent of ulcerative colitis: role of C-reactive protein.Indian J Gastroenterol. 2006;:46-7.

118. Sarıtaş Yüksel E, İpek S, Topal F, et al. Assessment of presence and grade of activity in ileal Crohn's disease. Türk J Gastroenterol 2014;264-70.

119. Valentini L, Schaper L, Buning C. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. Nutrition 2008;694-702.

120. Nogueıra I, Mıszputen S, Ambrogını Jr. O, et al. Assessment of The Response of Patients wıth Crohn's Disease to Biologıcal Therapy Using New Non-Invasıve Markers: Lactoferrin and Calprotectin. Arq Gastroenterol 2013;130-137.

121. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, et al.Assessment Of Endoscopic Activity Index And Biological Inflammatory Markers İn Clinically Active Crohn's Disease With Normal C-Reactive Protein Serum Level. Inflamm Bowel Dis 2007,1100-1105.

122. Willot S, Vermeire S, Ohresser M, et al. C-reactive protein gene polymorphisms are not associated with biological or clinical response to infliximab in Crohn's disease. Pharmacogenet Genomics. 2006;37–42.

123. 2005 Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005;707–712.

124. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur J Clin Invest. 1982; 351–359.

125. Boztepe B. Remisyonda İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İrritabl Barsak Sendromu Sıklığı ve Fekal Kalprotektin ile İlişkisi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, Mersin (Danışman: Prof. Dr. Orhan Sezgin).

126. Kalpakçı Y. İnflamatuar Barsak Hastalarında Ekstraintestinal Manifestasyonların Sıklığı. Hacettepe Üniveristesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Serap Arslan).

127. Demirel U, Bahçecioğlu İ, Clinical Features of İnflammatory Bowel Diseasee. Türkiye Kinikleri J İnt Med Sci 2012;30-34.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 21.10.2015 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E.1500089734 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Mehtap ŞAHİN'in "İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Sonuçları İle Endoskopik Bulgular Arasındaki İlişki " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 27.10.2015 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Nihat OKÇU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi