

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÜLSERATİF KOLİT HASTALIK AKTİVİTESİ İLE  
SERUMDA BAKILAN 25-HİDROKSİ VİTAMİN D  
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra YIRTAR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Çanakkale 2019

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT HASTALIK AKTİVİTESİ İLE  
SERUMDA BAKILAN 25-HİDROKSİ VİTAMİN D  
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra YIRTAR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Çanakkale 2019

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

.....İla Hastalıkları..... uzmanlık  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Dr. ....ESRA YILMAZ.....'ın **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/12/2019.

TEZ KONU BAŞLIĞI

Ülseratif Kolit Hastalığı  
Akademik Tez..... serumda bulunan 25-hidroksi  
Vitamin D düzeyleri..... arandaki ilişki

Tez Danışmanı: Dr. ....Öğretim Üyesi FATİH KAMIŞ

Tez Jürisi Üyeleri:  
Adı Soyadı

İmzası

Dr. ....Dr. Yakut Beyazıt

.....

Dr. ....Öğr. Üyesi Fatih KAMIŞ

.....

Dr. ....Öğr. Üyesi Mustafa İNÖP

.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 02/01/2020 tarih ve 1/01/03 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR  
Dekan

.....

Dekan

## TEŞEKKÜR/İTHAF

Bu tezi hazırlarken her aşamada desteğini gördüğüm danışmanım, kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ'a, uzmanlık eğitimimiz süresince bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Yavuz BEYAZIT hocama, misafir jüri olarak burada bulunan Dr. Öğretim Üyesi Mustafa EROĞLU hocama, bilgi toplama, veri hazırlama, laboratuvar çalışmaları, değerlendirme dönemlerinde birlikte çalıştığım hocalarıma, bölümümüzde bizde emeği bulunan tüm değerli öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve sevgili intörn doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, bugüne kadar her anımda yanımda olup beni bugünlere getiren değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Esra YIRTAR**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Ülseratif Kolit (ÜK) kolonun idiyopatik inflamatuvar bir durumudur. D vitamini kemik ve mineral metabolizması için kritik öneme sahiptir ve raşitizm ile osteomalazinin önlenmesinde ve tedavisinde etkili hormon benzeri bir vitamindir. Bu çalışmada, İBH hastalarının Truelove-Witts klinik aktivite indeksi, endoskopik Rachmilewitz skoru, kanda bakılan CRP, ESH gibi inflamatuvar belirteçler ile 25(OH)D seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışma retrospektif olarak planlandı. ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Dahiliye polikliniklerine başvurmuş 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki hastaların demografik bilgilerinin yanısıra, hastalığın tutulum yeri, süresi, tedavisi, laboratuvar değerleri ve 25(OH)D düzeyleri retrospektif olarak önceden hazırlanan formlara kayıt edildi. ÜK hastaları Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksine göre 33 remisyon ve 33 aktif olmak üzere iki gruba, Truelove-Witts skorlamasına göre hafif, orta, ağır hastalık olarak üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda, herhangi bir hastalık tanısı olmayan ve son 1 yıl içerisinde 25(OH)D kullanmayan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde, SPSS 23.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz için, %95 güven aralığında p değeri < 0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda yer alan bireylerin %46'sı kadın, %54'ü erkekti. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamalarının remisyon ve aktif gruptaki hastalara göre daha büyük olduğu görüldü. Yaş, boy, kilo, VKİ ile hastalık grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmadaki remisyon grubunun ortalama hastalık süresi 58,55±66,4 hafta olurken, aktif grubun ise 48,91±54,8 hafta olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Truelove-Witts skorlamasına göre hastaların %51'i hafif, %42'si orta ve %7'si ağır hastalık aktivitesine sahipti. EAI düzeyleri ile laboratuvar verileri olan PLT, lenfosit, AST, ALP, Vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı. Ayrıca Vitamin D düzeyleri ile laboratuvar verileri olan PLT, CRP, ALP, değerleri arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı. D vitamini ortalama değeri en yüksek Truelove-Witts'in remisyon düzeyinde görülürken, en düşük ortalama değeri Truelove-Witts'in ağır düzeyinde görüldü. Truelove-Witts'e göre ayrılan gruplar arasında vitamin D eksiklik düzeyi açısından anlamlı düzeyde ilişki saptandı. EAI ile vitamin D arasında kuvvetli ve negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda, ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile serumda bakılan 25(OH)D düzeyleri için farklı hastalık şiddetinde görülen gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Bu sonuç 25- hidroksi vitamin D düzeylerinin ülseratif kolit hastalığının aktivasyonunu değerlendirmede bir serum belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda çalışmamız ÜK hastalarının takibinde D vitamini düzeylerinin erken kontrolü ve replasmanının önemini vurgulamaktadır. Yine de bu konuda daha büyük hasta grupları ile yapılacak prospektif uygulamalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif Kolit, 25-Hidroksi vitamin D

## ABSTRACT

**Introduction And Aim:** Ulcerative Colitis (UC) is an idiopathic inflammatory condition of the colon. Vitamin D is critical for bone and mineral metabolism and is a hormone-like vitamin that is effective in preventing and treating rickets and osteomalacia. In this study, we aimed to investigate the relationship between Truelove-Witts clinical activity index, endoscopic Rachmilewitz score, inflammatory markers such as CRP, ESR and 25(OH)D levels in IBD patients.

**Materials and Methods:** The study was planned retrospectively. A total of 100 patients who were admitted to Gastroenterology and Internal Medicine outpatient clinics of ÇOMU Health Application and Research Hospital were included in the study. In addition to the demographic data of the patients, the site of involvement, duration, treatment, laboratory values and 25(OH)D levels were recorded retrospectively. UC patients were divided into two groups as 33 remission and 33 active according to Rachmilewitz endoscopic activity index, and three groups as mild, moderate and severe disease according to Truelove-Witts scoring system. Thirty-four patients in the control group who did not have any disease diagnosis and who did not use 25(OH)D in the last 1 year were included in the study. Data obtained from the study SPSS 23.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) was used for statistical analysis of the data obtained from the study. For all statistical analysis, p value<0.05 was considered significant at 95% confidence interval.

**Results:** In our study, 46% of the patients were female and 54% were male. The mean age of the patients in the control group was older than the patients in the remission and active groups. There was no significant relationship between age, height, weight, BMI and disease groups. The mean duration of disease in the remission group was  $58.55 \pm 66.4$  weeks and the active group was  $48.91 \pm 54.8$  weeks. This difference was statistically significant. According to Truelove-Witts, 51% of the patients had mild, 42% had moderate and 7% had severe disease activity. A statistically significant correlation was found between EAI levels and laboratory data such as PLT, lymphocyte, AST, ALP, vitamin D. In addition, a significant correlation was found between Vitamin D levels and laboratory data such as PLT, ALP, CRP values between the groups. The mean Vitamin D was highest in the remission level of Truelove-Witts, while the lowest mean value was found in the heavier level of Truelove-Witts. There was a significant relationship between the groups separated according to Truelove-Witts in terms of Vitamin D deficiency level. A strong and negative correlation was found between EAI and Vitamin D.

**Conclusion:** In our study, a significant difference was found between the groups with different disease severity in terms of ulcerative colitis disease activity and serum 25-hydroxy Vitamin D levels. This result shows that 25-hydroxy Vitamin D levels can be used as a serum marker in the evaluation of the activation of Ulcerative Colitis. Our study also emphasizes the importance of early control and replacement of Vitamin D levels in the follow-up of UC patients. However, we believe that prospective studies with larger patient groups are needed.

**Keywords:** Ulcerative Colitis, 25-Hydroxy Vitamin D

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>TEŞEKKÜR/İTHAF</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Tanım</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Ülseratif Kolit</b>	<b>4</b>
2.2.1. Ülseratif Kolit Tanım	4
2.2.2. Ülseratif Kolit Sınıflandırma	4
2.2.3. Ülseratif Kolit Epidemiyoloji	6
2.2.4. Ülseratif Kolit Etyoloji	7
2.2.4.1. Genetik Faktörler	7
2.2.4.2. Çevresel Faktörler	7
2.2.4.3. Hiperaktif İntestinal İmmün Sistem	8
2.2.5. Ülseratif Kolit Patogenez	8
2.2.6. Ülseratif Kolit Klinik	10
2.2.7. Ülseratif Kolit Laboratuvar	12
2.2.8. Ülseratif Kolit Kolonoskopi Bulguları	12
2.2.9. Ülseratif Kolit Histolojik Bulgular	13
2.2.10. Ülseratif Kolit Seroloji	14
2.2.11. Ülseratif Kolit Komplikasyonlar	14

	<b>Sayfa</b>
2.2.12. Ülseratif Kolit Tedavi	15
2.2.12.1. Aktif Ülseratif Kolitın Tedavisi	16
2.2.12.2. Şiddetli( Ağır) Ülseratif Kolitın Tedavisi	19
2.2.12.3. Remisyonadaki Ülseratif Kolitın Tedavisi	20
<b>2.3. D vitamini</b>	<b>20</b>
2.3.1. D Vitamininin Kaynağı ve Özellikleri	21
2.3.2. D Vitamini Metabolizması	22
2.3.3. D Vitamininin Fonksiyonları	27
2.3.4. D Vitamini ve İmmünite	29
2.3.5. D Vitamini Eksikliğinin Tanımı	31
2.3.6. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi	32
2.3.7. D Vitamini ve Ülseratif Kolit	33
<b>3. MATERYAL VE METOT</b>	<b>34</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>52</b>



## KISALTMALAR LİSTESİ

1,25(OH)2D:	1,25-dihidroksivitamin D
24,25(OH)2D:	24,25 dihidroksivitamin D
25(OH)D:	25-hidroksivitamin D
25(OH)D2:	25-hidroksiergokalsiferol
25(OH)D3:	25-hidroksikolekalsiferol
CH:	Crohn Hastalığı
CRP:	C-Reaktif Protein
DBP:	Vitamin D Bağlayıcı Protein
DM:	Diabetes Mellitus
EAI:	Endoskopik Aktivite İndeksi
ELISA:	Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
ESH:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
HBI:	Harvey- Bradshaw İndeks
Hb:	Hemoglobin
IL:	İnterlökin
INF-γ:	İnterferon gama
İBH:	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
İBS:	İrritabl Bağırsak Sendromu
NSAİ:	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
PLT:	Trombosit
ÜK:	Ülseratif Kolit
VDR:	Vitamin D Reseptörü
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
5-ASA:	5-Aminosalisilik asit

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. D vitamini Metabolizması	25
Şekil 2.2. D vitamininin Deride Sentezi	27
Şekil 2.3. Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizmasının Düzenlenmesinde D Vitamini Sentezi ve Metabolizması	29



## TABLolar LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 2.1. Truelove-Witts Aktivite İndeksi	6
Tablo 2.2. Rachmilewitz İndeksi	13
Tablo 4.1. EAI'ye göre ayrılan grupların cinsiyetlerine ve sigara kullarımlarına ait veriler	36
Tablo 4.2. EAI'ye göre ayrılan gruplara ait demografik veriler	37
Tablo 4.3. Ülseratif kolit hastalarına ait Rachmilewitz endoskopik aktivite indeks (EAI) değerleri ve hastalık tutulum yerlerine ait veriler	37
Tablo 4.4. Hastalara ait Truelove-Witts hastalık aktivitesi sınıflaması	38
Tablo 4.5. Ülseratif kolit hastalarının ilaç kullarımlarına ait veriler	38
Tablo 4.6. EAI'ye göre oluşturulan grupların anlamlı bulunan laboratuvar verileri	39
Tablo 4.7. Hastaların D Vitamini düzeyleri ile diğer laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	39

	<b>Sayfa</b>
Tablo 4.8. Truelove-Witts'e göre ayrılan grupların D vitamini düzeylerine göre ayrılan gruplarla ilişkisi	40
Tablo 4.9. EAI'ye göre ayrılan grupların D vitamini düzeylerine göre ayrılan gruplarla ilişkisi	41
Tablo 4.10. EAI skorları ile D vitamini düzeylerine göre ayrılan grupların ilişkisi	41

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK) kolonda oluşan kronik inflamasyonla karakterize idiopatik bir hastalıktır. Dünya çapında en yaygın inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Karakteristik olarak, kolonun mukoza ve submukoza tabakası ile sınırlı inflamasyonu içerir. Tipik olarak, hastalık rektumda başlar ve buradan kolon proksimaline doğru uzanır. Terminal ileum ülseratif kolitte genellikle tutulmaz. Fakat pankolitli vakalarda kolonoskopide 'backwash ileitis' bulguları görülebilir. Ülseratif kolit (ÜK) hastalığının spesifik nedeni bilinmemektedir. En önemli bağımsız risk faktörü hastalığın aile öyküsü olduğundan birincil etyolojik etken olarak görülmektedir. Ülseratif kolitli bir hastanın birinci derece akrabasında hastalığın görülmesi, kolonda inflamatuvar hastalık gelişme riskini artırır (1).

Ülseratif kolit (ÜK) hastalık aktivitesi; klinik (ör. Dışkılama sayısı, dışkıda kan, sistemik toksisite belirtileri vb), endoskopik indeksleme (ör: Rachmilewitz vb.) ya da ikisinin birlikte kullanımı (ör. Mayo indeksi vb.) ile değerlendirilir. Bunun yanında eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, trombosit, dışkıda bakılan bazı yardımcı belirteçler tanı için kullanılabilir (2).

D vitamini kemik ve mineral metabolizması için kritik öneme sahiptir ve raşitizm ile osteomalazinin önlenmesinde ve tedavisinde etkilidir (3). Epidemiyolojik çalışmalar, düşük 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) konsantrasyonlarının çeşitli akut ve kronik hastalıklarla ilişkili olduğunu ve böylece D vitamininin immün sistemdeki etkisine ilginin arttığını göstermiştir. D vitamini başlangıçta raşitizm hastalarını iyileştirebilen bir madde olarak tanımlandı ve keşfedilen vitaminler dizisinde dördüncü sırada olduğu için 'D' vitamini olarak adlandırıldı. Ana iki izoform, benzer bir metabolizmayı paylaşan D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D2 vitamini (ergokalsiferol) olup aksi belirtilmedikçe bu izoformlar arasında ayırım yapılmamaktadır. D vitamini, 7-dehidrokolesterolden fotoliz yoluyla prekolekalsiferole (previtamin D3) dönüşür, yani UV ışınlarının deriye teması ile vücutta sentez edilebilir veya balık,

yumurta, kırmızı et gibi D vitamini kaynaklarından eser miktarda karşılanır. Diğer yandan, kuzey ülkelerinde UV ışınlarından faydalanım düzeyi kış aylarında D vitamini fotolizi için yetersizdir ve toplum düzeyleri, besin ve takviyeler yoluyla alınan D vitaminine bağımlıdır (4).

D vitamini eksikliği popülasyonun büyük bir kısmında görülen ciddi bir toplum sağlığı problemidir. D vitamini; kemik gelişimi ve devamlılığı, kas fonksiyonları, immün sistem ve kalsiyum düzey kontrolünün sağlanması için elzemdir. Son dönemlerde yapılan araştırmalarda, otoimmün mekanizmalar, malignite oluşumu, enfeksiyonlar, diyabet gelişimi, depresif bozukluk gibi durumlar ile, düşük D vitamini arasında ilişki gösterilmiştir (3,5).

Kesitsel çalışma modelinde İBH hastalarının Truelove-Witts klinik aktivite indeksi, endoskopik Rachmilewitz skoru, kanda bakılan CRP, ESH gibi inflamatuvar belirteçler ile serumda bakılmış 25(OH)D seviyeleri retrospektif olarak kayıt altına alınarak ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile serumda bakılan 25(OH)D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), büyük oranda Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olarak isimlendirilen iki tip bağırsak bozukluğunu içerir (1).

Ülseratif Kolit, kolonik mukozaya sınırlı olup tüm segmentleri tutan, yaygın yüzeysel tutulum yapan; Crohn Hastalığı ise ağız mukozasından başlayıp rektuma kadar tüm gastrointestinal sistemi atlayıcı tarzda ve mukozaları transmural düzeyde tutan hastalıklardır. Her iki hastalıkta da akut atak dönemleri ve remisyonlar dönemsel olarak görülür ve her iki hastalıkta sistemik hastalıklardır (1). Teşhis, bağırsak duvarında deformasyon (örneğin, transmural veya yüzeysel yamalı granülomatöz infiltrasyon), ve akut inflamatuvar hücrelerin varlığına dayanır. Aynı zamanda herhangi bir tanısal anormallik olmadığı halde normal bağırsaklarda da kronik inflamasyon bulunabilir. İBH ile normal bağırsaklardaki inflamatuvar yanıtın farkı, İBH'da inflamasyonun tolere edilememesidir. Sağlıklı bağırsaklarda potansiyel bir patojene cevaben inflamasyon olur, daha sonra mevcut patojen bağırsaktan eradike edildiğinde bağırsaktaki inflamatuvar yanıt sonlanır. Fakat İBH'lı bireylerde, inflamasyon gerilemez, mukozal immün yanıt kronik olarak aktif kalır ve bağırsakta kronik olarak inflamasyon devam eder. ÜK ve CH genel olarak klinik, anatomik ve histolojik bulgularla birbirinden uzak durumlardır, fakat ayırıcı tanıda altın standard bir yöntem henüz bulunmamaktadır (6). Bazen de inflamatuvar bağırsak hastalığı kökenli olduğu düşünülen komplikasyonlarda ayırıcı tanı zor olabilmektedir. Bu tip hastalara "indetermine (belirlenemeyen) kolit" tanısı konur. Crohn Hastalığı %41-55 oranında ileokolik, %30-40 oranında ince bağırsak ve %14-26 oranında kolonik tutulum göstermektedir (7). Ülseratif kolitte ise %40-50 distal kolon, %40 inen kolon tutulumu ve %20 oranında tüm kolon tutulumu görülür. Kolonun tamamı tutulan hastaların eser bir bölümünde, "backwash ileitis" şeklinde terminal ileum inflamasyonu bulunabilir (8) .

## 2.2. Ülseratif Kolit

### 2.2.1. Ülseratif Kolit Tanım

Ülseratif Kolit (ÜK), kolon mukozası ve yüzeysel submukozada (daha derin tutulum fulminan durumlarda görülür) görülen diffüz inflamasyonla tanımlanan ödematöz ülseratif kronik bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %95'inde rektum tutulur, distalden başlayarak proksimale doğru kolonun diğer kısımlarını veya tamamını da tutabilmektedir. Tutulan alanlar arasında normal mukozaya sahip doku bulunmamaktadır (1). Sık görülen klinik bulgular rektal urgency, tenesmus, şiddetli karın ağrısı ile kanlı ishaldir. Klinikte ülseratif kolit kendiliğinden veya tedavi değişikliklerine yanıt olarak ortaya çıkabilecek remisyonlar ve ataklarla seyir göstermektedir (8,9).

### 2.2.2. Ülseratif Kolit Sınıflandırma

Kolon tutulumunu sınıflandırmak için aşağıdaki terimler kullanılmaktadır ve bu sınıflamalar hastalığın kliniğinde rol oynar:

- Ülseratif proktit: Rektuma sınırlı hastalık,
- Distal kolit veya proktosigmoidit: Yaklaşık olarak sigmoid kolon orta düzeylerine uzanan hastalık,
- Sol kolit: En fazla splenik fleksuraya uzanan fakat ötesine geçmeyen düzeyle sınırlı hastalık
- Yaygın kolit: Splenik flexura ilerisine uzanan hastalık
- Pankolit: İnflamasyon çekuma kadar uzanan hastalık (10)

Populasyon bazlı çalışmalara göre, proktitin hastaların % 30-60'ında, sol kolitin % 16-45'inde ve pankolitin % 14-35'inde bulunduğu gözlenmiştir (11).

Ülseratif kolit, Truelove-Witts kriterlerine göre ise hafif, orta, ve ağır olarak sınıflandırılır

**Hafif düzeyde hastalık:** Normal inflamatuvar belirteçler (sedimentasyon 30'un altında), sistemik toksisite bulunmayan (ateş, kalp hızı normal), günde



4'ten az dışkılama (kanlı veya kansız), normal hemoglobin düzeyi, kolonoskopik ve klinik bulguları normal olan hasta grubu

**Orta düzeyde hastalık:** Günde 6'dan fazla kanlı bağırsak hareketi, sedimantasyon>30, sistemik toksisite belirtileri (ateş>37.5, kalp hızı>90) olarak tanımlanır.

**Ağır hastalık:** Sedimantasyon>30, sistemik toksisite belirtileri (ateş>37.5, kalp hızı>90), günde 10'dan fazla kanlı dışkılama, anemi (kan tx. ihtiyacı), kolonoskopide bağırsak duvarı ödemli, klinik olarak hastada karında şişlik gerginlik hissi (12).

Normal koşullar altında, bağırsak homeostazı birkaç mekanizma ile düzenlenir. Bu dengenin bozulması ülseratif kolitte bulunan kronik inflamatuvar süreci tetikler. Erken iltihaplanma sırasında, yabancı lümen antijenlerinin (bakteri, bakteri ürünleri) kontrolsüz alımı ile artan bariyer kusuru, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere bağırsakta bulunan farklı doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Aşırı, kontrolsüz bir inflamatuvar reaksiyon, adaptif immün yanıtın aktivasyonunu daha da artırır. Anormal olarak etkinleştirilmiş efektör CD4 + T yardımcı (Th) hücreleri, kronik doku hasarına ve epitel hasarına yol açan kısır inflamasyon çemberini oluşturan farklı inflamatuvar araçları sentezler ve serbest bırakır (12).

Ülseratif kolit aktif döneminde kortizon tedavisi uygulanmasının etkili olduğunun gösterildiği çalışma, hastalığa yönelik yapılmış ilk çalışmadır. Bu çalışma 1955'te yapılmış olup, Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi de aynı çalışmada oluşturulmuştur. Daha sonra klinik tecrübelerin artması ile, hastalık aktivite düzeyi tespitinde hastalığa ait çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Yıllar içinde oluşturulan bu indeksler;

1955 – Truelove-Witts

1978 – Powell Tuck

1987 – Sutherland indeksi

1987 – Mayo Skoru

- 1989 – Klinik Aktivite İndeksi
- 1989 – Endoskopik İndeks
- 1993 – Sigmoidoskopik İndeks
- 1993 – Hekimin genel değerlendirmesi PGA
- 1994 – Lichtiger
- 1998 – Basit Klinik İndeks
- 2012 – Patient Defined Remission
- 2013 – IBD disability indeks ( IBD-ICF) olarak isimlendirilmektedir (13).

**Tablo 2.1. Truelove-Witts Aktivite İndeksi (13)**

	<b>HAFİF</b>	<b>ORTA</b>	<b>AĞIR</b>
<b>Dışkılama sıklığı</b>	<4	>6	>10
<b>Kanlı dışkılama</b>	Seyrek	Sık	Her Zaman
<b>Ateş</b>	Normal	>37,5	>37,5
<b>Nabız</b>	Normal	>90	>90
<b>Hemoglobin</b>	Normal	<Normal değerinin%75	Kan Tx İhtiyacı
<b>Sedimentasyon</b>	< 30	>30	>30

### 2.2.3. Ülseratif Kolit Epidemiyoloji

Dünya çapında, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının en yüksek görülme sıklığı ve prevalansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, batılı çevre ve yaşam tarzlarında daha sık görülmektedir. Ayrıca ülseratif kolit, Yahudi topluluklarında diğer etnik kökenlerden daha fazla görülmektedir. Prevalansı yılda 100.000 kişi başına 156 ila 291'dir (11). ÜK, ABD'de senede ortalama 500.000 kişiyi etkilemektedir, yılda 100.000 kişiden 8–12'sinde görülmektedir (14-19). Ülseratif kolit insidansı bimodal paterne sahiptir. Ana başlangıcı, 15 ile 30 yaşları arasındadır. İkinci ve daha az oranda olan görülme sıklığı 50 ile 70 yaşları arasında gerçekleşir. Bazı çalışmalarda erkeklerde daha çok görüldüğü belirtilmesine rağmen, çoğu

çalışma cinsiyetle ilgili bir fark olmadığını belirtmektedir. Sigara içmeyenlerde veya yakın zamanda sigarayı bırakanlardaki ülseratif kolit prevalansı artmıştır. Ek olarak, ülseratif kolit tanısı alan sigara içicilerin hastalıkları daha hafif seyretmekte, hastaneye daha az yatışları olmakta ve ilaca ihtiyaçları daha az olmaktadır (11). Yılda çeyrek milyon hasta doktoruna görünmektedir, 30.000 kişide hastane yatışı gerekmektedir ve hastaların klinik durumları itibarıyla yılda bir milyon iş günü kadar istirahat etmeleri gerekmektedir, bu da iş gücü kaybına yol açmaktadır (20). Hastalar için gerekli tıbbi maliyetler yılda dört milyar doları aşmaktadır. Hastane masrafları 960 milyon ABD Doları (21,22) ve ilaç maliyetleri 680 milyon ABD Doları (22) civarında hesaplanmıştır.

#### **2.2.4. Ülseratif Kolit Etiyolojisi**

##### **2.2.4.1. Genetik Faktörler**

Ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunması, diğer faktörlerle ilintisiz en ciddi risk faktörüdür (23). Birinci derece yakınında ülseratif kolit olanlarda risk oldukça yüksektir. Ülseratif koliti olan hastaların % 5.7'si ile % 15.5'inin birinci derece yakını da aynı hastalığa sahiptir (24,25). Askenazi yahudilerinde diğer etnik gruplara göre ülseratif kolit üç ile beş kat daha yüksek bir oranda görülmektedir, bu da bize ülseratif kolit oluşumunda genetik zemini düşündüren bir durumdur. Ancak bu etnik farklılıklar, çevresel etkenlerin hastalığın nedenindeki önemini destekleyen görüşleri zayıflatmaktadır (26).

##### **2.2.4.2. Çevresel Faktörler**

Ülseratif kolit görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre ve kentsel alanlarda kırsal alanlara göre daha yüksektir. Bunun nedeni gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerine erişimin daha kolay olması, hastaların tanı alabilmesi ve tıbbi kayıtların tutulabilmesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca, sanayileşmiş ülkelerde gelişmiş sanitasyon, çocukluk döneminde enterik bakteriyel enfeksiyonlara maruz kalmayı azaltabilir, böylece mukozal bağışıklık sistemi tam olarak gelişmeyebilir ve bulaşıcı mikroorganizmalara yaşamın daha ileriki yıllarında maruz kalmak da uygunsuz bir bağışıklık tepkisi ile sonuçlanabilir (27).

Sigara içen ülseratif kolit hastalarının hastalık seyri sigara içmeyenlere göre daha hafif olma eğilimindedir ve sigarayı bırakanlarda hastalık aktivitesi genellikle artmaktadır (28).

Akut gastrointestinal enfeksiyonlar (örn., Salmonella spp, Shigella spp ve Campylobacter spp), ülseratif kolit gelişme riskini ikiye katlar; bu akut intestinal enfeksiyonun bağırsak florasını değiştirmesiyle bağlantılı olabilir, genetik zemini olan bireylerde kronik inflamatuvar süreci başlatan bir mekanizma olarak düşünülmektedir (29,30).

NSAİ ilaçları kullanan kişilerde ülseratif kolit başlangıcı veya nüksü arasında bir ilişki olduğuna dair zayıf epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır (31).

Antibiyotikler ve oral kontraseptifler ülseratif kolit olasılığını arttırabilmektedir. Yüksek yağ içeren lifsiz diyet de ülseratif kolit olma olasılığını arttırabilir. Stres, ülseratif kolite neden olarak görülmemektedir. Birkaç çalışma, stresin bir kişinin ülseratif kolit atağı geçirme riskini arttırabileceğini göstermektedir (32).

Emzirme durumu da, süresi 3 aydan fazla olduğunda ülseratif kolitin gelişmesine karşı koruyucudur (33).

#### **2.2.4.3. Hiperaktif İntestinal İmmün Sistem**

Otoimmünite de ülseratif kolit etiyojisinde önemli bir rol oynayabilir (11).

Normal olarak, immün sistem bakteri, virüs ve diğer potansiyel olarak zararlı yabancı maddeleri tanımlayıp yok eder bu yolla vücudu enfeksiyonlardan korur. Bazı durumlarda bakteri veya virüslerden kaynaklı enfeksiyonlar otoimmüniteyi tetikleyebilmektedir. Bu da bazı aşamalardan sonra semptomlara yol açar (32).

#### **2.2.5. Ülseratif Kolit Patogenez**

Ülseratif kolitin patofizyolojisi epitel bariyerindeki, immün yanıtta, lökosit alımındaki ve kolon florasındaki defektleri kapsar (11). Mukus tabakası ile kaplanan epitel bariyeri, mukozal bağışıklık sisteminin ilk savunma basamağıdır, çünkü konakçı immün sistemi ve lümen mikrobiyotası arasında

fiziksel ayırım sağlar ve antimikrobiyal peptidleri sentezler. Ülseratif kolitte, bazı kolonik müsin alt tiplerinin (müsin 2) sülfasyon sentezi azalır (34). Epitel bariyerinin hasar görmesi, muhtemelen tight junctionların hatalı yaplanması nedeniyle geçirgenlikte artışa neden olur (35).

İBH'da çeşitli immün sistem mekanizmaları görülmekle beraber, intestinal inflamatuvar hücrelerden fazlaca antikor sekresyonu vardır. Özellikle IgM ve IgG sınıfı antikorların miktarında artış vardır. Halbuki normal reaksiyonda IgA aktivasyonu vardır. Ülseratif kolitte IgG ve IgG3 sekresyonu artar, bu antikorlar T hücrelerine bağımlı antijenlere karşı oluşurlar (36).

Kolit oluşum mekanizmasında tetikleyici sebep ne olursa olsun, her türlü saldırıya erken müdahale eden hücreler nötrofillerdir ve inflamasyon sürecinde merkezi roledirler. İlk immün yanıt olarak nötrofillerin, dolaşımda vasküler endotelyumdaki boşluklardan geçip dokular arası boşluklara sızdığı görülür. Nötrofiller orada antimikrobiyal peptitleri ve fazlaca doku hasarına neden olabilecek reaktif oksijen ara ürünlerini salgırlar. Nötrofiller ayrıca kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interlökin (IL) -1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 üretimi yoluyla makrofajları aktive eder. Ülseratif kolitte kolon dokusunda gelişen hasar ve granülom oluşumu, kısmen nötrofil göçü ve degranülasyonunun sonucu olarak düşünülür (6).

İBH'da inflamatuvar mediatörler tanımlanmıştır ve bu mediatörler bu hastalıkların patolojik ve klinik özelliklerinin gelişiminde rol sahibidir. Çeşitli antijenik uyarılara cevap olarak makrofajlar aktive olup sitokin salgırlar, bu sitokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkiler üretir. Sitokinler, lenfositlerin farklı tip T hücrelerinde diferansiye olmasını sağlar. T helper hücrelerinden, Th-1 temel olarak Crohn Hastalığı ile ilişkilendirilirken, Th-2 esasen ülseratif kolit ile ilişkilidir. Bağışıklık yanıtı, bağırsak mukozasını bozar ve kronik bir inflamatuvar süreci başlatır (37). T helper hücreleri, farklı paternde sitokinler üretirler. Aşırı TH2 hücre yanıtı IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgısının artmasını sağlar. TH2 hücreleri ayrıca humoral immün yanıtla da ilişkilidir (38).

Proinflamatuvar sitokinler, adhezyon moleküllerinin üretimini de artırır (örn, Hücresel yapışma molekülü-1 (MadCAM-1) böylece vasküler endotele lökosit

adhezyonu ve dokuya ekstrevasyon ve inflamasyon basamakları gerçekteşmiş olur (39). MAdCAM-1, a4β7 integrin ile etkileşime girer, inflamasyon oluşurken bağırsak lenfoid dokusuna lenfosit yönlendirilmesine aracılık eder (40).

Antijenler, makrofajlar ve dendritik hücrelerle etkileşime girer ve doğal bağışıklık yanıtını aktive eder. Dendritik hücreler, lümen içindeki bakteri ve diğer antijenleri örneklemeye çalışır. Bu nedenle bağırsak epitel hücrelerindeki dendritleri epitel dışına gönderebilir (41). Lamina propria, antijenleri B ve T lenfositlere götüren makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından doldurulur bu da adaptif immün yanıtların aktive olmasını sağlar. Ülseratif koliti olan hastalarda aktive edilmiş ve olgun dendritik hücrelerin sayısı, uyarıcı faktörlerin artmasıyla artar ve dolaşımdaki sayıları, hastalık aktivitesiyle bağlantılıdır (42). Dendritik hücreler Toll like reseptörler (TLR) ve NOD like reseptörleri tanıma reseptörlerine sahiptir. TLR sinyallemesinin ana işlevi patojenlere karşı immün yanıt oluşturmak ve epitel hasarına karşı korunma sağlamak ve böylece bağırsak epitelinin korunmasına katkıda bulunmaktır. Normal bağırsak epitel hücrelerinde TLR3 ve TLR5 eksprese edilirken, TLR2 ve TLR4 ekspresyonu eksik veya yoktur (43). TLR4 ekspresyonu ise ülseratif kolitli hastaların lamina propria hücrelerinde artış göstermektedir (44). TLR'lerde polimorfizmler enterik enfeksiyonlara duyarlılığı ve kommensal bakterilere adaptasyon sağlayan immün yanıtı değiştirebilir. TLR4 D299G polimorfizmi beyaz hastalarda ülseratif kolit için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (45).

#### **2.2.6. Ülseratif Kolit Klinik**

Ülseratif Kolit (ÜK) genellikle çok keskin bulgular vermez. Hastalık rektal inflamasyona yol açtığından makattan kanama ve/veya mukus deşarjı beklenen bulgudur (46). İnflamasyona bağlı rektal ödem gelişimi tenezm oluşmasına yol açar (47).

Ülseratif proktit en hafif bulgu veren ülseratif kolit formudur ve hastaların ortalama %25-30'unda görülmektedir. İzole rektum tutulumu olan hastalarda genellikle sistematik bulgular olmamakla birlikte nadiren cilt ve eklem bulguları görülebilir. Ülseratif kolit rektum tutulumlu hastalarda makattan kanama, dışkıda

mukus ve tenezm görülen bulgulardır. Hastalık çoğunlukla rektumdan ileriye gitmez, hastaların%10-40'ında inflamasyon proksimalde de görülür ve bu vakaların ortalama %20'sinde kolektomi gerekebilmektedir (48,49).

Proktosigmoidit (Sol-terafı kilit) ÜK hastalarının %40'ı bu gruptadır. Hastalarda tenezm, rektal urgency, rektal kanama, bağırsak hareketlerinde bozulmaya bağıli konstipasyon veya diyare gibi durumlar görölmektedir. Karın sol alt kısmında ağıri daha sık yaşanmaktadır. Bütün kolon tutulumunda pankolitten söz edilir. Kolonun absorpsiyon kapasitesinin azalmasından dolayı hastada ishal, kanama, rektal urgency ve tenesmus belirtileri görölmektedir. Hastalarda karında ağıri hissi, kilo kaybı görölebilmektedir, ayrıca bağırsak dışı şikayetler ve demir, folat, B12 eksiklikleri de görölebilen durumlardır (50).

“Toksik megakolon”, ülseratif kolitin en kötü klinik formudur ve bu durum pankolit vakalarında gözlenmektedir. Hastalarda semptom olarak ateş, halsizlik, karında kramplar, ağıri, hassasiyet olabilir. İnflamasyonun mukoza tabakasından derinlere inmesi ve muskuler tabakaya kadar etki etmesi nedeniyle mukoza altı musküler tabakadaki inflamasyon kolon sirküler adalelerinde felce neden olur ve netice olarak kolon duvarı iyice gerilir (51).

Ülseratif kolitin şiddeti kolonun tutulum miktarı ve tutulan bölgeye göre değışmektedir. Tedavi ile hastalarda genellikle belirtiler kısa süre içinde yok olur fakat tedavi kesildiğinde %90 oranında semptomlar tekrar görölmektedir. Dışkılama ihtiyacı az, kramp görölmeyen ve günde 4'ten az defekasyonu olan hastalar hafif grup olarak tanımlanır. Hastalar günün ilk defekasyonundan sonra gün içinde herhangi bir semptom yaşamazlar. Rektal urgency ve günde 4-8 kez defekasyonu olan hastalar orta grup olarak tanımlanır. Bu hastalar sabah uyanınca ve her öğünden sonra dışkılama ihtiyacı hisseder; gaytada kan ve yoğun sümük vardır; hastalar gece defekasyon için uykudan uyanma durumu yaşar. Bu durum hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Günde 8'den çok defekasyon, gece devam eden dışkılama ihtiyacı, tenezm ve dışkıyı tutamama, ateş, terleme, halsizlik ve kilo kaybı ağır grup olarak tanımlanır. Bu hastalarda, demir eksikliğı, B12, folat eksikliğı, lökosit yüksekliğı ve albümin düşükliğı görölebilir (50,52).

Günde 10 veya daha çok dışkı çıkarma ihtiyacı duyan hastalar fulminan kolit grubu olarak tanımlanır. Gece tuvalet ihtiyacı, karın ağrısı ve tenezm, karında şişkinlik gerginlik hissi yüksek ateş ve hipotansiyon gibi durumlar görülebilmektedir. Bağırsak görüntülemelerinde mukozada ödem, barsak duvarı içerisinde hava ve kolonda dilatasyon görülür. Hastaların %10'undan az bir kısmında hastalığın ilk senesinde operasyona gerek görülebilir. İlaç tedavisi ile hastaların %90'ından çoğu kontrol altında hayatını sürdürmektedir. Hastalar yaşamlarının bir döneminde ülseratif kolitin yol açtığı bir cerrahi işlem geçirebilir. Mortalite oranı toplumdan farklı değildir (46).

### **2.2.7. Ülseratif Kolit Laboratuvar**

ÜK düşünülen, karın ağrısı kanlı mukuslu dışkılaması bulunan hastalarda hemogram sedimentasyon crp anemi markerları bakılmalıdır. Hastada ishal varsa gayta mikroskopisi, gaytada amip antijeni, parazit bakılıp enfektif ishallerle ayırıcı tanının yapılması gerekmektedir. Tanı koymak için dışkıda bakılan belirteçler içerisinde kalprotektin (granülosit kaynaklı kalsiyum bağlayan protein), laktoferrin (granülosit kaynaklı poliklonal antikolarla ya da lateks aglütinasyonla bakılabilir) gibi proteinler bulunmaktadır. Hastalık aktivitesini değerlendirmede de bu proteinler kullanılabilir (53-55).

### **2.2.8. Ülseratif Kolit Kolonoskopi Bulguları**

ÜK hastalarında proktosigmoidoskopik veya kolonoskopik görünüm, tipik olarak vasküler patern kaybı, eritem, ödem, mukozada granülasyon, frajilite, yalancı polipler, erozyon, ülserasyon ile tanımlanır. Hastalık yayılımı rektum bölgesinden başlayıp proksimale ilerler, atlama alanları görülmez. Terminal ileum ve çekumu da içeren kolonoskopi uygulanması ile mukozal değişiklikler en optimal şekilde incelenir ve bu yöntem ÜK ve CH arasındaki ayrımı yapabilmeyen en sağlıklı yoldur (8,56). Bu mukozal değişiklikler, daha önce tedavi görmüş ÜK hastalarında tipik bir şekilde bulunmayabilir, bu durumda vakalarda kolonoskopik görüntülemelerde atlama alanları görülebilir. Bu endoskopik bulguların hiçbiri ÜK için spesifik olmadığından dolayı, biyopsilerden elde edilen histolojik bulgular ayırıcı tanıda yardımcı kullanılmaktadır (57).



ÜK'nin çekum ve ileumu tuttuğu vakalar sınırlıdır. Terminal ileumun tutulduğu 'backwash ileitis' durumunda terminal ileumdan yapılan biyopsi ile Crohn ayırımı yapılabilmektedir (58).

**Tablo 2.2. Rachmilewitz İndeksi (59)**

ENDOSKOPIK BULGU		SKOR
Granülasyon		
	Yok	0
	Var	2
Vasküler patern		
	Normal	0
	Azalmış	1
	Yok (izlenmiyor)	2
Frajilite		
	Yok	0
	Dokunma ile kanama	2
	Spontan kanama	4
Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)		
	Yok	0
	Hafif	2
	Şiddetli	4
• ≥ 4 puan aktif hastalık lehinedir		

### 2.2.9. Ülseratif Kolit Histolojik Bulgular

Akut kanlı diyare başlangıcı olan hastada, mukozal biyopsi, ÜK'yi enfeksiyöz kolitten ayırmada kullanılmaktadır. ÜK'de, enfeksiyöz kolitlere kıyasla daha yaygın olarak, mukoza ayrılması ve kript distorsiyonu, kript atrofişi görülür; lamina propria kronik inflamatuvar hücreler, nötrofillerin kript epiteline bağlanması, kript zeminlerinde artan sayıda lenfosit ve plazma hücresi ve bazal lenfoid agregatlar mevcuttur (8). Ağır hastalıkta görülen ülserasyonlar lamina propriayı açıkta bırakacak derinliktedir. Genellikle ülserasyonlar muskularis mukozadan öteye ilerlemez yani yüzeyseldir. Fulminan kolit durumunda ise ülserlerin derinleşip musküler tabakaya kadar ilerlemesi nedeniyle sadece seroza tabakası kaldığından bağırsak duvarı parşömen görünümünde

olmaktadır. İyileşme fazındaysa kripler atrofik, küçülmüş düzensiz görünümündedir. Bu görünüm hücresel atipi ve epitelyal displazi ile karışabilmektedir. Eğer yenilenen epitel hücrelerinde boyamada çekirdek hiperkromatik, polaritesinde kaybolma, şekil düzensizliği var ise bu durumda neoplaziden şüphe edilmelidir (46). Rektum biyopsisindeki villus mukoza yapısı ve Paneth hücre metaplazisi de ÜK tanısını destekleyen başka özelliklerdir (60).

### **2.2.10. Ülseratif Kolit Seroloji**

Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikolar (pANCA), ÜK hastalarının % 60-70'inde tanımlanmıştır, fakat aynı zamanda Crohn hastalarının % 40'ında da bu antikor pozitif olarak bulunur. Bu pANCA-pozitif Crohn hastaları tipik olarak sol taraflı ÜK'ye benzeyen bir klinik fenotiptedir, bu nedenle tek başına pANCA saptanması ÜK ve Crohn kolitini ayırt etmede çok az değere sahiptir (61).

### **2.2.11. Ülseratif Kolit Komplikasyonlar**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'nda görülen cerrahi aciller önemli bir morbidite nedenidir fakat günümüz şartlarında mortalite oranları düşük seyretmektedir. Ülseratif kolitte acil cerrahi müdahale gerektiren komplikasyonlar toksik megakolon, masif kanama, bağırsak yırtılması, sepsisle sonuçlanan akut apse ve bağırsak tıkanıklığı olarak görülebilmektedir (62).

Olguların yaklaşık %20'sinde ekstraintestinal tutulum görülür, bu tutulumlar eklem tutulumu, göz tutulumu ve deri tutulumu olarak görülmektedir. En sık görülen göz bulgusu iriste inflamasyondur; bu durum gözde ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığına neden olur. Eritema nodozum da görülen bir bulgu olup ülseratif kolit ile arasında kuvvetli bir birliktelik vardır. Hastalarda düşük oranda piyoderma gangrenozum görülmektedir. Sklerozan kolanjit, ağızda aftöz ülseratif lezyonlar, tromboembolik komplikasyonlar daha ender görülmektedir (63).

Ülseratif kolitin en önemli komplikasyonu toksik megakolondur (63). Toksik megakolon; radyografik olarak total ya da segmental nonobstrüktif 6 cm'den daha fazla kolon dilatasyonuna ilaveten sistemik toksisite bulguları (ateş,

lökositöz, akut karın bulguları) görülen mortalitesi yüksek acil bir komplikasyondur. Hastaların %30'unda ilk gözlenen bulgu toksik megakolondur ama hastalığın gidişatı süresince herhangi bir dönemde de bu durum meydana gelebilir. Ülseratif kolitli hastalarda %10 civarında toksik megakolon görülebilmektedir. Ülseratif kolitle karşılaştırıldığında Crohn hastalığında toksik megakolon daha nadir görülüyorsa da vakaların yarısı Crohn hastalarından çıkmaktadır. Komplike Crohn hastalarında toksik megakolon %6 civarında görülür. Artık kolitlerin daha erken tanı alması ve gerekli tedavilerin verilmesi sayesinde son yirmi yılda İBH'ya bağlı toksik megakolon gelişme oranları azalmıştır (64).

Ülseratif kolitte kolorektal kanser gelişimini hastalığın süresi ve kolon içerisindeki yaygınlığı büyük oranda belirlemektedir. Pankolit bulunan hastalar kolorektal kanser gelişimi açısından en yüksek riske sahip olan gruptur. Hastalık süresi açısından değerlendirildiğinde pankolitli hastalarda risk artışı hastalık semptomları başladıktan 8-10 yıl sonra başlamaktadır. İnflamasyon derecesi de kolorektal kanser gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Sol kolon tutulumu olan hastalarda kolorektal kanser riski 15-20 yıl arası sürede artış gösterir. Proktosigmoidit ile seyreden ülseratif kolit hastalarında ise kolorektal kanser riski normal popülasyonla aynıdır (65).

### **2.2.12. Ülseratif Kolit Tedavi**

Ülseratif kolit teşhisi yapıldıktan sonra, kolonoskopik görüntüleme ile hastalığın dağılımı ve yaygınlığı teşhis edilmelidir. En önemli soru hastalığın bölgesel tedavinin varabildiği rektum ve/veya sol kolon tutulumlu olması veya bölgesel tedavinin varamadığı transvers kolona ve çıkan kolona uzanım göstermesidir ki buna göre tedavi planlaması değişir (8).

Ülseratif kolit tutulum yerine göre proktit, sol kolit, pankolit olmak üzere üç gruba, aktivite düzeyine göre remisyon, hafif düzeyde hastalık, orta düzeyde hastalık ve ağır düzeyde hastalık olmak üzere dört gruba ayrılır. Hastalık seyrine göre ise ilk ataktan sonra asemptomatik seyir gösteren grup, zamanla aktivitesi şiddetlenen grup, kronik devamlı semptom gösteren grup ve kronik bazı dönem yok olup sonra tekrarlayan semptomları olan grup olmak üzere dört

gruba ayrılır. Bu farklı klinik durumların tespiti yapıldıktan sonra tedavi planlanır. Bunlara ilaveten ekstraintestinal bulgular, hastanın yaşı, komorbiditeler, daha önce geçirilmiş operasyonlar, ilaç allerjisi, hayat biçimi ve bireysel tedavi tercihleri gibi faktörler hesaplanarak kişi için optimal tedavi düzenlenir. Ülseratif kolitte ilaç tedavisinin hedefi; hastanın en kısa zamanda remisyona girmesini sağlamak, sağlıklı hayat süresini artırmak, uzun dönem steroid kullanım gereksinimini azaltmak, hastalığa bağlı komplikasyonları ve tedavide kullanılan ilaçların olası yan etkilerini engellemektir. Tedavi en basit ilaçlarla başlanıp yanıtı göre kompleks tedaviler planlanır. 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ülseratif kolit tedavisinde primer ajan olarak kabul edilir, steroidler ve immunmodulatörler tedaviyi yoğunlaştıran ajanlar ve infliksimab, kalsinörin inhibitörleri [siklosporin A (CsA) ve takrolimus] veya cerrahi, son tedaviler olarak kabul edilir (66).

İmmünsupresif tedavi başlanacak hastalarda rutin aşılama durumu gözden geçirilmelidir (67). İmmünsupresan tedavi verilen hastalarda, canlı aşı uygulanması kontrendikedir, bu nedenle eğer gerekliyse ÜK tanısı konulan ilk dönemde bu aşuların yapılması en uygunudur. Bununla birlikte, immünsupresan ilaç kullanan hastalar, influenza ve pnömokok ajanları için rutin olarak ve gereken ortamlarda bulunuluyor ise tetanoz ve meningokokus için de aşılanmış olmalıdır (68-70). İnfliksimab başlanacak hastalar, tedaviye başlamadan önce hepatit B ye bağışıklık açısından taramalıdır (68). İBH'lı kadınlarda anormal Pap smearlerde bir artış bulunurken, popülasyona dayalı bir dizi yalnızca kortikosteroid ve immünsupresan alan hastalarda yüksek risk tespit etmiştir (71).

### **2.2.12.1. Aktif Ülseratif Kolitin Tedavisi**

Aktif ülseratif kolitin tıbbi tedavisi ve yönetimi ile ilgili son kılavuzlar, aktiviteye uyarlanmış bir yaklaşım önermektedir. Tedavi kararları hastalık aktivitesi ve dağılımına (proktit, sol taraflı, geniş kolit) göre alınmalıdır. Tüm tedavi kararlarının hasta ile ayrıntılı olarak planlanması ve tartışılması gerektiğine dikkat etmek önemlidir. Başarılı bir tedavi için, çeşitli çalışmalarda da gösterilmiş olduğundan hasta uyumu önemlidir. Özellikle komplike veya hastaya uyumsuz tedavi rejimleri kullanıldığında, önemli miktarda ÜK alevlenmeleri görülmekte bu da hasta uyumu eksikliğinden kaynaklı olmaktadır.

Bu nedenle tedaviye tatmin edici yanıtlar almak ve tedaviye uyumsuzluğun neden olduğu nükslerden kaçınmak için tedavi seçiminin ve ardışık hasta uyumunun önemi ele alınmalıdır (8).

Akut ÜK veya tekrarlayan akut ataklarda hastaların şikayetlerikarında ağrı ve kan ve/veya mukus içeren ishal şeklinde tarif edilir. Aktif ÜK'li hastaların tedavisinde ilk klinik düşünce, hastalık aktivitesini doğrulamak ve alternatif tanıları dışlamaktır. Hastalık sırasında alevlenmeler, özellikle gastrointestinal enfeksiyonlar hariç tutulmalıdır. Şiddetli vakalarda çarpıntı, ateş, hemoglobinin düşüklüğü, nefes darlığı ve kiloda azalma gibi sistemik bulgular da görülebilir. Medikal tedaviye başlamadan evvel kolitin bakteriyel/viral (Clostridium difficile, CMV), ilaçlardan kaynaklı (antibiyotik, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar), mezenter iskemisi veya kanser gibi diğer nedenleri ekarte edilmiş olmalıdır (8).

Tedavi hastalık aktivitesinin derecesine, hastalığın tutulum seviyesine (rektum tutulumu, rektum+inen kolon tutulumu veya tüm kolon tutulumu), hastalığın geçmişteki seyrine, atak sıklığına, bağırsak dışı bulgulara ve hastanın kullanabilirlik durumuna göre belirlenir. Hastalık aktivitesinin şiddeti Truelove-Witts kriterlerine göre tespit edilir. Bu sınıflamaya göre;

**Hafif düzey:** Günde 4'ten az dışkılama olması (kanlı dışkılama veya normal dışkılama olabilir). Bu düzeyde kalp hızı, ateş, hemoglobin seviyesi ve sedimantasyon normaldir.

**Orta düzey:** Ortalama günde 6'dan daha çok, kan içeren dışkılama, genellikle sistemik semptomlar (ateş>37,5 derece, kalp hızı>90/dk), anemi (hemoglobin<10,5 g/dL) ve artmış sedimantasyon (>30 mm/saat)

**Ağır düzey:** Ortalama günde 10'dan daha fazla, kan içeren dışkılama, genellikle sistemik semptomlar (ateş>37,5 derece, kalp hızı>90/dk), anemi (hemoglobin<10,5 g/dL) ve artmış sedimantasyon (>30 mm/saat), kan transfüzyon ihtiyacı (8).

Tutulum yerine göre aktif hastalıkta verilen tedaviler;

**Proktit:** Rektumla sınırlı, hafif ve orta dereceli aktif proktitte ilk aşamada sadece lokal etkili ajanlar verilmelidir (72). Tedavide ilk tercih olan suppozituar

formdaki mesalamin preparatları (mesalamin 1 g/gün) vakaların %31-80'inde remisyon sağlar (73). Suppozituarlar ilacın rektuma dağılımında daha etkilidir ve hastalarda lavmana göre daha iyi tolere edilir (74). Topikal mesalamin, topikal steroidlere göre (budesonid 2-8 mg/gün ve hidrokortizon 100 mg/gün) daha etkilidir (75). Lokal terapi ile iyileşme sağlanamayan vakalarda lokal mesalamin ve/veya lokal steroide ek olarak oral mesalamin (2-6 g/gün) verilmesi ikinci basamak tedavi olarak tercih edilir (66). Topikal mesalamin+oral mesalamin veya topikal mesalamin+topikal kortikosteroid kombinasyonu daha etkilidir. Tek başına oral mesalaminin etkinliği daha düşüktür (74). Semptomlar düzenli tedavi sonucunda 2-4 haftada kaybolur. Aksi durumlarda hastanın tedaviye uyumu sorgulanmalıdır. Bu tedaviler verildiği halde proktit semptomlarının devam etmesi durumunda, hastaya daha yaygın ve şiddetli kolit tedavisi verilmelidir (66).

**Sol kolit:** Hafif ve orta düzeydeki sol kolon tutulumlu ülseratif kolitin ilk tedavisi lokal aminosalisilat+oral mesalamin (>2 g/gün) olarak başlanır (8). Oral mesalamin tedavisinde doz artışı yapıldığında (2.4 g/gün vs 4.8 g/gün) daha hızlı klinik cevap alınmakta ve makattan kanama daha kısa sürede kesilmektedir (76,77). Topikal aminosalisilat+oral mesalamin tedavisi 10-14 gün verildiği halde makattan kanama devam eder ise, sistemik steroid (prednisolon 40-60 mg/gün, tek doz) mevcut tedaviye eklenir. Sistemik steroid tedavisi birinci hafta 40 mg/gün, ikinci hafta 30 mg/gün ve daha sonra 20 mg/gün dört haftaboyunca devam edilip sonra, doz haftalık 5 mg/gün düşürülerek steroid kademeli şekilde stoplanır. Şiddetli inen kolon tutulumlu ülseratif kolitte zaman zaman hospitalizasyon ve sistemik steroid başlama ihtiyacı görülebilmektedir (78).

**Pankolit:** Hafif ve orta derecede pankolitte, oral tedavi ilk aşamada, tek başına veya topikal tedavi ile birlikte verilir. Oral sülfasalazin (4-6 g/gün) veya oral+lokal mesalamin ile başlanır (78). Günde 4-6 g sülfasalazin alan hastaların %80'inde yaklaşık bir ay içinde bariz klinik düzelme gözlenirken, %50'sinde sigmoidoskopik remisyon sağlanır. Hem mesalamin hem de sülfasalazin, remisyon indüksiyonunda ve remisyondaki ülseratif kolitin tekrar aktifleşmesini engellemede etkili bulunmuştur (8). Remisyonun indüksiyonu ve idame tedavide

ilk tercih olarak sülfasalazin önerilmiştir. Sülfasalazin kullanımında yan etkilerin gözlemlendiği vakalarda 5-ASA kullanılabilir (79). Bununla birlikte, oral 5-ASA formülleri hastaların sadece yaklaşık %20'sinde remisyona sağlar (80).

Oral ve lokal aminosalisilat tedavilerine 1-2 hafta içinde yanıtı olmayan veya ağır seyreden vakalarda oral steroid tedaviye ilave edilmelidir. Steroid bağımlı veya steroide yanıt vermeyen hastalarda remisyonun sağlanması ve remisyon devamlılığının sağlanabilmesi için tedaviye azatiopirin (2.5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopürin (1.5 mg/kg/gün) ilave edilmelidir (78). Yeterince tiopürin aldığı halde yanıt alınamayan veya tiopürin tedavisini tolere edemeyen vakalarda (TNF- $\alpha$ ) blokörü infliksimab diğer bir tedavi seçeneğidir. Remisyonu sağlamak için 5 mg/kg dozunda intravenöz olarak başlanır, 0, 2 ve 6. haftada verilir ve idame tedaviye geçilir. İlk iki dozdan sonra yanıt alınamayanlarda üçüncü doz verilmez (81). İnfliksimabın kontrendike olduğu durumlar aktif enfeksiyon, latent tüberküloz, malignite, multiple skleroz, optik nörit varlığı, orta veya şiddetli konjestif kalp yetmezliğidir (8).

### **2.2.12.2. Şiddetli (Ağır) Ülseratif Kolitin Tedavisi**

Ondan fazla kanlı diyare ve ateş, anemi ve taşikardi gibi sistemik semptomları olan hastaların yüksek toksik megakolon ve perforasyon riski nedeniyle hospitalize edilmesi önerilir. Bu vakalarda damar içi metilprednizolon (60 mg/gün) veya hidrokortizon (400 mg/gün) remisyon sağlanması için yeterli dozlardır. Maksimal dozda oral steroid ve mesalamin tedavisine yanıt alınamayan hastalarda infliksimab (5 mg/kg) verilebilir (8). Kortikosteroid dirençli olgularda acil cerrahi tedaviyi önlemek için, kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin A, takrolimus) gibi diğer tedaviler de mevcuttur (78). Siklosporin A tedavisi, hastalığın hızlı kontrolü açısından çok etkilidir ve hastanın cerrahi tedaviye gitmesini engelleyebilir. Ancak bir senelik izlemde bu vakaların % 70-80'inde cerrahi tedavi gereklidir. Bu sebeple, birçok durumda siklosporin A'nın ana etkisi hastayı acil cerrahiden korumak ve daha düşük riskli elektif cerrahiye izin vermektir (82). Başka bir kalsinörin inhibitörü tedavi ajanı, ağızdan 0.1-0.2 mg/kg/gün ve damar içi 0.01-0.02 mg/kg/gün dozlarında verilebilen takrolimustur (83).

### 2.2.12.3. Remisyondaki Ülseratif Kolitin Tedavisi

Ülseratif kolit hastalarında üç veya daha az sayıda görülen günlük dışkılama, kansız dışkılama ve rektal urgency olmaması durumu remisyon olarak kabul edilir. İdame tedavideki amaç steroid kullanımı olmadan iyi hali sürdürmektir. Remisyon devamının sağlanması için önerilen ilk basamak tedavi ağızdan veya rektal yoldan (distal tutulumlarda) alınan 5-ASA tedavisidir. 5-ASA preparatları sülfasalazine göre biraz daha az etkilidir. 5-ASA ile yeterince remisyon elde edilemeyen hastalarda steroid ihtiyacını azaltmak için azatioprin (2,5 mg/kg/gün) ve 6-merkaptopürin (1,5 mg/kg/gün) kullanılır. Bu ilaçların kullanım süresiyle ilgili net bir sonuç bulunmamaktadır. Bu ilaçların en az 3-5 sene kadar kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu ilaçları kullananlarda kemik iliği toksisitesi, karaciğer toksisitesi ve pankreatit gibi yan etkiler görülebilir. Steroid ve infliksimab ile birlikte azatiopirin alanlarda fırsatçı enfeksiyonların gelişme ihtimali artar (66). Üçlü immünsüpresif tedavi uygulanan hastalarda pneumocystis jiroveci ile fırsatçı enfeksiyon riskinin artmasından dolayı, kemoprofilaksi önerilmektedir. Muhtemel rejimler haftada iki kez 160-800 mg trimetoprim-sülfametoksazol veya bunun tolere edilememesi durumunda ayda bir kez 300 mg pentamidin inhaler tedavisidir (78).

### 2.3. D Vitamini

İnsan vücudunda üretilebilen vitamin sadece D vitamindir. D vitamini eksikliği ilk defa 1960'larda "Whistler ve Glisson" tarafınca tespit edilebilmiştir. D vitamini ve metabolitlerinin kalsiyum dengesinde, kemik metabolizmasında ciddi etkileri vardır. Günümüzde kalsiyum ve kemik dengesindeki rolüne ilaveten D vitamini hücrelerde gelişen birçok olayı düzenlemedeki işlevi ve immün sistemdeki işlevi için yoğun biçimde araştırılmaktadır. D vitaminin 2 formu mevcuttur: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 üretiminde öncelikli olarak cilde güneş ışınları ya da UV ışınlarının temasıyla, deride mevcut olan provitamin D vitamini D3'e (kolekalsiferol) çevrilir. Daha sonra D vitamini bağlayıcı proteinlere (DBP) bağlanıp hedef organlara taşınırlar. D vitaminin bir diğer kaynağı intestinal emilimdir. D vitamini süt, balık ve daha



düşük düzeyde yumurtada bulunur. Oral yolla alınan D vitamini, ince bağırsak hücrelerinden emilerek şilomikronlar içine alınır. Gluten enteropatisi, crohn koliti, pankreas yetmezliği, safra yolu patolojileri, kistik fibrozis gibi yağ absorpsiyonunu sekteye uğratan hastalıklarda D vitamini eksikliği görülebilir. Şilomikronlar portal dolaşım yoluyla karaciğere gelir. Burada 25-hidroksilaz enzimi yardımıyla hidroksile olur ve 25(OH)D oluşur. Böbreklerdeki proksimal tübüllerdeki mitokondrilerde, 25(OH)D 1,25(OH)2D'ye ileri hidroksile olur. D vitamini fizyolojik olarak aktif formu 1,25(OH)2D dir. D vitamini ve 1,25(OH)2D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile artıp azalmaktadır, bu durum parathormon (PTH), kan kalsiyum ve fosfor düzeyleriyle dengelenir. Kalsiyum düzeyinde azalma meydana gelirse, serum parathormon düzeyleri fazlalaşır ve kalsiyumun renal tübüllerdeki geri alımı arttığı için 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi de artar ve dolayısıyla 1,25(OH)2D üretimi ve bağırsaklardan kalsiyum emilimi de artar (84).

### **2.3.1. D Vitamininin Kaynağı ve Özellikleri**

D vitamini, fosfor ve kalsiyum dengesinde görev alan, kemiğin gelişimi ve sağlamlılığının devamı için lazım bulunan, steroid yapısında bir hormondur. D vitamini biyokimyasal formülünde dört halka yapısında bulunmadığından ötürü aslında gerçek bir steroid sayılmamaktadır. Vitamin D kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini) olarak isimlendirilen iki ana yapıda bulunmaktadır. Diyetle D2 ve D3 vitamini alındıktan sonra ince bağırsakların proksimal bölümünden emilir, kanda bulunan D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere ulaştırılır (85,86). Vitamin D2 ve Vitamin D3'ün tamamı aynı yollarla metabolize olur ve metabolik etkileri aynı orandadır. Vitamin D3 insan vücudunda sentezlenebilen bir vitamindir (87).

Olağan şartlarda D vitamini % 91-96 oranında güneş ışınlarının etkisiyle sentez edilir. Karaciğerde bulunan 7-dehidrokolesterolden provitamin D3 sentez edilir, provitamin D3 sirküler yolla deriye ulaşır burda güneş ışığında var olan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) ile kolekalsiferol (D3 vitamini)'e çevrilir (86,88). Diğer taraftan bu dalga boyuna sahip güneş ışınları, "lumisterol" ve "takisterol" olarak isimlendirilen vitamin D'nin aktif olmayan formlarına dönüşülmesini sağlar ve güneş kaynaklı D vitamini zehirlenmesini önler (89,90).

320 nm'den daha zayıf olan dalga boyunda bulunan ışınlar pencere camının ötesine geçemediğinden D vitamini sentezlenememektedir (86,91,92).

Vitamin D'nin görevi kalsiyum dengesini sağlayarak kemik sağlığını devam ettirmeye çalışmak olmasıyla birlikte proapoptotik, enflamasyon engelleyici ve immün sistem düzenleyici özelliklere de sahiptir. D vitamini yetersizliğinde yetişkinlerde ve çocuklarda raşitizm, kalsiyum düşüklüğüne bağlı kas tutulmaları ve fosfat düşüklüğü gibi hastalıklarla rastlaşılabilir. Lakin son dönemlerde gerçekleştirilen araştırmalarda D vitamininin kemik kalsiyum dengesinde rol aldığı görevlere ilaveten; otoimmün hastalıklar, Tip 1 ve Tip 2 diyabet gelişimi, glukoz tolerans bozukluğu, kanser gelişimi ve kalp damar hastalıklarıyla da bağlantılı olduğu belirtilmiştir (93).

D vitamininin etki mekanizmasıysa; D vitamininin alıcı düzeyinde olan etkisi bu molekülün aktif hali olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D aracılığıyla, doğrudan çekirdekdeki D vitamini alıcıları üzerinden gen yazılımlarını sağlayarak çekirdek düzeyinde etki meydana getirmek veya hücre zarında bulunan D vitamini alıcıları üzerinden gerçekleşerek çekirdek düzeyinde olmayan etki meydana getirmektir. Nongenomik etki intraselüler sinyal yolu aktivitesini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktifleştirerek ya da daha sıklıkla geçici iyonların kalsiyum-klorür transmembran geçişini değiştirmesiyle meydana gelir (93,94). Monositler, bağırsaklar, damar düz kasları ve pankreastaki beta hücrelerinde de bu mekanizmayla etki yaratmaktadır. D vitamini aktif formu hücre zarından ve sitoplazmadan çekirdeğe ulaştığında D vitamini reseptörüne bağlanır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D genlerde bazı reseptör kompleks bileşikler oluşturarak etkide bulunur (93,95,96).

### **2.3.2. D Vitamini Metabolizması**

D3 vitamini ciltte 7-dehidrokolesterolden UV ışınması ile üretilir, yiyeceklerle alınan D2 ve D3 vitaminleri aktif halde değildir. Pre vitamin D3, ya aktif D3'e ya da aktif olmayan takisterol ve lumisterole sürekli UV ışınlanması ile izomerleşir. D3 tercihen DBP'ye bağlı olarak deriden üretilir. Karaciğer ve diğer dokular, ister cilt ister oral yoldan alınsın, D vitamininin temel dolaşım şekli olan 25(OH)D'ye metabolize olur. Bazı enzimler 25-hidroksilaz aktivitesine sahiptir,

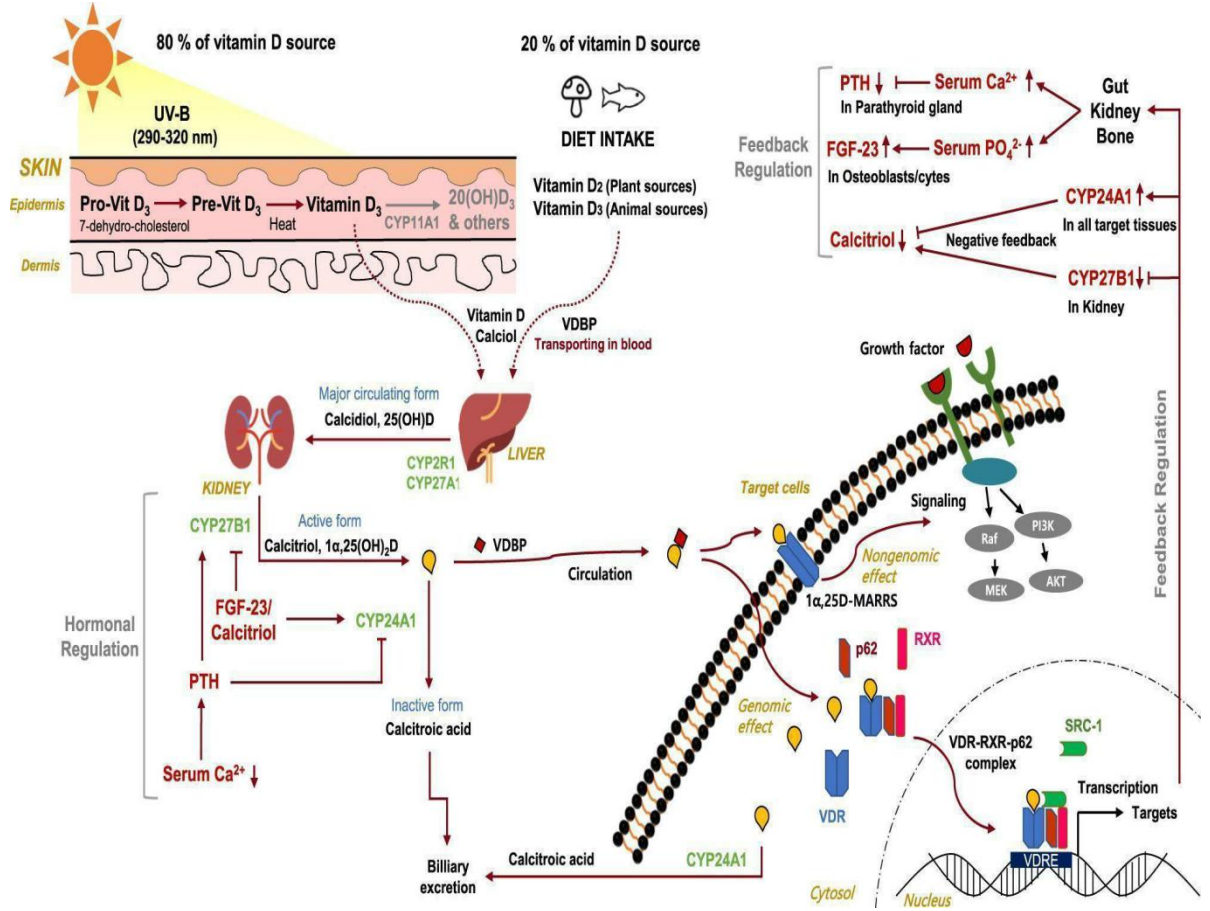
ancak en önemlisi CYP2R1'dir. Daha sonra 25(OH)D, esas olarak böbrekte, CYP27B1 enzimi ile 1,25(OH)2D'ye metabolize edilir, ancak çeşitli epitel hücreleri, bağışıklık sistemi hücreleri ve paratiroid bezi dahil olmak üzere diğer dokular bu enzimatik aktiviteyi içerir. 1,25(OH)2D, biyolojik etkilerin çoğundan sorumlu D vitamininin ana hormonal şeklidir. Böbrekte 1,25(OH)2D üretimi ciddi düzeyde kontrol edilir, paratiroid hormonu ile uyarılır ve kalsiyum, fosfat ve FGF23 tarafından inhibe edilir. Keratinositler ve makrofajlarda olduğu gibi 1,25(OH)2D'nin ekstrarenal üretimi farklı kontrol altındadır, öncelikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) ve interferon gama (INF-gama) gibi faktörler yoluyla uyarılır. 1,25(OH)2D, öncelikle 24-hidroksilasyon yapan CYP24A1'in indüksiyonu yoluyla katabolizmasını uyararak hücrelerdeki 1,25(OH)2D seviyelerini azaltır (90,95,97). 25(OH)D ve 1,25(OH)2D bu enzim tarafından sırasıyla 24,25(OH)2D ve 1,24,25(OH)3D oluşturmak üzere 24 pozisyonunda hidroksillenir. Bu 24-hidroksilasyon genellikle bu aktif metabolitlerin kalsitroik asidin nihai nihai ürününe katabolizmasındaki ilk adımdır, ancak 24,25(OH)2D ve 1,24,25(OH)3D'nin kendi biyolojik aktiviteleri vardır. CYP24A1 ayrıca farklı bir nihai ürüne yol açan 23-hidroksilaz aktivitesine sahiptir. Farklı türler CYP24A1 enzimlerinde 23-hidroksilaz/24-hidroksilaz aktivitesi oranlarında farklılık gösterir, ancak insanlarda 24-hidroksilaz aktivitesi baskındır. CYP24A1, D vitamini toksisitesinden kaçınmak için önemli bir geri besleme mekanizması olarak hizmet veren 1,25(OH)2D ile indüklenir. Makrofajlarda CYP24A1 eksik veya kusurludur, bu nedenle makrofaj üretiminin arttığı sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklarda, yüksek 1,25(OH)2D nedeniyle hiperkalsemi ve hiperkalsüri gibi durumlar meydana gelir. D3 Vitamini (kolekalsiferol) diyetle alınır veya ciltte 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışınları yardımı ile sentezlenir. 7-dehidrokolesterol tarafınca sentezlenen D vitamini, mevsimlere ve enlemler ile farklılaşan UV ışın düzeyine bağlıdır (90,95,97,98). D vitamini metabolitleri, DBP ve albümine bağlı formda kanda taşınır. Serbest form olarak çok az dolaşır. Karaciğer DBP ve albümin üretir, karaciğer hastalığında azalan üretimdir ve bu proteinler protein kaybeden enteropatilerde veya nefrotik sendromda kaybedilebilir. Bu nedenle, bu taşıma proteinlerinin düşük seviyelerine yol açan karaciğer, bağırsak veya böbrek hastalıkları olan bireyler,

serbest konsantrasyonları normal olabileceğinden mutlaka D vitamini eksikliği olmadan düşük toplam D vitamini metabolitlerine sahip olabilirler. Karaciğerde D vitamininin 25(OH)D<sub>3</sub>'e dönüştürülmesi 25 hidroksilaz enzimi, sitokrom P450 ve diğer birkaç sitokrom aracılığıyla (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25 dahil) gerçekleşir. Sonucunda 25(OH)D<sub>3</sub> oluşumu sağlanır. 1 alfa hidroksilasyon sırasında ise, mitokondrial P450'ye sahip diğer enzimlerde de görüldüğü gibi, tepkimede oluşan elektronlar, NADPH'den NADPH-ferrodoxin redüktaza ferrodoksin aracılığıyla aktarılır (86,87,99,100).

D vitamininin kemik yapım yıkım dengesikonusunda üç ana görevi mevcuttur:

- 1- D vitamini, bağırsaktan kalsiyum eliminasyonunu artırır. Bağırsak epitel hücrelerinde D vitamini Vitamin D alıcılarına bağlanır ve kalsiyum bağlayan proteinin üretimini çoğaltarak kalsiyumun aktif transportuna yardımcı olur (101,102).
- 2- D vitamini, parathormon ile beraber kemik dokusu üzerine tesir eder. Aktif D vitamini kemik dokusunda olgunlaşmamış kemik hücrelerindeki VDR'ye bağlanarak osteoklastlarda NF- $\kappa$ B (RANKL) proteininin üretimini başlatır (102).
- 3- D vitamini, böbreklerde oluşan kalsiyum atılımını azaltır. Böbrekteki CYP27B1 aktivitesinin ana düzenleyicileri paratiroid hormonu (PTH), FGF23, kalsiyum, fosfat ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D'dir. Renal distal tübül hücrelerinden filtre yapılan kalsiyumun yalnızca %1'i geri emilir. Serum kalsiyum seviyesi düştüğünde öncelikle D vitamini ile bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi artırılır. Fosfat eksikliği ise parathormondan bağımsız olarak renal 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretimini artırır. Ekstrarenal üretim IFN-g ve TNF-a gibi sitokinler tarafından uyarılma eğilimindedir. PTH'den daha etkili olabilir ve dokuya bağlı olarak kalsiyum, fosfat ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D tarafından daha az inhibe edilebilir (102).

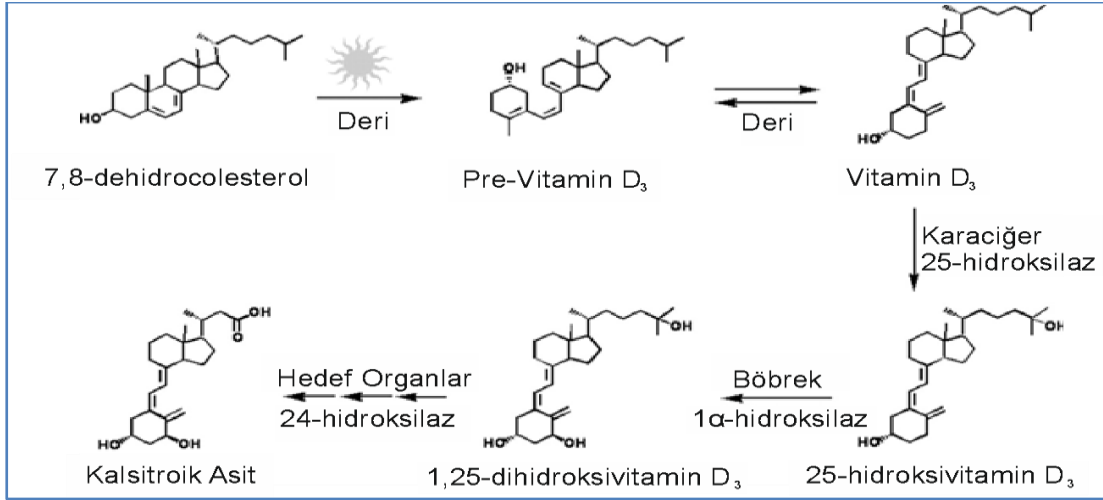
## Şekil 2.1. D vitamini Metabolizması (103).



D vitamini lipofilik bir vitamin olduğu gibi; diyetle alınır (VD2,VD3) yada deride sentez edilir. Epidermiste bulunan provitaminD3 (kolekalsiferol), 7-Dihidro-kolesterolden güneş ışınlarının cilde teması yoluyla oluşmaktadır. Epidermiste bulunan Pro-VitaminD3 (ProVD3) biyolojik açıdan inaktiftir. ProVD3 ultraviyole ışınlarının deriye temasından sonra yine aktif olmayan bir molekül olan Pre-VitaminD3 (PreVD3) formuna dönüşür. Epidermisteki stratum spinosum ve stratum bazalis tabakalarında enzimsiz olarak gerçekleşen bu tepkime, 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınlarının etkisi ile ortalama süre yarım saat içinde sentez edilir (103,104). Deride PreVD3 molekülü sentezlenince; enzimsiz şekilde ısıya bağlı değişime uğrayıp vitamin D3 formuna dönüşür (103,105). Bu dönüşümün tamamlanması yaklaşık 48-72 saat sürer ve Vitamin D3 dolaşıma katılır. PreVD3 hem ısı enerjisine hem de UV ışınlarına duyarlılığı olan bir formdur. PreVD3 deride sentezlendiğinde; güneş ışığı temasıyla VD3'e dönüşür, güneş ışığının cilde teması yoksa bir foton UVR absorbe eder ve metabolik olarak aktif olmayan lumisterol ve takisterol adında 2

ayrı forma dönüşür. Bu alternatif foto-izomerizasyon güneş ışığında geniş aralıklarla bulunması durumlarında ihtiyaçtan fazla vitamin D üretimini engellemektedir. Deride sentezlenen VD3 ve diyet ile alınan VD2 aktif moleküller değildir. Kan dolaşımına girdikten sonra karaciğer dokusunda sitokrom P450'ler yardımıyla, 25 hidroksilaz enzimi vasıtasıyla aktif olmayan 25(OH)D3'e çevrilirler. Karaciğerde 25(OH)D3 depolanması yapılmadığından hemen sirkülasyona katılır. 25(OH)D3'ün kandaki biyolojik yarı ömrü 2-3 hafta olup vitamin D'nin kandaki en iyi markırıdır (89,90,103,106,107). 25(OH)D3 daha sonra sirkülasyonun devamıyla böbreklere ulaşarak mitokondrideki CYP27B1 hidroksilaz (1 alfa hidroksilaz enzimi) ile aktif molekül olan 1,25(OH)2D3'e çevrilir. CYP24A1 ve CYP27B1, her ikisi de böbrek tübülü gibi dokuların mitokondrilerinde bir arada bulunan homolog enzimlerdir. Bununla birlikte, farklı kromozomlar üzerinde bulunurlar. Aynı ferrodoksin ve ferrodoksin redüktaz bileşenlerini paylaşırlar. CYP27B1 ana molekülü 25(OH)D'yi aktive ederken, CYP24A1 inaktivasyonuna yol açan bir dizi katabolik adım başlatır. Bununla birlikte, bazı dokularda 24,25(OH)2D'nin, daha sonra tarif edileceği gibi 1,25(OH)2D'den farklı biyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir. CYP24A1'in aktivasyon etkisi hem 25(OH)D hem de 1,25(OH)2D'yedir. 24-hidroksilasyonu, 24(OH)'un 24-keto grubuna oksidasyonu, 23-hidroksilasyonu, C23-24 arasında bölünme ve nihai olarak kalsitroik asit üretimi izler. Kalsitroik asit, biyolojik aktivitesi olmayan bir metabolittir. CYP24A1 ayrıca 23/26 lakton oluşumuna yol açan adımları başlatan 23-hidroksilaz aktivitesine sahiptir. Farklı türler, 24-hidroksilasyonu ve 23-hidroksilasyonu yolu tercihlerinde farklılık gösteren CYP24A1'lere sahiptir. Yan zincirlerinde farklılıkları olan analogların da kullanılan yolda farklı olması muhtemeldir. CYP24A1, bu katabolik yoldaki tüm adımları katalize eder. Genel olarak CYP24A1, VDR'nin bulunduğu her yerde bulunabilir. 1,25(OH)2D'ye yakınlık 25(OH)D'den daha fazladır, bu da bu enzimi 1,25(OH)2D'yi ortadan kaldırmak için etkili bir araç haline getirir. Bu nedenle CYP24A1'in vücudu korumak için önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Gerçekten de, CYP24A1'deki inaktive edici mutasyonların, artmış serum kalsiyum ve 1,25(OH)2D seviyeleri ile ortaya çıkan idiyopatik infantil hiperkalseminin temelini oluşturduğu bulunmuştur (108-110).

## Şekil 2.2. D vitamininin deride sentezi (87)



Dolaşımda bulunan 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün kandaki düzeyinin yaklaşık olarak 1000 katı kadardır. Serumdaki 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyesi, serumdaki 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesi ile doğru orantılıdır. Kan 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesi, kandaki 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyesinin 10 katı kadar olup, ortalama serum kalsitriol seviyesinden de 500-1000 kat daha fazladır. Oral yolla verilen Vitamin D<sub>3</sub> aynı miktarda Vitamin D<sub>2</sub>'ye nispeten %70 daha fazla oranda 25(OH)D<sub>3</sub> kan düzeyleri sağlamaktadır. 25(OH)D<sub>3</sub> ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25 ve 24 hidroksilaz (CYP24) enzimleriyle, metabolik düzeyde aktif olmayan 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e çevirilerek hidrofilik bir molekül olan kalsitroik asite katabolize edilmektedir (87,111,112).

### 2.3.3. D Vitamininin Fonksiyonları

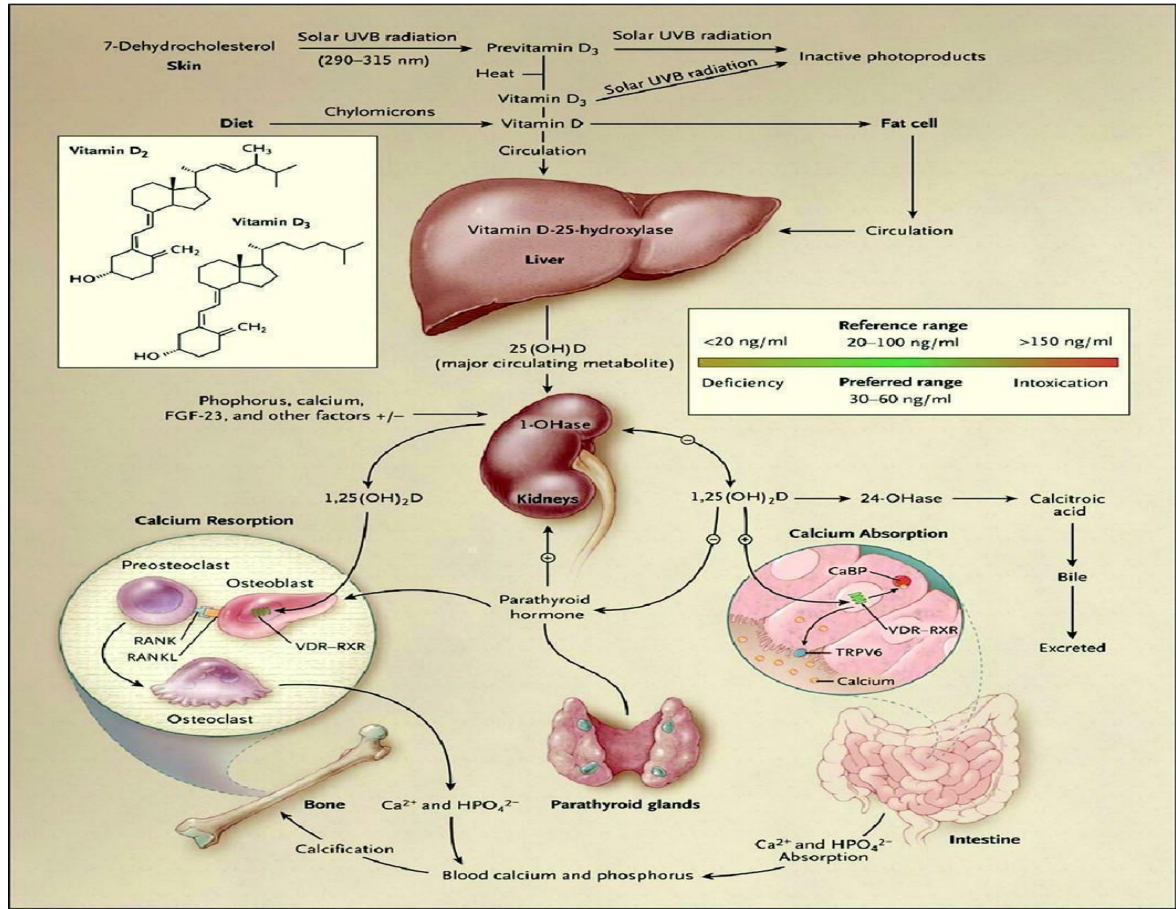
D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>' nin etki gösterebilmesi için vitamin D alıcılarının (VDR) bulunması gerekir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (VDR) reseptörü, biyolojik aktivitesine aracılık eden genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (113). VDR, glukokortikoidler, mineralokortikoidler, seks hormonları, tiroid hormonu ve A vitamini metabolitleri veya retinoidler için reseptörler içeren oldukça büyük bir nükleer hormon reseptörleri ailesinin bir üyesidir. VDR yaygın olarak dağıtılır ve D vitamininin klasik hedef dokuları olarak kabul edilen dokularla sınırlı değildir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ye bağlandığında VDR, diğer nükleer hormon reseptörleri, özellikle retinoid X reseptörleri ailesi ile heterodimerize olur. Bu kompleks daha sonra genellikle düzenlediği genler içinde D vitamini

tepki elemanları (VDRE) adı verilen özel DNA dizilerine bağlanır. Yüzlerce gende binlerce VDRE vardır ve aktif VDRE'lerin (ve düzenlenmiş genlerin) profili hücreden hücreye değişir. Koaktivatörler, VDR'den transkripsiyon başlangıç yerinde RNA polimeraz II gibi proteinlere bir köprü oluşturabilir veya histon asetil transferazları (HAT) ve demetilazların (DME) işe alınması yoluyla gen yerinde kromatinin çözülmesine yardımcı olabilir. D vitamini reseptörü etkileşen protein kompleksi (DRIP), birinci tip koaktivatör kompleksinin bir örneğini oluştururken, steroid reseptör koaktivatör ailesi (SRC 1-3), ikinci tip koaktivatörün örneklerini oluşturmaktadır. Farklı genler, bu koaktivatörler tarafından düzenlemelerinde farklılık gösterir. Son zamanlarda keşfedilen derideki VDR etkisinin çekirdek korepresörünün kaybı veya mutasyonu, kellik ile sonuçlanan saç folikülü döngüsünün değişmesine yol açar. Korepressorler, tipik olarak, histon deasetilazları (HDAC) veya metil transferazları (MT), HAT ve DME'nin etkilerini tersine çevirerek genin transkripsiyonu için gen erişiminde bir azalmaya yol açarak çalışır. Koaktivatörler gibi, çekirdek korepresörler farklı genler için spesifik olabilir ve her iki durumda da farklı hücreler bu çekirdek düzenleyicileri farklı şekilde eksprese ederek 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve VDR'nin eylemleri için bir miktar özgülük sağlar (110,113). 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin en önemli işlevi serum kalsiyum düzeylerini regüle etmektir. Kalsiyumun hücre içinden taşınması, kalbindinler adı verilen bir kalsiyum bağlayıcı protein sınıfı tarafından düzenlenir. Aktarımın çoğu terminal ağda oluşan veziküller içinde gerçekleşir. Bazolateral membrandaki kalsiyumun hücre dışına çıkarılması enerji gerektirir ve buna kalsiyum pompası veya CaATPase gerektiren ATP aracılık eder. 1,25(OH)<sub>2</sub>D, TRPV6'yu, kalbindinleri ve CaATPazı indükler, ancak transselüler kalsiyum taşınmasının tüm yönleri yeni protein sentezinin bir fonksiyonu değildir. Proksimal ince bağırsaklardan kalsiyum ve ileumdan fosfor alımını artırır. Plazma kalsiyum düzeyinin azalmaması için 1,25(OH)<sub>2</sub>D renal kalsiyum ekskresyonunu azaltır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin diğer işlevleri kemik rezorpsiyonunu arttırmak, PTH üretimi ve salınmasını azaltmak, insülin üretimini arttırmak, böbrekte renin üretiminin azaltılması, kardiyak kasılabilirliği arttırmaktır. Ayrıca kalp kas hücreleri ve damar düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu içeren 200 civarında geni regüle eder. 1,25(OH)<sub>2</sub>D, T lenfositleri aktif hale



getirerek sitokin salınımını sağlar, B lenfositleri aktif hale getirerek Ig üretimini fazlaştıran katekolamin denilen bir molekülün üretimini sağlar ve bu yollarla immünmodülatör olarak fonksiyon görür (110,114,115).

### Şekil 2.3. Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizmasının Düzenlenmesinde D Vitamini Sentezi ve Metabolizması (97)



#### 2.3.4. D Vitamini ve İmmünite

D vitamininin immün sistem üzerindeki etkisi kompleks mekanizmalara sahiptir. D vitamininin aktif hali olan 1,25(OH)2D'nin çoğu biyolojik etkisi, vitamin D reseptör (VDR) olmasını gerektirir. VDR immün sistem hücrelerinden, özellikle aktif T lenfositler ve dendritik hücrelerden bol miktarda salınır, ek olarak monosit, makrofaj, sitotoksik natural killer (NK) hücreleri ve B lenfosit gibi hücrelerden de salınır. 1,25(OH)2D regülatör T hücrelerinin (Treg) artışını

uyarır, T helper (Th) 1 ve Th-17 üretimini azaltır, B hücre prekürsörlerinden plazma hücresi oluşmasını ve dendritik hücre olgunlaşmasını engeller (116-119). Sonuçta proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi) oluşumu azalır ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi) oluşumu artar (113,117,118).

1,25(OH) $_2$ D, T hücresinin aktifleşmesini ve proliferasyonunu önler (120,121), Th1 lenfositlerdeki IL-2 ve IFN- $\gamma$  sitokinlerinin üretimine engel olur. IFN- $\gamma$  üretimi direkt olarak 1,25(OH) $_2$ D tarafından engellenir. Th1 hücreleri tarafından self-proteinlere karşı gelişen immün yanıt, otoimmün hastalıkları başlatmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Th1 hücre aracılı gelişen otoimmün hastalıklardır (122). In vitro 1,25(OH) $_2$ D ilavesi ile, IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2 fenotipinde artış gözlenmiştir. 1,25(OH) $_2$ D aracılı IL-4 artışı üzerinden otoimmünite gelişimi baskılanmaktadır. Mürin veya insan periferik kan mononükleer hücre (PKMH) kültürlerine 1,25(OH) $_2$ D eklendiğinde Th1 sitokin salınımının baskılandığı gözlenmiştir (119). 1,25(OH) $_2$ D, T hücresinin Th1'den Th2'ye değişimine neden olarak, Th1'in hücresel immün yanıtla ilgili potansiyel doku hasarını sınırlandırır (123).

T lenfositlerin aktivasyonu antijen sunucu hücreler ve ek uyarıcı sinyaller (T hücreleri üzerindeki CD28 ve CD154 ve dendritik hücreler üzerindeki CD80/CD86 ve CD40) ile olmaktadır. Dendritik hücrelerin 1,25(OH) $_2$ D veya analogları tarafından in vitro tedavisi; dendritik hücrelerin T hücrelerini aktive etme yeteneğini zayıflatır ve CD40, CD80 ve CD86 gibi inflamasyon sinyallerinin ortaya çıkmasını azaltır (119).

1,25(OH) $_2$ D Th1 hücrelerinin gelişimi için çok önemli bir sitokin olan IL-12 üretimini makrofaj-hücre aracılı ve dendritik hücre-aracılı olarak önler (123-125).

1,25(OH) $_2$ D periferik kan monositlerinin immatür dendritik hücrelere farklılaşmasını ve olgunlaşan dendritik hücreler aracılığıyla oluşacak IL-12 işlevini engeller, IL-10 sekresyonunu artırarak otoimmünite gelişimini baskılar ve olgun dendritik hücrelerin spontan apoptozunu başlatır (119).

1,25(OH)2D, bir transkripsiyon faktörü olan C/EBPβ'nin oluşumunu indükler. Bu faktörün antibakteriyel, antitümoral ve antiviral etkileri bulunmaktadır (113). C/EBPβ'nin indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasını uyarır, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde görev alır (126).

### 2.3.5. D Vitamini Eksikliğinin Tanımı

D vitamini durumunun belirlenmesi serum 1,25(OH)2D konsantrasyonlarının ölçülmesine dayanmaz. D vitamini durumu, fonksiyondan ziyade bir arz göstergesi olan prohormon 25(OH)D ölçülerek değerlendirilir. 1,25(OH)2D serumdaki aktif formdur, konsantrasyonu 25(OH)D'nin yaklaşık binde biridir, dolaşımdaki major form 25(OH)D formudur. Kişide vitamin D seviyesinin normal düzeyde, düşük düzeyde ya da yüksek düzeyde olduğunun tespit edilebilmesi için 25(OH)D seviyesine bakılır. Çünkü 25(OH)D major form olarak bulunur, hem vitamin D alım durumunu ve hem de vücuttaki üretimini belirtir. Serum 25-Hidroksivitamin D düzeyi  $\leq 10$  ng/ml ise; ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise; eksiklik, 20-30 ng/ml ise; orta seviyede eksiklik ya da yetersizlik,  $\geq 30$  ng/ml ise; yeterli olarak sınıflandırılır (102).

D vitamini durumunun yeterliliğini değerlendirmek için çeşitli fonksiyonel durumlara dikkat edilmektedir. Optimal D vitamini durumunun fonksiyonel tanımı, PTH salgılanmasını maksimum düzeyde baskılayan 25(OH)D seviyesidir, çünkü PTH salgılanması için ana uyarıcı, serumdaki düşük seviyeli iyonize kalsiyumdur. Yetişkinlerde, serum PTH ve 25(OH)D seviyeleri arasındaki ilişkinin çoklu kesitsel bağlantıları, 25(OH)D seviyesi yaklaşık 30 ng/mL'ye ulaştığında PTH'nin baskılanmasında bir plato gösterir. D vitamini eksikliği, intestinal ve renal düzeyde kalsiyumun yeterli derecede emilimini gerçekleştirerek kan parathormon ve kan kemiğe özel ALP seviyesini normal aralıklarda tutabilen, raşitizm veya kemik erimesi gelişimini engelleyen kan D vitamini seviyeleri normal olarak tanımlanır (127).

25(OH)D düzeyinin  $< 10$  ng/ml olması "*ciddi D vitamini eksikliği*" şeklinde ifade edilmektedir (95). Dolaşımdaki vitamin D seviyesinin en iyi göstergesi

kandaki 25(OH)D seviyesidir. Sağlıklı kişilerde yarılanma ömrü 14-21gündür. (Vitamin D'nin 24-48 saat ve 1,25(OH)2D'nin 1-2 gün) (114,128).

D vitamini eksikliğinden en çok kemik doku etkilenmektedir. 25(OH)D konsantrasyonlarındaki düşüşler genellikle diyet yetersizliği, bozulmuş emilim ve kullanım, artan gereksinimler veya artan atılımın sonucudur. Ayrıca, multipl skleroz, romatoid artrit, diyabet ve bazı kanserler gibi otoimmün hastalıkların oluşumunu azaltmak için D vitamininin belirli düzeylerin üzerinde bulunması önemlidir. D vitamininin yetersiz olmaması durumu patojenlere karşı normal bir doğal bağışıklık tepkisine izin verebilir, kardiyovasküler fonksiyonu ve mortaliteyi iyileştirebilir ve insülin yanıt verebilirliğini artırabilir. D3 vitamininin küçük bir kısmı diyet alımından, özellikle yağlı balıklardan (örneğin ringa balığı, uskumru, sardalya, ton balığı, somon), yumurtalardan ve takviye edilmiş gıdalardan gelir. Bu nedenle, ana D vitamini kaynağı güneş ışığına maruz kalınmasıdır. Bununla birlikte, günün saati, mevsim, enlem, kıyafet, cilt pigmentasyonu ve yaş gibi değişkenler, ciltte dönüştürülen D vitamini miktarını etkiler (4,129).

### **2.3.6. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi**

Oral/parenteral olarak kolekalsiferol (Vitamin D3), ergokalsiferol (Vitamin D2), 1,25(OH)2D veya D vitamini agonisti gibi çeşitli formlarda vitamin D tedavisi verilebilmektedir. Serum D vitamini konsantrasyonu güneş ışığı maruziyetine artış ile de artırılabilir (130).

Yetişkinlerin günde 600 IU, 70 yaşın üzeri yaşlıların günde 800 IU oral vitamin D alımı yeterli doz olarak önerilmektedir. Yetişkin hastalarda hipovitaminoz d tedavisinde kandaki 25(OH)D seviyesini 30 ng/ ml üzerine çıkarmak için günde 6000 IU D2 vitamini veya haftada tek doz 50000 IU D3 vitamini tedavilerinin 8 hafta boyunca kullanılması uygun tedavi dozlarıdır. D vitamini düşme riski bulunan güneş ışığı maruziyeti az olan veya malabsorbsiyonu bulunan hastalarda 25(OH)D seviyesinin 30 ng/ml'den fazla tutulması amacıyla günde en az 1000 IU idame doz gerekmektedir (131).

### 2.3.7. D Vitamini ve Ülseratif Kolit

İBH, otoimmün bir hastalık olup, gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere göre daha çok görülmektedir ve bu konuda birçok farklı görüş bulunmaktadır. İBH sıklığını açıklamaya çalışan görüşlerden biri de D vitamini eksikliği İBH ilişkisidir. D vitamini düzeyi İBH gelişimini çevresel bir faktör olarak etkileyebilmektedir. İBH tanısı almış hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. D vitamini düzeyinin mevsimsel değişimlerinin fazla olduğu bölgelerde (bilhassa kış mevsiminde) ve özellikle kuzey ülkelerinde İBH daha sık olarak görülmektedir. Ekvator boyunca İBH neredeyse görülmemektedir. İBH görülme oranı yüksek olan bölgelerde D vitamini sentezinde azalmaya yol açan birtakım çevresel faktörler mevcuttur (132).

ÜK hastalarında vitamin D düşüklüğünün sebebi güneş ışığı alım azlığı haricinde malabsorpsiyon (terminal ileum rezeksiyonu olan hastalarda), besin yoluyla düşük D vitamini alımı ve operasyon sonrası gelişen safra asit malabsorpsiyonuna bağlı oluşan diareyi kontrol etmek için verilen kolestramin gibi ilaçların kullanımıdır (119). İBH hastalarında aktif hastalık nedeniyle fiziksel aktivitenin kısıtlanması sonucu hastalarda yeterli düzeyde güneş ışığı alamama durumu da D vitamini düşüklüğüne yol açabilmektedir (97,116).

D vitamini mukozal bariyer devamlılığını sağlayarak, epitelyal sıkı bağlantı oluşumlarının bütünlüğünü korur, kolon epitelinin onarımını sağlar ve bu yolla inflamatuvar bağırsak hastalığını düzeltebilir. D vitamini eksikliği durumunda kolon mukoza bariyeri bozulur, mukozal hasar oluşmasına yatkın hale gelen hasta İBH açısından riskli hale gelir (133). İmmünmodülatör etkisinden dolayı vitamin D ülseratif kolit patogenezinde önemli bir yere sahiptir. D vitamininin immün etkisinden yukarıda uzunca bahsedilmiştir (117).

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada; 02.02.2018–28.11.2019 tarihleri arasında Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Dahiliye polikliniklerine başvuran 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yer alan hastaların demografik bilgilerinin yanısıra, hastalığın tutulum yeri, süresi, tedavisi, laboratuvar değerleri ve 25(OH)Vit D düzeyleri retrospektif olarak önceden hazırlanan formlara kayıt edildi. Hasta grup için çalışmaya alınmama ölçütleri; 18 yaş altında olma, son bir yıl içerisinde Vit D tedavisi almış olma, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olması (kreatin: 1,4 üzeri), ciddi malnütrisyonun olması (VKİ< 18 veya Albümin<2 olan hastalar), gastrointestinal cerrahi rezeksiyon öyküsü olması, ülseratif kolit dışında enfeksiyonu olması olarak belirlendi. ÜK hastaları Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksine göre 33 remisyon ve 33 aktif olmak üzere iki gruba ayrıldı. ÜK hastaları Truelove-Witts skorlamasına sistemine göre hafif, orta, ağır hastalık olarak gruplara ayrıldı. Kontrol grubunda, herhangi bir hastalık tanısı olmayan ve son 1 yıl içerisinde 25(OH)Vit D kullanmayan 34 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların D Vitamin düzeyleri Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında Beckman coulter AU 680 (California, USA) marka cihazla spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçülmüştü. Kalsiyum, fosfor ise sırasıyla PRESTIGE 24i LQ CALCIUM (PZ CORMAY S.A. ul. Wiosenna 22, 05-092 Łomianki, POLAND), PRESTIGE 24i LQ PHOSPHORUS (PZ CORMAY S.A. ul. Wiosenna 22, 05-092 Łomianki, POLAND) kitlerin talimatnamesine göre kolorimetrik yöntemle tayin edilmişti.

Çalışmamızda kanda bakılan 25(OH)D vitamini düzeyi  $\leq 10$  ng/ml ise; ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise; eksiklik, 20-30 ng/ml ise; orta derecede eksiklik veya yetersizlik,  $\geq 30$  ng/ml ise; yeterli olarak kabul edildi (102).

## **İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde, SPSS 23.0 (Statistical Packages for Socia Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Değerlendirmede sayısal veriler ortalama±standart sapma, dağılım aralığı (en küçük-en büyük), kategorik veriler ise yüzde (%) olarak belirtildi. Gruplar arasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik Mann–Whitney U-testi ve Kruskal–Wallis testi, normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik independent samples t-test ve one-way ANOVA testi, numerik verilerin karşılaştırılmasında korelasyon analizi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında  $\chi^2$  (ki-kare) testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz için, %95 güven aralığında p değeri<0,05 anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada; 02.02.2018 – 28.11.2019 tarihleri arasında Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereoloji ve Dahiliye polikliniklerine başvuran 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 34 hasta sağlıklı kontrol grubu, 33 hasta ülseratif kolit remisyon ve 33 hasta ülseratif kolit aktif grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmada yer alan hastaların %46'sı kadın hasta olurken, %54'ü erkek hastalardan oluşmaktadır.

EAI'ye göre ayrılan gruplara ait demografik bilgiler Tablo 4.1 ve 4.2'de gösterilmektedir. Kategorik veriler için istatistiksel analizde ki-kare testi kullanılırken, nominal veriler için ANOVA testi uygulandı.

**Tablo 4.1. EAI'ye göre ayrılan grupların cinsiyetlerine ve sigara kullarımlarına ait veriler**

		Aktif (n:33)		Remisyon (n:33)		Kontrol (n:34)		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	16	48	14	42	16	47	0,652
	Erkek	17	52	19	58	18	53	
Sigara Kullanımı	Yok	16	48	14	42	15	44	0,878
	Var	17	52	19	58	19	56	

Tablo 4.1.'de EAI'ye göre ayrılan aktif grubundaki hastaların %48'i kadın, %52'si erkek olurken, remisyon grubundaki hastaların %42'sinin kadın, %58'inin erkek ve kontrol grubunda yer alan hastaların %47'sinin kadın, %53'ünün erkek hastalardan oluştuğu gözlemlendi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Aktif grubunun % 48'i sigara içmezken %52'si sigara içmektedir. Remisyon grubundaki hastaların %58'i sigara kullanırken %42'si sigara kullanmamaktadır, kontrol grubundaki hastaların ise %56'sının sigara kullandığı saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).



**Tablo 4.2. EAI'ye göre ayrılan gruplara ait demografik veriler**

	<b>Aktif (n:33)</b>	<b>Remisyon (n:33)</b>	<b>Kontrol (n:34)</b>	<b>p</b>
	Ort± Std	Ort± Std	Ort± Std	
<b>Yaş (yıl)</b>	45,7±12,2	44,3±12,2	49,5±16,3	0.333
<b>Boy (cm)</b>	169,5±0,82	170,4±0,76	169,7±0,81	0.878
<b>Kilo (kg)</b>	71,9±9,34	73,9±7,97	72,2±9,57	0.633
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,9±1,87	25,3±1,71	25,1±2,67	0,475
<b>Hastalık süresi (hafta)</b>	48,91±54,8	58,55±66,4		0,001

Tablo 4.2'de EAI'ye göre ayrılan gruplara ait yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri gösterilmektedir. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamalarının remisyon ve aktif gruptaki hastalara göre daha büyük olduğu görüldü. Yaş, boy, kilo, VKİ ile hastalık grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmadaki remisyon grubunun ortalama hastalık süresi 58,55±66,4 hafta olurken, aktif grubun ortalama hastalık süresi 48,91±54,8 hafta olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.3. Ülseratif kolit hastalarına ait Rachmilewitz endoskopik aktivite indeks (EAI) değerleri ve hastalık tutulum yerlerine ait veriler**

		<b>(n: 66)</b>	<b>%</b>
<b>EAI</b>	1	16	24
	2	12	18
	3	5	8
	6	7	11
	8	21	32
	10	5	7
<b>Tutumum yeri</b>	Yok	33	50
	Rektum	7	11
	Rektum+Sigmoid Kolon	6	9
	Rektum+Sigmoid+İne n Kolon	17	26
	Rektum+Sigmoid+İne n Kolon+ Transverse	1	1
	Pankolit	2	3

Tablo 4.3 te çalışmada yer alan ÜK hastalarının endoskopik aktivite indeks (EAI) değerleri incelendiğinde; hastaların %24'ünün EAI sinin 1, %18'inin EAI sinin 2, %8'inin EAI sinin 3 , %11'inin EAI sinin 6, %32'sinin EAI sinin 8 ve %7'sinin EAI sinin 10 olduğu tespit edildi.

Çalışmada yer alan ülseratif kolit hastalarının %50'sinde remisyon tespit edildiğinden tutulum yeri belirlenemedi.

**Tablo 4.4. Hastalara ait Truelove-Witts hastalık aktivitesi sınıflaması**

		(n:66)	%
<b>Truelove-Witts</b>	Hafif	34	51
	Orta	28	42
	Ağır	4	7

Tablo 4.4 te çalışmadaki hastalara ait Truelove-Witts sınıflaması gösterilmektedir. Çalışmada yer alan ülseratif kolit hastaların %51'i hafif , %42'si orta ve %7'si ağır hastalık aktivitesine sahiptir.

**Tablo 4.5. Ülseratif kolit hastalarının ilaç kullanımlarına ait veriler**

		Toplam hasta (n:66)		Remisyon (n:33)		Aktif (n:33)		p
		n	%	n	%	n	%	
<b>İlaç Kullanımı</b>	5-ASA	31	46	17	52	14	42	0,000
	İmmünesupresif	1	2	0	0	1	3	
	ASA+İmmünesupresif	32	48	15	45	17	52	
	ASA+TNF	1	2	1	3	0	0	
	ASA+TNF+İmmünesupresif	1	2	0	0	1	3	

Tablo 4.5'te çalışmadaki grupların ilaç kullanımlarına ait veriler gösterilmektedir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Buna göre remisyon grubu ile aktif grup arasında ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.6. EAI'ye göre oluşturulan grupların anlamlı bulunan laboratuvar verileri**

	<b>Aktif(n:33)</b>	<b>Remisyon(n:33)</b>	<b>Kontrol(n:34)</b>	<b>Toplam(n:100)</b>	<b>p</b>
<b>PLT (Ort±Std)</b>	352,7±153,0	289,2±91,8	248,6±65,9	296,4±116,6	0,001 <sup>b</sup>
<b>Lenfosit (Ort±Std)</b>	1981,8±789,	2274,2±714,2	2432,9±728,0	2231,7±760,5	0,045 <sup>b</sup>
<b>AST (Ort±Std)</b>	17,1±3,9	19,4±10,0	23,5±12,1	20,0±9,7	0,019 <sup>b</sup>
<b>ALP (Ort±Std)</b>	86,2±25,6	76,4±17,4	70,6±21,0	78,7±22,3	0,041 <sup>b</sup>
<b>D Vitamini (Ort±Std)</b>	12,6±6,0	21,3±5,7	32,5±12,2	22,2±11,8	0,000 <sup>a,b,c</sup>

a:kontrol-remisyon, b:kontrol-aktif, c:remisyon-aktif

Tablo 4.6'da EAI'ye göre ayrılan gruplara ait laboratuvar verileri normal dağılım gösterenler ANOVA testi ile, normal dağılım göstermeyenler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlara göre WBC, Hb, Nötrofil, Monosit, MPV, RDW, Hct, Glukoz, Albümin, Total protein, Üre, Kreatinin, ALT, GGT, T. bilirubin, D. bilirubin, CRP, Sedimantasyon, B12, Ferritin, Kalsiyum, Fosfor, PTH değerleri gruplar arasında anlamlı ilişki oluşturmazken PLT, Lenfosit, AST, ALP, D vitamini değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.7. Hastaların D Vitamini düzeyleri ile diğer laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

<b>VitaminD</b>	<b>Ciddi eksik</b>	<b>Eksik</b>	<b>Yetersiz</b>	<b>Normal</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>	<b>r</b>
<b>PLT (Ort±Std)</b>	307,5±87,65	338,2±155,20	295,0±97,72	258,1±65,03	296,35±116,59	0,005	-0,279
<b>CRP (Ort±Std)</b>	2,78±3,45	0,93±1,17	1±1,71	0,67±1,02	1,17±1,93	0,046	-0,249
<b>ALP (Ort±Std)</b>	84,5±26	83,2±24,1	76,2±185	74±21,9	78,69±22,27	0,041	-0,222

Tablo 4.7' de özetlenen Hastaların D Vitamini düzeyleri ile diğer laboratuvar verilerinin karşılaştırılması korelasyon analizi yapılarak incelendi. Sonuçlara göre WBC, Hb, Nötrofil, Monosit, Lenfosit, MPV, RDW, Hct, Glukoz,

Albümin, Total protein, Üre, Kreatinin, AST, ALT, GGT, T. bilirubin, D. bilirubin, Sedimantasyon, B12, Ferritin, Kalsiyum, Fosfor, PTH değerleri gruplar arasında anlamlı ilişki oluşturmazken PLT, CRP, ALP değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki saptandı (p<0,05).

**Tablo 4.8. Truelove-Witts'e göre ayrılan grupların D vitamini düzeylerine göre ayrılan gruplarla ilişkisi**

		Truelove-Witts								p
		Kontrol		Hafif		Orta		Ağır		
		n	%	n	%	n	%	N	%	
<b>Vit D düzeyi</b>	Ciddi Eksik	0	0	0	0	9	100	0	0	0,000
	Eksik	0	0	13	41	15	47	4	12	
	Yetersiz	19	46	18	44	4	10	0	0	
	Normal	15	83	3	17	0	0	0	0	
<b>D VİT (Ort±Std)</b>		32,5±12,22		21,04±5,81		12,74±6,52		11,75±1,71		

Tablo 4.8'de Truelove-Witts'e göre ayrılan grupların D vitamini düzeylerine göre ayrılan gruplarla ilişkisi ki-kare testi ile araştırıldı. D Vitamini düzeyinde ciddi eksikliğin Truelove-Witts'in orta düzeyinde görüldüğü saptandı. Bunun yanı sıra D vitamini ortalama değeri en yüksek Truelove-Witts'in remisyon düzeyinde görülürken, en düşük ortalama değeri Truelove-Witts'in ağır düzeyinde görüldüğü tespit edildi. Truelove-Witts ile D Vitamini arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0,000).

**Tablo 4.9. EAI'ye göre ayrılan grupların D vitamini düzeylerine göre ayrılan gruplarla ilişkisi**

		Aktif (n:33)		Remisyon (n:33)		Kontrol (n:34)		p	p(Aktif- Remisyon)	p(Kontrol -Aktif)	p(Kontrol- Remisyon)
		n	%	n	%	n	%				
<b>D Vit Düzeyi</b>	Ciddi Eksik	9	27	0	0	0	0	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	Eksik	20	61	12	36	0	0				
	Yetersiz	4	12	18	55	19	56				
	Normal	0	0	3	9	15	44				

Tablo 4.9 da EAI'ye göre ayrılan grupların D vitamini düzeylerine göre ayrılan gruplarla ilişkisi ki kare testi uygulanarak araştırıldı. Buna göre çalışmaya dahil olan hastaların %32'sinde eksik düzeyde D Vit eksikliği görülürken, %9'unda ciddi düzeyde ve %41'inde ise yetersiz düzeyde D Vitamini eksikliği bulunduğu saptandı. Gruplar arasında D Vitamini eksiklik düzeyi açısından anlamlı düzeyde istatistiksel ilişki saptandı (p:0,000).

**Tablo 4.10. EAI skorları ile D vitamini düzeylerine göre ayrılan grupların ilişkisi**

		EAI (n:100)							p	r
		0	1	2	3	6	8	10		
<b>VİT D DÜZEYİ</b>	Ciddi Eksik	0	0	0	0	2	6	1	<b>0,001</b>	<b>-0,636</b>
	Eksik	0	4	7	1	3	13	4		
	Yetersiz	19	10	5	3	2	2	0		
	Normal	15	2	0	1	0	0	0		

Tablo 4.10 da EAI skorları ile D Vitamini düzeylerine göre ayrılan grupların karşılaştırılması incelendiğinde; D Vitamini düzeyinde ciddi eksikliğin endoskopik aktivite indeksinin (EAI) 6, 8, ve 10 düzeyinde görüldüğü saptandı.

Endoskopik Aktivite İndeksi (EAI) ile D Vitamini arasında istatistiksel yönden kuvvetli ve negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0,001, r: -0,636).



## 5. TARTIŞMA

Ülseratif Kolit (ÜK) kronik, tekrarlayıcı özelliği bulunan ve yangının kolon mukozası ile sınırlı kaldığı bir hastalıktır (1). Ülseratif kolit hastalığının bağırsak florasına karşı verilen anormal immün yanıt nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (134). Ülseratif kolit hastalarında temel patoloji çeşitli nedenlerle oluşan mukozal hasar ve mikrovasküler hasarlanmadır. Endüstrileşmiş batı toplumlarında sık olarak görülen ÜK, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler içinde önemli bir sağlık sorunu olmaya başlamıştır (135).

D Vitamini, immün modülasyondan hücre farklılaşmasına ve hücreler arası etkileşime kadar çok çeşitli etkileri olan pleiotropik bir hormondur. Birkaç in vivo ve in vitro çalışma, immün aktivitedeki bozukluklara bağlı gelişen İBH'nin gelişmesinde D vitamininin rolünün yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (136,137). Bunun yanı sıra D vitamini düzeyi, İBH hastalıklarından biri olan ülseratif kolit (ÜK) gelişimini çevresel bir faktör olarak etkileyebilmektedir. ÜK hastalarında vitamin D düşüklüğünün sebebi güneş ışığı alım azlığı haricinde malabsorpsiyon (terminal ileum rezeksiyonu olan hastalarda), besin yoluyla düşük D vitamini alımı ve operasyon sonrası gelişen safra asit malabsorpsiyonuna bağlı oluşan diareyi kontrol etmek için verilen kolestramin gibi ilaçların kullanımınıdır (119).

Bu nedenlerle bu çalışmada, İBH hastalarının Truelove-Witts klinik aktivite indeksi, endoskopik Rachmilewitz skoru, kanda bakılan CRP, ESH gibi inflamatuvar belirteçler ile serumda bakılmış 25-OH-Vit D seviyeleri retrospektif olarak kayıt altına alınarak ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile serumda bakılan 25-hidroksi vit D düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızda yer alan hastaların %46'sı kadın hasta olurken, %54'ü erkek hastadır. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamalarının remisyon ve aktif gruptaki hastalara göre daha büyük olduğu görüldü. Bunun yanı sıra remisyon grubundaki hastaların boy ortalamalarının diğer iki gruba göre daha fazla olduğu tespit edildi. Remisyon grubunun ortalama hastalık süresi 58,55±66,4 hafta olurken, aktif grubun ortalama hastalık süresi 48,91±54,8

hafta olarak tespit edildi. Bu fark anlamlı bulundu. Ayrıca remisyon grubundaki hastaların kilo ve VKİ ortalamalarının diğer iki gruba göre daha fazla olduğu, fakat gruplar arasında kilo ve VKİ ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ). Vücut kitle indeksi nutrisyonel durum hakkında bilgi verir ve düşük VKİ'de D Vitamininde azalma olduğu görülmüştür (138,139). *Jahnsen ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada hem ÜK hem de CH gruplarında düşük VKİ olan hastalarda D Vitamini ölçümleri daha düşük tespit edilmiştir (140).

Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında D vitaminin etkinliğini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmış ve bunlardan bazılarında D vitamini eksikliği ile hastalık aktivitesi, hastalığın mortalitesi ve şiddeti, erken başlangıç ve nüks riski arasında bir bağlantı bulunmuştur (141-148).

D vitamini, immün yanıtları içeren çok çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda önemli bir rol oynar (148). D Vitamini birkaç pro-inflamatuvar yolu inhibe eder (148,149). Özellikle otofajiyi değiştirir (150), oksidatif stres yolu ile beyaz kan hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu azaltır ve ayrıca intestinal epiteldeki eklemleri etkileyerek mukozal geçirgenliği ve doku bütünlüğünü etkiler (148-150). Bizim çalışmamızda inflamasyon parametrelerinin beklenildiği gibi aktif dönemde daha yüksek çıktığı görüldü.

Hemoglobin ve hematokrit değerleri normal sınırlarda olmakla birlikte aktif dönemde ve remisyon döneminde kontrollere göre düşük saptandı. Fakat D vitamini ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ülseratif kolit hastalarında anemi sık görülmektedir. Emilim problemlerine bağlı vitamin ve demir eksikliği, kanamaya bağlı demir kaybı ve kronik hastalık anemisi önemli nedenler arasındadır. Atuğ ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir retrospektif çalışmada; 1995-2003 yılları arasında takip edilen 566 Ülseratif Kolit ve 375 Crohn Hastalığı olan toplam 941 İBH hastasında %58,2 oranında anemi tespit edilmiştir. Aynı çalışmada anemi nedenleri olarak 4 hastada folik asit eksikliği, 89 hastada B12 vitamini eksikliği ve ferritin düşüklüğü saptanmıştır (151).



Çalışmamızda hastalara ait Trombosit değerleri normal sınırlarda olmakla birlikte ÜK aktif dönemde ve remisyon döneminde kontrollere oranla yüksek bulundu, fakat aralarında anlamlı ilişki bulunamadı. *Danase ve ark.* 2004 yılındaki çalışmasında plateletlerin İBH üzerine etkinliklerini incelemişler ve bizim çalışmamızı destekler nitelikte benzer sonuçlar bulmuşlardır (152). *Garg ve arkadaşları* tarafından 2013 yılında 40 CH, 31 ÜK, 23 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada inflamasyon belirteçleri ile 25(OH)D, serbest vitamin D, biyoaktif vitamin D, Vitamin D Bağlayan Protein (DBP) arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda İBH hastalarında kontrollere göre trombosit yüksek, serum albümini daha düşük, fekal kalprotektin daha yüksek saptanmış ama 25(OH)D, serbest vitamin D ve Vitamin D Bağlayan Protein (DBP) ile hasta gruplarının inflamasyon belirteçleri arasında bir korelasyon olmadığını söylemişlerdir (153).

Nefrotik sendrom, malnutrisyon, akut ve kronik inflamasyon, karaciğer sirozu ve protein kaybettiren enteropati gibi birçok nedene bağlı olarak hipoalbüminemi gelişebilir (154). ÜK'de akut ve kronik inflamasyon, malnutrisyon ve protein kaybettiren enteropati görülebilir (155). Çalışmamız sonucunda kontrol grubu serum albümin düzeyleri remisyon dönemi hasta değerlerinden düşük saptandı ama ÜK aktif dönem sonuçlarına göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmadı.

Çalışmamızda D vitamini düzeylerinin aktif dönem ve remisyon döneminde kontrol grubuna göre oldukça düşük değerde olduğu saptandı. ÜK ile D vitamini konsantrasyonu arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ( $p < 0,05$ ). Bu konuda bakılan örnek çalışmalar incelenecek olursa, *Ananthakrishnan ve arkadaşları* tarafından 2013 yılında 3217 hasta (55% CH) ile yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den düşük olan ÜK hastalarının D vitamini düzeyi  $\geq 30$  ng/ml olan hastalara göre cerrahi riski ve İBH ilişkili hastaneye yatırılma riski daha yüksek saptanmıştır (156). *Levin ve arkadaşları* (157) ve *ElMatary ve arkadaşları* (158) tarafından yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyleri ve hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. *Ulitsky ve arkadaşları* tarafından yapılan 403 CH, 101 ÜK hastasından oluşan

retrospektif bir çalışmada D vitamini eksikliği %49,8, ciddi D vitamini eksikliği %10,9 olarak saptanmış, ÜK ve Crohn hastalarının karşılaştırılmasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (159). *Dolatshahi ve arkadaşlarının* yapmış olduğu çalışmada ülseratif kolit aktivasyonu ile D vitamini seviyesi arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur (160).

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenleyicisi olan PTH böbrekte 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini artırarak 1,25(OD)2D sentezini artırır, 1,25(OD)2D ise negatif feed back ile PTH sekresyonunu azaltır. Çalışmamızda PTH düzeyleri hem aktif dönemde hem de remisyon döneminde kontrol grubuna göre daha yüksek, D vitamini değerleri ise daha düşük bulundu. Remisyon dönemi PTH düzeyleri ile aktif dönem PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durum *Prosnitz ve arkadaşlarına göre* sitokinlerin paratiroid bezi kalsiyum duyarlı reseptörlerine olan etkisi nedeniyle olabileceği savunulmuştur. Tüm ÜK grup hastalarda akut faz değerlerinin azaldığı remisyon döneminde düzelme eğiliminde olması bu hipotezi destekler niteliktedir. Ancak korelasyon analizinde inflamasyon belirteçleri ve klinik skorlar ile anlamlı bir ilişki görülmemiştir (161).

Ülseratif kolit hastalarında D vitamini düzeyindeki düşüklük, Ca ve fosforun gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonunda azalmaya neden olmaktadır. D vitamini eksikliğin devamı durumunda hipokalsemi oluşur ve bu sekonder hiperparatiroidiyi başlatır; sekonder hiperparatiroidi ise idrarla fosfat kaybına yol açar (95).

Çalışmamızda gruplar arasında D Vitamini düzeyi ile CRP arasında negatif yönlü anlamlı ilişki tespit edildi ( $P < 0,05$ ). CRP ve ESR düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Ayrıca bireyleri remisyon, aktif hasta ve kontrol grubu olarak sınıflandırdığımızda da CRP düzeyi aktif hasta grubunda hem remisyon hem de kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p < 0,01$ ). Hastaları endoskopik aktivite indeksine (1 den 10 a kadar olan skorlamaya göre 4 ün altı remisyon 4-10 arası aktif hastalık) göre sınıflandırdığımızda ise; CRP'nin şiddetli aktivasyon grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark

olduğunu saptadık ( $p < 0,001$ ). Bizim çalışmamıza benzer olan ülseratif kolitte CRP ve ESR ile yapılan çalışmalara bakıldığında; *Tezel ve arkadaşlarının* (162) yaptığı çalışmada, aktif ÜK hastalarındaki CRP değeri (ort: 21,08) remisyondaki ÜK hastalarındaki CRP değerinden (ort: 6,12) istatistiksel açıdan anlamlı ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca *Ananthakrishnan. ve arkadaşlarının* (163) ÜK hastalarında aktivasyon göstergelerini araştıran çalışmasında da CRP düzeyleri aktif hastalarda, remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p < 0,05$ ). Ayrıca bu çalışmada ESH, CRP ve IL-1beta'nın hastalığın klinik aktivite izleminde daha yararlı olacağı kanısına varılmış. Nitekim *Travis SP ve arkadaşlarının* (164) yaptığı şiddetli ülseratif kolitli hasta çalışmasında da CRP yüksek bulunmuş, mevcut CRP yüksekliği kolektomi ihtimalini ortaya çıkarmıştır. *Ajaj ve arkadaşlarının* orta ve şiddetli ülseratif kolitte yaptığı prospektif bir çalışmanın post hoc analizinde; CRP'de akut alevlenme ile klinik remisyon arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (165). *Fagan EA ve arkadaşları* (166) CRP'nin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında up-regüle olduğunu, yalnız CRP için CH ve ÜK arasında belirgin bir farkın olmadığını belirtmişlerdir. *Solem CA ve arkadaşları*; (167) CRP'nin CH ve, klinik hastalık aktivitesi, endoskopik inflamasyon ve histolojik inflamasyon ile iyi bir korelasyonu olduğunu, yalnız bunun tersine ÜK'de ise hastalık aktivitesi ile daha az ilişkili olduğunu bulmuştur.

Ülseratif kolitte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi; tedavinin düzenlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, relaps riski olan, kolektomi gerektirecek veya remisyona girebilecek hastaları önceden tahmin etmemiz açısından büyük önem taşır. Klinik aktivite değerlendirilmesinde Truelove-Witts, Powell-Tuck, Seo ve Mayo Klinik tarafından geliştirilen değişik indeksler kullanılmaktadır. Truelove-Witts kriterleri kolay hatırlanması bakımından klinik pratikte sık kullanılan bir skorlama sistemidir. Ancak bu sistemde hastanın kolonoskopik bulgularının değerlendirmeye dahil edilmemiş olması bir dezavantajdır (168). Çalışmamızda D vit ortalama değeri tüm hastalar içinde en yüksek düzeyde kontrol grubunda görülürken, ülseratif kolit hastaları arasında en yüksek düzeyin remisyon grubu hastalarında, en düşük düzeyin ise ağır hastalık grubunda görüldüğü tespit edildi. Truelove-Witts ile D Vitamini arasında

istatistiksel yönden negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p < 0,005$ ). *Fidan'ın* 2016 yılında yaptığı çalışmada ülseratif kolitte netrin-1 düzeyinin hastalığın klinik aktivitesindeki önemi, TNF- $\alpha$  ve IL-6 ile ilişkisi incelenmiş ve hastalar Truelove-Witts ve ülseratif kolit klinik aktivite indeksine göre remisyon, hafif aktivasyon, orta aktivasyon, şiddetli aktivasyon grubu olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonucunda şiddetli aktivasyon grubu ile hafif aktivasyon grubu ( $p=0,037$ ), remisyon grubu ( $p=0,001$ ) ve kontrol grubu ( $p=0,002$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı. Şiddetli aktivasyon grubu ile orta aktivasyon grubu arasında ( $p=0,054$ ) istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (169).

Çalışmamızda yer alan ülseratif kolit hastalarının %50'sinde hastalığın rektum ve kolonda tutulum yapmadığı görüldü (remisyon grubu). Ülseratif kolit hastalarının %11'inde rektumda, %9'unda rektum+sigmoid kolonda, %26'sında rektum+sigmoid+inen kolonda, %1'inde rektum+sigmoid+inen+transvers kolonda tutulum, %3'ünde pankolit tespit edildi. Bizim çalışmamıza benzer olarak *Balkan'ın* 2006 yılında yaptığı çalışmada ÜK'li hastaların 22'si rektosigmoid (%50), 7'si sol kolon (%16), 2'si yaygın (%4.5), 13'ü pankolit (%29.5) tutulumlu idi. Crohn hastalarından 13'ü terminal ileum (%48.14), 14'ü ileokolonik (%51.9) tutulumlu idi. Her iki grupta da tutulum yeri ile Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) arasında ilişki tespit etmemişlerdir ( $p > 0.05$ ), (170).

Ülseratif kolit tanılı hastaların endoskopik aktiviteleri, Rachmilewitz aktivite indeksine göre hesaplanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların %34'ü endoskopik aktivite indeks (EAI) değerine sahip olmazken, hastaların %16'sının EAI sinin 1, %12'sinin EAI sinin 2, %5'inin EAI sinin 3, %7'sinin EAI sinin 6, %21'inin EAI sinin 8 ve %5'inin EAI sinin 10 olduğu tespit edildi.

Çalışmada yer alan ülseratif kolit hastalarının %50'sinde remisyon tespit edildiğinden tutulum yeri belirlenemedi.

*Langhorst ve ark.*, ülseratif kolitli hastalarda endoskopik aktivite indeks skorunun fekal kalprotektin ile korele olduğunu, fakat CRP ile korele olmadığını saptamışlardır. Yine aynı çalışmada, Crohn hastalarında endoskopik skor ile

hem fekal kalprotektin hem de CRP'nin korele olduğunu belirtmişlerdir (171). *Roseth ve ark*, ülseratif kolit hastalarında yaptıkları çalışmada, fekal kalprotektin ve endoskopik aktivite indeksi arasında belirgin korelasyon olduğunu göstermişlerdir (172). *Ricanek ve ark*, ülseratif kolit hastalarında endoskopik aktivite ve CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Ülseratif kolit hastaları endoskopik aktiviteleri açısından değerlendirildiğinde; hafif aktiviteli olanlar ile orta-şiddetli aktiviteli olanlar arasında kalprotektin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. Ancak orta ve şiddetli hastalığı olanlar arasında fark saptanmamıştır (173). *Schoepfer ve ark*, 2009 yılında 134 ülseratif kolit hastası ile yaptıkları ve endoskopik aktivite indeksi ile saptadıkları çalışmada hastaları hafif, orta ve şiddetli olarak ayırmışlardır. Endoskopik aktivite indeksinin kalprotektin, CRP, lökosit sayısı ve klinik aktivite indeksi ile anlamlı şekilde korele olduğunu saptamışlardır. Endoskopik aktivite indeksinin değişik subgrupları ayırt edebilirlik açısından karşılaştırıldığında, kalprotektinin en iyi performansa sahip olduğu görülmüştür (174).

## 6. SONUÇ

İBH hastalarının Truelove-Witts klinik aktivite indeksi, endoskopik Rachmilewitz skoru, kanda bakılan CRP, ESH gibi inflamatuvar belirteçler ile 25-OH-Vit D seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamaları remisyon ve aktif gruptaki hastalara göre daha büyüktü.
- Yaş, boy, kilo, VKİ ile hastalık grupları arasında anlamlı ilişkinin olmadığı görüldü.
- Remisyon grubunun ortalama hastalık süresinin aktif grubundan daha yüksek olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Truelove-Witts'e göre hastaların %51'i hafif , %42'si orta ve %7'si ağır hastalık aktivitesine sahipti. Bunun yanı sıra remisyon grubu ile aktif grup arasında ilaç kullanımı açısından ilişki anlamlıydı.
- EAİ düzeyi ile laboratuvar verileri olan PLT, lenfosit, AST, ALP, D vitdeğerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı.
- D vitamini düzeyi ile laboratuvar verileri olan PLT, ALP, CRP değerleri için gruplar arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı.
- D vit ortalama değeri en yüksek Truelove-Witts'in remisyon düzeyinde görülürken, en düşük ortalama değeri Truelove-Witts'in ağır düzeyinde görüldü. Truelove-Witts ile D Vitamini arasında anlamlı ilişki bulundu.
- EAİ ile D Vitamini arasında kuvvetli ve negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulundu.

Çalışmamız sonucunda 25(OH)D'nin ÜK hastalarında etkinliği olduğu, hastalık aktivitesi arttıkça 25(OH)D seviyelerinde azalma olduğu desteklenmektedir. Bu konuda az sayıda çalışma olup, bizim çalışmamız bu teoriyi desteklemektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kalkan Ç, Törüner M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Striktürler. Güncel gastroenteroloji. 2013;17(4):302–6.
2. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010 341:3369.
3. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann. Epidemiol. 2009;19(2):73–78.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96(7):1911–1930.
5. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2013;202:100–107.
6. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflammatory Bowel Diseases. 2006;12(1): S3–9.
7. Özer İ, Kayaalp C. Perianal Crohn Hastalığı. güncel gastroenteroloji. 2003;7(4):266–72.
8. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. Vol. 105, American Journal of Gastroenterology. 2010;105(3):501-23
9. Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. Drugs Context. 2019;22(8):1–11.
10. Garud S, Peppercorn MA. Ulcerative Colitis: Current Treatment Strategies and Future Prospects. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2009;2(2): 99–108.



11. Lynch WD, Hsu R. Colitis, Ulcerative (Internet). StatPearls. 2018 (cited 2019 Sep 22). Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083748>
12. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. Mayo Clinic Proceedings. 2019;94(7):1357–73.
13. Tunç B. Ülseratif kolitte klinik ve endoskopik aktivite indeksleri, Medicana International Ankara Hastanesi
14. Loftus E V, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. Gut. 2000;46(3):336–43.
15. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology. 2012;143(5):1179-1187.
16. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec;5(12):1424–9.
17. Loftus CG, Loftus E V, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm Bowel Dis 2007;13(3):254–61.
18. Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. Am J Gastroenterol 2008;103(8):1998–2006.
19. Herrinton LJ, Liu L, Lafata JE, Allison JE, Andrade SE, Korner EJ, et al. Estimation of the period prevalence of inflammatory bowel disease among nine health plans using computerized diagnoses and outpatient pharmacy dispensings. Inflamm Bowel Dis. 2007 Apr;13(4):451–61.

20. Sonnenberg A, Chang J. Time trends of physician visits for Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 1960-2006. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Feb;14(2):249–52.
21. Nguyen GC, Tuskey A, Dassopoulos T, Harris ML, Brant SR. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States between 1998 and 2004. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Dec;13(12):1529–35.
22. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct Health Care Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in US Children and Adults. *YGAST.* 2008;135:1907–13.
23. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI a., Binder V. Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 1991 Jan 10;324(2):84–8.
24. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(2):214–8.
25. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980;9(2):271–7.
26. Birkenfeld S, Zvidi I, Hazazi R, Niv Y. The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(8):743–6.
27. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. ELÍF. *Lancet* 2012;380(9853):1606–19.
28. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2113–6.
29. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. 2008;135(3):781–6.

30. Alberto L, Rodríguez G, Ruigómez A, Panés J. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. 2006;130:1588–94.
31. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and Mechanism of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Clinical Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease. 2006;4(2):196–202.
32. Adam Cheifetz, M.D. BIDMC and HMS. Ulcerative Colitis | NIDDK(Internet). ulserative colitis-NIDDK. 2014(cited 2019 Sep 24).Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/ulcerative-colitis#causes>
33. Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr 2004 Nov;80(5):1342–52.
34. Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. Gut. 1999;44(3):387–93.
35. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):550–64.
36. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul S, 199-206. STE Sempozyum Dizisi 23- Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 2001, p. 199–206.
37. William A Rowe, MD; Chief Editor: BS Anand M. Inflammatory Bowel Disease:PracticeEssentials, Background, Pathophysiology(Internet).2017(cited 2019 sep 28).Available from:<https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview>
38. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Clin Microbiol Rev, 2002;15(1):79–94.

39. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.* 1997 July;151(1):97–110.
40. Panés J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology.* 1998;114(5):1066–90.
41. Niess JH, Brand S, Gu X, Landsman L, Jung S, McCormick BA, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005;307(5707):254–8.
42. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel A V, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005;129(1):50–65.
43. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun,* 2000;68(12):7010–7.
44. Vamadevan AS, Fukata M, Arnold ET, Thomas LS, Hsu D, Abreu MT. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate Immun,* 2010 Apr;16(2):93–103.
45. Shen X, Shi R, Zhang H, Li K, Zhao Y, Zhang R. The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion.* 2010;81(2):69–77.
46. Demir N. Erzin Y.Z. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *güncel gastroenteroloji.* 2014;18(4):423–39.
47. Rao SSC, Read NW, Davison PA, Bannister JJ, Holdsworth CD. Anorectal Sensitivity and Responses to Rectal Distention in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 1987;93(6):1270-1275
48. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1564–9.

49. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3184–8.
50. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci.* 1993;38(6):1137–46.
51. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2363–71.
52. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology.* 1994;107(1):3–11.
53. Aadland E, Fagerhol MK, E. A, M.K. F. Faecal calprotectin: A marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(8):823–5.
54. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Feb;32(2):171–7.
55. Fine KD, Ogunji F, George J, Niehaus MD, Guerrant RL. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(8):1300–5.
56. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan J V, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):558–65.
57. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology.* 2006;48(2):116–32.
58. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. 2002;12: 463–83.
59. Tezel A., Ümit H. İnflamatuvar barsak hastalıklarında endoskopik izlem: Kime? Ne zaman? Nasıl?, *Endoscopy,* 2010;18(2):52-55

60. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology*. 1997;31(1):60–6.
61. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810–9.
62. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184(1):45–51.
63. Terzi C, Canda AE. Ülseratif Kolit ve Cerrahi Tedavi. *Ssk tepecik Hast derg*. 2014;14(3):141–51.
64. Bengi G, Akpınar H, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Komplikasyonları: Toksik Megakolon, Kolon Perforasyonu. *güncel gastroenteroloji*. 2013;17(4):307–13.
65. Sapmaz F, Başıyğit S, Kalkan İH, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Kolorektal Kanser Gözetimi ve Kemoprevensiyon. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016;20(1):61–6.
66. Kaya M, Ekin N. Ülseratif Kolitte Güncel Tedavi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2012;16(2):136–42.
67. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2009\*. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):40–4.
68. Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1410–6.
69. Mosca Andrew M, Mahadevan U, Kane S. General health maintenance in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1399–409.
70. Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, et al. Guidelines for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(5):677–92.

71. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer E V, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology*. 2009;136(2):451–8.
72. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Campieri M. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16 Suppl 4: 13–19
73. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40(6):775–81.
74. Üzerk M, Çetinkaya H. Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2012;13(1):41-47
75. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Dec;11(6):1053–7.
76. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2478–85.
77. Sutherland LR, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. In: Sutherland LR, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006, p. 543.
78. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3204–12.
79. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(4):346–57.
80. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jul 15;20(2):143–9.

81. Clark M, Colombel J-F, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology*. 2007;133(1):312–39.
82. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):629–42.
83. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(9):1255–62.
84. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A, S, et al. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı Vitamin D. *Ankara Med J*. 2014;14(4):162–71.
85. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res*. 2008 Mar; 127(3): 256-62
86. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008;4(1):1-7
87. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289(1):8-28
88. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review, *J Am Board Fam Med*. 2009 Nov-Dec;22(6):698-706
89. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94(1): 26-34
90. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66(10 Suppl 2): 182-194.
91. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3(4): 239-250
92. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In “Clinical Paediatric Endocrinology” Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford, 1995



93. Özkan B, Döneray H.D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119
94. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87(4):1080S-6S
95. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi 2011;42: 14-27
96. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39(2): 381-400
97. Holick M.F. Vitamin D Deficiency, N Engl J Med 2007; 357(3):266-281
98. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. Mayo ClinProc. 2006;81(3):353- 373
99. Zhou, S, Gao, Y., Jiang, W., Huang, M., Xu, A., Paxton, J.W. Interactions of herbs with cytochrome P450. Drug Metab. Rev. 2003;35(1): 35-98
100. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. Am J Clin Nutr 1984;40(5): 1057-1063.
101. Laverny G, Penna G, Vetrano S, Correale C, Nebuloni M, Danese S, et al. Efficacy of a potent and safe vitamin D receptor agonist for the treatment of inflammatory bowel disease. Immunol Lett 2010;131(1):49-58
102. Özçelik D, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özkara A, Vitamin D, Turkish Medical Journal 2012;6(2):61-67
103. Jeon S, Shin E, Exploring vitamin D metabolism and function in cancer, Experimental & Molecular Medicine volume 50, Article number: 20 (2018)
104. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. Eur J Immunol 2005;35(1):217-24

105. Holick MF. The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chemistry* 2010;56(5): 729-731.
106. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M, Kochiyil J, Zayed R.. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr.* 2003 Feb;142(2):169-73.
107. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *HormRes* 2002;58: 39-51.
108. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
109. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-41
110. Duman İ, Ün İ, Sekosteroid bir hormon olarak D vitamini ve kanser ilişkisi, As a secosteroid hormone vitamin D and cancer relationship. *Lokman Hekim Journal.* 2019; 9(1): 19-29
111. Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(1):49-62
112. Goswani R, Gupta N, Goswan D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and Significance of low 25- hydroxy vitamin D Concentrations in Healthy Subjects in Delhi. *Am J ClinNutr.* 2000;72: 472–5
113. Ardeniz Ö. Vitamin D ve İmmün Sistem. *Turkiye Klin J Med Sci* 2008, 28198-205. 2008;28: 198–205.
114. Öngen B, Kabarogđlu C, Parıldar Z, Üniversitesi E, Fakültesi T, Dalı BA, et al. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar

Değerlendirmesi Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. türk Klin Biyokim Derg. 2008;6(1):23–31.

115. Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol 2008 52(24):1949–56.
116. Khadilkar VV, Khadilkar AV. Use of Vitamin D in Various Disorders. Indian J Pediatr.2013;80: 215-8.
117. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(2):125–36.
118. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. J Mol Med (Berl). 2010;88(5):441–50.
119. Cantimur AT. Deneysel Ülseratif Kolit Modelinde D-Vitamini’nin Koruyucu Ve Tedavi Edici Etkilerinin Değerlendirilmesi. YandalUzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sivas, 2014
120. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). J Clin Invest. 1984;74(4):1451–5.
121. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. J Immunol. 1984;133(4):1748–54
122. Kaya BY, KRONİK İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA D VİTAMİN (25(OH)D3)DÜZEYİNİN Th1(INTERFERON-GAMMA)/Th2(IL-4),Treg(IL-10),TH17(IL-17),IL-23 SİTOKİNLERİNE VE HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ. Yandal Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana 2012.
123. Lim W-C, Hanauer SB, Li YC. Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul;2(7):308–15.

124. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C et al. Toll-Like Receptor Triggering of. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
125. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest*. 1998;101(1):252-62.
126. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res*. 2004;64(1):370-7.
127. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec; 80(6): 1689S-96S.
128. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, et al. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2009;20(6):935-42
129. Miheller P, Muzes G, Hritz I, Lakatos G, Peregün I, Lakatos PL, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(11):1656-62.
130. Yalçın D.N. Aktif Ve Remisyon Döneminde İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının D Vitamini Ve D Vitamini İle İlgili Parametrelerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, T.C. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2016.
131. Fidan F, Alkan MB, Tosun A. Çağın pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20(2):71-74
132. Bolluk S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ve D Vitamini. 2013;20(1):7-12.
133. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal

mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(1):G208-16.

134. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(6):458-66
135. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(1):51-7
136. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol.* 2012; 280(1): 36 –43.
137. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130(11):2648–2652.
138. Edelstein SL, Barrett CE. Relation Between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993;138(3):160-9
139. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8(5):567-73
140. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *GUT* 1997;40(3):313-319
141. Del Pinto R, et al. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2708–17.
142. Torki M, et al. Vitamin D deficiency associated with disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci.* 2015;60(10):3085–91.
143. Raffner Basson A, et al. Vitamin D deficiency increases the risk for moderate to severe disease activity in Crohn's disease patients in

South Africa, measured by the Harvey Bradshaw index. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(2):163–74.

144. Kabbani TA, et al. Association of vitamin D level with clinical status in inflammatory bowel disease: a 5-year longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):712-719.
145. Gubatan J, et al. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):240–6 e1.
146. Ananthakrishnan AN. Editorial: vitamin D and IBD: can we get over the “causation” hump? *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):720–2.
147. Casellas F, AlcaláMJ, Prieto L et al. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):457–61.
148. Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L et al. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):933-948.
149. Wu S, Liao AP, Xia Y et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-κB activity in intestine. *Am J Pathol.* 2010;177(2):686–97.
150. Verway M, Behr MA, White JH. Vitamin D, NOD2, autophagy and Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(4):505–8.
151. Atuş Ö, Akın H, Kani HT, Banzragch M, Basgoze E, Demircan N, Yalcin N, Erbas D, Kutlug S, İmeryüz N. Anemia frequency and characteristics in an inflammatory bowel disease (IBD) patient cohort from a university hospital, The 523rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC 2015); page 171-172
152. Danase S, Motte CDL, Fiocchi C. Platelets in Inflammatory Bowel Disease: Clinical, Pathogenic, and Therapeutic Implications. *American Journal of Gastroenterology* 2004;99(5):938-45

153. Garg M, Rosella O, Lubel JS, Gibson PR. Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(12):2634–43
154. Peralta R, Rubery BA, Manning HL, Pinsky MR, Sharma S. Hypoalbuminemia. (Updated: November 01, 2019) Available online at <http://emedicine.medscape.com>
155. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(10):1961-1981.
156. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, chen P, Szolovits P, Xia Z, De Jager PL, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Kohane I, Plenge RM, Murphy SN, Liao KP. Normalization of plasma 25- hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(9):1921–7.
157. Levin AD, Wadhera V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, Day AS. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56(3): 830–6.
158. El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56(3): 825–9.
159. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: 50 association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(3): 308–16
160. Dolatshahi S, Pishgar E, Jamali R1. Does serum 25 hydroxy vitamin D level predict disease activity in ulcerative colitis patients? *Acta Clin Belg.* 2016 Feb;71(1):46-50
161. Prosnitz AR, Leonard MB, Shults J, Zemel BS, Hollis BW, Denson LA, Baldassano RN, Cohen AB, Thayu M. Changes in Vitamin D

and PTH Metabolism in Incident Pediatric Crohn Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 January; 19(1): 45–53

162. Tezel A. Ülseratif Kolit Etiyoloji ve Patogenezi Türkiye Klinikleri J GastroenterohepatolSpecial Topics 2009;2(1):7-12.
163. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012 Mar; 142(3):482-9.
164. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008 Mar;2(1):24-62.
165. Ajaj W, Lauenstein TC, Langhorst J, Kuehle C, Goyen M, Zoepf T, et al. Small bowel hydro-MR imaging for optimized ileocecal distension in Crohn's disease: should an additional rectal enema filling be performed? *J Magn Reson Imaging* 2005;22(1):92-100.
166. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12(4):351-9.
167. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(8):707-12.
168. Rizello F, Gionchetti P, Venturi A, Amadini C, Romagnoli R, Campieri M. Monitoring activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):3-6.
169. Fidan K, Ülseratif Kolitte Netrin-1 Düzeyinin Hastalığın Klinik Aktivitesindeki Önemi, TNF- $\alpha$  ve IL-6 İle İlişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, 2016



170. Balkan F, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Osteoporoz, Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 2006
171. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):162-9.
172. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58(2):176-80
173. Ricanek P, STEPHAN Brackmann S, Perminow G, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(9):1081-91.
174. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12):1851-8.