

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



İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA,  
HASTALIĞIN AKTİF VE REMİSYON  
DÖNEMLERİNDE SERUM OBESTATİN, GHRELİN,  
VİSFATİN, NESFATİN, OMENTİN VE IL-6  
SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Şengül BEYAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Erdem AKBAL

Çanakkale- 2016

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
UZMANLIK TEZİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA, HASTALIĞIN AKTİF VE  
REMİSYON DÖNEMLERİNDE SERUM OBESTATİN, GHRELİN, VİSFATİN,  
NESFATİN, OMENTİN VE IL-6 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. Şengül BEYAZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Erdem AKBAL

Çanakkale- 2016

Bu tez ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 432 numaralı proje ile desteklenmiştir.

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İç Hastalıkları** uzmanlık eğitimi  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/01/2016

**TEZ KONU BAŞLIĞI**  
"İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında, Hastalığın Aktif ve Remisyon  
Dönemlerinde Serum Obestatin, Ghrelin, Visfatin, Nesfatin, Omentin  
ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması"

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Erdem AKBAL

**Tez Jürisi Üyeleri:**

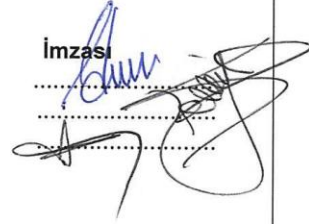
**Adı Soyadı**

Doç.Dr. Erdem AKBAL

Yrd. Doç.Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN

Yrd.Doç.Dr. Ayla YILDIZ SAVAŞ

İmzası



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 08.01.2016 tarih ve 12016/103 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.



Dekan

Prof.Dr. Yavuz DEMİRARAN  
Dekan

## TAAHHÜTNAME

Uzmanlık tezi olarak sunduğum **“İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında, Hastalığın Aktif ve Remisyon Dönemlerinde Serum Obestatin, Ghrelin, Visfatin, Nesfatin, Omentin ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması”** adlı çalışmanın tarafımdan bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve bunu onurumla doğrularım.

07.01.2016

Arş.Gör.Dr.Şengül BEYAZ

## TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, çalıŐmam boyunca benden yardımlarını esirgemeyen saygı değer danıŐman hocam Doç. Dr. Erdem AKBAL'a, hayatım boyunca karŐılaŐtıęım tım zorluklarda varlıklarını hissettirerek gũ veren, hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Şengül BEYAZ  
anakkale, Ocak 2016



## ÖZET

### **İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında, Hastalığın Aktif ve Remisyon Dönemlerinde Serum Obestatin, Ghrelin, Visfatin, Nesfatin, Omentin ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) terimi, aktivasyon ve remisyonlarla seyreden kronik barsak hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Etyopatogenez hala tam anlaşılammış olan bu grup hastalıklarda inflamatuvar süreçle ilişkisi bilinen nöroendokrin hormonların da rol aldığı düşünülmektedir. Bu peptitlerden bazıları IL-6, obestatin, ghrelin, visfatin, nesfatin ve omentindir. Çalışmanın amacı hastalığın aktif veya remisyon döneminde bu molekülleri ölçmek ve etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız için kullandığımız hasta ve kontrol grubu örnekleri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji kliniği tarafından takip edilen ve Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı almış olan 35 hasta (18 ÜK ve 17 CH) ve sağlıklı gönüllü inflamatuvar barsak hastalığı tanısı veya akrabası olmayan 17 kontrol grubundan oluşmaktaydı. Genel durum bozukluğu, malignite, konjestif kalp yetmezliği, gebelik durumu, 18 yaş altı kişiler ve kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, hepatit B, C ve kontrollere gelemeyeceğini belirtme gibi durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların sabah açlık omentin, visfatin, nesfatin, ghrelin, obestatin ve IL-6 düzeyleri ile eritrosit sedimetasyon hızı, c- reaktif protein düzeyi, tam kan sayımı gibi parametreler için kan örnekleri alındı. Endoskopik ve klinik olarak hastaların aktif ve remisyon dönemleri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 17 CH'li, 18 ÜK'li hasta ve 17 sağlıklı kontrol alındı. Crohn hastalığı olanların %53'ü erkek , %47'si kadın, Ülseratif kolitli hastaların %50'si erkek, % 50'si kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 51.26± 14.7 yıl idi. Kontrol grubunun %53'ü erkek, % 47'si kadındı ve yaş ortalaması 52±11.8 yıl olarak hesaplandı. Hastalığın aktif dönemindeki IL-6 düzeyi ile

kontrol grubu ve remisyon dönemi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ghrelin, nesfatin, visfatin, omentin ve obestatin düzeyleri tüm hastalarda aktif dönemde yüksek saptanmıştır. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde CH aktif dönemde IL-6 hariç tüm değerler yüksek saptanmıştır (IL- için  $p>0.05$ ). İki grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ÜK'de sadece nesfatin anlamlı yüksek saptanırken diğer parametrelerdeki anlamlı yüksekliği oluşturan grubun CH olduğu görülmüştür. Hastaların aktif ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında CH grubunda Hgb ( $p=0.22$ ), plt ( $p=0.31$ ), ghrelin ( $p=0.29$ ), IL-6 ( $p=0.16$ ), visfatin ( $p=0.38$ ), omentin ( $p=0.31$ ) ve obestatin ( $p=0.12$ ) düzeylerinde anlamlı bir değişme saptanmamıştır. Buna karşın WBC ( $p=0.03$ ), ESH ( $p=0.03$ ), CRP ( $p=0.002$ ) ve nesfatin ( $p=0.01$ ) düzeylerinde anlamlı düşme gözlenmiştir. ÜK grubunda; ise hastalık aktivitesi, WBC ve CRP arasında anlamlı korelasyon ve anlamlı düşme saptanmıştır ( $p< 0.003$ ). Buna karşılık Hgb, PLT, ESH, ghrelin, IL-6, nesfatin, visfatin, omentin ve obestatin düzeylerinde anlamlı değişme olmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Gruplar karşılaştırıldığında ESH ile IL-6 arasında ve CRP ile IL-6 arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır. Hastalık aktivitesi ile ghrelin, visfatin, omentin ve obestatin arasında korelasyon saptanmadı. Fakat ghrelin, visfatin, omentin ve obestatinin kendi arasındaki korelasyonu 0.94 olarak saptandı. Nesfatin ile hastalık aktivitesi ve ESH arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır. CH aktivitesini tanımda nesfatinin 15.2 ng/mL cut-off değeri ile %88 sensitivite ve %85 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Eğri altında kalan alan 0.905,  $p<0.001$ , güven aralığı 0.799-1.0 arasında saptanmış olup yüksek güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Adipokinler, IL-6, nöroendokrin hormonlar

## ABSTRACT

### **In Inflammatory Bowel Diseases, Comparison of Serum Obestatin, Nesfatin, Visfatin, Obestatin, Ghrelin and IL-6 levels in Active Diseases and Remission Period**

**Aim:** Inflammatory bowel disease (IBD), the term used to describe chronic intestinal diseases characterized by activation and remissions. Etiopathogenesis is still not completely understood thought to be known to be associated with the inflammatory process in this group of diseases which is neuroendocrine hormones also starred. Some of these peptides of IL-6, obestatin, ghrelin, visfatin, nesfatin and omentin. The aim of this study was to measure and investigate the effects of these molecules in the active or remission period of disease.

**Material and Methods:** In Gastroenterology Clinic of Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Hospital 35 patients who received a diagnosis of Crohn disease or ulcerative colitis (18 patient ulcerative colitis, 17 patient Crohn disease) and 17 healthy volunteers sampled for our study. General disorder, malignancy, congestive heart failure, pregnancy status, under 18 year age and chronic renal failure, liver cirrhosis, hepatitis B or C were excluded for. Patients blood samples were taken for parameters such as omentin, visfatin, nesfatin, ghrelin, obestatin and IL-6 levels and erythrocytes sedimentation rate, c-reactive protein levels and complete blood count. Endoscopic and clinical remission and active period of patient were recorded.

**Results:** 17 CD, 18 UC and 17 healthy controls were enrolled to study. %53 of men and %47 of patients female with CD, %50 Of patients men with UC. The mean age of the patients was  $51.26 \pm 14.7$  years. 53% of men in the control group, 47% were women and the mean age was calculated as  $52 \pm 11.8$  years. IL-6 levels did not appear significant difference between the active or remission period of disease and control group. Ghrelin, nesfatin, visfatin, omentin and obestatin levels were elevated in all patients in the active period. All values except IL-6 were significantly greater in the active period of CD ( $P > 0.005$ ). UC and CD groups were compared with control group showed that only nesfatin significantly high in UC, but the other parameters are significantly higher in CD. Compared to active and inactive periods for the patient in the CD group HGB ( $p = 0.22$ ), PLT ( $p = 0.31$ ), ghrelin ( $p = 0.29$ ), IL-6 ( $p = 0.16$ ), visfatin ( $p = 0.38$ ), omentin ( $p = 0.31$ ) and obestatin ( $p = 0.12$ ) was not a significant change in the level. However, in levels WBC ( $p = 0.03$ ), ESR ( $p = 0.03$ ), CRP ( $p = 0.002$ ) and nesfatin ( $p = 0.01$ ) was observed significant reductions. UC group; there was a significant correlation between disease activity, WBC and CRP and significant



reduction ( $p < 0.003$ ). In contrast, has not changed significantly in the omentin, obestatin, HGB, PLT, ESR, ghrelin, IL-6, nesfatin and visfatin levels ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Compared between groups with ESR, CRP and IL-6 were detected between the strong correlation. Ghrelin, visfatin, omentin and obestatin there was no correlation between the disease activity. However, ghrelin, visfatin, omentin and obestatin was found to be 0.94 of the correlation between them. Disease activity was determined by the strong correlation between nesfatin and ESR. CD activities identifying of nesfatin 15.2 ng / ml cut-off value was found to have a %88 sensitivity and %85 specificity. The area under the curve 0.905,  $p < 0.001$ , confidence interval is determined between 0.799-1.0 has been shown to have high reliability.

**Keywords:** Adipokines, IL-6, neuroendocrine hormones



## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b>	viii
<b>KISALTMALAR</b>	ix
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	xi
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI	4
2.1.1. TANIM	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3. ETİYOLOJİ	5
2.1.4. PATOGENEZ	11
2.1.5. PATOLOJİ	14
2.1.6. KLİNİK	16
2.1.7. EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR	20
2.1.8. LABORATUAR	22
2.1.9. TANI	23
2.1.10. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	24
2.1.11. AYIRICI TANI	27
2.1.12. KOMPLİKASYONLAR	29
2.1.13. TEDAVİ	31
2.2. ADİPOKİNLER	36
2.2.1. OBESTATİN	37
2.2.2. GHRELİN	38
2.2.3. VİSFTİN	40
2.2.4. NESFATİN	41
2.2.5. OMENTİN	43
2.2.6. IL-6	44
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	45
3.1. SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI	45
3.2. KLİNİK VE LABORATUAR PARAMETRELER	47
3.3. LABORATUAR ANALİZ METODLARI	48
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	48
<b>4. BULGULAR</b>	49
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	63
<b>6. KAYNAKLAR</b>	72

## KISALTMALAR

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

**ALP:** Alkalen fosfataz

**AS:** Ankilozan spondilit

**5-ASA:** 5-Amino salisislik asit

**ASCA:** Anti-saccharomices cerevisiae

**AST:** Aspartat transaminaz

**AZA:** Azotiopirin

**cAMP:** Siklik adenzin monofosfat

**CH:** Crohn hastalığı

**CHAI:** Crohn hastalığı aktivite indeksi

**CRP:** C- reaktif protein

**EAI:** Ebdoskopik aktivite indeksi

**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**GH:** Büyüme hormonu

**HLA:** Human lökosit antijen

**HOMAIR:** Homeostatic Model Assessment- İnsülin Rezistansı

**İBH:** İnflamatuvar barsak hastalığı

**IL:** İnterlökin

**INF:** İnterferon

**LT:** Lökotrien

**MRG:** manyetik rezonans görüntüleme

**NAD:** Nikotinamid adenin dinukleotid

**NO:** Nitrik oksit

**NOD2:** Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2

**NUKB:** Nukleobindin

**N. Vagus:** Nervus Vagus

**OKS:** Oral kontraseptif

**PBEF:** Pre-B cell colony-enhancing factor

**PSK:** Primer sklerozan kolanjit

**SES-DC:** Crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skorlama sistemi

**Th:** T-helper

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**TPN:** Total parenteral nutrisyon

**ÜK:** Ülseratif kolit

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 2.1:** İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri

**Şekil 2.2 :** İnflamatuvar Barsak Hastalığı patogeneğinde barsak epitel hücresinin rolü

**Şekil 2.3 :** İBH'de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler

**Şekil 2.4:** İBH'de sitokinlerin etkisi

**Şekil 2.5:** İBH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları

**Şekil 2.6:** İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda adipokinlerin rolü

**Şekil 2.7:** Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

**Şekil 2.8:** NUCB2 proteinin yapısı ve nesfatin-1'in oluşumu

**Şekil 2.9:** T hücrelerden sekrete edilen sitokinler ve hücresele orijinleri

**Şekil 4.1:** Tüm İBH grubunun (ÜK ve CH) aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

**Şekil 4.2:** Crohn hastalığı grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

**Şekil 4.3:** Ülseratif kolit grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

**Şekil 4.4:** Crohn hastalarında aktif ve remisyon dönemi değerlerinin karşılaştırılması

**Şekil 4.5:** Ülseratif kolit grubunda aktif ve remisyon dönemlerindeki değerlerin karşılaştırılması

**Şekil 4.6:** Crohn hastalığında nesfatin düzeyi ROC eğrisi

**Şekil 4.7:** Crohn hastalığında omentin düzeyi ROC eğrisi

**Şekil 4.8:** Crohn hastalığında obestatin düzeyi ROC eğrisi

**Şekil 4.9:** Crohn hastalığı grubunda tüm değerlerin ROC eğrisi

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 2.1:** Ülseratif Kolitte Truelove ve Witts kriterleri

**Tablo 2.2 :** Harvey-Bradshaw Klinik Aktivite İndeksi

**Tablo 2.3:** İnflamatuvar barsak hastalıklarında görülen ekstraintestinal bulgular

**Tablo 2.4:** Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI)

**Tablo 2.5:** Crohn hastalığı aktivite değerlendirilmesi

**Tablo 2.6:** Crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skorum indeksini

**Tablo 2.7:** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı

**Tablo 3.1:** Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

**Tablo 3.2:** Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

**Tablo 4.1:** Tüm hastaların demografik verileri

**Tablo 4.2:** Hastaların klinik özellikleri

**Tablo 4.3:** Hastaların aktif dönem tam kan ve inflamasyon değerleri

**Tablo 4.4:** Tüm İBH grubunun (ÜK ve CH) aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.5:** Crohn hastalığı grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.6:** Ülseratif kolit grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.7:** Crohn hastalarının aktif ve remisyon dönemi değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.8:** Ülseratif kolit grubunda aktif ve remisyon dönemlerindeki değerlerin karşılaştırılması

**Tablo 4.9:** Ülseratif kolit hastalarında nöroendokrin hormonlar ve IL-6 arasındaki korelasyon verileri

**Tablo 4.10:** Crohn hastalarında nöroendokrin hormonlar ve IL-6 arasındaki korelasyon verileri

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İBH, idiopatik, remisyon ve alevlenmeler ile seyreden, ekstraintestinal bulguları da olabilen, hastanın hayat kalitesini düşüren, barsakların kronik ve inflamatuvar hastalıklarıdır. İBH'da hastalığın başlamasını tetikleyen olaylar çok değişken ve nonspesifiktir. Hastalığın başlamasına sebep olan etioloji ne olursa olsun barsakta ortaya çıkan hasarın aynı şekilde olduğu düşünülmektedir. CH ve ÜK'nin, benzer klinik prezentasyonu olması nedeniyle aynı mekanizmadan köken aldığı düşünülse de, bu durum hala belirsizliğini korumaktadır. CH, kendini tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutabilen, kronik granülamatöz bir hastalık olarak gösterir. ÜK, kolonik mukozaya sınırlı arada sağlam segment bırakmaksızın diffüz yüzeysel tutulum gösterir. Hastalık patogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte bugün için en geçerli hipotez; genetik bir yatkınlığa ilave olarak çeşitli çevresel faktörlerin (mikrobiyal bir antijen veya otoantijen) etkisi ile gastrointestinal sistemde oluşan anormal inflamatuvar yanıtıdır. İBH, T lenfositlerin aracı olduğu, proinflamatuvar sitokinlerin anormal üretimi ile birlikte görülen otoinflamatuvar hastalıklardandır. İBH olan kişilerde başlayan bu immün yanıtın baskılanması değil, tam tersine artarak devamı söz konusudur. Barsak mukoza ve duvarında ki bu inflamatuvar değişiklikler sadece immün sistemin kontrol ve idaresinde değil aynı zamanda gelişen bu inflamasyona hipotalamik pituitar aksıta başlayan ve enterik nöroendokrin sistem ile sonlanan geniş bir nöroendokrin sistemin etkisi de söz konusudur.

Ghrelinin başlıca midenin fundus mukozasında yer alan oksintik bezlerdeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilen bir peptiddir. Ghrelinin immünreaktif hücreler aynı zamanda duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da mevcuttur. Ghrelinin inflamasyon giderici bir özelliği olduğu ve bunu genellikle N. Vagus'un uyarılması veya bazı sitokinleri baskılaması yoluyla sağladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar İBH'da serum adiponektin ve aktif ghrelinin düzeylerinin arttığını göstermektedir.

IL- 6 lenfositler ve makrofajlar tarafından salgılanarak proinflamatuvar özelliği ile inflamasyonun başlamasına ve devamına büyük oranda yol açar.

Endotel adezyon moleküllerini artırır, insülin direncini geliştirir, CRP'yi indükler, proinflamatuar özellik gösterir.

Omentin yağ dokusunun visseral stroma damar hücrelerinden salgılanan yeni bir adipokindir. Proinflamatuar özellik gösterir, insülin aktivasyonunu düzenler ve CH'de ekspresyonu artar.

Visfatin, insanlarda kemik iliği stromal hücrelerinde aktive lenfositlerden salınan ve erken evre B hücre oluşumunu stimule etmek üzere IL-7 ve kök hücre faktörü ile sinerjik etki gösteren bir protein olarak keşfedilmiş. Visfatinin hücre enerji metabolizması ve doğal immünite üzerine etkili farklı aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir: Aktive nötrofillerde upregule edildiği ve kültür ortamına eklendiğinde nötrofil apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiş ve böylece bir sitokin olduğu kanıtlanmıştır. Visfatin immünite, hücre metabolizması ve inflamasyon gibi pek çok fizyolojik ve patofizyolojik olaya katılan bir pleiotropik sitokindir. Yükselen visfatin düzeyi ve visfatin gen polimorfizmlerinin tip 2 diabetes mellitus, romatoid artrit, obezite, koroner arter hastalığı ve İBH gibi çeşitli hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.

Obestatin mideden izole edilen 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin ghrelin geni tarafından kodlanan preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur. Obestatinin susama hissini inhibe ettiği, hafızayı geliştirdiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin sekresyonunu arttırdığı, pankreastaki beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu azalttığı düşünülmektedir.

Nesfatin-1, 82 aminoasitten oluşan, 9.7 kDa moleküler ağırlığa sahip, hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür. Aktivitesini hangi hücresel mekanizma ile gösterdiği de henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Nesfatin-1'in hipofiz, mide ve pankreastaki hücresel dağılımı; bu hormonun gıda alımı, ghrelin ile uyumlu glisemik kontrol ve insülin düzenlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.



Son yıllarda İBH insidansında tüm dünyada belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Ayrıca son yıllarda İBH immünopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve buna paralel olarak geliştirilen tedaviler sonucunda hastalığın seyrinde belirgin düzelmeler olduğu görülmektedir. Yukarıda da açıklandığı üzere yeni keşfedilen sitokinelere ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Bu hormon ve sitokin özelliği taşıyan yeni moleküller ile İBH arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklayacak bu alanda yapılmış yeterli çalışma da yoktur. Bu çalışmanın amacı, inflamasyonda etkili olduğu bilinen IL-6 ile visfatin, nesfatin, ghrelin, omentin ve obestatinin hastalık aktivitesini de göz önüne alarak, birbirleri ile ilişkisini incelemek, hastalık prognozunu belirlemeye yardımcı olmak, tanı ve tedaviye ışık tutmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İBH nedeni ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, gastrointestinal sistemde akut ve subakut gelişimler gösteren, remisyon ve alevlenmelerle seyreden inflamasyon, ülserasyon, gastrointestinal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize, sık nüksler gösteren, idiyopatik kronik hastalıklardır (1). İBH; Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve her iki hastalık arasında kalan İndetermine Kolit olarak üç alt grupta incelenebilir. Bu gruptaki hastalıkların başlıca özellikleri genetik yatkınlık, remisyon ve alevlenme dönemleri ile karakterize klinik gidiş, ekstraintestinal tutulum ve uzun dönemde malignite gelişme riskidir (2).

#### 2.1.1.Tanım

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilen, ekstraintestinal bulgulara yol açabilen, nedeni bilinmeyen, kronik, transmural inflamasyonla karakterize bir İBH'dır. Ülseratif kolit ise kolonda mukoza-submukoza ile sınırlı inflamasyona yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK vakalarının hemen hemen tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon buradan proksimale doğru yayılım gösterir, terminal ileum tutulumu tipik değildir (2). Bunlar klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler. Ancak tek başına hiç bir bulgu, bir veya diğer hastalık için kesin tanısal değildir. CH, inflame segmentin rezeksiyonu küratif değildir. İnflamasyon genellikle tekrarlar. ÜK'deki inflamasyon ise genellikle kolon ile sınırlıdır ve kolektomi küratif bir işlemdir.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

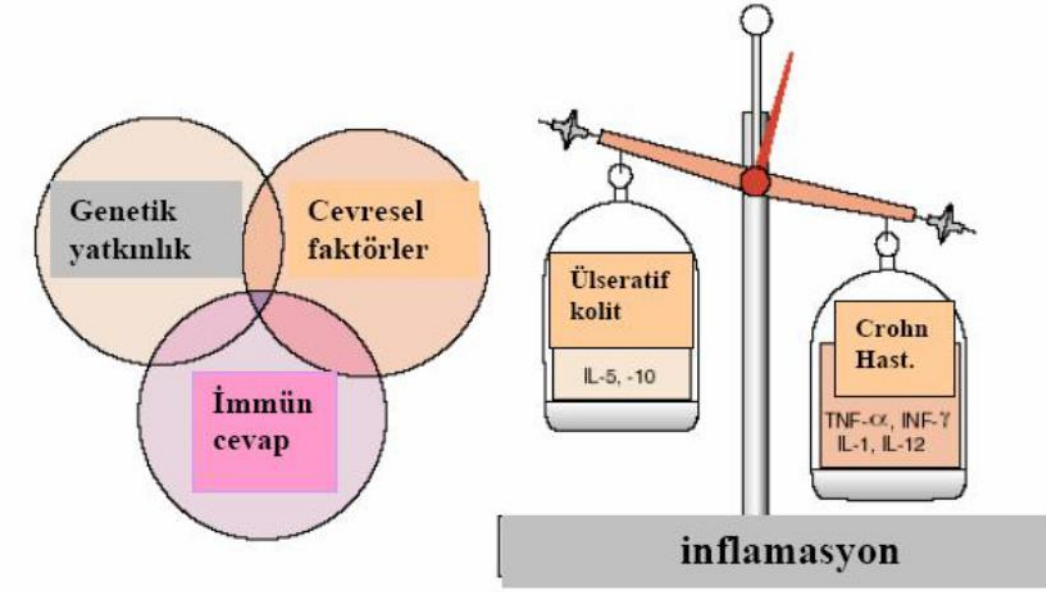
İBH insidans ve prevalansı değişik coğrafi bölgelere göre değişir. Kuzey Amerika ve Kuzey-batı Avrupa ülkelerinde, Kafkas ırkında, Yahudi kökenlilerde, şehirde yaşayanlarda, sosyoekonomik durumu daha iyi olanlarda, büro işi yapanlarda ve beyaz ırkta siyah ırka oranla daha sık görülür (3-6). Bu oranların yaş, zaman ve coğrafik bölgelere göre değişmesi çevresel faktörlerin hastalığın

ortaya çıkmasında belirgin rol oynadığını düşündürmektedir (7). Dünyada CH insidansı 4-7/100000, prevalansı 100-200/100000 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de ise CH prevalansı 0.047 olarak bulunmuştur (8). En fazla görüldüğü yaş grubu 15 ile 25 yaş arası olmakla beraber 55-65 yaşları arasında 2. pik görülebilmektedir. İBH'de insidans kadın ve erkek cinsiyette genellikle eşit olarak kabul edilmekle birlikte Crohn hastalığı kadınlarda %20-30 daha sık görülmektedir (9).

ÜK insidansı 7-15/100000, prevalansı ise 150-250/100000 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de ÜK prevalansı 0,079 olarak bulunmuştur. Genellikle 30'lu yaşlarda tanı alınmasına karşın hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Türkiye verilerine göre yaş grupları dağılımına bakıldığında; ÜK'de 20-29 yaş arasında prevalans yüz binde 1.95, 40-49 yaş arasında 4.77, 50-59 yaş arasında pik yapıp 6.55 olmaktadır. ÜK her iki cinsi de eşit oranda etkilemektedir (8).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Günümüzde çoğu otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalık gibi, İBH'nin her iki formu (CH ve ÜK) için patolojiye neyin sebep olduğu bilinmemesine rağmen, hastalığın altında yatan sebepler benzerlik gösterir ve bu konuda bir çok hipotez mevcuttur. Patogenezde genetik, immünolojik, çevresel, enfeksiyöz ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (10)(Şekil 2.1).



**Şekil 2.1: İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri (11)**

İBH için en önemli risk faktörü pozitif aile hikayesidir. İBH hastalarının yaklaşık %15'inin birinci derece akrabaları etkilenmiştir. İnsidans monozygot ikizlerde artmıştır (12- 13). Vakaların %10-15 kadarında iki hastalık arasında ayırım yapılamamaktadır ve bunlar İndetermine kolit olarak değerlendirilirler. İK'li hastalar CH için tipik özellikler taşımadıkça, tıpkı ÜK gibi takip ve tedavi edilmelidir (14).

#### **a-Çevresel Faktörler:**

**Sigara:** Çevresel faktörlerin İBH üzerindeki etkisinin en ilginç örneği tütün kullanımı, özellikle sigara içimidir. Sigara içmenin CH ve ÜK üzerinde farklı etkileri vardır (15). Sigara kullanımı CH için önemli bir risk faktörü olup, hastalığın şiddetini, hastalık atak sıklığını artırır. Sigara kullanan CH olguların tedaviye yanıtı daha kötüdür ve cerrahi müdahale gereksinimleri artar. Sigaraya devam edilmesi hastalık sürecini uzatır (16). ÜK hastaları sıklıkla sigara içici değildir ve sigarayı bırakma ÜK gelişimi riskini artırır (10). Ancak daha önce

hiç sigara kullanmamış kişilerde, sigara kullanmaya başlamak ÜK olgularını olumlu etkiler denilemez. Ülseratif kolitli hastaların günde 40 mg nikotin sakızı çiğnemelerinin hastalığın remisyona girmesine yardımcı olduğu söylenmektedir. Nikotinin, IL-10 üretimini engelleyerek T-helper 2 (Th2) fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterdiği kabul edilmektedir.

Pasif içiciliğin olası rolü özellikle çocuklarda, ÜK veya CH için koruyucu yada bir risk faktörü olarak düşünüldüğünde hala bir tartışma konusudur. Sigara içme hem sistemik, hem de mukozal bağışıklığı etkiler; hem doğal hem de adaptasyon sonucu oluşan bağışıklık fonksiyonlarını değiştirir (17). T-helper, T-supresör oranını T-supresör lehine çevirir, serum ve mukozal immunglobulin seviyelerini düşürür. ÜK olgularında sigara kullanımı mukozal mukus üretimini arttırır, mukus yapısını düzelterek olumlu etki gösterir. CH hastalarında nikotin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olarak intestinal kanalda vaskülit benzeri olayları tetikler ve iskemik sonuçlara yol açar (17).

**Diyet:** Diyetin İBH üzerine etkisi yoğun olarak araştırılmıştır. Analiz edilmiş diyetel faktörler arasında, rafine şeker tüketiminin CH için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (18). Taze meyve, sebze ve lif tüketimi, İBH riskini düşürüyor gözükürken, yağ tüketiminin ÜK ile pozitif ilişkisi rapor edilmiştir (19).

Bazı çalışmalarda temel besin değerlerine dayalı tedavi yaklaşımı, steroid ya da aminosalisilatlarla göre daha az etkiliyken, CH için hem öncül hem adjuvan terapi olarak elementer diyetlerin faydalarını destekleyen deliller vardır (20). Ancak bu etki sadece izole ince barsak lokalizasyonlu, inflamatuvar karakterli ve çocukluk çağı CH'da daha belirgindir.

ÜK olgularında aktif dönemde relatif bir laktaz yetersizliği ortaya çıkabilir, süt ve süt ürünlerine intolerans, diyarede artış görülebilir.

**İlaçlar:** Oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanan kadınlarda kontrol gruplarına göre iki kat risk artışı görülmesine rağmen bu ilişkiyi açıklayacak net bir delil bulunamamıştır (21). OKS ilaçların düşük dozda kullanımı CH'de

belirgin bir şekilde klinik hastalık aktivitesini etkilemez fakat trombojenik potansiyeline bağılı olarak multifokal gastrointestinal infarktların oluşmasında rol oynayabilmektedirler.

Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, mukozal geçirgenliği arttırarak, koruyucu prostaglandinleri bloke ederek, güçlü bir lökosit kemoatraktanı olarak lökotrien-B4 düzeyini arttırarak kolonik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur. NSAİİ kullanımının net bir şekilde yüksek bir İBH riskiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (22).

**Coğrafi, sosyal, ekonomik, eğitim ve mesleki konum:** ÜK ve CH Askanazi Yahudileri'nde diğer ırklara göre daha fazla görülmektedir. Kuzey ve Batı Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da prevalansı yüksektir. Yapılan araştırmalarda gelişmekte olan Afrika ülkeleri, Güney Amerika ve Asya'da da İBH'nın insidansında artış görülmüştür. Kuzey Avrupa'da ÜK'nın insidansı Güney Avrupa'ya göre %40 daha fazladır. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık görülmektedir (23,24). Son yarım yüzyılda İBH'daki artma endüstrileşme ile yakından ilişkilidir. En son gözlemler göstermiştir ki İBH'nın frekansındaki değişiklik kuzey, güney arasında daralmakta, güney bölgelerde artışa karşılık kuzey bölgelerde hasta sayısında stabilenme oluşmaktadır (10). Geleneksel olarak İBH eğitim düzeyi yüksek sosyoekonomik gruplar, beyaz yakalı çalışanlar, kapalı ortamlarda çalışanlarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca sedanter işçilerde İBH gelişme riski daha fazladır. Aynı zamanda çevresel faktörler (örneğin endüstri), yaşam tarzı, sigara ve beslenme alışkanlıkları ve güneş ışınlarına maruziyetle ilişkisi olabilir. İBH'nın yaş gruplarında iki piki görülmektedir. İlk artış genetik yatkınlık, ikinci artış ise kronik maruziyet ve çevresel faktörlerle ilişkilidir.

**Stres:** Stresin İBH'yı tetikleyeceği düşünülmekle birlikte, stres başlatma faktörü olmaktan çok hastalığın belirtisidir. Stresin İBH'yı etkileme bulgusu, laboratuvar hayvanlarında klinik gözlemler, kolitin hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25). Klinik hastalık aktivitesinin şiddetlenmesi, hastalık oluşumu ile ilişkilendirilmiş fakat kısa dönem stresle ilişkilendirilememiştir (26). Stres sonucu hastalık oluşumundaki spesifik

mekanizme bilinmese de nöral, endokrin ve immün faktörlerin kompleks etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (27).

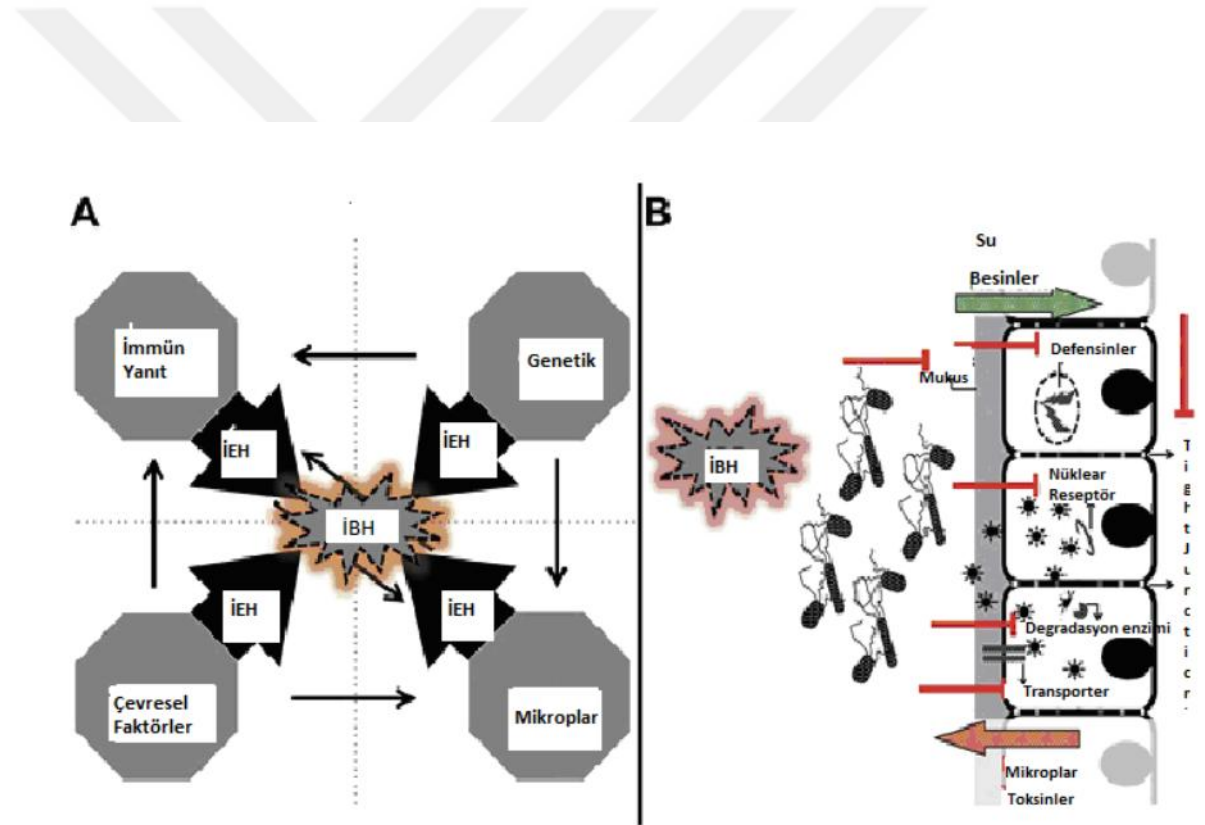
#### **b- Mikrobiyal faktörler:**

İBH net tanımlanmış olmasa da infeksiyöz bir etiyolojiye sahip olabilir. Mikrobiyota ve bazı mikrobiyota ürünleri, epitel hücre fonksiyonunu ve immün sistem gelişimini etkilemektedir (28). Mukus, barsak florasında epitel tabakayı olusabilecek zarardan korumak amaçlı, goblet hücreler tarafından salınan savunma hücreleridir (29). Hem komensal hem de patojenik bakteriler goblet hücre fonksiyonuna etki ederek, bu hücrelerden mukus sentez ve salınımını düzenler. Ayrıca, goblet hücre ve mukus alt türlerinde görülen değişim T lefosit popülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (30).

İnsanlar, %90 mikrobiyal hücreler ve %10 insana ait hücrelerin birlikteliğinden oluşan holobiont bir organizmadan oluşmaktadır (31-32). İnsanlarda gastrointestinal (Gİ) sistem çok geniş ve karmaşık bir mikro organizma içeriğine sahiptir. Bu çeşitlilikte büyük oranda anaerob bakteriyel flora yoğunluk teşkil eder (33). Bakteriyel çeşitlilik bireysel olarak da değişkenlik göstermektedir (34). Bakteriler doğrudan etkili olabilir veya salgıladıkları toksik faktörler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla etkili olabilirler. Çok sayıda patojen (örneğin; *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) mukozal immün sistemin kontrol edemediği bir inflamatuvar yanıtı tetikleyerek İBH'yı başlatabilir. Anaerobik organizmalar, özellikle de *Bacteroides* türleri, inflamasyonun alevlenmesinden sorumlu olabilir. CH'nın metronidazol, siprofloksasin ve elementel diyetler gibi barsak florasını değiştiren ajanlara cevap vermesi bu görüşü desteklemektedir. Bazı çalışmalarda ÜK olgularında dışkıda *Shigella* üretilmiştir. *Campylobacter*, *Yersinia* ve *Salmonella* da saptanmıştır. CH ile *Mycobacterium*lar arasında ilişki olabilir (35,36). *Entamoeba histolytica* gibi parazitler, kızamık virüsü ve diğer bazı virüslerin hastalığın etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (37). En yüksek lümen içi bakteriyel konsantrasyonu olan kolon, barsak iltihabının sürekli hale gelmesinde önemli bir faktördür. Bu bakteriler polimerleri ve tanıma reseptörleri yoluyla immün hücreleri aktive eden deoksiribonükleotidleri üretirler. Bakteriyel içeriklerin artmış alımı, çevresel tetikleyiciler ( geçici infeksiyon ve

toksik ürünler) veya genetik defektler bariyer fonksiyonunu değiştirir. Doku hasarı ve ülserleşme, biyokimyasal kaskad(kompleman, kallikrein-kinin), makrofajların ürünleri tarafından matriks hasarı ve hücre ölümü gerçekleştirmesinden dolayı oluşur. Ülserleşmiş dokuların çevredeki bakteriler tarafından sekonder olarak invaze edilmesi lokal iltihabi olaylara ve septik komplikasyonlara neden olur (38).

Dengeli bir mikrofloranın, normal barsak epitel hücre gelişimi ve hemeostatik barsak mukozasına sahip olması gereklidir (39). Barsak mikrobiyal eko sisteminin beslenme ve yaşam tarzı gibi bazı etmenlerden dolayı bozulduğu düşünülmektedir (40-41) (Şekil 2).



**Şekil 2.2 : İnflamatuvar Barsak Hastalığı patogenezinde barsak epitel hücresinin rolü (42).**

### **c- Genetik Faktörler:**

Birçok klinik gözlemlerde İBH'ya genetik faktörlerin katkıda bulunduğu dair şüpheler ve bu konuda çalışmalar vardır. İBH için en önemli risk faktörü



pozitif aile öyküsüdür. Ve kişilerin birinci derece akrabalarında İBH gelişme riski 4-20 kat artmıştır. Pozitif aile hikayesi olan İBH'lı olgularda hastalık daha erken yaşta ortaya çıkar, benzer klinik seyir (ör: tutulum tipi, klinik gidiş, tedaviye yanıt, ...) gösterir. Genetik faktörlerin etkisi CH'da ÜK'e göre daha fazladır (43). Özellikle, CH kromozom 16'da, her iki hastalık için kromozom 3,6,7 ve 12'de hastalığa yatkınlık lokusu bulunması, bazı hastalarda HLA ve sitokin genlerinde (TNFalfa, IL-1RA) polimorfizm saptanması genetik faktörlerin önemini göstermektedir (44).

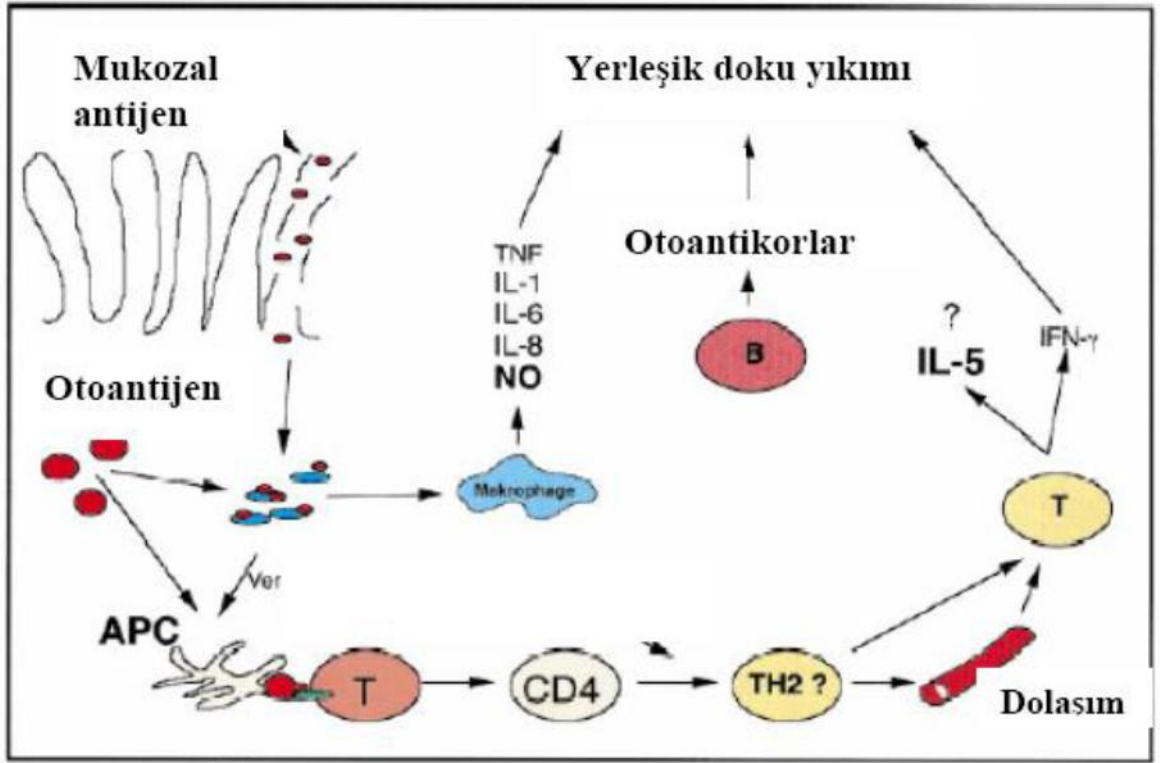
HLA-DRB1/dQw5 CH'a, HLA-DR2 ÜK'e yatkınlıkta önemli faktörlerdir. 16. kromozomun perisentromik bölgesinde IBD1 lokusunda İBH'den sorumlu bir gen tanımlanmıştır. Bu genin, makrofajlarda NOD2 ya da CARD15 olarak adlandırılan bir sitoplazmik proteini kodladığı bulunmuştur. Bu proteinin başlıca etkileri; makrofajların üzerinde eksprese olması ve bakteriyel popolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmasıdır. Ayrıca makrofajların apoptozisini arttırmaktadır ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır. NOD2'deki mutasyonlar CH'nın %15-30'unda görülür (45-46).

#### **2.1.4. Patogenez**

İBH, B ve T hücrelerinden oluşan mikst hücreli infiltrasyonla karakterizedir. B hücreleri genellikle ülser bölgelerine yakın yerleşir. T hücreleri ise granülömler etrafında ve Crohn lezyonlarının bulunduğu submukozal alanda yer alır. İBH'de hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar çok değişkendir. Luminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak hassas kişilerde mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatır. Altta yatan nedene bağlı olmaksızın kolonik hasarda organın yanıtı hemen hemen aynıdır. Mukozal ülserasyon ve erozyon, kolon bezlerinin distorsiyonu, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukozada ödem, mukoza ve submukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu İBH'nin akut döneminde görülen ortak bulgulardır (47).

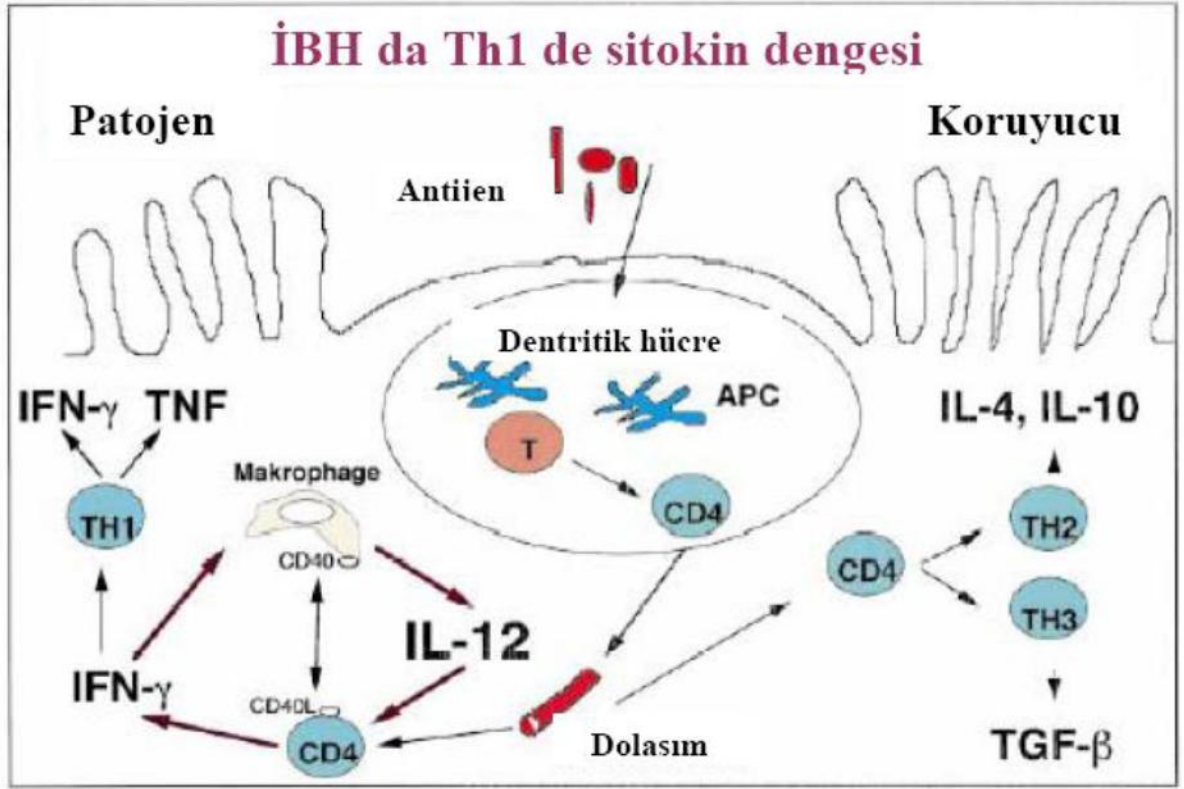
İBH'de temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 hücrelerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-

8, IL-12, TNF-alfa, INF-gamma, TxA2, LTB4) ile antiinflamatuvar sikokinler (IL-1ra, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Şekil 3).



Şekil 2.3 : İBH'de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler (52)

Sitokin dengesi proinflamatuvar Th1 sitokinlerin lehine bozulmuştur. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar. Th1 hücreleri bu yanıtın devamlılığını sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgırlar, Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinleri salgırlar. CH'da, Th1 lefositler aktive olur ve IL-2 ile INF-gamma yapımını sağlar. ÜK'de ise Th2 lenfosit sitokinleri olan IL-4 ve IL-10 artar (48) (Şekil 4).



**Şekil 2.4: İBH'de sitokinlerin etkisi (52)**

İBH'de barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelir. Aktive olmuş fagositik hücreler, kompleman hücreleri ve lenfositler hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem meydana gelir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. LTB<sub>4</sub>, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hiyalüronik asit ve müsini degrade eder ve lipid peroksidasyonu yapar. Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkisi vardır. Nitrik oksid (NO) makrofaj ve nötrofillerde yapılır. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO'yu indükler, NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Böylece fibrozis olur (49-50).

İBH'nin, sıklıkla bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu tutması nedeniyle, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (51). İBH sonuç olarak, genetik, immünolojik ve enfeksiyöz faktörlerin tetiklediği bir kronik inflamatuvar hastalıktır.

### 2.1.5. Patoloji

ÜK ve CH'nin her ikisinde de akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile barsak duvarı infiltridir. Her iki hastalık arasında histopatolojik inceleme ile ayırım yapılabilir. Ancak herhangi bir durumda patolojik tablo ikisini birbirinden ayırmaya veya infeksiyöz kolit, iskemik kolit gibi diğer hastalıklardan ayırt etmeye yetmeyebilir, İBH'de hastalık aktivitesinin patolojik değerlendirilmesi, klinik ve endoskopik değerlendirme ile korele olmayabilir.

**a-Ülseratif Kolit:** ÜK akut ve ağır hastalık durumları dışında sadece mukoza ile sınırlıdır. Ancak ağır hastalık durumunda ülserler transmural olabilir ve CH'da görülen lezyonlardan ayırt edilmeleri zordur. Aktif ÜK, mukoza ve submukozadaki nötrofiller ve kript lümenlerindeki nötrofil kümeleri (kript abseleri) ile belirgindir. Kript abseleri, ÜK'yi CH'dan ayıran en önemli özelliklerdendir. Aktif dönemde kolonun mukoza yüzü hiperemik, konjesyonlu ve granüler görünümündedir. Vasküleritesi artmıştır ve en ufak temas ile kanar. Hausrallar kaybolmuştur ve goblet hücre kaybı vardır.

Kronik hastalık döneminde, lümen içine taşan, mukoza rejenerasyonu ve proliferasyonu nedeni ile polip benzeri oluşumlar vardır. Bunlar psödopolip olarak adlandırılırlar. Psödopolipler ÜK'nin lokal komplikasyonlarından ve sayıları rektumdan proksimale doğru artar. Hafif şiddetli hastalıkta yüzeysel erozyonlar vardır, daha şiddetli hastalıkta ise ülserler geniştir ancak yüzeyledir. Muskularis mukozanın pentrasyonu ise genelde çok ağır hastalıkta olur. Normalde ince barsaklar tutulmaz ancak nadiren de olsa pankolit durumunda hastalık ileoçekal valvde deforme ve genişlemeye neden olur. Bunun

sonucunda da kolon içeriği terminal ileuma geri gelerek back-wash ileitise neden olabilir.

Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler görülebilir. Bu durum kolon kanseri gelişimi açısından önemlidir. ÜK genellikle rektumdan başlar ve kolonun diğer segmentlerine yayılabilir. Hastalık sadece rektumu (proktit), proksimale yayılarak sigmoid kolonu (proktosigmoid tutulum), splenik fleksuraya kadar olan bölgeyi (sol kolon tutulumu), transvers kolonu (yaygın tutulumlu) veya çekuma kadar tüm kolonu (pankolit) tutabilir. Hastaların %40-50 kadarında proktit veya proktosigmoidit, %20 kadarında pankolit, %30-40 kadarında da sol kolon tutulumu vardır. Hastalık distalde daha şiddetli seyreder. Pankolitli hastaların %18'inde "back-wash ileitis" tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir (51-53-54).

**b-Crohn Hastalığı:** CH ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını tutabilir. Sıklıkla kolon ve ileum birlikte tutulur. En sık olarak terminal ileum ve sağ kolon tutulumu (ileokolit) görülür. Hastalığın %15-20'sinde sadece ince barsak tutulumu, %20'sinde de sadece kolon tutulumu görülür. İnflamasyon barsak duvarının tüm katlarını tutar, hatta çevredeki mezenteri ve lenf bezlerini de içine alabilir, barsak duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına neden olur. İnflamasyonun bir diğer özelliği de segmenter tutulum yani lezyonlar arasında sağlam barsak segmentlerinin bulunmasıdır. Uzun dönemde bu lezyonlar barsakta kısalmalara ve darlık oluşmasına yol açabilmektedir. Normal bir barsak segmenti ile ayrılmış iki etkilenmiş alandan oluşan skip lezyonlar CH'ya spesifiktir. CH'nın en erken lezyonu ince barsakta peyer yamaları ve kolonda lenfoid kümleleri üzerinde oluşan aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe aftöz ülserler genişler ve yıldız şeklini alır. İşte bu yıldız şeklindeki ülserler, longitudinal ve trabsvers lineer ülserler oluşturacak şekilde birleşirler. Geride kalan ülsersiz mukoza alanları tipik kaldırım taşı manzarsı görüntüsü verir. Fissürler ülserlerin tabanında başlar ve muskularis propriadan serozya kadar yayılır. Aynı zamanda bu ülserler barsak duvarına penetre olurlar ve abse ile fistül gelişimine yol açarlar. Fistüller en çok komşu barsak anlarına, mesane, uterus, vajina veya peritona olabilir (51-55).

### 2.1.6. Klinik

**a-Ülseratif Kolit:** ÜK üç tip klinik ile karşımıza çıkar; remisyon ve alevlenmelerle giden kronik intermittan tip, devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterize kronik devamlı tip ve şiddetli tek bir atak ile karakterize akut fulminan tip. ÜK'deki öncelikli semptom kanlı ve mukuslu diyaredir. Barsak hareketleri artmıştır, ancak rektumun inflamasyonu sonucu dışkı volumü azdır. Fekal inkontinans ve urgency hastanın günlük yaşamında sıkıntılar oluşturur (50).

Kolonun tamamı veya tamamına yakını tutulanlarda ateş, halsizlik, kilo kaybı ve alt kadranda görülen karın ağrısı gibi sistemik bulgular sık görülebilir. Bazen rektumda da ağrı hissedilebilir. Sadece rektal tutulumu olanlarda ise rektal kanama, acil defekasyon yapma isteği, tenezm ve nadir olarak karın ağrısı görülebilir. Bazı hastalarda özellikle yaşlılarda diyareden ziyade konstipasyon görülür, çünkü rektal spazm gaytanın pasajına engel olur.

ÜK'nin ilk atağı kanlı diyare ile hızlı seyirli olabilir ancak sıklıkla hastalık kansız diyareden kanlı diyareye doğru gelişerek yavaş bir şekilde başlar. ÜK genellikle uzun sessiz periyotların arasında birkaç hafta ya da aylar süren ataklarla gidebilir. Hafif şiddette hastalığı olan hastaların %90'ından fazlası ilk ataktan sonra remisyona girer. Ancak bazı hastalarda semptomları kontrol altına almak mümkün değildir. Yaşlı hastalarda remisyon süresi uzun sürmesine rağmen tedaviye yanıtızsızlık yüksek oranlardadır. Orta ve ağır şiddetteki ÜK'de, etkilenmiş kolon alanının üzerinde hassasiyet olabilir, rektal muayenede hassasiyet ve eldivende kan görülebilir. Ağır şiddetteki hastalıkta hasta daha febril ve taşikardiktir (50-55). Ağır şiddette atak geçirenlerin genel durumları iyi değildir, karında distansiyon, timpanizm, barsak seslerinde azalma görülebilir. Sıvı kaybı, elektrolit imbalansı, özellikle hipokalemi ciddi sorun oluşturabilir. Anemi, lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artma ağır şiddetteki hastalığın durumunun tespitinde ve ağır alevlenmenin klinik seyrini takip etmede yararlıdır. Ülseratif kolitin aktivite derecesinin belirlenmesi için "Truelove-Witts", "SEO" ve "Rachmilewitz Klinik ve Endoskopik İndeksi"nden yararlanılmaktadır (50-56).

**Tablo 2.1. Ülseratif Kolitte Truelove ve Witts kriterleri**

<p><b>Hafif :</b></p> <p><b>Dışkılama sayısı:</b> günde 4'ten az kanlı veya kansız</p> <p><b>Ateş:</b> yok</p> <p><b>Taşikardi:</b> yok</p> <p><b>Anemi:</b>yok veya hafif derecede</p> <p><b>ESH:</b> &lt;20mm/h</p> <p><b>CRP:</b> normal</p>
<p><b>Orta :</b></p> <p><b>Dışkılama sayısı:</b> günde 4 veya fazlası</p> <p><b>Ateş:</b> yok</p> <p><b>Taşikardi:</b> yok</p> <p><b>Anemi:</b>yok veya hafif derecede</p> <p><b>ESH:</b> &lt;30mm/h</p> <p><b>CRP:</b> &lt;30 mg/dL</p>
<p><b>Ağır :</b></p> <p><b>Dışkılama sayısı:</b> günde 6 veya daha fazla kanlı ishal</p> <p><b>Ateş:</b> ortalama &gt;37,8 C</p> <p><b>Taşikardi:</b> 90/dk dan fazla</p> <p><b>Anemi:</b> Hb &lt;10.5 gr/dl ya da son zamanlarda transfüzyon gerektirecek düzeyde anemi</p> <p><b>ESH:</b> &gt;30 mm/h</p> <p><b>CRP:</b> &gt;30 mg/dL</p>

**ESH :** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein

**b-Crohn Hastalığı:** CH, klinikte inflamatuvar tip, striktür yapan tip ve fistülizan tip olmak üzere üç tipte görülebilir. Crohn hastalığı sindirim sistemindeki lokalizasyonuna göre üç major formdan biri olarak ortaya çıkar. Bunlar; ileum ve çekumda hastalık (hastaların %40'ı), ince barsağa lokalize hastalık (hastaların %30'u) ve kolona lokalize hastalık (hastaların %25'i). Hastaların %10 kadarında yalnızca perianal hastalık görülmektedir. İleoçekal bölgede lokalize hastalıkta appendiks %50 oranında hastalığa katılır ve akut apendisit benzeri bir tablo oluşturur.

Crohn hastalığı ağız, dil, özefagus, mide ve deodenum gibi gastrointestinal kanalın daha proksimal bölümlerini daha az sıklıkta tutar. Sadece gastroduodenal tutulum nadir görülür, genellikle barsak hastalığına eşlik eder. Peptik ülser veya infiltratif kanseri taklit edebilir, ileum veya kolon tutulumu hastalarda ayırıcı tanı zordur (57).

CH'de belirgin semptomlar diyare, abdominal ağrı veya kilo kaybıdır. Tanı konulmadan önce hastalar, aylar veya yıllarca belirsiz abdominal ağrı ve aralıklı diyareden şikayet edebilirler. Kolon lezyonlarının hakim olduğu hastalarda rektal kanama, perianal fistül, toksik megakolon, deri ve eklem komplikasyonları görülebilir. Diyare CH olan hastaların hemen hepsinde olur, ancak diyarenin şekli hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Diyare, özellikle rektal tutulumlu kolon hastalığı olanlarda az hacimlidir, urgency ve tenesmus ile beraberdir. Rektum inflamasyonun uzaması ve rektumda skar oluşması rektumun rijid olmasına neden olur, inflamasyonun gerilemesine engel olur. Böylece hastada inkotinans gelişir.

İnce barsağa sınırlı hastalıkta gayta daha hacimlidir, urgency ve tenesmus genelde görülmez. Teminal ileumun cerrahi rezeksiyonu olan ve terminal ileumun ağır tutulumu olan hastalarda safra tuzu diyaresi veya steatore olabilir.

Abdominal ağrının tipi hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. İleal hastalığı olan hastalarda yemekten sonra kramp tarzında sağ alt kadran ağrısı olur. Bu ağrı daralmış intestinal lümenin parsiyel aralıklı obstrüksiyonuna



bağlıdır. Abdominal distansiyon, bulantı ve kusma karın ağrısına eşlik edebilir. CH'larının bir çoğunda bir miktar kilo kaybı görülür. Bunun nedeni karın ağrısı, diyare veya anoreksi yüzünden oluşan malabsorbsiyon veya oral alımın yetersiz olmasındandır. Ateş ve titreme genelde hastalığın aktivitesine eşlik eder. Ataş hastalığın alevlenmesinin ilk uyarıcısı olabilir (58).

Crohn hastalığında dudak, dişeti ve yanak mukozasında aftöz ülser görülebilir. Batında hastalığın lokalizasyonuna göre hassasiyet vardır. Kalınlaşmış barsak ansları, kalınlaşmış mezenter veya abse oluşumu sağ alt kadranda kitle oluşumuna neden olabilir. Anüs kenarında fistül ağzı, endurasyon, kızarıklık ve hassasiyet olması perianal hastalığı düşündürür.

Anemi kronik hastalık, kan kaybı, demir, folat veya B12 vitaminin nütrisyonel eksikliğinden kaynaklanabilir. Hafif lökositoz aktif hastalığı düşündürür ancak belirgin lökositoz abse varlığı veya süpüratif komplikasyonunu gösterebilir.

ESH, hastalığın aktivitesinde kullanılmaktadır, ileal hastalıkta kolon tutulumuna göre daha yüksektir. Albümin düşüklüğü malnütrisyonun sonucudur.

100 cm ve üzeri ileum rezeksiyonu B12 vitamini düzeyinin azalmasına neden olur (38). CH da ÜK gibi tekrarlayan ve alevlenip remisyona giren bir hastalıktır. Remisyonda olan ve tedavi almayan hastaların %30'u bir yıl içinde, %50'si de iki yıl içinde nüks eder. CH'nın aktivite derecesinin belirlenmesi için "Harvey-Bradshaw İndeksi" ve "Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi"nden yararlanılmaktadır (50-57).

**Tablo 2.2 . Harvey-Bradshaw Klinik Aktivite İndeksi**

Değişken	Skor
<b>Genel iyilik hali</b>	0= çok iyi 1= iyi 2= kötü 3= çok kötü 4= feci
<b>Karın ağrısı</b>	0= yok 1= hafif 2= orta 3= ağır
<b>Günlük likid dışkılama sayısı</b>	Her biri 1 puan
<b>Abdominal kitle</b>	0= yok 1= kuşkulu 2= kesin 3= kesin ve ağırlı
<b>Komplikasyon</b>	Artralji, üveit, eritema nodozum, aftöz ülserler, pyoderma gangrenozum, anal fissür, yeni fistüller, apse*

\*Her birinden 1 puan alır

<5 puan remisyon, 5-7 puan hafif aktivite, 8-16 orta aktivite, >16 ağır hastalık

### **2.1.7. Ekstraintestinal Bulgular**

İBH primer olarak barsağı tutabildiği gibi, diğer organ sistemlerindeki bulgular ile de beraber olabilir. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı İBH aktivitesi ile ilişkilidir, diğer bir kısmı ise hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Bazen hastalığın ilk ortaya çıkışı ekstraintestinal bulgularla olabilmektedir(59).

### **Tablo 2.3. İnflamatuvar barsak hastalıklarında görülen ekstraintestinal bulgular**

Hepatobiliyer

Muskuloseletal

Dermatolojik

Oküler

Vaskuler

Hematolojik

Kardiyak

Pulmoner

Endokrin ve metabolik

İBH'nin en sık görülen ekstraintestinal bulgusu artrit ve ankilozan spondilittir. Ankilozan spondilit (AS), sabah sertliği, hareketle azalan sırt ve bel ağrısı ve aksiyal tutulum ile karakterizedir. ÜK'li hastalarda genel popülasyona oranla AS gelişme riski 30 kat daha fazladır. NSAİİ hastalığının progresyonunu durdurmaz, ancak ağrı ve inflamasyonu azaltırlar. İBH'nin medikal tedavisi ve kolektomi AS'yi kontrol etmekte faydasızdır. İBH'de görülen sakroileit, AS ile birlikte olabileceği gibi tek başına da görülebilir. ÜK'li hastaların %15'inde radyolojik olarak sakroileit görülür ancak hastalar genellikle asemptomatiktir. Kas ve iskelet sistemi diğer tutulumları; periostit, osteoporoz, aseptik nekroz, çomak parmak ve polimiyozittir (60).

Hepatobiliyer sistemde, primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit, portal fibrozis, kronik aktif hepatit, siroz, kolanjiokarsinom, granülom, hepatik vasküler anormallikler ve safra taşları görülebilir. İBH'nin en sık görülen hepatik komplikasyonu perikolanjittir. Perikolanjitli hastalar genellikle asemptomatiktir. Alkalen fosfataz yüksekliği

ve billirubin yüksekliği görülebilir. Primer sklerozan kolanjit, safra kanallarında fibröz inflamasyonunun görüldüğü bir kronik karaciğer hastalığıdır. ÜK'li hastalarda Crohn hastalarına göre daha fazla görülür. Buna rağmen ÜK'li hastaların sadece %1-4'ünde görülür. Ancak, primer sklerozan kolanjitli hastaların bir çoğunda İBH tanısı vardır. İBH'nin medikal tedavisi ve kolektomi primer sklerozan kolanjitin seyrini değiştirmez (61-62). İBH'nin en sık görülen dermal lezyonları, piyoderma gangrenosum ve eritema nodosumdur. Piyoderma gangrenosum kolitin sistemik kortikosterodle kontrolü ile veya intradermal kortikosteriodlerle düzelebilir. Çok nadir olarak kolektomi gerekebilir. Eritema nodosum, özellikle CH olanlarda barsak hastalığının aktivitesini izler. Daha nadir görülen diğer dermal lezyonlar; nekrotizan vaskülit, aftöz ülserler, vezikülopüstüler erupsiyon, cilde olan fistüller, fissür, purpura, alopesi, tırnakta harabiyet, akrodermatitis enteropatika, glossit, vitiligo, psöriazis, sweet sendromu, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı erupsiyonlardır (63).

İBH'de oküler tutulum olarak en sık üveit ve episklerit başta olmak üzere skleromalazi, retinal vasküler hastalıklar, katarakt, gece körlüğü ve korneal ülser görülebilir. Lokal tedavi için kullanılan kortikosteroidler ile pupili dilate eden ajanlar, skar oluşumunu engeller ve körlüğün önlenmesinde önemlidir.

Renal ve genitoüriner sistemde hidronefroz, nefrotik sendrom, üreter obstrüksiyonu, enterovezikal ve enterovajinal fistüller, tubulointerstisyel nefrit, böbrek taşları, amiloidoz ve glomerulonefrit görülebilir (64).

İBH'de ayrıca akut pankreatit, bronşiolit, akut laringotrakeit, pulmoner fibrozis, tromboflebit, tromboembolik olaylar, trombositopenik purpura, arteriyel oklüzyonlar, perikardit, gelişme geriliği, miyelopati, miyastenia gravis, srebrovasküler bozukluklar ve periferik nöropati de görülebilir.

#### **2.1.8. Laboratuvar**

İBH'de anemi, kronik hastalık, kan kaybı veya barsak rezeksiyonu ve ileokolonik hastalıkta malabsorbsiyon sonucu gelişmiş olan demir, B12 vitamini veya folik asit eksikliği nedeniyledir. İBH'de anemi, hastalığın şiddeti

ve süresi ile ilgilidir. Uzun süren hastalık sonucu kullanılan ilaçlar nedeniyle kemik iliği süpresyonu gelişebilir, bu da anemiye katkıda bulunur. Ağır şiddetli hastalıkta hipoalbuminemi, hipergammaglobulinemi ve hipokalemi görülebilir. Bunlar CH'da ÜK'ye göre daha belirgindir(55). Eritrosit sedimentasyon hızında artma, trombositoz, lökositoz, C-reaktif protein, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artış, hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli parametrelerdir.

Ülseratif kolitli hastaların büyük bir kısmında hastalığın herhangi bir döneminde karaciğer enzimleri yüksek saptanır. Ağır ataklarda alkalen fosfataz (ALP) ve aspartat transaminaz (AST) yüksekliği daha belirgindir, atak düzelince genelde bu değerler de normale gelir. Ancak bu enzimlerin daha uzun süre yüksek kaldığı durumlarda primer sklerozan kolanjit akla gelmelidir. Bu yüzden PSK yönünden ileri tetkikler yapılmalıdır (54). Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), CH %40-70, ÜK %5-15 oranında, p-ANCA ise ÜK %40-80, CH'da ise %2-20 oranında pozitif saptanmaktadır. İBH'li hastaların ÜK ile CH arasındaki ayırıcı tanısında bu iki serolojik marker birlikte kullanılmaktadır (49).

Gayta örneğinin mikroskopisinde eozinofiller, eritrositler ve inflamatuvar hücreler görülebilir. Özellikle alevlenen hastalıkta amip enfeksiyonu araştırılmalıdır. Salmonella, Shigella, Yersinia, E. coli, Clostridium difficile ve Campylobacter için gayta kültürü yapılmalıdır. Ayrıca Clostridium difficile toksini de araştırılmalıdır (50).

### **2.1.9. Tanı**

İBH tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı

kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

### **2.1.10. Görüntüleme yöntemleri**

Gelişmiş endoskopik işlemlerin varlığına rağmen radyolojik yöntemler halen görüntülemeye dayalı primer tanıda ilk tercihtir.

**a- Radyolojik Görüntüleme:** Bilgisayarlı tomografi, enteroklizis, magnetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi, fistül, abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde ve barsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde faydalıdır. Aktivitesi yüksek İBH'de ayakta direkt batin grafisi mutlaka çekilmelidir. Toksik megakolon açısından transvers kolon çapı ölçülmelidir, ileus açısından değerlendirilmelidir.

İBH'de sintigrafi barsak tutulumunu gösterebilir. CH galyum sintigrafisi, absenin lokalizasyonunu gösterebilir. İVP, enterovezikal fistülü gösterir. MR kolanjiografi primer sklerozan kolanjit tanısında kullanılabilir (65).

**b-Endoskopi:** İnflamatuvar barsak hastalığında endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanması gibi tanısal amaçlar olabildiği gibi biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılabilir.

Ülseratif kolitin en erken endoskopik bulguları diffüz eritem gelişmesi ve normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybıdır. Eritem ile birlikte genellikle mukozal ödem de görülür. İnflamasyon, mukoza üzerindeki sarımsı eksüda ile beraber görülür. Mukoza granüler olabilir ve kolaylıkla kanar. Bu kolay kanama mukozanın gevrekliği olarak adlandırılır. Hastalık şiddeti arttığında, mukoza kendiliğinden kanar ve yüzeysel küçük ülserasyonlar görülür, kolonda haustrasyon kaybı olur. Ayrıca psödopolipler de görülebilir. Ülseratif kolitin endoskopik bulgularında önemli bir durum da dağılımıdır. İnflamasyon rektumda başlar, proksimalde belirli bir uzaklığa

kadar yayılır. Bu noktanın proksimalindeki bütün mukoza normaldir ve distalindeki bütün mukoza inflamedir (66).

Ülseratif kolit tutulum yerlerine göre başlıca dört gruba ayrılır. Distal tip; rektum ve sigmoid kolon tutulmuştur. Sol tip; rektumdan başlar, splenik fleksurayı da kapsayan tüm kolon tutulmuştur. Ekstensif tip; rektumdan başlar, splenik fleksurayı da aşar, ancak tüm kolon tutulmaz. Pankolit; tüm kolon tutulmuştur. Günümüzde Ülseratif kolitin endoskopik bulguların değerlendirilmesinde "Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi" veya "Ülseratif Kolitin Endoskopik Derecelendirilmesi" kullanılmaktadır (39) (Tablo 4).

**Tablo 2.4: Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) (39)**

	<b>Skor</b>
<b>1. Granülasyon</b>	Yok 0 Var 2
<b>2. Vasküler Görünüm</b>	Normal 0 Azalmış 1 Kaybolmuş 2
<b>3. Frajilite</b>	Yok 0 Dokunma ile kanama 2 Spontan kanama 4
<b>4. Mukozal Hasar</b>	Yok 0 Hafif 2 Belirgin 4

Crohn hastalığının en erken endoskopik bulgusu ise birden çok, bir kaç milimetre çapında, etrafı ödemli dokunun ince kırmızı bir halesi ile çevrili küçük aftöz ülserlerdir. Barsak eksenine paralel ve dik yerleşen ülserler, normal mukoza adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümü oluştururlar. Derin, geniş ve penetran ülserler normal görünümlü mukoza ile çevrili olabilirler (65).

CH'da, ÜK'de belirgin olan ödem, eritem ve granüler diffüz mukozal düzensizlikler daha az sıklıkta ve geç dönemlerde görülür. Tutulan alanlar

arasında skip area ( atlama segmentleri ) denilen tamamen normal barsak segmentleri vardır. Rektum, CH tutulmuş veya tutulmamış olabilir. CH tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentlerinin tutulduğu ileokolit ve sadece kolonun tutulduğu kolit olmak üzere üç gruba ayrılır. Crohn hastalığında üst gastrointestinal sistem de tutulabilir. Bunun için üst gastrointestinal sistem endoskopik muayene de yapılmalıdır(67.)

İnflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi yıllardır klinik çalışmalarda kullanılan " crohn hastalığı aktivite indeksi" (CHAI) (tablo 5) ile yapılmaktadır. Bir diğer endoskopik sınıflama sistemi ise "crohn hastalığı ağırlık derecesi endoskopik indeksi" (CDEIS) olup 5 segment incelenmektedir. CHAI ile arasında düşük korelasyon bulunmuştur. 2004 yılında geliştirilen "crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skorum sistemi" (SES-DC) (tablo 6) kolay uygulanabilirliği nedeni ile daha yaygın kullanılmaktadır.

**Tablo 2.5: Crohn hastalığı aktivite değerlendirilmesi**

<b>Hafif aktiviteli hastalık (CHAI 150-200)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ayaktan gelen hasta, oral gıda ve sıvı alabiliyor</li><li>• &lt;%10 kilo kaybı</li><li>• CRP genellikle üst limite kadar artmış</li><li>• Obstrüksiyon, ateş, dehidratasyon, abdominal kitle veya duyarlık yok</li></ul>
<b>Orta aktiviteli hastalık (CHAI 220-450)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aralıklı kusma</li><li>• &gt;%10 kilo kaybı</li><li>• Tedaviye yanıtız hafif hastalık</li><li>• Ağrılı kitle</li><li>• CRP üst sınırı aşacak şekilde yükselmiş</li></ul>
<b>Ağır aktiviteli hastalık (CHAI&gt; 450)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kaşeksi BMI&lt;18</li><li>• Obstrüksiyon veya apsa bulguları</li><li>• Yoğun tedaviye rağmen yanıtızlık</li><li>• CRP artışı</li></ul>



**Tablo 2.6: Crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skorlama indeksi**

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ülser boyutu</b>	Yok	Aftöz ülserler (0.1-0.5 cm)	Geniş ülser (0.5-2 cm)	Çok geniş ülser (<2 cm)
<b>Ülsere yüzey</b>	Yok	<%10	%10-30	>%30
<b>Etkilenen yüzey</b>	Yok	<%50	%50-75	>%75
<b>Darlık</b>	Yok	Tek endoskopik olarak geçilebilen	Çok, endoskopik olarak geçilebilen	Endoskopik olarak geçilemeyen

### 2.1.11 Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayrıcı Tanısı

İBH'de medikal tedavi kararını verirken hastanın ÜK ya da CH olup olmadığını bilmek çok önemli değildir. Ancak cerrahi tedaviye karar verilirken bu ayırım önemlidir. Çünkü ÜK için kolektomi küretif bir operasyondur. İnflamasyonun anatomik dağılımı ÜK'nin CH'den ayırımında yardımcı olabilir. ÜK'de inflamasyon rektumda başlar ve proksimalde belirli bir uzaklığa kadar yayılır, ince barsaklar genelde tutulmaz. ÜK'nin tersine CH'li hastaların bir çoğunda ince barsak tutulumu da vardır. Eğer rektum korunmuşsa, inflame alanların arasında tamamen normal mukoza alanları yani atlama segmentleri varsa CH düşünülmelidir. ÜK'de inflamasyon devamlıdır ve mukoza ile submukozaya sınırlıdır. CH'de ise inflamasyon transmural seyrederek. Fistül ve abseler ile seyreden perianal hastalık ve non-kazeifiye granülomların varlığı daha çok CH düşündürür. İBH'li hastaların bir kısmında rektal kanama gözlenmez. Rektal kanamanın olmaması ÜK'de, Crohn hastalığına göre daha

nadirdir. CH'de ülserler normal görünümlü mukozanın üzerine yerleşmiştir, Ülseratif kolitteki ülserler ise iltihaplı mukoza ile çevrilmiştir (68)(Tablo 7).

**Tablo 2.7: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı**

	<b>Ülseratif kolit</b>	<b>Crohn hastalığı</b>
<b>Hastalığın tutulumu</b>	Simetrik	Asimetrik
<b>Makroskopik olarak kalınlaşmış bağırsak duvarı</b>	Nadir	Karakteristik
<b>Daralmış bağırsak duvarı</b>	Nadir	Çok sık
<b>Devamlı tutulum</b>	Daima	Olağandışı
<b>Devamlı olmayan, yama tarzında tutulum</b>	Yok	Sık
<b>Rektal tutulum</b>	Daima var	Sıklıkla yoktur
<b>Vasküler görünüm</b>	Bulanıklaşmış veya kaybolmuş	Sıklıkla normal
<b>Şiddetli kanama</b>	Sık	Nadir
<b>Kaldırım taşı görünümü</b>	Yok	Karakteristik
<b>Spontan peteşi</b>	Sık	Nadir
<b>Aftoid ülserler</b>	Yok	Karakteristik
<b>Ülserasyonu çevreleyen mukoza</b>	Anormal	Normal
<b>Mikroskopik transmural inflamasyon</b>	Nadir	Karakteristik
<b>Submukozal kalınlaşma ve fibrozis</b>	Yok	Sık
<b>Fokal granülomalar</b>	Yok	Sık

Abdominal kitle ve hassasiyet CH'nin özellikle ileoçekal tutulumunda görülebilir, ÜK'de ise nadiren görülür. İntestinal obstrüksiyon CH'de daha sıklıkla görülür. Cerrahi sonrası ÜK'de genellikle sadece poşit gelişirken, CH'de rekürrens görülebilir (58).

ASCA pozitifliği CH'de %40-70 oranında iken ÜK'de %5-15'dir. p-ANCA pozitifliği ise ÜK'de %40-80 oranında, CH'de ise %2-20 oranındadır. Bu durumda ASCA pozitifliği p-ANCA negatifliği olduğunda CH, benzer şekilde p-ANCA pozitifliği ve ASCA negatifliği olduğunda ise ÜK'yi daha öncelikli düşündürmektedir. Saptanabilen tüm bu bulgulara rağmen ayrılamayan olgular indetermine kolit olarak değerlendirilirler. İK'li hastalar genellikle, CH'ye benzeyen tipik semptomları olmadığı takdirde ÜK gibi tedavi edilmelidirler (69).

### **2.1.12. Komplikasyonlar**

**a- Ülseratif Kolitin Komplikasyonları:** ÜK'nin en ağır komplikasyonu toksik megakolondur. Toksik megakolonda olay kolonda dilatasyon olmasıdır. Ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapı 6 cm'den daha büyük saptanır. Genellikle pankolitli hastalarda ve hastalık başlangıç dönemlerindeki akut alevlemelerde daha sık görülür. Hastanın kliniğinde bozulma olur. 38 derece üzerinde ateş, taşikardi ve lökositoz vardır. Fizik muayenede postural hipotansiyon, kolonun yerleştiği bölgede hassasiyet, azalmış veya kaybolmuş barsak sesleri saptanabilir. Bazı hastalarda anemi, dehidratasyon, hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve şuur bozukluğu görülebilir. Antispazmotikler, narkotik analjezikler, antikolinerjikler ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolonun başlamasına veya artmasına neden olabilirler. Medikal tedavi çok hızlı bir şekilde yapılmalı ve kolonun perforasyon riski en aza indirilmelidir. Oral alım kesilmelidir ve nazogastrik drenaj yapılmalıdır. Sıvı elektrolit dengesi açısından intravenöz mayiler verilmelidir. Peritonit riskinden dolayı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedaviye intravenöz kortikosteroidler eklenebilir. Medikal tedavi ile iyileşme bulguları; abdominal çapın azalması ve barsak seslerinin duyulabilmesidir. Batında rebound gelişmesi, abdominal çapın artması ve kardiyovasküler kolaps gelişmesi hastalığın kötüye gittiğinde işaret eder. Medikal tedavinin 48. saatinin sonunda iyileşme olmaması durumunda

perforasyon riski artmıştır ve cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Anal fissür, fistül, abse ve hemoroid gibi perianal lezyonlar ile psödopolipler ÜK'de Crohn hastalığına oranla daha az da olsa %15-20 olguda görülür.

Özellikle sol kolon tutulumu olan hastalarda perforasyon riski vardır ve en tehlikeli lokal komplikasyonlardandır. Striktür gelişimi %5-10 vakadar görülebilir. ÜK'de kolon kanserinin gelişme riski, ileri derecede hastalığı olanlarda normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksektir. ÜK'de kolon kanseri riski göz önüne alınarak, hastalık başlangıcından ortalama 8-10 yıl sonra takip kolonoskopilerine başlanmalıdır. Pankolitli hastalar en yüksek risk grubunda iken proktitli hastalar en az risk grubundadır. ÜK'de kolon kanserleri genellikle submukozaldır ve kolonoskopide saptanmayabilirler. Bu yüzden tanı için biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi gerekir. Biyopsi materyalinde görülen displazik değişiklikler kolon kanseri gelişiminde önemlidir (70).

**b- Crohn Hastalığının Komplikasyonları:** CH olan hastalarda komplikasyonlar ÜK'li hastalara göre daha fazla oranda görülür. Bu nedenle yaşam kalitesi daha bozuktur. CH'li hastaların önemli bir bölümünde bu komplikasyonlardan dolayı cerrahi girişim gerekmektedir.

Mukozal fissür, abse ve fistüller CH'nın sık görülen komplikasyonlarındanıdır. Abse oluşumu CH'li hastaların %15-20'sinde görülür. En sık terminal ileumda olur. Klinikte ateş, lökositoz, karın ağrısı, batında hassasiyet ve genel durum bozukluğu vardır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tanı sıklıkla bilgisayarlı tomografi ile konulur. Absenin geliştiği barsak segmentinin rezeksiyonu ile kesin tedavi sağlanabilir. İnflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu fistüller oluşur. Fistüller CH'de %20-40 oranında görülmektedir. Fistüllerin çoğu enterokütan veya enteroenteriktir.

Total parenteral nütrisyon ve infliksimab başta olmak üzere immünomodülatör tedavi fistülün kapanmasını sağlayabilir. Ancak TPN ve immünomodülatör tedavi kesildiğinde fistül tekrarlar. Kesin tedavi cerrahi olarak tutulan barsak segmentinin rezeksiyonudur.

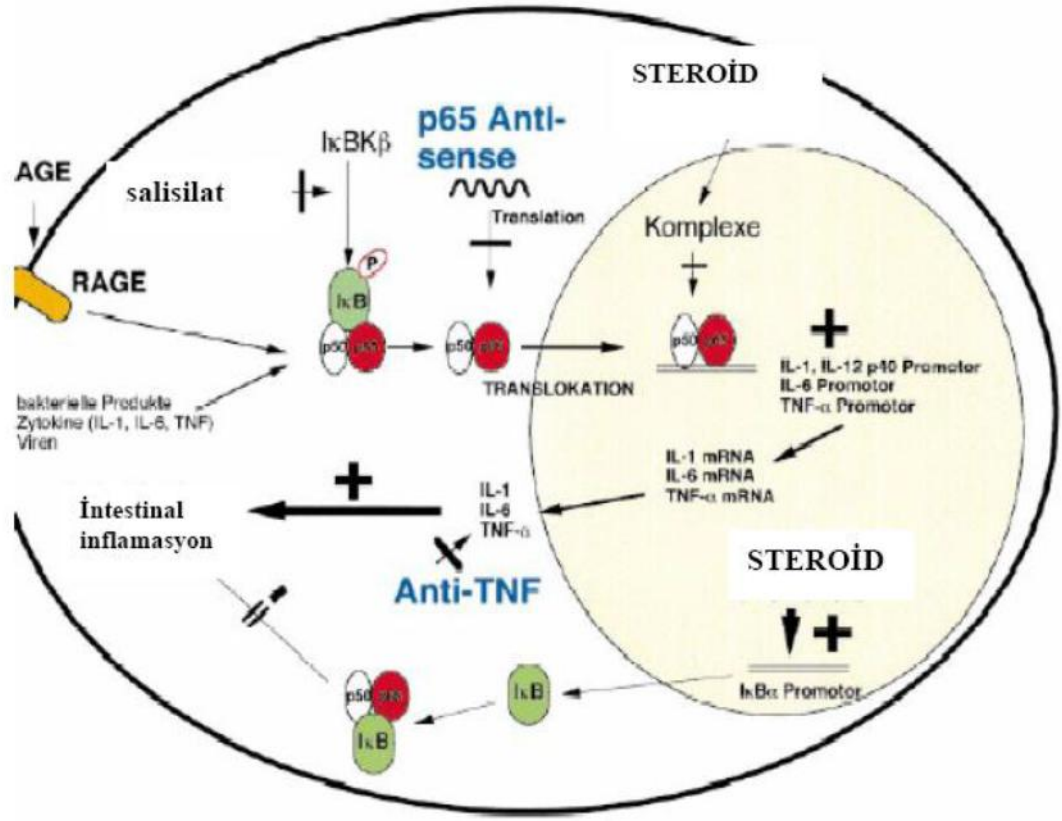
Perianal hastalık Crohn hastalığının tedavisi zor bir komplikasyonudur. CH'li hastaların yaklaşık yarısında görülür. Anal kanaldaki ülserler problemlidir ve genellikle fistüllerle sonuçlanır. Fistül ağzı çoğunlukla perianal cilttedir ancak vulva, skrotum veya kasıkta da oluşabilir. Perianal hastalığın değerlendirilmesi için proktoskopik değerlendirme gerekir. Bu muayene çok ağrılı olacağı için genellikle işlem sırasında anestezi gerekir. Perianal hastalığın amacı, lokal semptomların giderilmesi ve en önemlisi de sfinkterin korunmasıdır. Eğer perianal hastalık tedavi edilmezse sfinter fonksiyonu bozulur ve fekal inkontinans gelişir (68).

Obstrüksiyon, CH'nin sık görülen bir komplikasyonudur. En sık olarak ince barsakta görülür ve cerrahi endikasyonu vardır. CH'nin komplikasyonları içinde en sık cerrahi endikasyonu olan komplikasyonudur. İnce barsak obstrüksiyonu, akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma, muskuler hiperplazi, yapışıklıklar veya önceki inflamasyonlara bağlı skar oluşumu ile gelişen fibrozis nedeniyledir. Obstrüksiyonda yemek sonrası ortaya çıkan kramp tarzında karın ağrısı ve kusma görülür. Ağrının açlık ile azalması tipiktir. Eğer medikal tedavi ile düzelmeyorsa cerrahi tedavi endikedir (71).

Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır. Ancak Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre bu risk daha azdır. Bu hastalarda kolon kanseri gelişimi açısından tetikte olunmalıdır. Kolonoskopik takibin yararı kesin olarak bilinmekle birlikte yapılmasında fayda vardır. Crohn hastalığında ayrıca Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, vulva ve anal yassı hücreli karsinom gelişme riski de artmıştır (72).

### **2.1.13. Tedavi**

İBH tedavisinin amacı, semptomatik iyileşmenin sağlanması, inflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyonun ve devamlılığının sağlanmasıdır. İBH tedavisi planlanırken, hastalığın anatomik lokalizasyonu, aktivitesi, hastalık süresi, hastanın tolerabilitesi ve hastalığın daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt da göz önünde bulundurulmalıdır. İBH tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları Şekil 5'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.5: İBH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları (52)**

**a-Ülseratif Kolitin Tedavisi:** ÜK'de tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif ülseratif proktitli ve sol kolon tutulumlu hastalarda tedavi, gece uygulanan 5-ASA lavman veya fitillerinin verilmesidir. Kortikosteroid lavmanları da kullanılabilir. 5-ASA veya kortikosteroid lavmanları distal kolonda 60 cm'ye kadar tutulan hastalıkta faydalıdır. Her ikisi beraber de kullanılabilir. Tedavide bir diğer yaklaşım da lavmanlarla beraber oral 5-ASA preparatlarının (2-4 gram/gün) kullanılmasıdır. Hafif veya orta şiddette yaygın kolitli hastalarda tedaviye oral 5-ASA prepatları (2-4 gram/gün) veya sülfasalazin ( 3-6 gram/gün) ile başlanabilir. Bu tedaviye 3-4 hafta içinde yanıt alınamadığı zaman oral kortikosteroid (40 mg/gün prednizon) başlanmalıdır. Çoğu hasta oral prednizona birkaç gün içinde yanıt verir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon kademeli bir şekilde 1-2 haftada bir doz 5-10 mg azaltılarak kesilmelidir. Oral steroid tedavisi kesilen hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Eğer steroidlere yanıt alınamazsa veya steroid

kesildikten sonra hastalıkta tekrar alevlenme görülürse tedaviye bir immünomodülatör ajan (azatioprin 1,5-2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 5mg/kg/gün) eklenmelidir. TNF-alfa blokerleri (infliximab), steroide yanıtız veya steroide bağımlı, azotioprin intoleransı olan veya uygun dozda verilmesine rağmen yanıtız hastalarda etkili bir tedavidir. İndüksiyon dozu 0-2 ve 6. Haftalarda 5mg/kg iv olarak uygulanır. İmmünomodülatör ajanlardan da yanıt alınamazsa kolektomi düşünölmelidir (56).

Ağır veya fulminan pankolitli hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidirler. Şiddetli pankolitli hastalarda kan kaybı önemli bir hospitalizasyon nedeni olmasına rağmen, geçmeyen diyare en sık hospitalizasyon nedenidir. Bu hastalara intravenöz kortikosteroid (hidrokortizon 300 mg/gün, metilprednizon 45-60 mg/gün veya prednizon 60-80 mg/gün) tedavisi başlanmalıdır. Eğer malnütrisyon varsa total parenteral nütrisyon gerekebilir. Tedaviye 7-10 gün içinde yanıt alınamayan hastalarda intravenöz siklosporin (1-3 mg/kg/gün) başlanabilir. Eğer yine yanıt alınamazsa kolektomi için cerrahi seçeeği düşünölmelidir. Ağır aktif Ülseratif koliti olan hastalarda toksik megakolon olabileceği düşünölmelidir. Antikolinergic ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolon geliştirme riskinden dolayı ağır ÜK'li hastalarda kontrendikedir (69-70).

Aktif ÜK' si olan bir hasta da akut alevlenme, hastalığın seyri dışında amebiazis, Clostridium difficile koliti veya sitomegalovirus koliti gibi bir nedene de bağlı olabilir. Özellikle amebiazis İBH'li hastalarda yüksek oranda görölmektedir. Amip enfeksiyonu ÜK'li hastalarda daha fazla görölür. Hastaların yaklaşık yarısında amip enfeksiyonu ilk başvuruda saptanmaktadır. Bu durum tanıyı geciktirmekte ve zorlaştırmaktadır. Amebiasis tedavisi, özellikle steroid tedavisi gerektiren hastalarda daha zordur. Günümüzde, amebiazis tedavisinde ilk seçenek olarak metronidazol kullanılmaktadır. Ülseratif kolitin tedavisinde hemen hemen bütün hastalar idame tedavisi almalıdırlar. Oral 5-ASA ve sülfasalazin ile idame tedavide Ülseratif kolitli hastalarda nüks insidansını azaltır. Kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör

ilaçlardan ( azatioprin, 6-merkaptopürin ve metotreksat) biri tedaviye eklenebilir (73-75).

**b- Crohn Hastalığında Tedavi:** CH'da tedavi hastalığın anatomik lokalizasyona, klinik prezentasyonuna ve şiddetine göre yapılmalıdır. Fistül, abse, striktür ve perforasyon gelişimi gibi komplikasyonlar tedaviyi zorlaştırmaktadır. Klinik prezentasyon şekli, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir.

CH tedavisinde, hastanın semptomlarının şiddeti ile hastalık aktivitesinin belirtileri arasında büyük ölçüde fark olması sık karşılaşılan problemdir. Şiddetli diyaresi ve ağrısı olan hastanın endoskopik ve radyolojik bulguları normal olabilir. İnflamatuvar tip hastalıkta anti-inflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Remisyon tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler, metronidazol (10-20 mg/kg/gün), siprofloksasin ( günde iki defa 500 mg) ve klaritromisindir. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sulfasalazin ve mesalamin kullanılmaktadır. Bu ajanlarla tedavi yetersiz kaldığında tedaviye kısa süreli kortikosteroidler eklenir. Prednizona olan cevap, aminosalisilatlara olan cevaba göre daha hızlıdır. Abdominal ağrı, ateş ve lökositozu olan CH'li hastalara, kortikosteroidler verilmeden önce abseyi ekarte etmek gerekir. Kortikosteroidlere bağımlı hastalarda, doz azaltılırken 6-merkaptopürin veya azatioprin gibi bir immünomodülatör verilebilir ve bu hastaların yaklaşık % 60 kadarında kortikosteroidlerin kesilmesi başarıyla sağlanabilmektedir (75).

Günümüzde yan etkileri daha az olan steroidler tercih edilmektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir. Budesonidin %90'ından fazlası karaciğerden metabolize olmaktadır. CH'de kısa süreli budesonid kullanımının mesalaminden daha etkili, prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İleit, kolit veya ileokolitli CH'li hastalarda, bu tedavilere rağmen aktivite devam ederse infliksimab tedavisi düşünülebilir (76).

Şiddetli veya fulminan hastalık, yüksek ateş, kaşeksi, kusma, rebound hassasiyet, obstrüksiyon veya abse bulguları ve oral kortikosteroidlere rağmen



devam eden semptomlar olarak tanımlanır. Bu hastalar agresif bir değerlendirme ve tedavi gerektirirler. Tedavinin temel taşı intravenöz kortikosteroidlerdir. Bazen cerrahi tedavi ve diğer tedavi yöntemlerini de uygulamak gerekebilir. Bu hastalar hastaneye yatırılmalıdırlar. İntravenöz sıvı verilmelidir, bazı hastalarda cerrahi konsültasyon yapılmalıdır. İnfeksiyonu düşündüren yüksek ateş, toksik görünüm ve inflamatuvar kitle bulguları olan hastalara ampirik olarak intravenöz antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır. Abseler cerrahi yolla veya perkütan olarak tedavi edilmelidirler. İntestinal obstrüksiyon bulguları olan hastalar aktif hastalık veya adhezyonlar açısından değerlendirilmelidirler. Adhezyonlara bağlı obstrüksiyon, bağırsak istirahati ve nazogastrik tüp ile konservatif olarak tedavi edilebilir, kortikosteroid tedavisi gerektirmez, inflamatuvar striktürü olan hastalar ise intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi edilmelidirler. Eğer 1 hafta içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınmaz ise siklosporin, takrolimus veya infliksimab tedavisine geçilebilir (77).

Fistülizan tip hastalığın tedavisinde antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin), immünomodülatörler (6-merkaptopurin, azatioprin) ve infliksimab kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası yoktur. İmmünomodülatör ilaçların idame tedavisinde kullanımı uzun dönemli fistülün iyileşmiş olarak kalma ihtimalini arttırır. Perianal fistüller, abse ile birliktedirler ve cerrahi drenaj gerektirirler. Akıntının tekrarının önlenmesi için uzun süreli tedavi gerekir. Oktreotid kullanımı ile akıntı miktarı azaltılabilir. Fistüllerde distal obstrüksiyon tedavi edilmelidir. Barsak istirahati ve parenteral nütrisyon gerekebilir. İntravenöz siklosporin kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında fistülün kapanmasını sağlanabilir (78). İnfliksimab tedavisi ile fistüllerin tedavisi dramatik olarak değişmiştir. 5 mg/kg dozundaki tek bir infüzyondan 4 hafta sonra yaklaşık olarak %70-80 oranında klinik cevap ve %25-30 oranında da klinik remisyon elde edilebilir. İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların çoğunda histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme de sağlanmaktadır. Ancak nüksler sık olarak görülür ve 8 haftalık aralar ile tedavinin tekrarı gerekir (50).

Fistülün iyileşmesinden sonra uzun süreli idame için oral siklosporin 6-8 mg/kg/gün ve azatioprin 2.5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 1.5 mg/kg/gün kullanılması gerekmektedir. Antibiyotikler, immünomodülatör ilaçlar ve infliksimab tedavisinde başarısızlık olması durumunda siklosporin kullanılmalıdır. Oral takrolimus tedavisi de füstülizan Crohn hastalığında etkili bulunmuştur. Klinik olarak selim fistüller, major semptom ve komplikasyonları olmadığı için medikal veya cerrahi tedavi gerektirmezler. Fibrostenotik tip hastalıkta mekanik tıkanıklık olur. Bundan dolayı tedavi genellikle cerrahidir. Hastayı cerrahiye vermeden önce tıkanıklığın inflamatuvar veya fistülizan hastalığa bağlı olmadığını gösterilmesi önemlidir (78).

Semptomlar kontrol edildikten ve remisyona ulaşıldıktan sonra ikinci amaç uzun süreli olarak remisyonu sürdürmektir. Sigara içilmesi nöksleri artırır ve bu nedenle kesilmesi tavsiye edilir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları sınırlıdır ve ÜK'deki kadar belirgin değildir. Azatioprin ve 6-merkaptopürin remisyondan idamesinde etkilidir. İnfliksimab kullanımı, Crohn hastalığında idame tedavinin de seyrini değiştirmiştir (50).

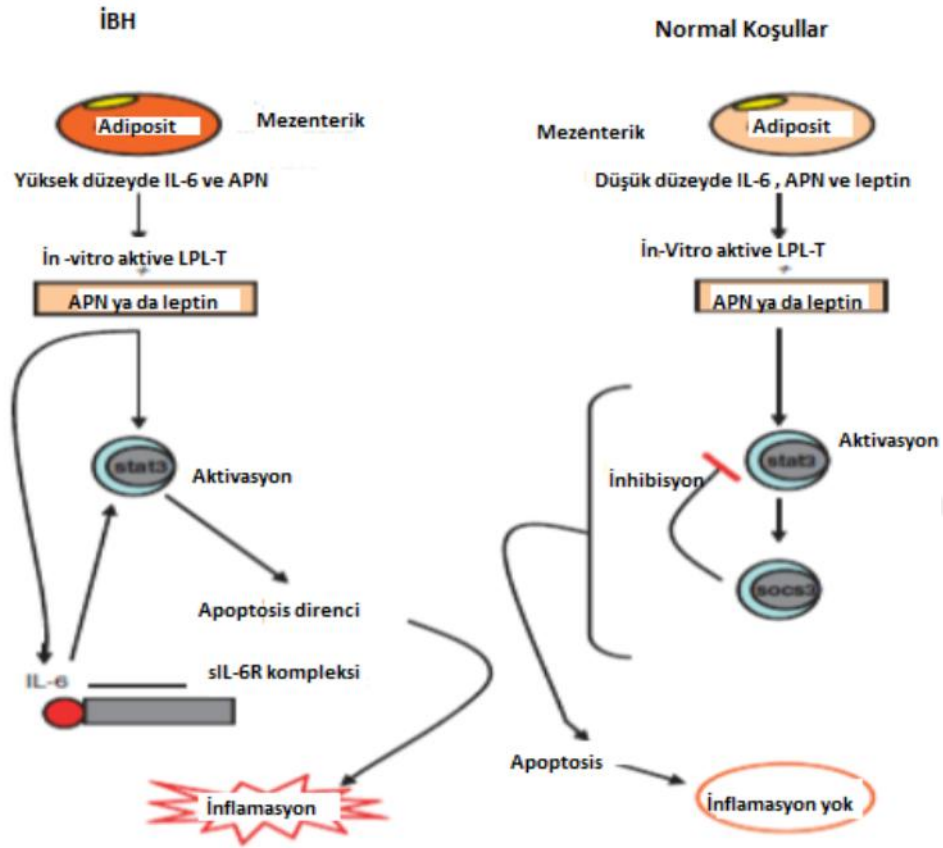
## **2.2. Adipokinler**

Metabolik işlevler, genellikle adipoz doku tarafından üretilen medyatörler aracılığı ile regüle edilerek, kontrol edilir. 50'den fazla adipokin karakterize edilmiştir ve adipokinlerin patofizyolojik mekanizması, obezite, inflamatuvar durum ve uzun süreli sonuçları arasında bir bağlantı söz konusudur (87). Bazı biyolojik moleküller, hücre içi metabolik yolların kontrolünde önemli rol oynamaktadır.

Adipoz dokunun bugüne kadar bir çok fonksiyonu tanımlanmıştır. Adipoz dokunun fiziksel koruma, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen adipositokinler adı verilen proteinler sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir (88). Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, bir çok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik

belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Her geçen gün yeni adipositokinler ve onların yeni fonksiyonları tanımlanarak vücudun ne kadar karmaşık bir işleyişi olduğu gözler önüne serilmektedir.

Normal mukozaya sahip barsak hücre fonksiyonu ile aktif İBH olan bireyin barsak hücre fonksiyonunda rol alan adipokinlerin işlevi şekil 6'da gösterilmiştir.



**Şekil 2.6: İnflamatuar Barsak Hastalığı'nda adipokinlerin rolü (89)**

### 2.2.1. Obestatin

Obestatin, 2005 yılında Zhang ve ark.(79) tarafından izole edilen 23 amino asitli bir peptiddir. Obestatin, ghrelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur (80). Obestatin, ghreline zıt etki gösterir. Etkisini, hücrelerde siklik

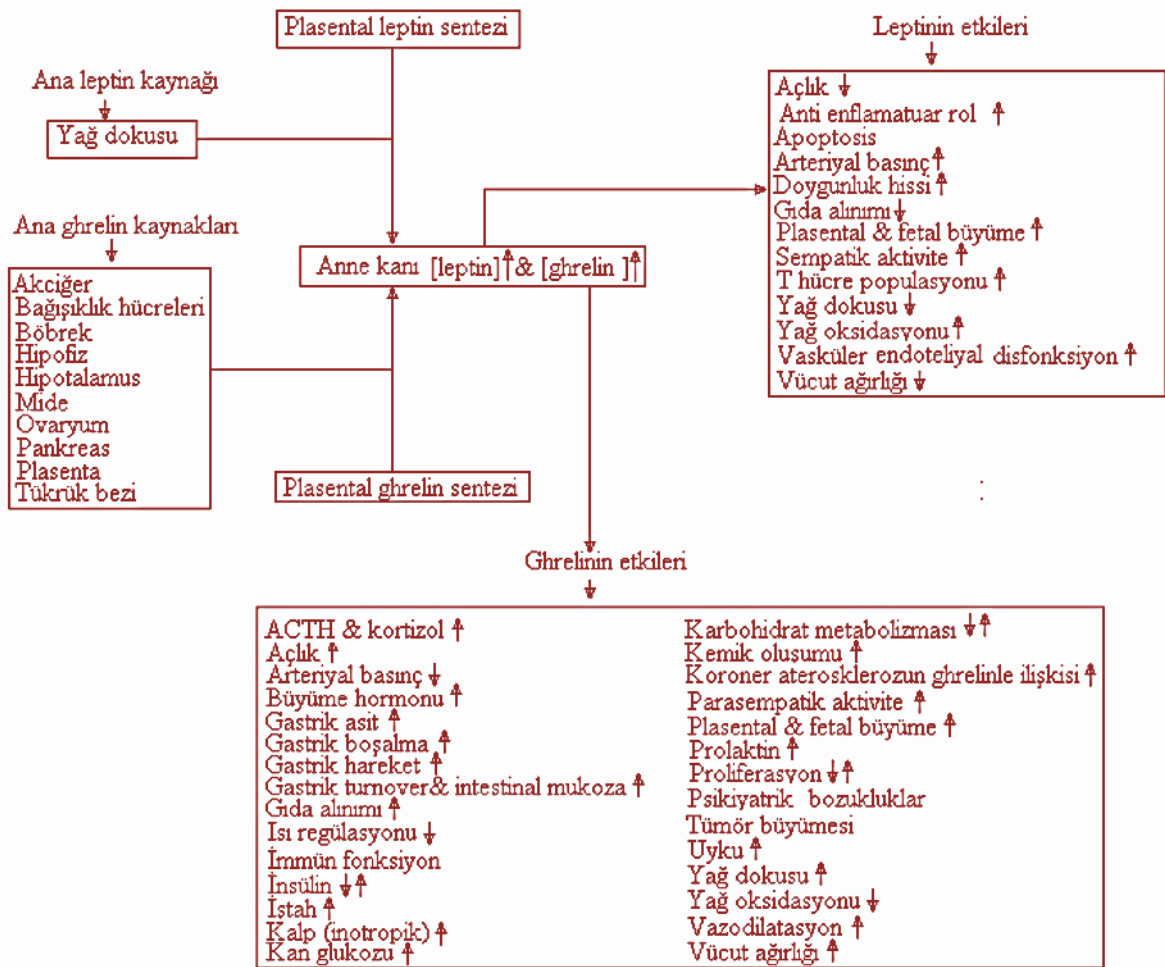
adenozinmonofosfat (cAMP) miktarını arttırarak göstermektedir (81). Mide dokusu, özellikle oksintik mukozanın cerrahi olarak çıkarılmasıyla, dolaşımdaki ghrelin ve obestatin düzeylerinin %50-80 oranında azaldığı görülmüştür. Çift immünohistokimyasal boyamalar pankreasta obestatinin ghrelin ile birlikte, ghrelin üreten hücreler olarak adlandırılan epsilon ( $\epsilon$ ) hücrelerinde bulunduğunu göstermektedir. Obestatin ve ghrelinin  $\epsilon$  hücrelerinden birlikte ekspresyonu, bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini, lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir (79). Obestatin sadece gastrointestinal sistemde değil aynı zamanda dalak, meme, anne sütü ve plazmada da mevcuttur (82). Bugüne kadar fonksiyonu hakkında çok yol katedilememiştir fakat özellikle gastrointestinal sistem ve beyin arasında açlık ve tokluk mekanizmasının düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ghrelinin tersine iştah azaltıcı bir etkisi olup yiyecek alımını azaltmakta, gastrik boşalma süresini yavaşlatmakta ve kilo alımını azaltmaktadır. Bazı çalışmalar gıda alımı dışında hafızayı düzenlediğini (83), uyku düzeni sağladığını (84), hücre proliferasyonunu etkilediğini (85), pankreatik enzim salgısını arttırdığını (86), pankreatik B hücrelerinin yaşam süresini arttırdığı ve insülin sekresyonunu azalttığını göstermiştir.

### **2.2.2. Ghrelin**

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak, mide fundusundaki endokrin hücrelerden salınan 28 aminoasitlik (aa) peptid yapıda bir hormondur (90-93). Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipfiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişlerde sentezlenir (94). Ghrelin, büyüme hormon reseptörü için uyarıcı etkiye sahip, oldukça potent özelliği olan bir adipokindir. Ghrelin hormonunun deasetile ve asetile olarak 2 adet alt tipi mevcuttur. Genel olarak fizyolojik fonksiyonları; yiyecek alımını uyararak bunu da hem santral hem de periferik etkiler ile yapar, özellikle santral yol üzerine etki ederek gastrik asit sekresyonunu arttırmaktadır (91), gastrik boşalım süresini hızlandırmaktadır ve son dönemde bulunan etkisi prostaglandin ve nitrik oksit

sentezini arttırarak mide üzerine koruyucu etkisi vardır (92). Son dönemde ghrelinin insanlarda intravenöz uygulamasını akut olarak insülin salınımını inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Ghrelinin, büyüme hormonu (GH) salınımı, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi bir çok farklı sistemi etkilediği görülmektedir (94).



**Şekil 2.7. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri**

Grelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Bu da salınımın gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşır (95).

Gastrik ghrelin sekresyonu lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenebilir. Bu da mekanik uyarı, mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları kapsar.

### **2.2.3.Visfatin**

Visfatin bakteriler, omurgasızlar, balıklar, kuşlar ve insanlar gibi çok farklı canlı organizmalarda bulunan 52 kDa ağırlığında bir proteindir (96). İnsanlarda visfatin ilk kez 1994 yılında Samal ve arkadaşları tarafından kemik iliği stromal hücrelerinde aktive lenfositlerden salınan ve erken evre B hücre oluşumunu stimule etmek üzere IL-7 ve kök hücre faktörü ile sinerjik etki gösteren bir protein olarak keşfedilmiş ve PBEF (Pre-B cell colony-enhancing factor) olarak tanımlanmıştır (96). Daha sonra viseral yağ dokuda yüksek oranda ekspresyonunun saptanmasıyla visfatin olarak yeniden adlandırılmıştır (97). Visfatinin hücresel enerji metabolizması ve doğal immunité üzerine etkili üç farklı aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir: İlk olarak visfatin hücre içerisinde nikotinamid adenin dinukleotid(NAD) biyosentezinde hız sınırlayıcı basamakta yer alan nikotinamidfosforilbozil transferaz (Nampt) olarak fonksiyon gösterdiği ortaya konmuştur. İkincisi; visfatinin infekte fetal membranlarda upregüle edildiği ve kültürde amniotik epitel hücreleri tarafından salındığı ayrıca aktive nötrofillerde upregüle edildiği ve kültür ortamına eklendiğinde nötrofil apoptozisini nhibe ettiği gösterilmiş ve böylece bir sitokin olduğu kanıtlanmıştır (96). Son olarak visfatinin insulinomimetik etkileri olan ve viseral yağ doku hücreleri tarafından eksprese edilen bir adipositokin olduğu gösterilmiştir (96). Son yıllarda yapılan çalışmalarda visfatinin tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlokin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklediği ve IL-8 artışına sebep olarak nötrofil infiltrasyonunu hızlandırabildiği gösterilmiştir (98). Ayrıca nötrofillerin, visfatin ve IL-8 üretimini arttırdığı ve böylece visfatinin bir döngü şeklinde inflamatuvar olaya katıldığı bildirilmiştir (98). Remotoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sepsis, akut akciğer

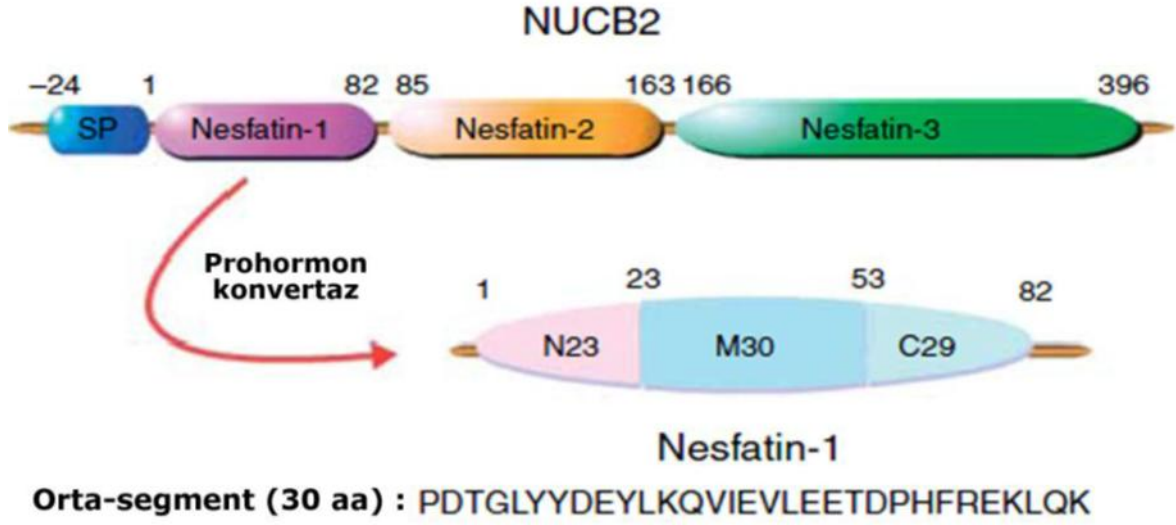
hasarı, miyokardiyal infarkt gibi bazı akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (96-99) ve bazı malignitelerde de visfatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (97).

T hücre aracılı immunitede rol oynadığı gösterilen visfatinin (96) T hücre aracılı inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezindeki olası rolünün araştırılması amacıyla bu çalışmada İBH hastalar ve sağlıklı kontrollerden alınan serumlarda visfatin ve IL-6 düzeyleri ölçülerek hastalığın şiddeti ve kronikleşmesi ile ilişkileri ve korelasyonları değerlendirilmiştir.

#### **2.2.4. Nesfatin**

Nesfatin-1, ilk defa Oh ve arkadaşları tarafından 2006 yılında tanımlanan, 82 aminoasitten oluşan, 9.7 kDa moleküler ağırlığına sahip, hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür (100). Nesfatin-1'in yiyecek alınımını baskılaması leptinden bağımsız ancak melanokortin 3/4 reseptörüne bağımlı bir mekanizma yardımıyla olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (101-102).

Literatürde nesfatin-1'in, NEFA/nükleobindin2 (NUKB2) den türeyen bir amino terminal fragmenti olduğu gösterilmiştir (100). NUKB2, toplam 396 aminoasitten oluşan bir protein olup 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturur ve iştahın kontrolünde görev alır (100). Sıçan beyin-omurlik sıvısı NUKB2'nin nesfatin-1'e dönüşümü yiyecek alınımının baskılanmasında gereklidir (100). Buna karşılık N terminali ise besin alınımında önemli rol oynamaktadır ve nesfatin-1'de NUKB2'nin N terminal bölgesinde kaynaklanan bir fragmenttir(100,102). NUKB2'nin 396 aminoasidinden ilk1-82 aminoasit arası nesfatin-1'i, 85-163 aminoasit arası nesfatin-2'yi, 166-396 aminoasit arası ise nesfatin-3'ü oluşturmaktadır(100).



**Şekil 2.8: NUCB2 proteinin yapısı ve nesfatin-1'in oluşumu (103)**

Nesfatin-1'in biyolojik aktivitesi ilk olarak sıçanlarda belirlenmiş, karanlık faz gıda alımını düşürerek kilo alımını azalttığı saptanmıştır (104,105). Farelerde nesfatin-1'in anoreksijenik etkisini; karanlık fazda yapılan beyin ventrikül enjeksiyonunun ilk 4 saatinde yeme miktarını azaltarak doymayı kolaylaştırma yoluyla ve yeme aralıklarını arttırıp yeme sıklığını azaltarak gerçekleştirdiği; uzun süre nesfatin-1'in uygulanmasının da kilo kaybına sebep olduğu belirlenmiştir (106,107,108). Ayrıca nesfatin-1 enjeksiyonunun sıçanlarda daha az su tüketimine neden olduğu da saptanmıştır, bu da nesfatin-1'in sıvı ve elektrolit dengesinde rol oynayabileceği düşüncesine yol açmıştır.

Bunun dışında nesfatin-1'in gıda alımıyla ilgili beyinde yer alan çoğu peptit gibi, gastrointestinal motor fonksiyonlar üzerine de etkin olduğu belirlenmiştir (108). Ratlarda gastrik boşalmayı geciktirdiği, farelerde ise gastro-duodenal hareketi baskıladığı belirlenmiştir, bunun da doyumluk hissinin sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (108). Böylece, gecikmiş mide boşalmasına neden olan mekanizmaların, merkezi nesfatin-1 tarafından uyarıldığına odaklanılmıştır (105).



Nesfatin-1'in etkinlik gösterdiği reseptör ise henüz kesin olarak belirlenememiştir, bu nedenle aktivitesini hangi hücrel mekanizma ile gösterdiği de henüz tam olarak açıklanamamıştır(104). Ayrıca, nesfatin-1 santral olarak enjekte edildiğinde korku, endişe, sempatik aktivasyon, hipertansiyon ve gastrik boşaltmada gecikme gibi yanıtların ortaya çıktığı da gösterilmiştir (108, 109). Fakat nesfatin-1 reseptörü hakkında yeterince bilgi olmadığından nesfatin-1'in düzeyindeki anoreksijenik etkinin mekanizmaları da henüz yeterince açıklanamamıştır (110).

Farelerde yapılan çalışmalarda dolaşımdaki nesfatin-1'in tıpkı gıda alımını etkileyen diğer barsak hormonları gibi kan-beyin bariyerini çift yönlü bir şekilde geçebildiği ve yağ dokusunun miktarında meydana gelen değişiklikler ile düzenlenebildiği gösterilmiştir (111, 112, 113). Benzer bir sürecin insanlarda da görüldüğüne, hem zayıf hem de obez bireylerde plazma nesfatin-1 ve beyin omurilik sıvısı nesfatin-1 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğuna dair bulgular vardır (111).

Stengel ve ark. Tarafından yapılan çalışmada gastrik endokrin hücrelerde NUCB2 mRNA bulunmasına rağmen, nesfatin-1'in periferik kaynaklı olduğunun desteklenmesine rağmen periferik verilerle ilgili bilgiler henüz sınırlı ve değişkendir (104, 114). Gastrik vagusun açlık durumunda mideden üretilen ghrelin'in ana yolağı olarak faaliyet gösterdiği, bu da çoğunlukla nesfatinin immünreaktivite hücrelerinde ghrelin ko-ekspresyonu şeklindedir (114, 115). Nesfatin-1'in hipofiz, mide ve pankreastaki hücrel dağılımı; bu hormonun gıda alımı, ghrelin ile uyumlu glisemik kontrol ve insülin düzenlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (105).

### **2.2.5. Omentin**

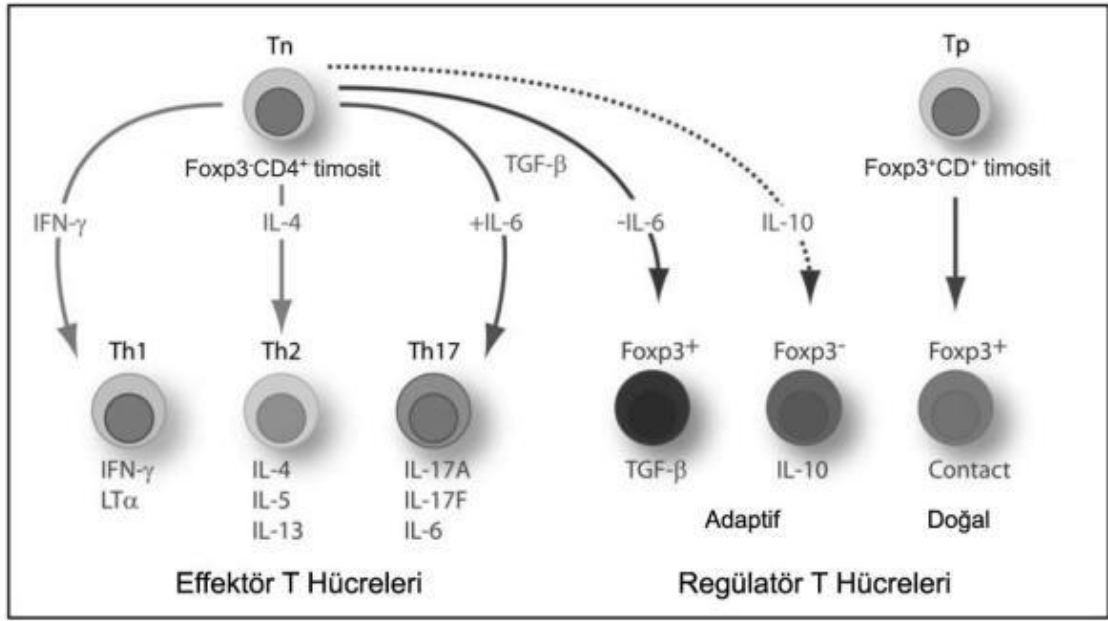
Omentin yağ dokusunun visseral stroma damar hücrelerinden salgılanan yeni bir adipokindir. İn vitro yapılan çalışmalarda rekombinant omentin uygulaması insan subkutan ve omentum yağ dokusunda insülin aracılı glukoz alımını arttırmaktadır. Yağ hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda insülin ve glukoz uygulamasının omentin sentezini azalttığı gösterilmiştir (116). İnsan

çalışmalarında ise plazma omentin konsantrasyonu tip 1 diyabetiklerde azalmış olup glukoz sindirimi ile ilişkili bulunmamıştır (117). Obez hastalarda yapılan çalışmada plazma omentin seviyesi ve visseral yağ dokusundan omentin gen ekspresyonu düşük bulunmuştur (118). Cai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada omentin sentezinin obezlerde azaldığını ve obeziteye tip 2 diyabet de eşlik ediyorsa bu düzeyin daha da düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar ışığında omentin düzeyi açlık insülin, VKİ ve HOMA-IR ile ters orantılıdır (119).

### **2.2.6 IL-6**

Sitokin sekresyonu, bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli inflamatuvar olaylarla uyarılabilirler. Sitokinler polipeptid yapıda olup inflamasyonda en önemlileri interlökinler (IL) ve tümör nekroz faktör-alfadır (TNF- $\alpha$ ). Sitokinler T hücrelerinin, B hücrelerinin ve hamatopoetik hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında, inflamasyonun uyarılması veya baskılanmasında önemli rol oynarlar. Bazı sitokinler bölgesel etki gösterirken bazı sitokinlerin sistemik etkileri daha belirgindir. İnterlökin-6 (IL-6); ilk olarak 1986 yılında klonlanan ancak son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokindir. Gerek doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkisi gerekse sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamakta, bunun sonucunda da cazip bir tedavi hedefi konumuna gelmektedir.

IL-6; molekül ağırlığı 20 kDa olan, dördü alfa heliks yapıda küçük bir polipeptit şeklindedir. Yapısal stabilizasyonu moleküller arası disülfat bağlarıyla sağlanır. Hücre zarına bağlı IL-6 molekülü reseptörü (IL-6R) veya çözümlü şeklindeki IL-6R'e bağlanarak etki gösterir. IL-6 molekülü reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletiminde membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) molekülü önemli bir rol oynar. Hücre içine sinyal iletimi sadece gp130 ekspres eden hücrelerde olur (1,2). Bu hücre içi sinyalizasyonu gen aktivasyonu ve geniş bir biyolojik aktivitenin gerçekleşmesinden sorumludur.



**Şekil 2.9. T hücrelerden sekrete edilen sitokinler ve hüresel orijinleri**

IL-6'nın en çok bilinen ve belki de en önemli sistemik etkisi C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere akut faz proteinlerine olan etkisidir. IL-6 hepatositlerin stimülasyonu yoluyla akut faz proteinlerinin sentezini de sağlamaktadır. İnflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş olan sitokinler IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, interferon gama, TGF-beta, IL-8 ve IL-10'dur (78). Kemseke ve ark.'nın (79) yaptığı bir çalışmada Crohn hastalarında IL-6 düzeyinin relapsı öngörmede diğer klinik ve laboratuvar özellikler ile korele olduğu gösterilmiştir. Reinisch ve ark.'nın (80) yaptığı bir çalışmada da IL-6 ekspresyonunun sadece inflamatuvar aktivite ile ilişkili olmayıp, steroid tedavisi esnasında klinik durumu yansıttığı ve relapsı öngördüğü gösterilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Çalışmamız için kullandığımız hasta ve kontrol grubu örnekleri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama

Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği tarafından takip edilen ve Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı almış olan 35 hasta (18 ÜK ve 17 CH) ve sağlıklı gönüllü ve inflamatuvar barsak hastalığı tanısı veya akrabası olmayan 18 sağlıklı-gönüllü kontrol grubundan oluşmaktadır. Ayrıca, çalışmada kullanılan örnekler için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu tarafından, EK-2014-111 nolu proje 2014-17-07 sayılı ve 17/09/2014 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

Bu hastalar için çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri şöyledi:

### **Tablo 3.1: Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1-Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve yapılan sigmoido-kolonoskopi işlemi ve histopatoloji sonucu ile Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı tanısı alan kişilerden yada daha önceden ÜK veya CH tanısı almış takipli kişiler seçildi

2- Kişiler hastalık aktivitesine göre sınıflanıp (CH için CHAI ve ÜK için Rachmilewitz İndeksi) aktif dönemlerinde rutin kan tetkikleri sırasında ek 1 tüp kan örneği alındı

3- Remisyon dönemleri hastalar sorgulanıp klinik ve endoskopik olarak doğrulandıktan sonra kan örnekleri alındı.

ÜK için;

- Gece ve gündüz defekasyon sıklığı,
- Acil defekasyon ihtiyacı,
- Gaitada kan görülmesi,
- Genel iyilik hali ve
- Ekstra kolonik belirtilere göre

< 4 düşük aktiviteli hastalık olarak kabul edildi.

Crohn Hastalığı için;

- Son bir haftada yumuşak dışkılama sayısı,
- Son bir haftada karın ağrısı,

- Son bir haftada genel iyilik hali,
- Son bir haftada ishal kesici ilaç kullanımı,
- Eklem, göz, cilt bulguları, anal hastalık, fistül ve ateş olup olmaması Kilo kaybı, batında kitle varlığı gibi kriterlere göre

CHAI' de başlangıçtan 70 puandan fazla azalma klinik remisyon olarak kabul edildi

4- Hastanın anamnez bilgilerinin erişilebilir olması

5- Çalışma yaş aralığına dahil olması (18 yaş üstü)

6- Ülseratif kolit hastalığı ve Crohn hastalığı patogenezini direkt ve indirekt şekilde etkileyebilecek faktörlerin olmaması

### **Tablo 3.2: Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1- Gönüllü dahil edilme kriterlerine uymama

2- Genel durum bozukluğu, malignite, konjestif kalp yetmezliği, gebelik durumu, 18 yaş altı kişiler ve kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, hepatit B, C ve kontrollere gelemeyeceğini belirtme gibi durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı

### **3.2. Klinik ve Laboratuvar Parametreler**

Çalışmaya alınan tüm hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden tam kan sayımı, CRP, ESH ve ghrelin, IL-6, nesfatin, visfatin, omentin ve obestatin incelemeleri için 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08-09 arasında tam kan ve jelli biyokimya tüpü örnekleri alındı. Hasta grubundaki Crohn hastalığı olanlara CHAI ve Ülseratif koliti bulunanlara Rachmilewitz İndeksi uygulandı. Dışlama kriterlerine yönelik olarak ayrıntılı öyküleri alındı. Tüm katılımcılara yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek, her iki grup için onam ve kayıt formu dolduruldu.

### 3.3. Laboratuvar Analiz Metodları

Tüm olguların tam kan sayımları K3EDTA içeren tüpe 2 cc kan konarak Beckman Coulter LH-780 (Beckman Coulter Ireland Inc Mervue, Galway, Ireland) kan sayım cihazı ile hemen çalışıldı. ESH ölçümleri sodyum sitratlı tüplere alınan kan Westergren metoduyla ölçüldü, 0-20 mm/saat arasındaki değerler normal kabul edildi. CRP immünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Serum örnekleri için boş jelli tüpe alınan 6 cc kan oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek hazırlandı. Santrifüj sonrası kan örneklerinden serumlar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. Nesfatin-1 (Cat No: EK1138, boster biological technology co. Ltd., Chine), obestatin (Cat. No: CK-E90108, Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd., Hangzhou, Chine), omentin (Cat. No: CK-E11629, Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd., Hangzhou, Chine), visfatin (Cat. No: CK-E11560, Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd., Hangzhou, Chine), ghrelin (Cat. No: CK-E90121, Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd., Hangzhou, Chine) ve IL-6 (Cat. No: EK0410, Boster Biological Technology Co. Ltd., Chine) düzeyleri; serumda enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. Elisa kitleri için gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri sırası ile <%10 ile <%12'dir.

### 3.4. İstatistiksel analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $P < 0,05$  olarak alınmıştır. İki'den fazla grupta değişkenlerin ortalamaları karşılaştırılırken ANOVA yöntemi, iki grup arasında karşılaştırma yapılırken student-t testi kullanıldı. Hastaların yaşları ortalama, standart sapma değerleri ile cins ve etiyoloji gibi diğer veriler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Elde edilen verilerin analiz edilmesinde Ki-Kare testi ve Spearman korelasyonu kullanıldı. Korelasyonun gücü  $r: 0.00-0.24$  ise zayıf,  $r: 0.25- 0.49$  ise orta,  $r: 0.50-0.74$  ise güçlü,  $r: 0.75-1.00$  ise çok güçlü olarak nitelendirilmiştir. Sensitivite ve 1-spesifite belirttiğimiz parametrelerde ROC analizi kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

**Çalışma grubunun demografik özellikleri:** Çalışmaya 17'si CH olan %48.5, 18'i ÜK olan %51.5 hasta dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubuna da 17 kişi dahil edildi. CH grubunun %53'ü (=9) erkek, %47'si (n=8) kadınlardan oluşmaktaydı. ÜK grubundaki hastaların ise %50'si (n=9) erkek , % 50'si ( =9) kadındı. İBH grubunun toplam yaş ortalaması  $51.2 \pm 14.7$  yıl idi. Kontrol grubunun % 50'si (n=9) erkek, %50'si(n=9) kadınlardan seçildi ve yaş ortalaması  $52.0 \pm 11.8$  yıl olarak hesaplandı. Tüm İBH grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). VKİ'leri karşılaştırıldığında ÜK olanların VKİ:  $25.7 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup>, CH olanların VKİ:  $25.3 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunun VKİ:  $25.0 \pm 3.9$  olarak bulundu. Tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.8$ ). Hastaların %48.5'i (n=17) sigara kullanıyordu. Bunlardan %46.2'si CH olanlar (n=8), %53.8'i ÜK olan (n=9) hastalardan oluşuyordu. Sigara kullanımları açısından iki hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.55$ ). Alkol kullananların %33.3'ü (n=3) ÜK, %66.6'sı (n=6) CH olanlar idi. Ayrıca bu hastaları ek hastalıklar (DM, HT, KAH, KOAH) açısından incelediğimizde %57.8'i ÜK (n=11), %42.2'si (n=8) CH olanlardan oluştuğunu gördük. Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1: Tüm hastaların demografik verileri**

Değişken	Ülseratif kolit (n=18)	Crohn hastalığı (n=17)	P değeri
Cinsiyet, K %	%50 (n=9)	%47.1 (n=8)	P>0.05
Yaş , yıl	$52.6 \pm 15.8$	$49.76 \pm 13.8$	P>0.05
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	$25.7 \pm 4.3$	$25.3 \pm 6.2$	P=0.07
Sigara , %	53.8 (n=9)	46.2 (n=8)	P>0.05
Alkol , %	33.3 (n=3)	66.6 (n=6)	P<0.05
Ek hastalık, % (DM, HT, KAH, KOAH)	57.8 (n=11)	42.2 (n=8)	P>0.05

VKİ=vücut kitle indeksi

**İnflamatuvar barsak hastalığı grubunun klinik verileri:** Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan ishal semptomu olanların %20' si CH (n=7), %80'i ÜK (n=12) olarak saptandı. Karın ağrısı hastaların %68.6'sında vardı (24 hasta), %31.8'inde yoktu (11 hasta). Karın ağrısı olanların %54.1'i (n=13) ÜK, %45.9'u (n=11) CH'na sahipti. Eklem tutulumu olanların 53.4'ü (n=8) CH oluşuyordu, 46.6'sı (n=7) ise ÜK grubundandı. Ayrıca bu 15 hastanın eklem tutulumu incelendiğinde 3 tanesi AS, 2 tanesi periferik artrit, diğerleri sakroileit idi. Hastalığın tutulum tipi incelendiğinde ÜK hastalarında proktit %27.7 (n=5), sol tip %55.5 (n=10), pankolit ise %16.6 (n=3) şeklinde tutulum gösteriyordu. Diğer taraftan CH'na baktığımızda 17 hastanın sadece %23.5'i (n=4) ileokolonik tutulum gösterirken, fistülizan tip %5.8 (n=1), diğer %70.5 (n=12) ise terminal ileit şeklinde tutulum gösteriyordu. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2 de verilmiştir.

**Tablo 4.2: Hastaların klinik özellikleri**

Değişken	Ülseratif kolit (n=18)	Crohn hastalığı (n=17)
İshal, %	63.1	36.9
Karın ağrısı, %	54.1	45.9
Eklem tutulumu, %	46.6	53.3
Tutulum tipi, %	Proktit %27.7 Sol tip %55.5 Pankolit %16.6	Terminal ileit % 70.5 İleokolonik %23.5 Fistülizan %5.8

Hastalarımızın aldığı tedaviye baktığımızda 35 hastanın %40'ı (n=14) oral 5-ASA preparatları, %8.5'i (n=3) sadece 5-ASA lavman veya fitil formunu



kullanıyordu. %40 (n=14) hastamız 5-ASA+AZA kullanıyordu. Tedaviye dirençli veya fistülizan tip olan %11.5 (n=4) hasta ise anti-TNF kullanıyordu. Hastalarımızın %40'ı (n=14) hala veya hastalığın herhangi bir döneminde steroid kullanmıştı. Bunların %42.8'i (n=6) ÜK, %57.2'si (n=8) CH olanlardı.

İBH grubu ÜK ve CH şeklinde iki gruba ayrıldı ve bu iki grup da aktif ve remisyon dönemi olarak kendi içinde gruplanarak incelendi. Hastalığın aktif döneminde hasta iki grubu tam kan sayımı ve inflamasyon değerleri tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.3: Hastaların aktif dönem tam kan ve inflamasyon değerleri**

Değişken	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı	P değeri
Hemoglobin g/dL	12.5±2.0	11.9±1.7	0.35
Beyaz küre K/mm <sup>3</sup>	8400.0±2477.1	8035.0±2470.8	0.66
Trombosit K/mm <sup>3</sup>	273111.1±86450.1	277176.4±68406.1	0.87
Eritrosit sedimetasyon hızı mm/s	31.2±19.4	31.2±21.3	0.99
C-reaktif protein mg/dL	2.5±2.1	1.5±1.4	0.14

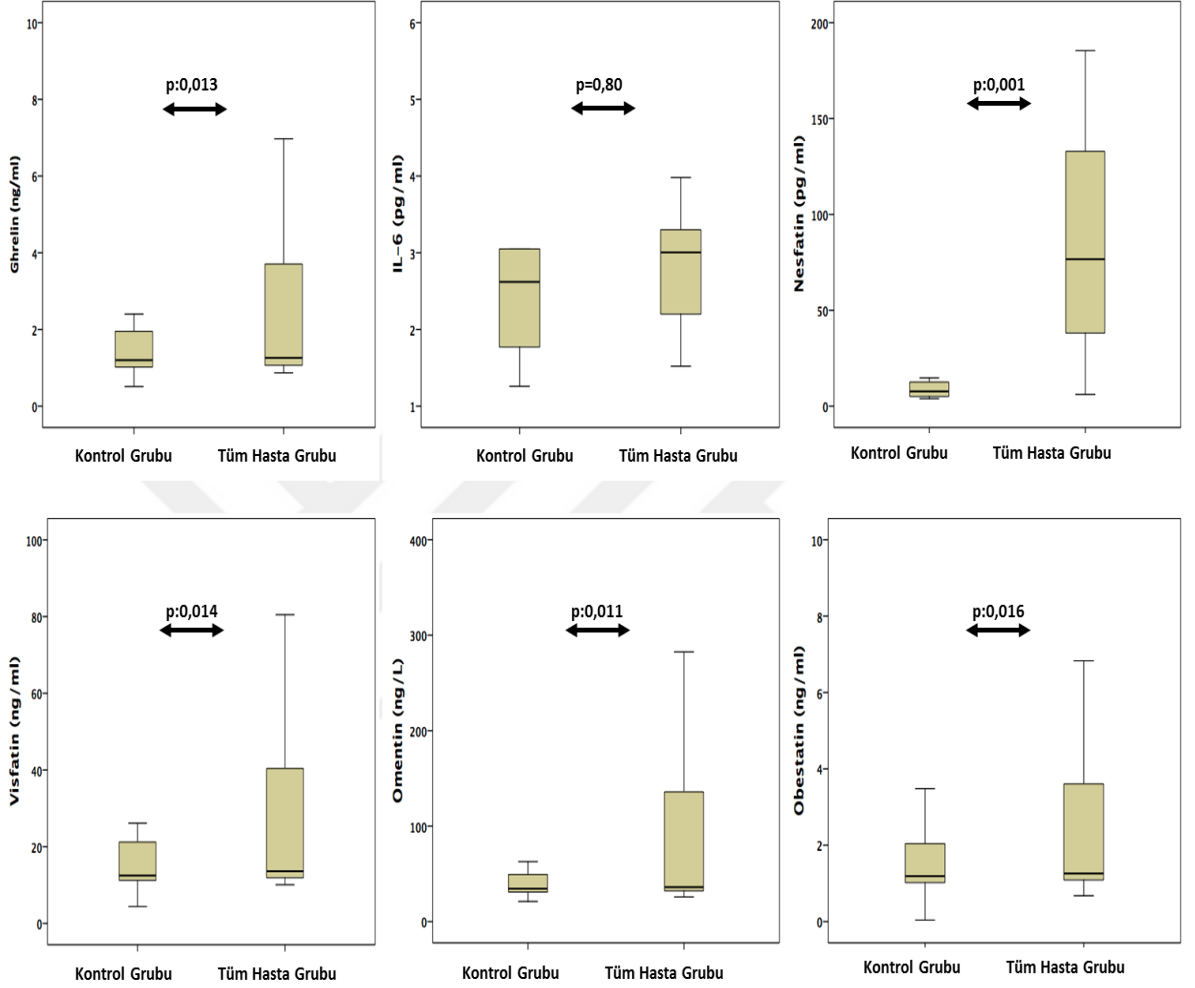
**Çalışma grubumuzun nesfatin, visfatin, omentin, obestatin, ghrelin ve IL-6 düzeylerinin aktif dönemde değerlendirilmesi:** İBH grubumuzun (ÜK ve CH) klinik ve endoskopik olarak aktif dönemlerinde aldığımız serum örneklerini kontrol grubu örnekleri ile karşılaştırdık. Hasta ve kontrol grubu arasında IL-6

düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen ghrelin, nesfatin, visfatin, omentin ve obestatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. Tüm hastaların aktif dönemi ile kontrol grubu arasındaki bulgular Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4: Tüm İBH grubunun (ÜK ve CH) aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken	İBH(crohn hastalığı+ ülseratif kolit) grubu	Kontrol grubu	P değeri
Ghrelin (ng/mL)	4.0 ±5.5	1.5 ±0.7	0.013
IL-6 (pg/mL)	3.03±2.2	3.1±2.2	0.8
Nesfatin (pg/mL)	127.4±167.9	12.5±12.2	0.001
Visfatin (ng/mL)	44.5±64.1	16.1±8.2	0.014
Omentin (ng/L)	154.7±248.5	41.9±19.2	0.011
Obestatin (ng/mL)	3.6±5.0	1.4±0.7	0.016

**Şekil 4.1: Tüm İBH grubunun (ÜK ve CH) aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması**

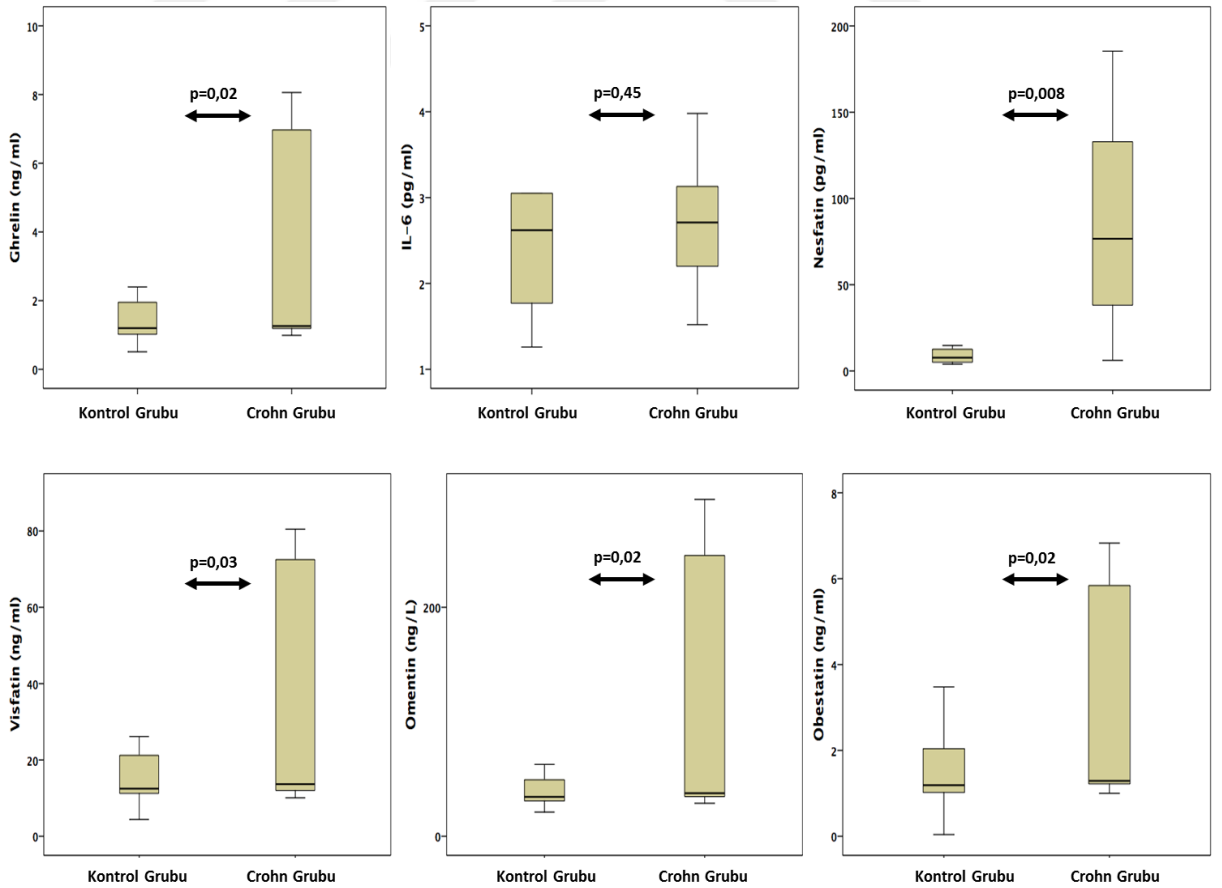


Hasta iki grubu ayrı ayrı incelediğimizde CH hastalarının kontrol grubu ile aktif dönemdeki değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.5'te verilmiştir. CH'nın aktif döneminde IL-6 hariç tüm değerler yüksek saptanmıştır (IL- için  $p > 0.05$ ). Bu iki grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ÜK'de sadece nesfatin değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken diğer parametrelerdeki anlamlı yüksekliği oluşturanın CH grubu olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.5: Crohn hastalığı grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken	Crohn hastalığı grubu (n=17)	Kontrol grubu (n=17)	P değeri
Ghrelin (ng/mL)	5.3±6.4	1.5±0.7	0.02
IL-6 (pg/mL)	2.7±0.7	3.1±2.2	0.45
Nesfatin (pg/mL)	116.8±140.6	12.5±12.2	0.008
Visfatin (ng/mL)	58.2±74.1	16.1±8.2	0.03
Omentin (ng/L)	212.9±295.6	41.9±19.2	0.02
Obestatin (ng/mL)	4.9±5.9	1.4±0.7	0.02

**Şekil 4.2: Crohn hastalığı grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması**

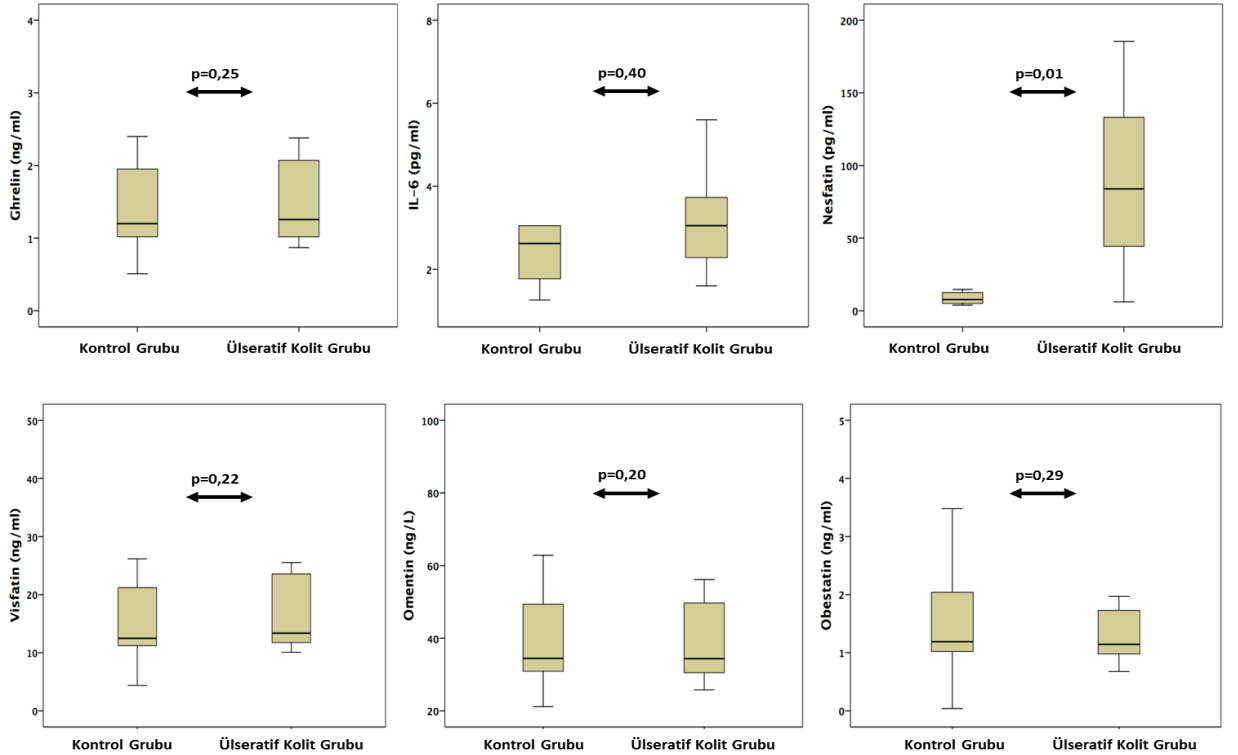


ÜK hastalarının kontrol grubu ile aktif dönemde karşılaştırılması ise tablo 4.6'de verilmiştir. ÜK de nesfatin anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (P=0.01).

**Tablo 4.6: Ülseratif kolit grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken	Ülseratif kolit grubu (n=18)	Kontrol grubu (n=17)	P değeri
Ghrelin (ng/mL)	2.7±4.4	1.5±0.7	0.25
IL-6 (pg/mL)	3.9±2.9	3.1±2.2	0.40
Nesfatin (pg/mL)	137.3±193.8	12.5±12.2	0.01
Visfatin (ng/mL)	31.5±51.8	16.1±8.2	0.22
Omentin (ng/L)	99.8±186.2	41.9±19.2	0.20
Obestatin (ng/mL)	2.4±3.8	1.4±0.7	0.29

**Şekil 4.3: Ülseratif kolit grubu aktif dönemi ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması**

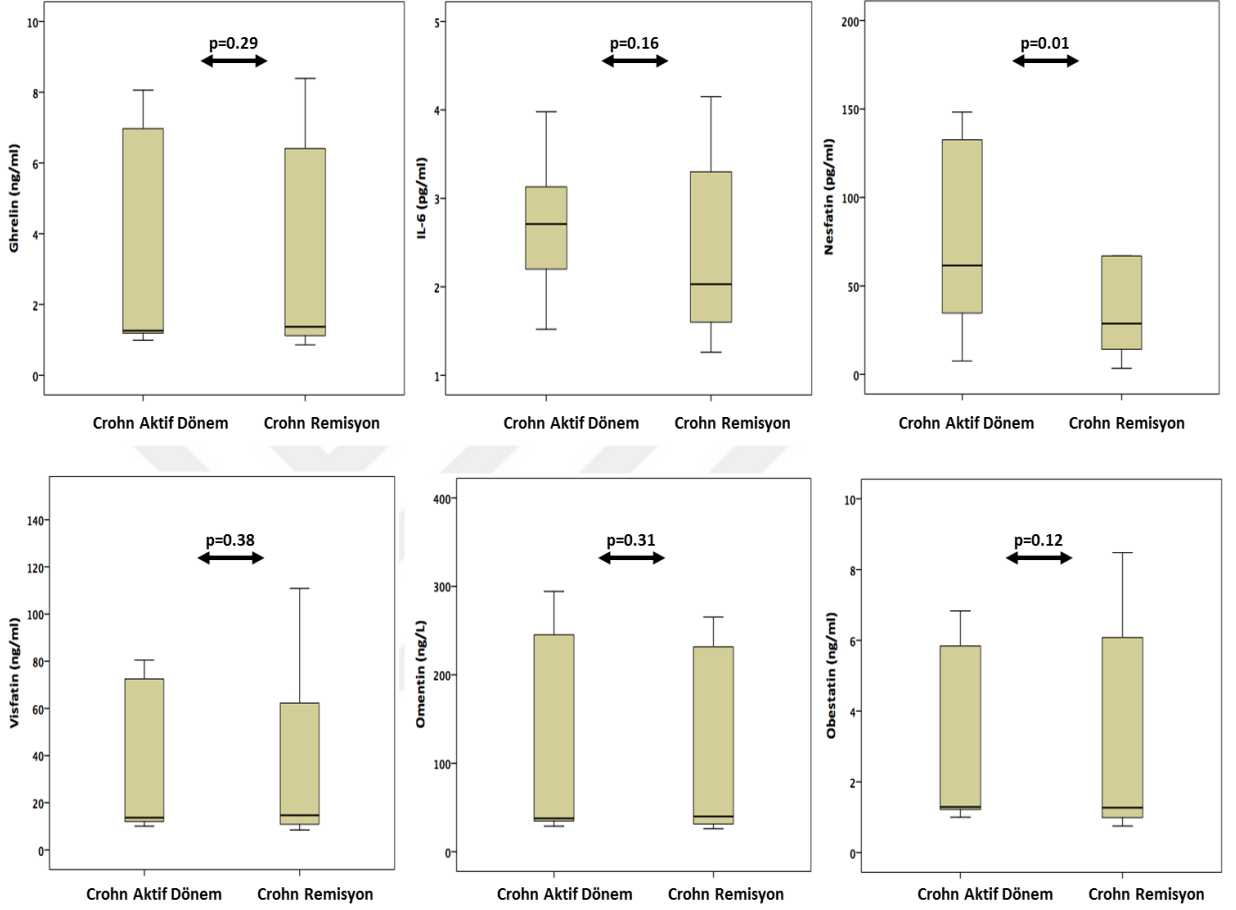


**Çalışma İBH grubunun aktif ve remisyon dönemlerinde nöroendokrin hormonlar ile IL-6'nın değerlendirilmesi:** Hastaların aktif ve remisyon dönemleri karşılaştırıldı. Hasta grupları ayrı ayrı incelendi. CH grubunun verileri tablo 4.7'de gösterilmiştir. CH grubunda Hgb düzeyleri (p=0.22), plt değerleri (p=0.31), ghrelin düzeyleri (p=0.29), IL-6 düzeyleri (p=0.16), visfatin düzeyleri (p=0.38), omentin (p=0.31) ve obestatin (p=0.12) düzeylerinde anlamlı bir değişme saptanmamıştır. Buna karşın WBC (p=0.03), ESH (p=0.03), CRP (p=0.002) ve nesfatin (p=0.01) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmiştir (hastalık aktivite indeksi p<0.0001).

**Tablo 4.7: Crohn hastalarının aktif ve remisyon dönemi değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken	Crohn hastalığı aktif dönem	Crohn hastalığı remisyon dönemi	P değeri
Ghrelin (ng/mL)	5.37±6.46	5.14±6.32	0.29
IL-6 (pg/mL)	2.73±0.73	2.33±1.00	0.16
Nesfatin (pg/mL)	116.88±140.65	75.84±111.87	0.01
Visfatin (ng/mL)	58.23±74.13	55.82±69,99	0.38
Omentin (ng/L)	212.90±295.64	199.82±286.37	0.31
Obestatin (ng/mL)	4.95±5.90	4.65±5.80	0.12

**Şekil 4.4: Crohn hastalarında aktif ve remisyon dönemi değerlerinin karşılaştırılması**

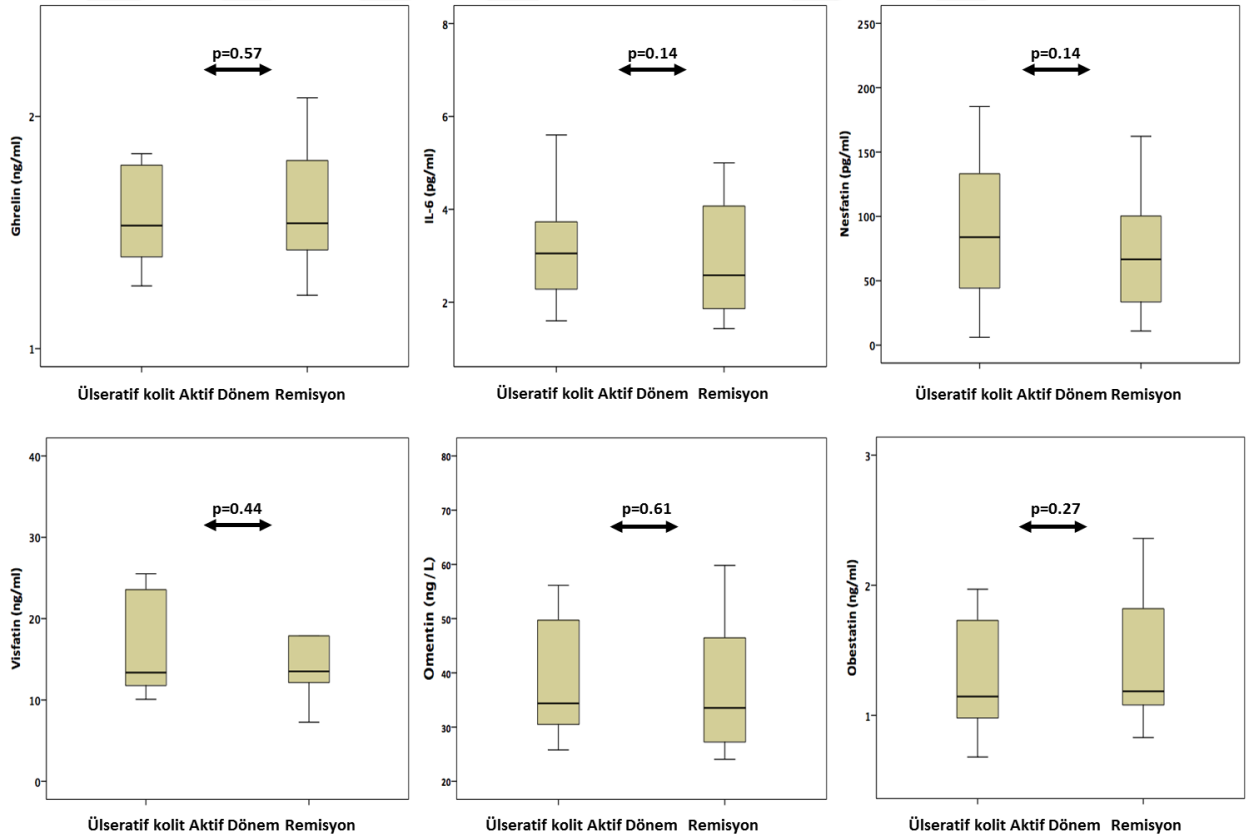


ÜK hastaları aktif ve remisyon döneminde karşılaştırıldığında ise hastalık aktivitesi, WBC ve CRP arasında anlamlı korelasyon ve anlamlı düşme saptanmıştır ( $p < 0.003$ ) (Tablo 4.8). Buna karşılık Hgb, PLT, ESH, ghrelin, IL-6, nesfatin, visfatin, omentin ve obestatin düzeylerinde anlamlı değişim olmamıştır ( $p > 0.05$ ) (şekil 4.5).

**Tablo 4.8: Ülseratif kolit grubunda aktif ve remisyon dönemlerindeki değerlerin karşılaştırılması**

Değişken	Ülseratif kolit aktif dönem	Ülseratif kolit remisyon dönemi	P değeri
Ghrelin (ng/mL)	2.74±4.41	2.64±4.05	0.57
IL-6 (pg/mL)	3.93±2.92	2.90±1.15	0.14
Nesfatin (pg/mL)	137.39±193.82	109.06±168.33	0.14
Visfatin (ng/mL)	31.58±51.80	32.82±55.78	0.44
Omentin (ng/L)	99.89±186.25	105.89±198.87	0.61
Obestatin (ng/mL)	2.48±3.85	2.64±3.88	0.27

**Şekil 4.5: Ülseratif kolit grubunda aktif ve remisyon dönemlerindeki değerlerin karşılaştırılması**





**Korelasyon analizine baktığımızda:** Tüm İBH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ESH ile IL-6 arasında ve CRP ile IL-6 arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte hastalık aktivitesi ile ghrelin, visfatin, omentin ve obestatin arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Ve ghrelin, visfatin, omentin ve obestatin arasındaki korelasyon 0.94 olarak saptandı. ayrıca hastaları iki ayrı grup olarak ele aldığımızda ülseratif kolit hastalarının olduğu grupta ghrelin, omentin, visfatin ve obestatin parametrelerinde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Crohn hastalarının oluşturduğu grupta ise obestatin, omentin, visfatin ve ghrelin arasında korelasyon saptanmıştır. Aşağıda Tablo 4.9 ve Tablo 4.10 'da korelasyon verileri görülmektedir.

**Tablo 4.9: Ülseratif kolit hastalarında nöroendokrin hormonlar ve IL-6 arasındaki korelasyon verileri**

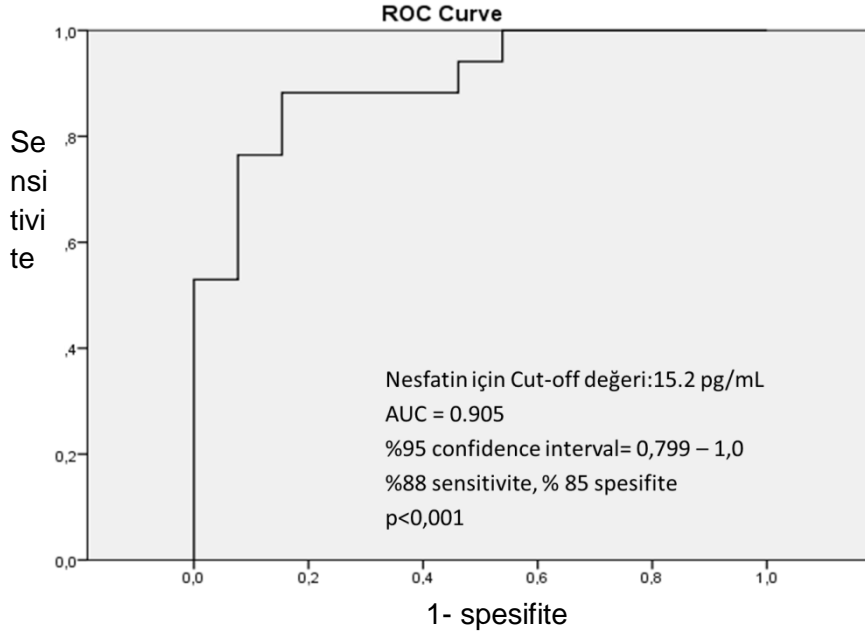
	Ghrelin	IL-6	Nesfatin	Visfatin	Omentin	Obestatin
Ghrelin		0.49 0.171	0.93 -0.22	<0.001 0.999	<0.001 0.998	<0.001 0.999
IL-6			0.88 -0.036	0.5 0.155	0.47 0.181	0.45 0.186
Nesfatin				0.92 - 0.023	0.93 - 0.020	0.93 - 0.020
Visfatin					<0.001 0.996	<0.001 0.998
Omentin						<0.001 0.998
Obestatin						

**Tablo 4.10: Crohn hastalarında nöroendokrin hormonlar ve IL-6 arasındaki korelasyon verileri**

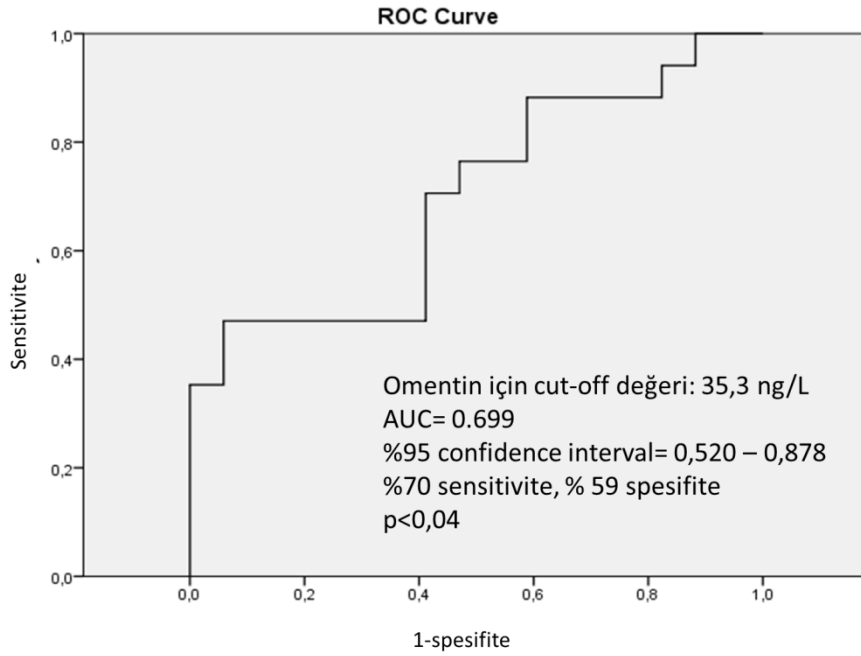
	Ghrelin	IL-6	Nesfatin	Visfatin	Omentin	Obestatin
Ghrelin		0.45 0.194	0.66 -0.113	<0.001 0.997	<0.001 0.988	<0.001 0.997
IL-6			0.35 0.239	0.51 0.172	0.6 0.136	0.49 0.176
Nesfatin				0.67 -0.110	0.75 -0.082	0.65 -0.116
Visfatin					<0.001 0.995	<0.001 0.998
Omentin						<0.001 0.991
Obestatin						

**ROC analizi:** Bu çalışma ile crohn hastalığında nesfatin değerlerinin aktif dönemde yükseldiğini, remisyon döneminde düştüğünü saptadık ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer parametrelerden omentin ve obestatin değerleri de nesfatin kadar anlamlı ve kuvvetli önerme vermemize olanak sağlamasa da güven aralığı ve eğri altında kalan alan hesaplandı. CH aktivitesini tanımda nesfatinin 15.2pg/mL cut-off değeri ile %88 sensitivite ve %85 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Eğri altında kalan alan 0.905,  $p < 0.001$ , güven aralığı 0.799-1.0 arasında saptanmış olup yüksek güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür (şekil 4.6).

**Şekil 4.6: Crohn hastalığında nesfatin düzeyi ROC eğrisi**



**Şekil 4.7: Crohn hastalığında omentin düzeyi ROC eğrisi**





Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada ulaştığımız en anlamlı değerlendirme CH aktivitesini tanımada nesfatin:15.2 cut-off değeri ile %88 sensitivite ve %85 spesifiteye sahip, eğri altında kalan alan 0.905,  $p<0.001$ , güven aralığı 0.799-1.0 arasında olup yüksek güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Biz bu çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olan grupta gastrointestinal sistem'den salgılandığı bilinen nöroendokrin hormonların (ghrelin, obestatin, omentin, nesfatin ve visfatin) özellikle Crohn hastalığının aktif döneminde belirgin olarak yüksek olduğunu saptadık. Aynı zamanda omentin,visfatin, obestatin ve ghrelin arasında çok anlamlı korelasyon bulunan çalışmamızda bu hormonların benzer orijinden salgılandığını tesbit ettik. Ayrıca nesfatin-1'in %88 sensitivite ve %85 spesifite ile Crohn hastalığını tanımada anlamlı olduğunu gördük. Fakat bu sonuçların aynı etyopatogeneze sahip olduğunu bildiğimiz Ülseratif kolit hastalarında geçerli olmadığını gördük.

Tüm bunları göz önüne aldığımızda inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde bugün en iyi bildiğimiz nokta proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasıyla, intestinal mukozada artmış immün yanıt durumudur. Ve inflamatuvar barsak hastalıklarını klinik bulgu, semptomlar, laboratuvar değerleri ve aktivasyon skorlamasının sonuçlarının beraberce değerlendirilmesine göre aktif ve remisyon olmak üzere iki dönem altında inceliyoruz. Sistemik ve lokal inflamasyonun bir arada olduğu İnflamatuvar

barsak hastalıkları alanında hem etyopatogenezi aydınlatmak hem hastalık aktivitesi göstermek hem de hastaların intestinal ve ekstraintestinal bulgu ve semptomlarının takibinde ve tedavilerinin düzenlenmesinde inflamatuvar belirteçler sıklıkla kullanılmakta olup yeni bulunan belirteçlerin eskileriyle ve hastaların klinik durumlarıyla korelasyonunun saptanmasına yönelik çalışmalar güncel bir çalışma sahasıdır. Ancak omentin, obestatin, ghrelin, visfatin ve özellikle nesfatin farklı hastalık gruplarında inflamatuvar barsak hastalıklarına göre daha çok çalışma sayısına sahiptir.

Biz çalışmamızda giderek önemi artan barsakda uzun süreli inflamasyon sırasında epitel apoptozunu önlediği gösterilen sitokin IL-6'nın hastalık aktivasyonu ile korelasyonuna baktık. Çünkü Takac B. ve arkadaşlarının inflamatuvar barsak hastalıkları patogenezinde IL-6'nın önemine değindikleri çalışmada hastalık aktivitesi ile IL-6 düzeyleri arasında kuvvetli korelasyon saptamışlardı (122). Fakat biz hastalar ile kontrol grubu arasında serum IL-6 düzeylerinde anlamlı fark saptamadığımız gibi hastalık aktivasyonu ile korelasyon da kuramadık. Kuhn KA. ve arkadaşlarının yaptığı deneysel kolit modelinde IL-6'nın intraepitelyal lenfositler dahil birçok hücre türünden hasar sonrası kısa bir süre üretildiği gösterilmiş ve IL-6 inhibisyonunun epitel proliferasyonunu azaltarak bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkili olduğu savunulmuştur (123). Çalışmamızda hastalık aktivite indeksi ile korelasyon göstermeyen serum IL-6 düzeyi, salınımını indüklediği akut faz reaktanı serum CRP ve ESH ile korelasyon göstermekteydi. Hunter CA'nın yazısında IL-6'nın homeostatik süreçlerde hormon benzeri rol oynadığı söylenmektedir. Ayrıca pro ve anti-inflamatuvar etkisi olan bu komplike molekülün hangi hastalıklarda

bloke edileceği tartışma konusu olmaya devam etmektedir (124). Yapılan başka bir çalışmada IL-6'nın kronik barsak hastalığı olan fare ve insanlarda kolondaki innat lenfoid hücreler tarafından sitokin salınımını arttırdığı konusundaki çalışmanın sonucu olarak IL-23 ve IL-1 alfa'yı arttırarak IL-17A ve IL-22 üretimi arttırdığını ve bu yolağın tedavi hedefi olabileceği söylenmektedir.

Gastrointestinal sistemin vücuttaki en büyük endokrin organ ve çok geniş bir hormon ve nöropeptid salgısı yapmakta olduğunu biliyoruz. Ve ghrelin'in inflamasyon ve immün cevap üzerine etkileri son zamanlarda önemli araştırma konusu olmuştur. Bazı çalışmalar da serum ghrelin seviyeleri ile GİS'deki mukozal inflamasyon arasında kuvvetli bir ilişki varlığı gösterilmiştir. Çekiç C. ve arkadaşlarının yaptığı serum ghrelin, CRP ve IL-6 seviyeleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada aktif dönemde serum ghrelin seviyeleri remisyon dönemine göre yüksek saptanmış fakat CRP hastalık aktivitesini göstermede serum ghreline göre daha duyarlı saptanmış, ve öneri olarak ghrelin seviyelerinin CRP ile birlikte mukozal hasarı göstermede önemli bir marker olarak kullanılabileceği söylenmiş (125). Benzer şekilde Ateş Y ve arkadaşlarının yaptığı hastalık aktivitesi, nutrisyonel durum ve ghrelin seviyesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada; serum ghrelin seviyelerinin hem Ülseratif kolit hem de Crohn hastalığının aktif döneminde remisyon dönemlerine göre anlamlı derecede yükseklik olduğu bulunmuş, serum ghrelin seviyeleri ile ESH, CRP ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptanırken IGF-1, BMI ve yağ dokusu ile negatif korelasyon saptanmış (126). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre ghrelin seviyeleri artmıştı fakat hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişki saptanamadı ve remisyon döneminde azalma göstermemesi

mukoza'nın endoskopik olarak düzelmesine rağmen inflamasyonun devam ettiğini bize düşündürse de bu konuda yeterli kanıtımız yoktur. Diğer taraftan bir derlemede direkt growth hormon salınımını stimüle eden oreksijenik ve anti-inflamatuar bu hormonun hastalık aktivitesi ve sistemik inflamasyon ile artmasının; inflamasyonu azaltmak, motiliteyi arttırmak, iştahı arttırmak ve kolonik kan akımını arttırmak olduğu tahmin edilmektedir. Bu açıdan bizim hastalarımızda da ghrelin düzeyinin remisyonda azalmaması inflamasyonun devam ettiği kanısını uyandırmaktadır. Sonuçlarımıza göre ghrelin ve CRP arasında korelasyon saptanmaması Yamamoto ve ark. yaptığı adiponektinler ve serum CRP değerleri arasındaki negatif korelasyon ile benzerlik göstermektedir. Benzer şekilde Lönnkvist MH ve arkadaşlarının yaptığı Crohn hastalarında infliximab tedavisi sırasında CRP ve Ghrelin gibi parametrelerin değerlendirilmesinde; CRP'nin hastalık aktivitesi ile kuvvetli korelasyonu ve tedavi sonrası anlamlı düşüşü serum ghrelin seviyeleri için geçerli olmamış ve tedavinin 6. ayında ghrelin seviyeleri yüksek seyretmeye devam etmiş ve kronik inflamasyonda daha uzun tedavi sürelerinin gerekliliği sonucuna varılmıştır (127). Bu da bizim çalışma sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Ayrıca ghrelin pozitif enerji balansına neden olduğu halde hastalarımızın aktif ve remisyon dönemlerindeki BMI arasında fark saptanmadı. Deveci Y. ve arkadaşlarının pulmoner hipertansiyonu olmayan kronik obstruktif akciğer hastalığı olan kişilerle yaptığı çalışmada obez hasta grubunda ghrelin seviyeleri yüksek saptanırken, kontrol grubu ile aktif ghrelin seviyesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (128). Bu da bize adipokinlerin yüksek seviyelerinin metabolik



olarak anlamlı patolojilere hangi yolak ile yol açtıklarının daha fazla araştırılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Ghrelin'in tersine obestatin anoreksik bir hormon olarak etki göstererek besin alımını, gastrik boşalma zamanını, jejunal motilitiyi ve kilo alımını azaltır. Ja Young Jung ve ark. 2015 yılında yaptığı çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklarının aktif ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında, remisyon döneminde serum ghrelin seviyeleri anlamlı olarak azalırken, serum obestatin seviyelerinde anlamlı değişme olmamış (129). Buna benzer şekilde biz de çalışmamızda serum obestatin seviyelerinde remisyon döneminde anlamlı değişme saptamadık fakat kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptadık. Yine aynı çalışmada serum ghrelin seviyeleri ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanırken bizim çalışmamızda ghrelin seviyesi ile CRP arasında bir korelasyon saptanmadı. Fakat ghrelin seviyeleri ile obestatin arasında anlamlı korelasyon saptadık. Aynı çalışmada hastalık aktivitesi ve lokalizasyonu ile serum obestatin seviyeleri arasında ilişki saptanmazken bizim çalışmamızda hastalık aktivite indeksi ile obestatin arasında korelasyon saptanmıştır. Fakat bu konuda yapılan çalışmaların azlığı nedeni ile obestatin ve ghrelin seviyesinin hastalık aktivitesini gösterecek bir belirteç olarak klinik pratikte kullanılabilmesi ve mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Visfatin yeni tanımlanmış bir adipositokin olup doğal immünyetede tamamlayıcı rol oynamakta ve proinflamatuvar etki göstermektedir. Visfatin; IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa üretimini uyarmaktadır. Bunun yanında nötrofil apoptozisini inhibe ederek nötrofil aracılı hastalıkların patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonunda da direkt rol oynadığı bilinen

visfatinin; Behçet, Romatoid Artrit gibi otoinflamatuar hastalıklarda seviyesinin yükselmesi buna bağlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada serum visfatin seviyesi ile RA, ÜK ve akut pankreatit gibi hastalıklarda inflamasyon belirteçleri ve hastalık şiddeti korele bulunmuştur. Valentini L ve arkadaşlarının çalışmasında ise remisyon dönemine göre aktif hastalıkta serum visfatin seviyeleri artmıştı (130). Biz ise çalışmamızda tüm İBH grubunda hem aktif hem remisyon dönemlerinde serum visfatin düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Waluga M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif dönemde hem Ülseratif kolit hemde Crohn hastalığı grubunda serum visfatin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı bulunurken remisyon dönemlerinde sadece Crohn hastalığı olan grupta düşme gözlenmiştir. Moschen AR ve arkadaşlarının inflamatuvar hastalığı olan grupta yaptıkları çalışmada; İBH olan grupta visfatin plazma seviyesinin ve kolonik dokuda mRNA sentezinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır ve visfatinin yeni bir proinflamatuar sitokin olduğunu öne sürmüşlerdir. Zhou ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada psöriatik deride visfatin doku ekspresyonunun arttığı saptamışlar ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulmuşlardır. Bunların aksine biz çalışmamızda hastalık aktivitesi ile visfatin arasında korelasyon saptamadık fakat visfatin ile ghrelin, obestatin ve omentin arasında korelasyon saptadık. Tip 2 diyabetlilerde yapılan çalışmalarda plazma visfatin seviyelerinin yüksek olması, obezite, insülin direnci gibi beyaz yağ doku nedenli inflamasyonda rol oynadığını düşündürmektedir. Çekmez ve arkadaşları yaptıkları 5 çalışmada visfatinin obezite ile yakın ilişkili olduğunu ve metabolik sendrom özellikle de insülin direnci gelişmesinde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir. Visfatinin periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-6, TNF-alfa

ve diğ er bazı sitokinleri doz bağı mlı olarak indüklediğ i ve en belirgin etkisinin IL-6 üzerinde görü ldü ğ ü söylenmektedir. Oki ve arkadaşları serum visfatin düzeyleri ile IL-6 ve CRP arasında pozitif korelasyon saptamıştır (131). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda serum visfatin ile CRP ve IL-6 arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada serum visfatin seviyelerinin inflamatuvar belirteçler ile anlamlı korelasyon göstermemesi visfatinin inflamatuvar süreçte rol oynamadığını kanıtlamamakla birlikte bu konuda literatür azlığı da göz önüne alındığında visfatinin hastalığın patogenezindeki yerini araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Omentin yeni keşfedilen visseral adipöz dokudan sekrete edilen bir ü ründür. Son çalışmalarda bu adipokinlerin inflamatuvar yollarda anahtar rolleri kanıtlanmaktadır. Hem Crohn hastalığında hemde Ülseratif kolitte intraabdominal yağ kitlesi ve mezenterik adipöz doku hipertrofisi geliştiğ i ö ne sürülmektedir. Omentin seviyelerinin azalması ile de obezite ilişkili bulunmuştur. IL-6 ve TNF-alfa obezitedeki insülin direncinden sorumlu tutulan mekanizmadır, fakat mezenterik ve intraabdominal yağ dokusu ile ilişkili olduğu düşünö len omentin artışının IL-6 ve CRP ile korele olmasını beklerken çalışmamızda herhangi bir bağlantı saptamadık. Yine omentin, TNF-alfanın indüklediğ i süperoksit yapımını azlatarak anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Yin J. ve arkadaşlarının yaptığ i çalışmada Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı grubunda kontrol grubuna göre serum omentin seviyeleri düşük saptanmış ve aktif hastalık ve remisyon dönemi arasında omentin seviyeleri anlamlı derecede düşü ş göstermiş, CRP ve VKİ ile negatif korelasyon göstermiştir (132). Bizim çalışmamızda ise aksine her iki hastalık grubunda serum omentin seviyeleri

kontrol grubuna göre yüksek saptandı, remisyon döneminde de bir düşüş gözlenmedi. CRP ile arasında korelasyon görülmedi fakat serum ghrelin, visfatin ve obestatin ile korelasyon saptandı. Bu açıdan serum omentin seviyesi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkide çelişki söz konusu olmakla birlikte bu konuda literatür azlığı ve yayınlanan çok az çalışma olması yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır.

Mukozal dengenin hasarlanması, bakteriyel aşırı çoğalma, sitokinler ve inflamatuvar mediyatörler, inflamatuvar barsak hastalıklarının asıl sorumlusu gibi görünse de anoreksijenik, nöroprotektif ve anti-apoptotik etkileri bilinen Nesfatin-1'in kolit üzerine etkisi netleşmemiştir. Daha önce inflamatuvar barsak hastalıkları ve nesfatin-1 ile yapılmış çok az çalışma olması bu yeni ve önemi giderek artan molekülün hangi yolak ile inflamatuvar barsak hastalığı patogenezinde yer aldığını açıklayabilmemizi kısıtlamaktadır. Yaptığımız bu çalışmada da Crohn hastalığı grubunda hastalığın aktif döneminde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olan nesfatin-1 düzeyleri hastalığın remisyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi ve ESH ile arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Öztürk CC. ve arkadaşlarının sıçanlarda asetik asit ile indüklenmiş kolitte Nesfatin-1'in anti-inflamatuvar etkisi ve altta yatan mekanizma başlıklı çalışmasında ki bu konuda yapılmış ilk ve tek çalışma özelliğindedir; nesfatin-1 tedavisinin makroskopik ve mikroskopik hasarı azalttığı gösterilmiş ve Nesfatin-1'in bu etkiyi hasralı dokuda serbest oksijen radikallerini azaltarak ve nötrofil infiltrasyonunu önleyerek sağladığı düşünülmüş. Ve o çalışmada Nesfatin-1'in ghrelin ve oksitosin reseptörleri üzerinden kolit gelişimine karşı koruduğu sonucuna varılmış (133).

Sonuç olarak çalışmamızda diğer belirteçler ile kıyaslandığında Crohn hastalığı aktivitesini tanımada Nesfatinin %88 sensitivite ve %85 spesifiteye sahip olduğunu gördük. Bu da bize özellikle Crohn hastalığı aktivitesini değerlendirmede ESH, CRP ve IL-6 ya ek olarak serum nesfatin-1 düzeyinin dikkate alınabilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Ve remisyon döneminde anlamlı azalması remisyon değerlendirme parametresi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca bu sonuçlar bize bu molekülün kolonik mukozadan çok ince barsak kökenli salgılanımının anlamlı olduğunu göstermektedir. Ancak İBH'da nesfatin-1 arasındaki ilişki ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi konusunda daha geniş hasta grubu ve daha fazla sağlıklı gönüllü ile yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6.KAYNAKLAR

1. Özden A. Türkiye’de iltihabi barsak hastalığı tarihine kısa bakış. Güncel Gastroenteroloji 17/4: 294-298, 2013.
2. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Second edition. McGraw-Hill Company, 108-130, 2003.
3. Scott MM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterology 2002;18:416-420.
4. Sandler RS, Eisen GM. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Ed. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:89.
5. Sands BE, Crohn Disease. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. 7th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 2002:2005-2038.
6. Jewell DP. Ulcerative colitis. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. 7th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 2002:2039-2067.
7. Göktürk S, Karaca Ç. İnflamatuvar barsak hastalıkları epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Gastro-enterohepatol. Special Topics. 5(3):11-16, 2012.
8. Dağlı Ük, Törüner M, Hamzaoğlu H, Tezel A, Ensari A. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı (Dağlı Ü, ed), 2006.
9. Sandler RS, Loftus Jr EV. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. Kirsner’s inflammatory Bowel Disease. (Sartor RB, Sandborn WJ, eds). Philadelphia, Saunders. 245-262, 2004.
10. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. Autoimmun Rev 2004;3(5):394-400.
11. Baykal Y, Naharcı Mİ. İnflamatuvar barsak hastalığı. Sendrom 2005; 17(4):61-84.

12. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn disease in the Netherlands and a review of the Literature. *Gastroenterology* 1984;86:449.
13. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1998;29:990-996.
14. Riegler G, Arimoli A, Esposito P. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:437-439.
15. Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking—a review. *Am J Gastroenterol* 1998;93:144-9.
16. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:855-62.
17. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372-7.
18. Sonnenberg A. Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digest* 1988;41:161-71.
19. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Preillness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:754-60.
20. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, Zeitz M, Vogelsang H, Sommer H et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study: IV. *Gastroenterology* 1991;101:881-8.
21. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668-73.
22. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology* 2002;123:1527-42.

23. Yang SK, Loftus Jr EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflam Bowel Dis* 2001;7:260-70.
24. Delco F, Sonnenberg A. Commonalities in the time trends of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2171-6.
25. Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract: IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:315-8.
26. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-20.
27. Hart A, Kamm MA. Review article: Mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2017-28.
28. Li Y, Haar CD, Peppelenbosch MP, et al. SOCS3 in immune regulation of inflammatory bowel disease and inflammatory bowel disease-related cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2012; 23: 127–138.
29. Tannock GW. The normal microflora: an introduction. *Medical Importance of the Normal Microflora* 1999, pp 1-23.
30. Deplancke B. and Gaskins HR Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *American Society for Clinical Nutrition* 2001; 73(6) 1131S-1141S.
31. Mindell, D.P, Phylogenetic consequences of symbioses: Eukarya and Eubacteria are not monophyletic taxa. *Biosystems* 1992; 27 (1): 53–62.
32. Lederberg, J. Infectious history. *Science* 2000; 288 (5464): 287–293.
33. Tannock GW. Studies of the Intestinal Microflora: A Prerequisite for the Development of Probiotics. *International Dairy Journal* 1998; 8(5): 527–533.



34. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings C.H et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British Journal of Nutrition* 1998; 80, Suppl. I, S147-S171.
35. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:755-7.
36. Quirke P. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:757-60.
37. Lavy A, Brodie E, Reif S, Keter D, Niv Y, Odes S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis* 2001;33:472-6.
38. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease; role in pathogenesis and clinical implications. In: Sartor RB, Sandborn WJ (Eds). *Kirsner's inflammatory bowel disease*. 6th ed. Edinburgh: Saunders; 2004. p.138-62.
39. Abrams GD, Schneider H, Formal SB, Sprinz H. Cellular Renewal And Mucosal Morphology In Experimental Enteritis. Infection With *Salmonella Typhimurium* In The Mouse. *Lab Invest.* 1963; 12: 1241-8.
40. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107: 14691–6.
41. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, Gonzalez A, Fontana L, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011; 332: 970–4.

42. Deuring JJ, de Haar C, Kuipers EJ, The cell biology of the intestinal epithelium and its relation to inflammatory bowel disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2013; 45: 798– 806.
43. Duerr H. R. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 2002;31:63-76.
44. Jean-Pierre Hugot, Judy H Cho: Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:410-415.
45. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
46. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
47. Williams J.G, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990;31:187-193.
48. Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992;102:1620.
49. Caradonna L, Amati L, Lella P. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1495-502.
50. Tözün N, Atuç Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461.
51. Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003;98:520-1.

52. Baykal Y, Naharcı Mİ. İnflamatuvar barsak hastalığı. Sendrom 2005; 17(4):61-84.
53. Hamilton SR, Morson BC. Ulcerative Colitis. Pathology. In: Haubrich W, Schafihier F, Berk JE, Eds. Bockus Gastroenterology. Vol:2 5 th Ed., Philedelphia: WB Saunders Company, 1995:1326-37.
54. Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Ed. Textbook of Gastroenterology. Vol:2 2nd Ed., Philedelphia: JP Lippincott Company, 1995:1748-1806.
55. Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 22th Ed., Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:861-869.
56. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. Br Med J 1989;298:82-86.
57. Best WR, Becketl JM, Singleton JM, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology 1976;70:439-444.
58. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A, Eds. Gastroenteroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:189-211.
59. Charles N Bernstein: Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterology 2002;18:428-434.
60. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: An epidemiological study. Am J Gastroenterol 1990;85:711-716.
61. Edward V, Loftus, Jr. William, Sandborn J. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disease 1997;3(4):288-302.

62. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79:200-206.
63. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB: The extra-intestinal complications of Crohn's disease and Ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-412.
64. Kiran M. Das. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999;14:1-14.
65. Oktay E. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları; Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları*. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Yayınları. 2001:199-206.
66. Shannahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-69.
67. Farrel RJ, Peppercon MA. Ulcerative Colitis. *Lancet* 2002;359:331-340.
68. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61.
69. Zholudev A, Zurakowski D, Young Y, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterology* 2004;99:2235-2241.
70. Nugent FW, Haggit RC, Gilbin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1241-1248.
71. Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2 nd Ed., Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1588-1645.
72. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, Eds. *Harrison's*

Principles of Internal Medicine. 16th Ed., USA: McGraw-Hill Companies, 2005:1776-1788.

73. Gross V, Andus T, Fischbach W. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized doubleblind study. German 5-ASA Study Group. Z Gastroenterol 1995;33:581-584.

74. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996;334(13):841-848.

75. Munkholm P, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut 1994;35(3):360-362.

76. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. Am J Gastroenterol 2002;97:1748-1754.

77. Sands BE. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2000;118:68-82.

78. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. N Engl J Med 1989;321:845-850.

79. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, oppose ghrelin's effects on food intake. Science 2005;310:996-9.

80. Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. Regulatory Peptides 2009;152:61-6.

81. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:1648-53.
82. Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R et al. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. *Nutrition* 2008;24(7-8):689-93
83. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;352(4):907-12.
84. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006;404(1-2):222-6.
85. Camiña JP, Campos JF, Caminos JE et al. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. *J Cell Physiol* 2007;211(1):1-9.
86. Kapica M, Zabielska M, Puzio I, et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats – preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58(Suppl 3):123-30.
87. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature clinical practice Rheumatology* 2007; 3(12): 716-724.
88. Gimble JM. “Adipose tissue-derived therapeutics” *Expert Opin Biol Ther* 2003;3(5):705-13.
89. Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI et al. Apoptosis and Inflammation: Role of Adipokines in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2010; 1(10): e1.

90. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feed-ing state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4753-8.
91. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(3):904-7.
92. Konturek PC, Brzozowski T, Pajdo R, Nikiforuk A, Kwiecien S, Harsch I, Droz-dowicz D, Hahn EG, Konturek SJ. Ghrelin-a new gastroprotective factor in gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol* 2004;55(2):325-36.
93. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
94. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Turk Biyokimya Dergisi* 2007;32:76-89.
95. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K: Purification and characterization of rat des-Gln14 ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor . *J Biol Chem*,2000; 29:1995- 2000.
96. Luk T, Malam Z, Marshall JC: Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008;83:804-16.
97. Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B, Marz W: Visfatin/pre-Bcell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions. *J Endocrinol Invest* 2007;30:138-44.

98. Kendal CE, Bryant-Greenwood GD: Pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF/Visfatin) gene expression is modulated by NF-kappaB and AP-1 in human amniotic epithelial cells. *Placenta* 2007;28:305-14.
99. Otero M, Lago R, Gomez R et al: Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1198-201.
100. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709–712.
101. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept* 2010; 163: 18-23.
102. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 662-671.
103. García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol.* 2010, 45(5):281-90.
104. Stengel A, Taché Y. Minireview: nesfatin-1--an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology.* 2011, Nov;152(11):4033-8.
105. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1-role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept.* 2010, 9;163(1-3):18-23.
106. Aydin S. Multi-functional peptide hormone NUCB2/ nesfatin-1. *Endocrine.* 2013, 44:312-325.
107. Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, Catak Z, Aksoy A, Citil C, Gungor S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012, 42(3):694-9.



108. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Monnikes H, Lambrecht NW, Tache´ Y. Central nesfatin-1 reduces darkphase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*. 2009, 150: 4911–4919.
109. Stengel A, Tache´ Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol*. 2009, 71:219–239.
110. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T, Dezaki K, Nakata M, Mori M, Yada T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)*. 2010, 2:775–784.
111. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(4):E669-73.
112. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, Kern W, Hillhouse EW, Lehnert H, Tan BK, Randeve HS. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*. 2010, 151(7):3169-80.
113. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides*. 2007, 28:2372–2381.
114. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, Taché Y, Sachs G, Lambrecht NW. Identification and characterization of nesfatin-1

immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology*. 2009, 150:232–8.

115. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002, 123(4):1120-8.

116. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290(6):1253-61.

117. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randevara HS. Omentin-1, a Novel Adipokine, Is Decreased in Overweight Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome: Ex Vivo and In Vivo Regulation of Omentin-1 by Insulin and Glucose. *Diabetes* 2008;57(4):801–8.

118. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin Plasma Levels and Gene Expression are Decreased in Obesity. *Diabetes* 2007;56(6):1655–61.

119. Cai RC, Wei L, Di JZ, Yu HY, Bao YQ, Jia WP. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(6):381–84.

120. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.

121. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*. 1989;58:573-81.

122. Takac B, Mihaljević S, Stefanić M, glavac-obrovac I, kibel a, samardzija m. importance of interleukin 6 in pathogenesis of inflammatory bowel disease. coll antropol. 2014 jun;38(2):659-64.
123. Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, stappenbeck ts. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. plos one. 2014 dec 5;9(12):e114195.
124. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. nat immunol. 2015 may;16(5):448-57.
125. Cekic C, Arabul M, Alper E, Pakoz ZB, Saritas E, Yuksel, Ünsal B. Evaluation of the relationship between serum ghrelin, c-reactive protein and interleukin-6 levels, and disease activity in inflammatory bowel diseases. hepatogastroenterology. 2014 jul-aug;61(133):1196-200.
126. Ates Y, Degertekin B, Erdil A, Yaman H, Dagalp K. Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status. dig dis sci. 2008 aug;53(8):2215-21.
127. Lönnkvist MH, Theodorsson E, Holst M, Ljung T, Hellström PM. Blood chemistry markers for evaluation of inflammatory activity in crohn's disease during infliximab therapy. scand j gastroenterol. 2011 apr;46(4):420-7.
128. Deveci Y, Deveci F, İlhan N, Karaca I, Turgut T, Muz MH. Serum ghrelin, il-6 and tnf- $\alpha$  levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. tuberk toraks. 2010;58(2):162-72.
129. Jung jJY, Jeong JB, Kim JW, Kim SH, Koh SJ, Kim BG, Lee KL. Circulating ghrelin levels and obestatin/ghrelin ratio as a marker of activity in ulcerative colitis. intest res. 2015 jan;13(1):68-73.
130. Büning C, Von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth Ek, Valentini I, Haas V. Visceral adipose tissue in patients with crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. inflamm bowel dis. 2015 nov;21(11):2590-7.

131. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *clin endocrinol (oxf)*. 2007 nov;67(5):796-800.

132. Yin j, Hou P, Wu Z, Nie Y. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with inflammatory bowel disease. [med sci monit](#). 2015 jan 10;21:118-22.

133. CC. Öztürk, S. Oktay, M. Yuksel, D. Akakın, A. Yarat, O. Anti-inflammatory effects of nesfatin-1 in rats with acetic acid - induced colitis and underlying mechanisms. [j.physiol pharmacol](#). 2015 oct;66(5):741-5

