



T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK İNFLAMATUVAR BARSAK  
HASTALIKLARINDA D VİTAMİN (25(OH)D<sub>3</sub>)  
DÜZEYİNİN TH1(INTERFERON-GAMMA)/TH2(IL-4),  
Treg(IL-10), TH17(IL-17), IL-23 SİTOKİNLERİNE VE  
HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ**

**Dr. Berrin YALINBAŞ KAYA  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Yüksel GÜMÜRDÜLÜ**

**ADANA-2012**



T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK İNFLAMATUVAR BARSAK  
HASTALIKLARINDA D VİTAMİN (25(OH)D<sub>3</sub>)  
DÜZEYİNİN TH1(INTERFERON-GAMMA)/TH2(IL-4),  
Treg(IL-10), TH-17, IL-23 SİTOKİNLERİNE VE  
HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ**

**Dr. Berrin YALINBAŞ KAYA  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Yüksel GÜMÜRDÜLÜ**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu Tarafından  
TF2011LTP20 no'lu proje olarak desteklenmiştir**

**ADANA-2012**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren, tüm eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Hikmet AKKIZ'a, Prof. Dr. Macit Ü. SANDIKÇI'ya, Doç. Dr. Sedef KURAN'a, Doç. Dr. Yüksel GÜMÜRDÜLÜ'ye, Yrd. Doç. Dr. Oğuz ÜSKÜDAR'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Gastroenteroloji laboratuvar çalışanları Ersin AKGÖLLÜ, Aynur BEKAR, Selçuk YILDIRIM ve Süleyman BAYRAM'a

Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU ve Arş. Gör. Yusuf Kemal ARSLAN'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Sert'e,

Biyokimya Merkez Laboratuvarı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Akgün YAMAN ve Dr. Salih ÇETİNER'e ve Merkez Laboratuvarı çalışanlarına,

Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi çalışanlarından, Ahmet KEKLİKÇİ ve Samet KORUT'a, Melahat İYİYÜREK, Adnan SEVGAT, Gökmen BAKINER, Veli BAL, Narin ÇAY'a, Nafia KILINÇ ve Zeynep GENÇ'e

Gastroenteroloji bilim dalı poliklinik çalışanlarından, Zuhale KANTARCIOĞLU, Sabahat AYVAZ, Pelin SÜZERYAMAN, Emine AK, Musa BAĞCI'ya

Her zaman yanımda olan aileme ve canım kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tanım ve Epidemiyoloji .....	3
2.2.Etyopatogenez .....	3
2.2.1.İBH ve Çevresel Faktörler .....	4
2.2.2.İBH ve Genetik.....	5
2.2.3.İBH ve İntestinal Flora.....	7
2.2.4.Epitel Disfonksiyon .....	9
2.2.5.İBH ve İmmün Sistem .....	11
2.3.Klinik Özellikler.....	17
2.3.1. İBH’da Barsak Dışı Bulgular .....	19
2.4.İBH Tanı .....	20
2.4.1.Başlangıç Laboratuvar Testleri .....	20
2.4.2.Serolojik Testler .....	20
2.4.3.Tanısal İşlemler .....	21
2.4.4.Ülseratif Kolit İçin Mikroskopik Özellikler.....	24
2.4.5.Crohn Hastalığında Mikroskopik Özellikler .....	24
2.4.6. İBH Türlerinde Tutulum ve Aktivite .....	26
2.4.7. İBH Türlerinde Tedavi.....	30
2.4.8. D Vitamini.....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	42
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Deney Ekipmanları.....	43

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	43
3.1.2. Kullanılan Deney Ekipmanları.....	44
3.1.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile 25-OH Vitamin D <sub>3</sub> 'ün Ölçümü.....	45
3.1.4. ELISA (Enzim Bağlı İmmünsorbent Deneyi) Yöntemi İle IFN- $\gamma$ ,IL-4, IL-10, IL-17, IL-23 Seviyelerinin Tespit Edilmesi.....	45
3.2. İstatistiksel Analizler .....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
7. KAYNAKLAR .....	73
8. ÖZGEÇMİŞ.....	86

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Tablo 1.</b> Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı.....	18
<b>Tablo 2.</b> Ekstra İntestinal Bulgular ve Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi .....	19
<b>Tablo 3.</b> Ülseratif Kolit İçin Endoskopik Puanlar .....	23
<b>Tablo 4.</b> Ülseratif Kolit Yayılımında Montreal Sınıflaması.....	26
<b>Tablo 5.</b> Truelove ve Witts Skorlaması .....	26
<b>Tablo 6.</b> Montreal Sınıflaması (Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İçin Sınıflaması).....	27
<b>Tablo 7.</b> Crohn Hastalığı Aktivitesinin Değerlendirilmesi (CDAI Kriterlerine Göre).....	29
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Verileri .....	48
<b>Tablo 9.</b> Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 10.</b> Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 11.</b> 25(OH)D <sub>3</sub> Vitamin Düzeyleri Dağılımının Gruplara Göre Karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 12.</b> Kategorik 25(OH)D <sub>3</sub> Vitamini Yönünden Grupların Karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 13.</b> Gruplar Arasında 25(OH)D <sub>3</sub> Vitamini Eksikliği Oranları.....	52
<b>Tablo 14.</b> Gruplarda Sitokin Düzeyleri.....	56
<b>Tablo 15.</b> Sitokinler ve 25(OH)D <sub>3</sub> Korelasyonu .....	62
<b>Tablo 16.</b> Kan Parametreleri ve 25(OH)D <sub>3</sub> Korelasyonu .....	63

## ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda Etyopatogenez .....	4
Şekil 2. İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda Genetik Faktörler .....	6
Şekil 3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda Epitel Disfonksiyon .....	10
Şekil 4. Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokinler .....	11
Şekil 5. T Hücre Farklılaşması ve İnterlökinler .....	16
Şekil 6. D Vitamininin Doğuştan ve Edinsel Bağışıklık Üzerine Etkileri .....	36
Şekil 7. Gruplara Göre D Vitamini Grafiği .....	53
Şekil 8. Kontrol Grubu ve Hasta Alt Gruplarına Göre 25(OH)D <sub>3</sub> Grafiği .....	54
Şekil 9. Kontrol Grubu ve Hastalık Aktivite Alt Gruplarına Göre 25(OH)D <sub>3</sub> Grafiği .....	55
Şekil 10. Alt Gruplarda Interferon Gama Düzeylerinin Kategorik 25(OH)D <sub>3</sub> Seviyeleri Grafiği .....	57
Şekil 11. Alt Gruplarda IL-4 Düzeylerinin Kategorik 25(OH)D <sub>3</sub> Seviyeleri Grafiği .....	58
Şekil 12. Alt Gruplarda IL-10 Düzeylerinin Kategorik 25(OH)D <sub>3</sub> Seviyeleri Grafiği .....	59
Şekil 13. Alt Gruplarda IL-17 Düzeylerinin Kategorik 25(OH)D <sub>3</sub> Seviyeleri Grafiği .....	60
Şekil 14. Alt Gruplarda IL-23 Düzeylerinin Kategorik 25(OH)D <sub>3</sub> Seviyeleri Grafiği .....	61

## KISALTMALAR

<b>ANKA</b>	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikolarlar
<b>APC</b>	: Antijen sunan hücreler
<b>ASCA</b>	: Anti- Saccharomyces Cerevisie Antibody
<b>CD</b>	: Crohn Disease
<b>CDAI</b>	: Crohn Disease Activity Index
<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz
<b>EBI3</b>	: Epstein-Barr virüs-uyarılı gen
<b>ECCO</b>	: European Crohn's and Colitis Organization
<b>ECM1</b>	: Ekstraselüler Matriks Proteini 1
<b>GPCR</b>	: G-protein-coupled receptor
<b>GWAS</b>	: Genome-Wide Association Studies
<b>IFN-<math>\alpha/\beta</math></b>	: Interferon- $\alpha/\beta$
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: Interferon-gamma
<b>IRAK</b>	: Interleukin receptor-associated kinase / İnterlükün reseptör-ilişkili kinaz
<b>IBD</b>	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
<b>IBH</b>	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
<b>IL</b>	: İnterlökün
<b>LIGHT</b>	: Herpesvirus entry mediator
<b>LMPC</b>	: Lamina propria monocellular cell
<b>LRRK</b>	: Leucine-rich repeat protein kinase
<b>MAPK</b>	: Mitojen-aktif protein kinaz
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nuclear factor- $\kappa$ B
<b>NIK</b>	: NF- $\kappa$ B-İndükleme Kinaz
<b>NOD</b>	: Nükleotid-Bağlayıcı Oligomerizasyon Domain
<b>PAMP</b>	: Patojen associated molecular pattern / patojen ilişkili moleküler patern
<b>p-ANCA</b>	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikolarlar
<b>PGN</b>	: Peptidoglikan
<b>PKMH</b>	: Periferik kan mononükleer hücre



<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	: Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$
<b>PRR</b>	: Pattern recognition receptor / Patern tanima reseptörü
<b>PSK</b>	: Primer Sklerozan Kolanjit
<b>ROS</b>	: Reactive Oxygen Species
<b>RXR</b>	: Retinoik asit X reseptörü
<b>Th</b>	: T Helper
<b>TIR</b>	: Toll/Interlükin-1 reseptör
<b>TL1A</b>	: TNF-like factor 1A.
<b>TLR</b>	: Toll-like receptor
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor / Tümör nekroz faktörü
<b>Treg</b>	: T regülatör
<b>ÜK</b>	: Ülseratif Kolit
<b>VDR</b>	: D vitamini reseptörü
<b>VDRE</b>	: D vitamini cevap elemanı

## ÖZET

### **Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında D Vitamin (25(OH)D<sub>3</sub>) Düzeyinin Serum Th1(İnterferon-gamma)/Th2 (IL-4), Treg ( IL-10), Th17 (IL-17), IL-23 Sitokinlerine ve Hastalık Seyrine Etkisi**

**Giriş ve Amaç:** Kronik inflamatuvar barsak hastalarında 25(OH)D<sub>3</sub> vitamin düzeylerinin hastalık seyrinde serum Th1 (İnterferon-gamma)/Th2(IL-4), Treg ( IL-10), Th17 (IL-17), IL-23 seviyelerine etkisini klinikte tedavi ve hastalık remisyonuna yönelik katkısının araştırılması amaçlandı..

**Gereç ve yöntem:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran kronik inflamatuvar barsak hastalarında (Crohn (CH) N:48, Ülseratif Kolit (ÜK) N:97 ) ve sağlıklı bireylerde (N:80) 25-OHD<sub>3</sub> bakıldı.80 sağlıklı bireyin 70'inde, 97 ülseratif kolitli hastanın 65'inde ve 48 Crohn'lu hastanın 43'ünde interlökin [Th1 (İnterferon-gamma)/Th2 (IL-4), Treg (IL-10), Th17 (IL-17), IL-23] seviyeleri çalışıldı. Alınan serum örneklerinden 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini, serum Th1(İnterferon-gamma)/Th2 (IL-4), Treg (IL-10), Th17 (IL-17), IL-23 sitokin düzeyleri ELISA ve HPLC yöntemleri ile çalışıldı. D vitamini düzeylerini,  $\leq 15$  ve  $>15$   $\mu\text{g/l}$  olarak kategorize ettiğimizde,  $\leq 15$   $\mu\text{g/l}$  düzeyleri D vitamini eksikliği olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Kronik inflamatuvar barsak hastaları (Crohn N:48, Ülseratif Kolit N:97) ve sağlıklı bireylerle (N:80) yaptığımız çalışmada kontrol ve toplam hasta gruplarında D vitamini (25(OH)D<sub>3</sub>) düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla  $15,9 \pm 10,1$ ,  $19,6 \pm 9,8$ ,  $p=0.001$ ).İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile ÜK ve kontrol grubu ile CH arasında anlamlı fark saptanırken, ÜK ile CH arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,439$ ). D vitamini eksikliğinin ÜK ve CH hastalığı şiddetinde ve IL-17 düzeylerinde artışa neden olduğu tespit edildi. D vitamini eksikliğinde ÜK'li hastalardaki IL-17 değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:<0,05$ ). D vitamini eksikliği ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-23 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. D vitamini eksikliğinde ÜK'li grupta anlamlı değilken,CH'lı hasta grubunda değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:<0,05$ ). CH aktif grupta INF Gamma ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen zayıf negatif korelasyona rastlandı (r:-0,15, p:0,57). 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliği ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-4 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. D vitamini  $\leq 15$  ve  $>15$   $\mu\text{g/l}$  şeklinde kategoriye ayrıldığında gruplar arasında IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** İnflamatuvar barsak hastalarında D vitamini düşüklüğü anlamlıdır. Bu sonuçlar İBH'de D vitaminin, Th1/Th2/Th17/Treg ve IL-23 immün yanıtta önemli bir modülatör rolü olabileceğini ortaya koyabilir. Bununla birlikte, bu konuyla ilgili yapılacak olan başka çalışmalarla D vitamini ve İBH ilişkisi daha iyi anlaşılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, D Vitamini ve Sitokinler.

## ABSTRACT

### Effect of Vitamin D (25(OH)D<sub>3</sub>) Levels to Serum Th1(Interferon-gamma)/Th2(IL-4), IL-10, Th-17, IL-23 Cytokines and Disease Progress in Inflammatory Bowel Disease

**Introduction and Objective:** The aim of this study was to investigate the effect of 25-dihidroksi D<sub>3</sub> vitamin levels to serum Th1(Interferon-gamma)/Th2(IL-4), IL-10, Th17, IL-23 levels in disease progress and contribution to clinical treatment and disease remission in inflammatory bowel disease (IBD).

**Materials and Methods:** This study included 225 individuals (145 IBD patients; 48 with Crohn disease (CD), 97 with ulcerative colitis (UC) and 80 healthy controls) who admitted to Medical Faculty Hospital of Çukurova University for diagnosis and treatment. We analysed 25(OH)D<sub>3</sub> levels for 225 individuals consequently and we analysed interleukin[serum Th1 (Interferon-gamma)/Th2 (IL-4), Treg (IL-10), Th17 (IL-17), IL-23]levels for 70 of 80 healthy controls, 65 of 97 patients with UC and 43 of 48 patients with Crohn disease. We analysed serum Th1(Interferon-gamma)/Th2(IL-4), IL-10, Th17, IL-23 cytokin levels from the blood and serum samples obtained by ELISA and HPLC methods. Vitamin D levels were classified as  $\leq 15$  and  $> 15 \mu\text{g/l}$ , and the level  $\leq 15 \mu\text{g/l}$  was accepted as vitamin D deficiency.

**Results:** In both patient groups and healthy control group, we compared vitamin D levels and cytokine levels. The Vitamin D levels were significantly different in patients and controls respectively ( $15,9 \pm 10,1$  vs  $19,6 \pm 9,8$   $p=0.001$ ). In dual comparisons (control group vs patients with UC and control group vs patients with Crohn disease) there were significant differences between Crohn disease and control group, whereas no significant difference between patients with UC and CD ( $p=0.439$ ). It has been revealed that vitamin D deficiency leads to increased severity of both UC and CD and increased levels of IL-17. Variations of IL-17 levels in patients with UC were statistically significant in vitamin D deficiency ( $p:<0,05$ ). It has also been revealed that vitamin D deficiency leads to increased severity of both UC and CD and increased levels of IL-23. Variations in IL-23 was statistically significant in patients with Crohn disease and

vitamin D deficiency ( $p:<0,05$ ) but not in UC patients with vitamin D deficiency. Although there was no statistically significant relation between levels of INF Gamma and vitamin D in CD-active group, there was a weak negative correlation ( $r:-0,15$ ,  $p:0,57$ ). IL-10 levels were not different between groups.

**Conclusion:** Low levels of vitamin D is a significant parameter in patients with IBD. According to these results it can be suggested that vitamin D can have an important role in Th1/Th2/Th17 and IL-23 immune responses. However, we believe that relation between vitamin D and IBD will be understood clearly with further studies on this subject.

**KeyWords:** Ulcerative Colitis, Crohn Disease, Vitamin D and Cytokines.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin akut ve kronik inflamasyonu ile karakterize klinik, epidemiyolojik ve patolojik bulgularına rağmen etiyolojisi kesin bilinmeyen hastalık grubudur. İBH'nın Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana klinikopatolojik alt grubu vardır. ÜK ve CH'da klinik özelliklerin örtüşmesi nedeniyle vakaların % 10-15'inde iki hastalık arasında ayırım yapmak mümkün değildir. İBH öncelikle yaşam kalitesini etkiler<sup>1</sup>. Hastaların ölüm oranları normal popülasyondan farklı değildir. En yüksek insidans kuzey Avrupa 12-19/100000/yıl ve kuzey Amerika'da 5-29/100000/yıl olarak bildirilmiştir. İBH'dan 1,4 milyon Avrupalı, 2,2 milyon Amerika'lı etkilenmiştir<sup>2,3</sup>.

Kuzey Amerika ve Avrupa ile karşılaştırıldığında Asya ve Afrika'da İBH'nın düşük insidansı muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır<sup>4</sup>. D vitamini İBH'nın gerek patogenezinde gerekse aktivasyonunda rol oynayan önemli bir faktördür. Loftus ve Sandbourn'un<sup>5</sup> araştırmasına göre; prevalansı ve insidansı coğrafik bölgelere göre anlamlı farklılıklar göstermektedir. İBH kuzey ülkelerinde oldukça yüksektir. Örn: Kanada, İngiltere, İskandinavya'da prevalansı ve insidansı oldukça yüksek iken, Hırvatistan ile diğer güney bölgelerinde daha düşüktür. Carr and Myberry 1999<sup>6</sup>; Propert ve ark.<sup>7</sup> çalışmalarında Ekvator'a yakın olanların ılıman iklimli gelişmiş ülkelere göçtüklerinde İBH insidansının arttığını belirtmişlerdir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini yetersizliğinin tip 1 ve 2 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve 16 farklı kanser ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir<sup>8</sup>. Subklinik D vitamini eksikliği sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği/eksikliği risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve önlemeye yönelik tedbirlerin alınması gerekmektedir.

D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün biyolojik etkisi, yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığını gerektirir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> T-helper 1 (Th1) ve T-helper 17 (Th17) hücreleri tarafından yönlendirilen otoimmüniteyi baskıladığı birkaç farklı araştırmacı tarafından bazı araştırmalarda gösterildi. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Th1 ile beraber bulunan IL-2 (İnterlökin), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve T hücrelerinde bulunan İnterferon-gamma (IFN-γ) sitokinlerinin üretimlerini ve/veya ekspresyonunu

azalır. Çok yakın zamanda Th17 ile ilgili sitokinlerin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tarafından inhibe edildiği gösterildi. CD4<sup>+</sup> T hücrelerine 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ilave edildiğinde Th1 hücre gelişimini ve sitokin üretimini inhibe etti ve bunun sonucu da Th2'nin artan ekspansiyonu ve artan IL-4 üretimi idi<sup>9-12</sup>.

CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin dördüncü grubu efektör fonksiyonlarından çok supresör fonksiyonları olan düzenleyici (T reg) hücrelerdir. O'Gara ve ark.<sup>13</sup>; çalışmasında 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, glukokortikoidlerle birlikte IL-10 üreten CD4<sup>+</sup>/CD25 Treg'leri kuvvetli şekilde uyardı. Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hem IL-10 sekresyonunu hem de Treg'ler tarafından TLR9 ekspresyonunu arttırması, doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklık arasında yeni bir bağ olduğunu ortaya çıkarır<sup>13,14</sup>.

IL-23 aktifleşmiş makrofaj ve dendritik hücrelerden üretilmektedir. IL-12 ile benzer yapısal ve immünolojik özelliklere sahiptir. IL-23, romatoid artrit, İBH ve Helikobakteri Pylori gastriti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İBH hastalıklarında, IL-23 ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirleyen bir çalışma yer almamaktadır<sup>15</sup>.

İBH'da intestinal inflamasyonda edinsel ve doğal bağışıklık etkilidir. Sitokinler İBH'da anahtar rol oynar ve T hücre farklılaşmasıyla Th1, Th2, Treg ve yeni tanımlanan Th17 oluşur. Sitokin seviyeleri İBH'da hastalık başlangıcını, remisyonu, alevlenmesini vb. inflamasyon sürecini yönetirler. Bundan dolayı sitokinler gelecekteki tedavilerin planlanması açısından önemlidirler.

D vitamini eksikliği yaygın olarak bilinmesine rağmen İBH'lı hastalarda yeni tespit edilmeye başlandı, fakat patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliğinin İBH'lı hastalarda hastalık seyrini IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17, IL-23 düzeylerine etkisini araştırarak klinikte tedaviye ve hastalık seyrine yönelik önemli yararlar sağlayabileceğini düşündük. Bu amaçla Ekim 2011-Mart 2012 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Balcalı Hastanesi Dahiliye Gastroenteroloji polikliniğine ve Gastroenteroloji kliniğindeki inflamatuvar barsak hastaları ve sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örnekleri Elisa kitleriyle çalışılarak İnterlökin ve D vitaminin hastalık aktivasyonu ve remisyonu arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin akut ve kronik inflamasyonuyla karakterize klinik, epidemiyolojik ve patolojik bulgularına rağmen etiyolojisi kesin bilinmeyen hastalık grubudur. İBH'nın Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana klinikopatolojik alt grubu vardır. ÜK ve CH'da klinik özelliklerin örtüşmesi nedeniyle vakaların % 10-15'inde iki hastalık arasında ayırım yapmak mümkün değildir. CH en sık distal ileum ve kolonu tutan ancak ağızdan anüse kadar perianal alanda dahil tüm gastrointestinal sistemde görülebilen spesifik olmayan kronik bir hastalıktır. ÜK rektum, kolon ve çekumla sınırlıdır<sup>1,2</sup>. ÜK diffüz, simetrik sadece barsak mukozasını etkiler. CH ise segmental tarzda transmural inflamasyon, ödem, fistül ve barsak duvarında granülom oluşturur<sup>3-5</sup>.

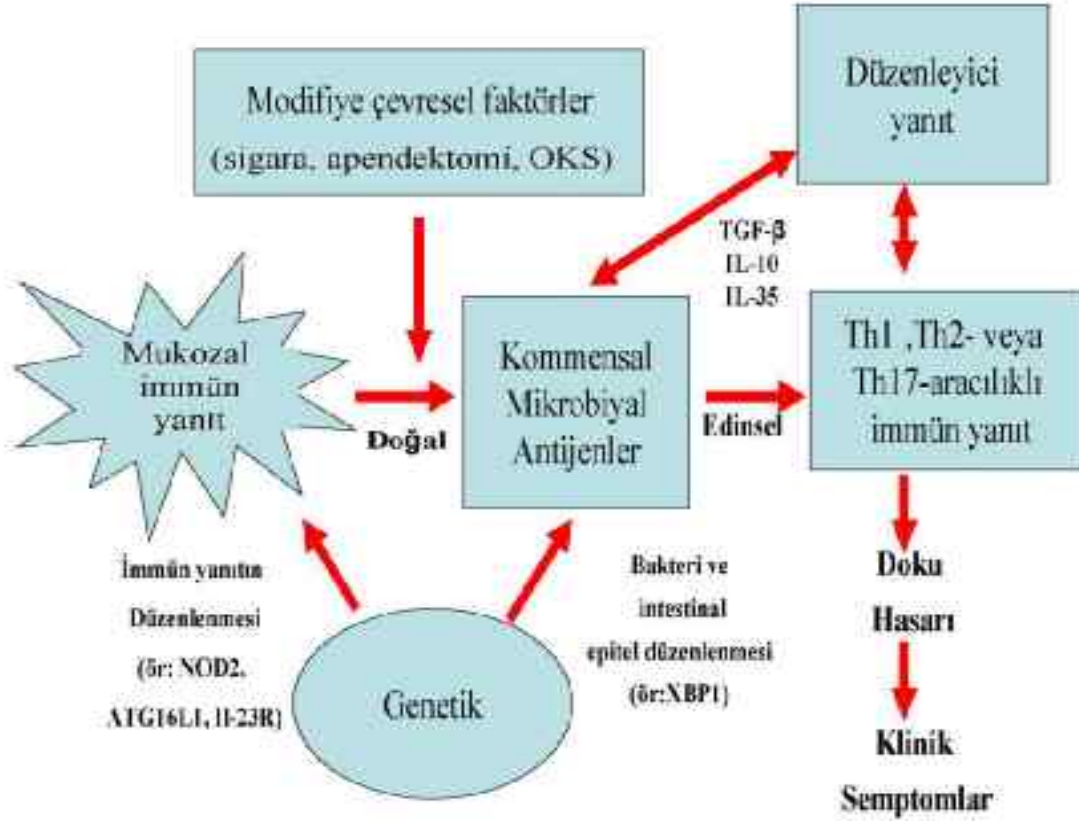
İBH öncelikle yaşam kalitesini etkiler. Hastaların ölüm oranları normal popülasyondan farklı değildir. En yüksek insidans kuzey Avrupa 12-19/100000/yıl ve kuzey Amerika'da 5-29/100000/yıl olarak bildirilmiştir. İBH'dan 1,4 milyon Avrupalı, 2,2 milyon Amerikalı etkilenmiştir<sup>3</sup>. İBH prevalansı etnik köken ve ırka bağlı olarak değişir. İBH İspanyollar ve Asyalılar arasında nadir iken, Kafkasyalılar ve Afrika kökenli Amerikalılar en çok etkilenenlerdir. Askenazi Yahudileri'nde Yahudi olmayan Kafkasyalılara göre 2-4 kat daha yüksek İBH gelişme riski vardır. Ancak İBH prevalansının sanayileşmiş nüfus bölgelerinde arttığına dair kanıt yoktur. Örneğin, bir araştırmada Avrupa kökenli Amerikalılar'da gözleneneye göre Afrika kökenli Amerikalılarda İBH benzer insidans hızı gösterir<sup>2,4,16</sup>. İnsidansı ve bulaş yolları dünya genelinde farklılıklar göstermektedir.

### 2.2. Etyopatogenez

İBH patogenezi kısmen aydınlatılabilmektedir. Bağışıklık sistemi, enterik konakçı bakteriler/patojenler, konak genetiği arasındaki karmaşık etkileşimlerin İBH gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Bu tekrarlayıcı kronik inflamatuvar hastalıklara sebep olarak çevresel faktörler ve genetik olarak yatkın konak distal ileum ve kolonunda



yaşamakta olan kommensal bakteri/patojenlere karşı abartılı T hücre yanıtları görülmektedir (Şekil 1)<sup>17</sup>.



Şekil 1: İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda Etiyopatogenez

### 2.2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ve Çevresel Faktörler

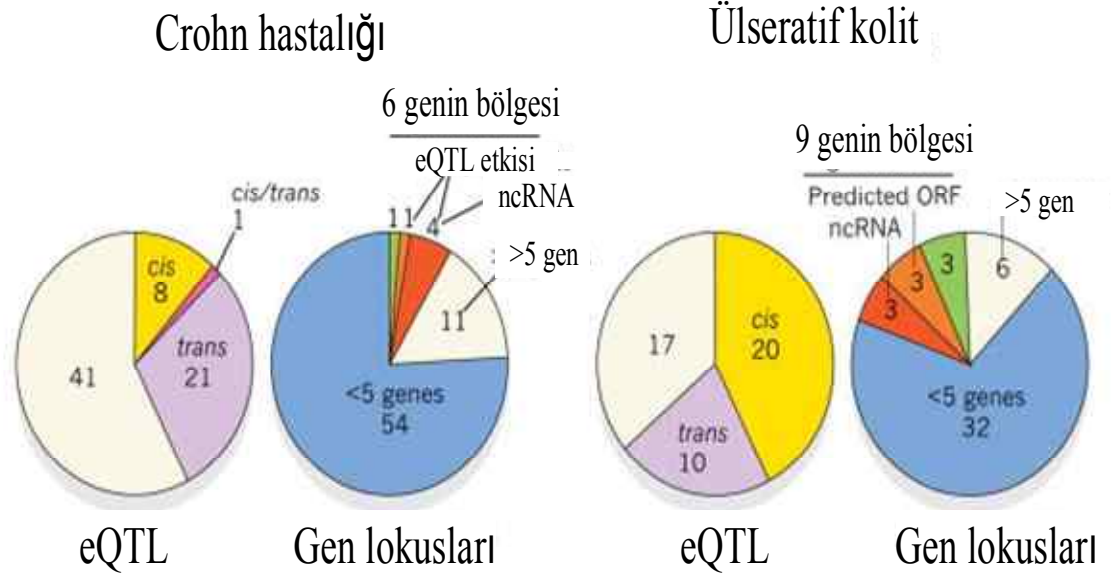
Kuzey Amerika ve Avrupa ile karşılaştırıldığında Asya ve Afrika'da İBH'nin düşük insidansı muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Önemli bir diğer çevresel faktör sigaradır. Sigara içmenin etkisi ÜK ve CH' de farklıdır. Sigara ÜK'e karşı koruyucu bulunmuştur. Hastalığın seyrinde olumlu etkilerinin yanı sıra kolektomi ihtiyacını azaltmıştır<sup>18,19</sup>. Sigarayı bırakmış kişilerde hiç içmeyenlerin aksine % 70 daha fazla hastalık yaygındır ve refrakterdir. Sigara primer sklerozan

kolanjit (PSK) ve kolektomi, ileal poş anostomoz sonrasındaki poşit içinde koruyucudur. Aksine CH'da ise hastalığın sıklığını artırmıştır<sup>20,21</sup>. Ömür boyu yüksek oranda sigara içenlerde (>150 sigara/yıl) az içenlere göre ince barsak hastalıkları daha sık görülmektedir. CH'nın alevlenmesi, fistül ve/veya abse gelişmesi sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir<sup>22-23</sup>. Kohort çalışmaları ve meta analizler erken yaşta doğru tanı apandisit için yapılan apendektomilerin ÜK başlamasında ve daha sonraki klinik seyrin hafif gidişinde koruyucudur. Hastalık başladıktan sonra yapılan apendektominin hastalığın klinik seyrine etkisi bilinmemektedir. Bir Danimarka kohort çalışması apendektomi başarısız olsa da % 69 riskin azaldığını rapor etti<sup>24,25</sup>. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların özellikle ÜK'de hastalığı şiddetlendirdiği düşünülmektedir. Fakat ne kadar risk olduğu ve hastaları ne oranda etkilediği bilinmemektedir. Bunun aksine bazı çalışmalarda COX-2 inhibitörlerinin yararlı olabileceğini göstermiştir<sup>26</sup>. Antibiyotikler, oral kontraseptiflerde İBH gelişimi için risk faktörleridir<sup>17</sup>.

### **2.2.2. İnflamatuvar Barsak Hastaları ve Genetik**

İBH etyolojisinde güçlü bir genetik etki mevcuttur. Bazı epidemiyolojik çalışmalar da bu hipotezi destekler: 1-) İBH'nın coğrafi dağılımındaki heterojenite, 2-) İBH ailesel formları varlığı, 3-) Tek yumurta ikizlerinde yüksek oranda insidans. Nüfusa dayalı çalışmalar hastaların % 5-10'nunda İBH'lı birinci derece aile üyesi mevcuttur. İBH'dan etkilenen bireylerin kardeşlerinde CH için 30-40 kat, ÜK için 10-20 katdan daha fazla risk vardır. Bu durum CH ve ÜK için spesifik yatkınlık genlerinin olabileceğini düşündürür<sup>3,27,28</sup>. İkizlerde yapılan çalışmalar İBH'da genetik yatkınlık için ek bilgiler sağlar. Monozigot ikizlerin dizigotik ikizlere göre Crohn hastalarında (%50-58 karşı % 0-12) ve ülseratif kolitlilerde (% 6-14 karşı % 0-5 ) daha yüksek riski vardır. Crohn hastalarındaki oranlar genetiğin bu grupta daha büyük etkisi olduğunu düşündürmektedir<sup>29,30</sup>.

Günümüzdeki GWAS (genome-wide association studies) kompleks hastalıklar arasında, Crohn hastalığında ve ülseratif kolitin paylaştığı 28 lokus dahil olmak üzere, 99 örtüşmeyen genetik risk lokusu belirleyerek İBH’da başarılı olmuştur (Şekil 2)<sup>31-33</sup>.



**Şekil 2: İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda Genetik Faktörler**

GWAS Crohn hastalığında 71 ve ülseratif kolitte 47 risk loküsü tanımladı (ilişkinin P değeri  $< 5 \times 10^{-8}$ ). Bunların 28' i ortak ilişkiler sergiledi ( Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit için  $P < 5 \times 10^{-8}$  ve İBH nin diğer formu için  $P < 1 \times 10^{-4}$ ). Crohn hastalığı na girmiş loküslerin yaklaşık yarısı cis- ve/veya trans-ekspresyon kuantitatif trait loküs (eQTL) etkisi (sol paneller) ile ilişkilidir. Ekspresyonu bu varyantlar tarafından etkilenen genler İBH patogenezinde de bulaşabilir. Loküs kompozisyonu (sağ paneller) bir dizi genin İBD-bulaşılı bağlantı eşitsizliklerinin içinde uzandığını ya da tecrit ettiğini gösterir (korelasyonun koefisyantı  $r^2 > 0.8$ ). Bu loküsler yapısal olarak heterojendir ve genlerin büyük bir oranıyla ilişki içerisindedir. Herhangi bir genle ilişkili olmayan genler, çöl gen olarak bilinir, sıklıkla kodsuz transkriptler veya tahmin edilen açık okuma alanları (ORF ler) ihtiva ederler ve trans-eQTL etkiler ile ilişki içerisinde olabilirler.

Genelde, temel genetik ortaklıklar doğal immün yanıtta ve edinilmiş immün yanıtta katkıda bulunan genlere bölünebilir. Doğal immünite bölümünde; CH’da NOD2 /CARD15 gen polimorfizmi ATG16L1 (autophagy-related like-1) ve IRGM (immunity related GTPase family M) gen defektleri yer almaktadır<sup>34-37</sup>. NOD (Nükleotid-Bağlayıcı Oligomerizasyon Domain) proteini ve ATG16L1 otofaji proteini arasındaki bağlantı, bu iki proteinin sitoplazmik membranda bir kompleks oluşturduğunu gösterdi. NOD veya ATG16L1 proteinindeki mutasyonlar intraselüler patojenlere karşı azalmış ve

başarısız otofajik yanıtla sonuçlandığı için, yukarıdaki anlatım İBH'daki otofaji eksikliği hakkındaki hipotezleri aydınlatır<sup>36-38</sup>.

Genetik zincir çalışmaları tarafından yeri belirlenmiş sayısız gen arasında, NOD2, ATG16L1 ve IRGM gibi doğal immün sistem genlerinin değişimleri CH'lı hastalara özeldir ve ÜK'li hastalarda görülmez<sup>39,40</sup>. IL-23 yolağı içine alan çoklu genler ki, bu genler IL23R (IL-23 reseptörü için bir alt birimi kodlar) ve IL-12B (IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini kodlar) kapsar. STAT3 (transkripsiyon 3 aktivatörü ve sinyal dönüştürücüsünü kapsar) ve homeodomain-içeren transkripsiyon faktör NKX2-3'ün hem ÜK ve hem de CH ile ilişkili olduğu gösterildi<sup>41</sup>. Diğer taraftan, ECM1 (ekstraselüler matriks protein) deki mutasyonlar ÜK'li hastalara özeldir<sup>42,43</sup>.

### 2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastaları ve İntestinal Flora

Gastrointestinal sistem insan vücudunun en büyük kommensal bakteri içeren alanıdır. Bakteri konsantrasyonları midede mililitrede  $<10^2$  koloni, kolonda mililitrede  $>10^{12}$  kolonidir. İnsan vücudundaki hücre sayılarıyla karşılaştırıldığında  $10^{12-13}$  insan bağırsağındaki bakteri seviyeleri  $10^{13-14}$  elde edilir. Normal flora veya fekal hücresel materyalin % 50'si, 400'den fazla tür ve quasispecies (türümsü) içerir. Bu bakterilerin çoğunun kültürü yapılamamaktadır. Normal bakteriler homeostasis için gereklidir. Kommensal bakterilerin bariyer etkisi intestinal mukozaya patojen invazyonunu engeller. Barsaktaki bakteriler iki major gruba ayrılır: Firmitus'un temsil ettiği Gram negatif bakteriler ve Bacteriodes'in temsil ettiği Gram pozitif bakterilerdir<sup>43</sup>. Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia filumları daha az yaygın fakat insan sağlığı için önemli rol oynamaktadır. Bakteri türlerinin geniş çeşitliliğine rağmen Clostridium coccoides (C. coccoides)-Eubacterium rectale, Clostridium leptum (C. leptum), Bacteriodes-Prevotella, Bifidobacterium and Atopobium türleri dominant gruplardır<sup>43-46</sup>. Buna ek olarak normal barsak virüsleri, tek hücreliler, mantarlar, Archea gibi birçok yaşam formunu içerir. Barsaktaki mikroflora çok çeşitli olmakla birlikte bireyler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Zoetendal ve ark.<sup>47</sup> da aynı ortamda yaşayan ve benzer beslenme alışkanlıkları olan bireylerin barsak mikroflorasının da benzer olduğunu tespit etmiştir. Genetik faktörler de barsak mikroflorasının gelişimine katkıda bulunur<sup>47,48</sup>.

Sağlıklı konakta TLR (toll-like reseptör) ve NRL (intraselüler nod-like reseptör) ile ilişkili proinflamatuvar yollar insan ve bakteri kaynaklı inhibitör moleküller tarafından suprese edilirler (Örn: siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri; LPS; A20; peroxizome proliferatör-aktive edici reseptör- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ); nuclear faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) inhibitör I $\kappa$ B- $\alpha$ ; interferon- $\alpha/\beta$  (IFN- $\alpha/\beta$ ); interlökin-10 (IL-10); TGF- $\beta$ ; eikosonaidler)<sup>49</sup>. Bakteri florası, insan inflamatuvar hastalıklarında inflamatuvar süreci sürükleyen esansiyel faktörlerden biri olarak görülmektedir. CH'da, intestinal T lenfositler, bakteri antijenlerine karşı aşırı reaktiftir ve bu hastalarda lokal tolerans mekanizmaları ortadan kalkmıştır. Ayrıca CH ve ÜK hastalarında, geniş bir bakteri spektrumuna karşı, artmış IgG tipinde barsak mukozasında antikor sekresyonu vardır. İmmunglobulin G aracılı immüno-inflamatuvar cevaplar, barsak mukozasında hasar oluşturabilir ve bunlar kompleman sistemini ve inflamatuvar mediatör basamaklarını aktive edebilir. Dahası, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların, barsak epitel yüzeylerine daha fazla bakteri tutunduğu ve bunlardan bazılarının da epitel katmanlar arasında ve intraselüler alanlarda olduğu gösterilmiştir. Tüm bunlardan anlaşılacağı üzere, flora elemanlarınca intestinal immün sistemin kontrolsüz aktivasyonu, inflamatuvar barsak hastalığının patofizyolojisinde anahtar bir olay olarak gözükmemektedir<sup>50</sup>.

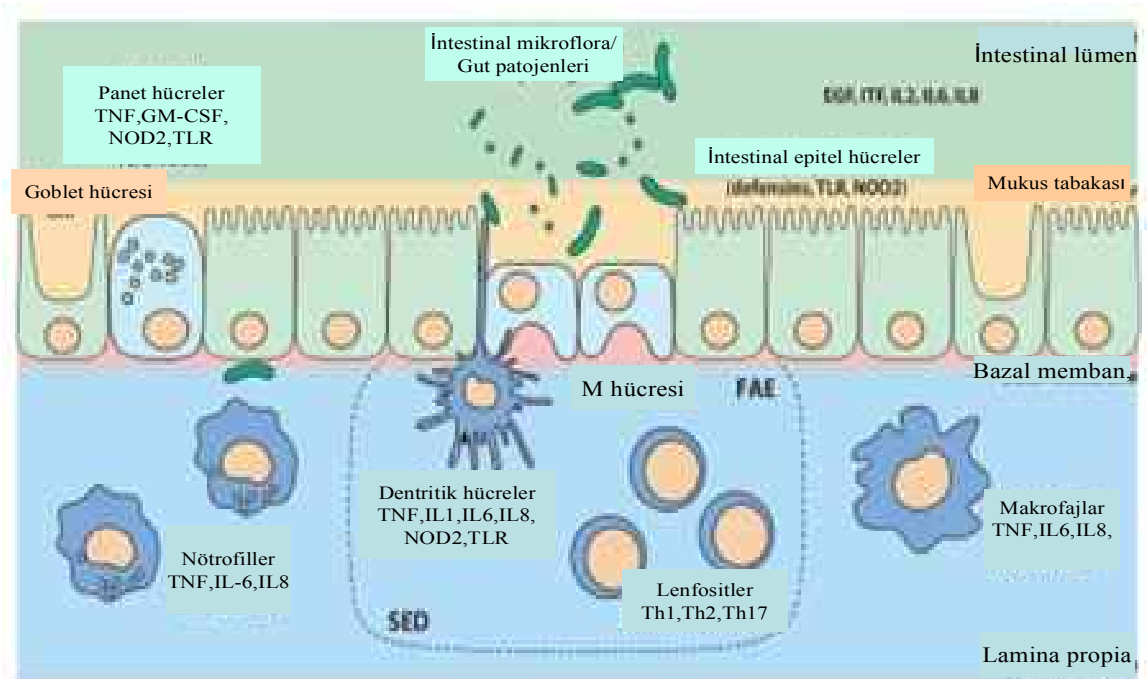
Bazı Crohn hastalarının (% 17-25) NOD2/CARD15 geninde mutasyon vardır ve bu gen bakteriye karşı konakçı yanıtın düzenlenmesinde rol oynar<sup>51</sup>. Çeşitli hayvan modellerinde, farklı tipte immün değişiklikler yapılarak (örneğin; IL-10 ve IL-2 gen "knockout" fareler), insan inflamatuvar barsak hastalığındakine benzer kontrolsüz intestinal inflamasyon oluşturulabilir. Bu çalışmalar kontrolsüz intestinal inflamasyon gelişimi için, aktif CD4 T hücrelerinin ve bakteri florasının temel gereksinim olduğunu göstermiştir. CD4<sup>+</sup> T hücreleri azaltılan veya mikropsuz koşullarda yetiştirilen hayvanlarda, insan inflamatuvar barsak hastalığına benzer hayvan modeli oluşturulamamıştır. Hayvan modellerinde, bakterilerin hücre duvar içeriklerinin enjeksiyonu, kronik granülatöz inflamasyona ve barsak dışı bulgulara neden olabilmektedir. Crohn hastalığında küratif cerrahi rezeksiyon sonrası, diversiyon işlemi yapılmasının cerrahi sonrası rekürrensi önlemesi ve antibakteriyel tedavinin intestinal inflamasyonu belirgin şekilde kontrol altına alması, intestinal bakteri florasının kontrolsüz inflamasyondaki önemini gösteren diğer bulgulardır<sup>52</sup>.

Ayrıca farklı bakteri türleri immüno-inflamatuvar mekanizmalar üzerinde farklı etkilere sebep olabilirler. Örneğin, bazı anaeroblar kolite sebep olduktan sonra mukozaya yayılırlar, çeşitli *Bacteroides* türleri ise transmural inflamatuvar lezyon oluşturmaya karşı özellikle eğilimlidirler. Enterik rekürrensi önlemesi ve antibakteriyel tedavinin intestinal inflamasyonu belirgin şekilde kontrol altına alması, intestinal bakteri florasının kontrolsüz inflamasyondaki önemini gösteren diğer bulgulardır. Ayrıca farklı bakteri türleri immüno-inflamatuvar mekanizmalar üzerinde farklı etkilere sebep olabilirler. Örneğin, bazı anaeroblar kolite sebep olduktan sonra mukozaya yayılırlar, çeşitli *Bacteroides* türleri ise transmural inflamatuvar lezyon oluşturmaya karşı özellikle eğilimlidirler. Enterik bakterilerin fibrojenik kapasiteleri farklıdır ve bu da oluşturdukları inflamatuvar cevabın tipi ile bağlantılı gözükmektedir. Bazı aerobik bakteriler fokal apse alanlarını çevreleyen şiddetli akut inflamatuvar cevabı harekete geçirirken, sebep oldukları lokal kolajen birikimi önemsizdir. Oysa, bazı anaeroblar (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides uniformis* ve *Clostridium ramosum*) hafif bir granülosit yanıtı sebep olurken, dokularda kolajen birikimiyle giden yaygın bir mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olurlar<sup>50</sup>.

#### **2.2.4. Epitel Disfonksiyonu**

İntestinal bariyer, bir bakteriyel biyofilmden oluşur, doğal bağışıklık sisteminin (dendritik hücreler, Paneth hücreler, makrofajlar ve nötrofiller) içinde uzanan mukus ve intestinal epitelin bir katmanıdır. İntestinal epitel bariyer normalde vücudu potansiyel bakteriyel tehditlerden korur ama İBH'da bu savunmaların her biri bozulur. İntestinal epiteldeki koruyucu mukusu oluşturan, musinleri salgılayan goblet hücrelerin sayısı İBH'da artar. İntestinal mukozanın geçirmezliği ve kohezyonu IEC'in hücre birleşimlerine bağlıdır. Apikal birleşme ait komplekslerin (AJC) yapı ve fonksiyonlarındaki kusurlar hem İBH'nın hayvan modellerinde hem de İBH hastalarında gösterilir.<sup>52,53</sup> Örneğin, düzensiz epitel bariyer fonksiyonu, özellikle sıkı kavşaklar, SAMP farelerdeki ileitin histolojik bulgusundan önce gelir.<sup>54</sup> Ayrıca, bariyer disfonksiyonu, enterositlerin (occludin, cadherinler ve cateninler) bağlantı kavşaklarını şekillendiren proteinlerin yetersiz fonksiyonu, asemptomatik hastalardaki CH'nin nüksünden önce gelir ve çalışmalar, İBH hastalarındaki claudin 2, 3, 4, 5 ve 8 sıkı

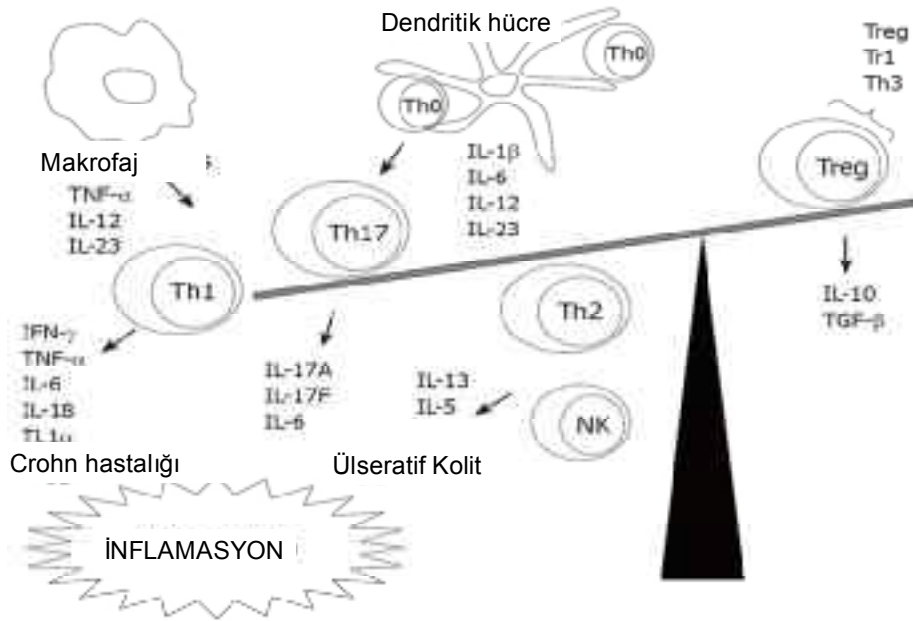
kavşaklardaki proteinlerin spesifik dağılım paternlerini gösterir. İntestinal geçirgenlik, CH hastalarının % 36' sında dikkate değer şekilde artmıştır.<sup>55,56</sup> E. coli, Enterococcus spp., Clostridium perferingens, sağlıklı kontrollerin % 5-% 15' ine karşılık CH hastalarının % 30-% 50 sindeki mezentrik nodlarda bulundu.<sup>54</sup> Bunun sebebi: 1) Peyer plakları aracılığıyla bakteriyel alım, 2) Anormal sıkı kavşaklar nedeniyle bakteriyel translokasyon. İntestinal geçirgenlikteki artma NOD2 polimorfizm taşıyan CH'da gösterildi. Peyer plaklarının anormal gelişimi ile birlikte NOD2 eksikliği olan farelerde artan geçirgenlik ve bakteriyel translokasyon gözlemlendi.<sup>57-59</sup> E. coli translokasyonunu arttıran bulgular folikül ilişkili epitelde veya İBH olmayan hastalardan çok CH hastalarından izole edilen Peyer plaklarında oluşur ve bu artan Peyer plakları CH'da bulunur, bu da bize, CH'daki intestinal bariyer fonksiyonun daha önce tanınmayan defekti aracılığıyla CH patofizyolojisine farklı bakış açısı sunar (Şekil:3)<sup>49</sup>.



**Şekil 3: İnflamatuvar Barsak hastalığında Epitel Disfonksiyonu**

## 2.2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve İmmun Sistem

Gastrointestinal kanal her gün beslenme öğeleri içinde binlerce antijene ve mikroorganizmaya maruz kalmasına rağmen, sindirim sisteminin immün sistemi (GALT) patojenleri ayırt ederek fizyolojik koşullarda organizmaya zarar veren patolojik düzeyde immün yanıt olmamaktadır. Bu durum oral tolerans olarak isimlendirilir<sup>60</sup>. İntestinal immün sistem mikroflora, mukus, lenfoid yapılardan oluşmaktadır. Peyzer plaklarının olduğu bölgede enterositlerden değişim göstermiş M hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelerin esas görevi antijenlerin supepitelyal dokuya taşınmasıdır. M hücrelerinin bazolateral bölgesinde CD4+CD45RO lenfositler ve B lenfositleri bulunmaktadır. Lamina propriada T ve B lenfositler, dentritik hücreler bulunmaktadır. Bu bölgede B lenfositlerinden sekrete edilen Ig A miktarı Ig G'den çok daha fazladır. Salgısal IgA çeşitli mikroorganizmalarla ve molekülle etkileşime girerek onları nötralize ettiği bilinmektedir<sup>61,62</sup>. Mukozal immün sistemde efektör (Th1/Th2/Treg hücreleri) ve düzenleyici hücreler arasındaki denge mukozal homeostazisi sağlar. Bu dengenin bozulması mukozal inflamasyona neden olur (Şekil 4)<sup>63</sup>.



Şekil 4: Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler



## **Doğal Bağışıklık**

Mikrobiyal yapılar doğal bağışıklık sistemi tetikleyerek barsak mukoza iltihabına neden olabilir. İntraselüler hücre adhezyon molekül 1 (ICAM) gibi adhezyon molekülleri, mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerin iltihaplı barsak mukozasına tutunması ve geçmesi için önemlidir<sup>64</sup>. Proinflamatuvar moleküller, TLR(Toll like reseptör) gibi PRR (pattern recognition reseptör) nin artan ekspresyonu nedeniyle inflamatuvar mukozaya geçen doğal immün sistem hücreleri tarafında üretilir. Dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen-sunan hücreler mikrobiyal uyarılar için farklı spesifitesi olan TLR'lere sahiptir ve doğal immün yanıtı başlatır. İBH'de sinyal veren TLR'nin immünopatojenik rolü açığa kavuşturulma sürecindedir<sup>65</sup>.

## **Nükleotid-Bağlayıcı Oligomerizasyon Domain (NOD) Proteinler**

NOD proteinleri, mikrobiyal komponentlerin sitoplazmik sensörleri gibi, PRR' nin farklı alt kümeleridir, inflamatuvar süreç ve apoptozisin regülasyonunu sağlar. Bu PRR'lerin önemi: NOD2'yi kodlayan gendeki mutasyon CH'nin altkümesinde oluşur ve NOD1'i kodlayan gendeki polimorfizm İBH ile ilişkilidir<sup>66</sup>. NOD1 proteini [caspase (programlı hücre ölümüne yol açan enzim)-iyileştirme domain 4 gen, CARD4] ve NOD2 proteini (CARD15 tarafından kodlanan) antijen sunan hücreler ve epitelyal hücreler tarafından açıklanır. NOD2 çoğu bakteri için genel sensördür. Çünkü hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerin bir komponenti olan muramyl dipeptidi tanır. Buna karşılık NOD1 çoğunlukla gram negatif bakterileri algılar<sup>67,68</sup>. Çünkü, NOD1 için ligand, peptidoglikan (PGN) türevli peptid  $\gamma$ -D-glutamil-mesodiaminopimelic asid (iE-DAP) Listeria ve Bacillus spp dışında gram pozitif bakteride mevcut değildir. NOD1 ve NOD2 aktivasyonunun başlıca sonuçları NF- $\kappa$ B ve mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolağın aktivasyonudur. Ek olarak, NOD1'in kendi ligandı tarafından aktivasyonu JUN-N terminal kinazın (JNK) aktivasyonuna yol açar. NF- $\kappa$ B, MAPK ve JNK yolağın aktivasyonları pro-inflamatuvar mediyatörlerin üretimine yol açar<sup>66,69</sup>.

CARD15 mutasyonlarının CH ile ilişkisi olduğunu gösteren 3 model vardır. Ancak çalışmalar bu modellerdeki tutarsızlıklarında gösterdi. İlk görüş, NOD2'nin PGN

tarafından aracılık edilen IL-12' nin negatif regülatörü olduğunu gösteren çalışmaya dayanmaktadır. CARD15'teki fonksiyon kaybı mutasyonu, Th1 aracılı koliti destekleyen bir ortam yaratmak için splenik makrofajlar tarafından gelen aşırı bir NF- $\kappa$ B bağımlı IL-12 yanıtla sonuçlanır<sup>70</sup>.

İkinci model; NOD2 fonksiyon kaybının, bozulan konak savunmasının bir sonucu olarak CH'na doğru bir duyarlılığa yol açtığını ortaya koydu. Bu, Paneth hücreleri tarafından üretilen NOD2 bağımlı  $\alpha$ -defensin üretiminin bozulması ve böylece patojenik bakteri ve inflamatuvar durumun kontrolünün bozulmasına yol açar. CARD15 mutasyonlu CH'nın daha belirgin defektif  $\alpha$ -defensin-5 ve  $\alpha$ -defensin-6 üretimi bulgusu tarafından da desteklenmektedir. Bununla birlikte, birkaç çalışma, CH'nın NOD2 mutasyonunun bir sonucu olarak bozulan konak savunmasından kaynaklandığı görüşünü desteklemedi<sup>71,72</sup>.

Üçüncü model, CH ile ilişkili, CARD15 genindeki fonksiyon artması mutasyonudur. Bu olasılık, çok yaygın CH duyarlılık aleli (3020insC) ne analogik bir mutasyon taşıyan farelerdeki çalışmalarca desteklenir. Mutant farelerde artan NF- $\kappa$ B aktivasyonu ve kemik iliği türevli makrofajların MDP stimülasyonu aracılığıyla IL-1 $\beta$  üretimide artar<sup>73</sup>. Yukarıdaki çalışmanın aksine, 3020insC alel taşıyan, CH'dan izole edilmiş, periferik kan mononükleer hücrelerde IL-1 $\beta$  sekresyonunda bozukluk gösterir<sup>74</sup>. Ek olarak, 3020insC CARD15 mutasyonu olan epitelyal hücreler MDP stimülasyonu üzerinden defektif NF- $\kappa$ B aktivasyonuna sahiptir.<sup>69</sup>

İBH patogenezinde NOD proteinin rolü üzerine birkaç görüş ve aksi bulgu vardır. CARD15 mutasyonunun protein fonksiyonuna bir kayıpmı yoksa kazanımı olduğu cevaplanmamış sorular arasındadır.

### **Toll Like Reseptör Ve Doğal İmmün Yanıtın Aktivasyonu**

Üç yapısal özellik tarafından karakterize edilen 11 TLR tanımlandı: 1) Çeşitli ligand bağlayıcı ekstraselüler domain, lösin yoğun tekrarlarla 2) Kısa transmembran bölge 3) Yüksek benzerlikte Toll/İnterlökin 1 (reseptör) domain. TLR'nin her bir tipinin farklı bir PAMP'a angaje olmasına rağmen bir ana konverjan yolak, NF- $\kappa$ B'yi aktive eden miyeloid diferansiyasyon primer yanıt protein MyD88 aracılığıyla olmaktadır. Aktivasyonu üzerine, TLR'ler, sitoplazmik TIR domainde ve MyD88'in temininde

biçim değişikliğine yol açan homodimerleri şekillendirir. MyD88'in ölüm domaini, daha sonra, IL-1 reseptör-birleşmiş kinazın (IRAK) reseptör-komplekse yönelimini kuvvetlendirir. IRAK daha sonra otofosforile edilir ve sonrasında da TNF reseptör-birleşmiş faktör 6 (TRAF6) yı güçlendirir. TRAF6 daha sonra, NF-κB-indüklenme kinaz (NIK) ve mitojen-hareketli protein kinaz/ERK kinaz, kinaz 1 (MEKK1) de dahil olmak üzere aktive eder<sup>76</sup>. NF-κB'nin aktivasyonu İBH'nin patogenezinde yer alan sayısız molekülün ekspresyonunu uyarır.

### **Crohn Hastalığında T Hücre Yanıtı**

CH'daki inflamasyon, kommensal bakterilerin komponentlerine tepki olarak genetik duyarlı konaklar tarafından abartılı Th1 yanıtın bir sonucudur. IFN-α, IL-12 (p35 ve p40 in kompozisyonu) ve TNF-α da kapsayarak Th1 sitokin profili CH'lı hastalarda artar. Th1 diferansasyonu naive T-hücrelerinin, polarizasyonu, sinyal dönüştürücü aktivasyonu ve transkripsiyon-1 (STAT1) in aktivatörü aracılığıyla meydana gelir ve onun transkripsiyon faktör T-bet stimülasyonu, Th1'in düzenleyicisidir. IL-12'nin ekspresyonunu upregüle ve stabilize eder. IL-12, T-hücreleri üzerinde IL-18'i upregüle ederek Th1 yanıtı artırabilir. IL-18, daha sonra, NF-κB ve AP1'i stimüle eder ve STAT4 (IL-12 tarafından aktive edilir) ile beraberce IFN-α ekspresyonunu aktive ederler. TNF-α ve aile üyesi CH patogenezinde önemlidir. TNF-α'nın artan ekspresyonu CH'nın intestinal mukozasında görülür, klinik ve endoskopik tedavi bağlı olarak Infliximab gibi TNF-α karşı monoklonal antikolar Th1 yanıtını azaltır. TNF ailesinin bir üyesi olan LIGHT'ın ekspresyonu da CH'dan alınan intestinal biyopsilerde upregüle edilir ve LIGHT reseptörünün (Herpesvirus giriş mediatör) emilimi lamina propria T hücrelerindeki IFN-γ üretimini tetikler<sup>77,78</sup>.

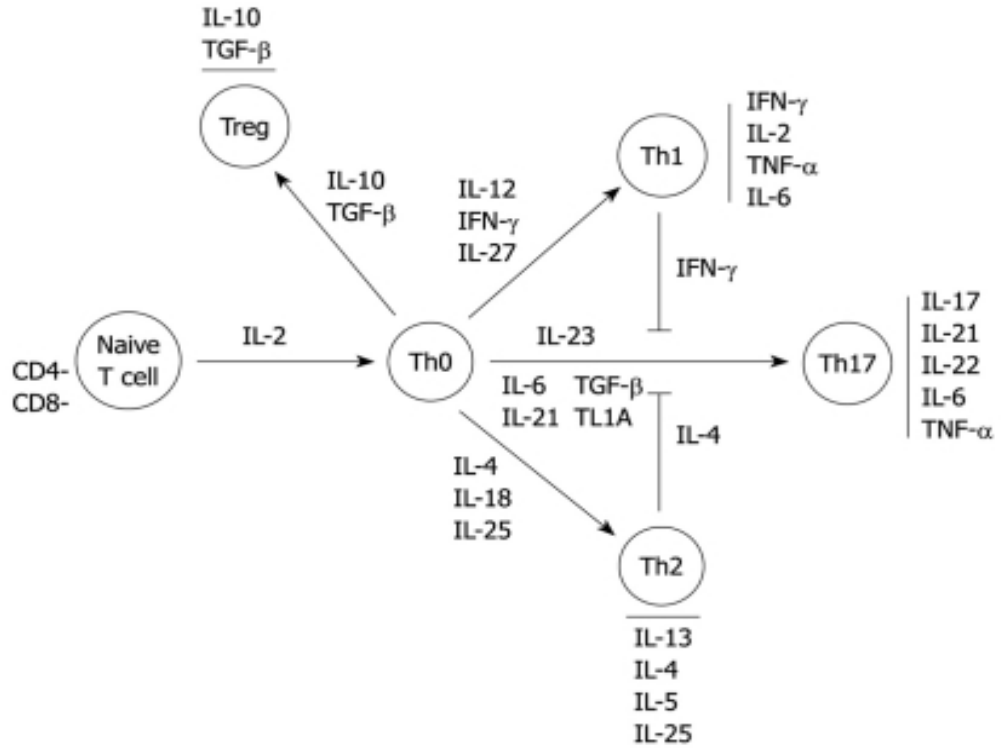
TLA1, son dönemde, ölüm domain-kapsayan reseptör DR3'le etkileşime giren TNF süper ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır ve T-hücrelerinin güçlü bir ortak stimulanı olarak kabul edilmektedir. T-hücrelerin IL-12/IL-18 tarafından aktivasyonu DR3'ün ekspresyonunu başlatır. T hücrelerinde, DR3'ün TL1A tarafından ligasyonu NF-κB' yı aktive eder ve IFN-γ'nin güçlü ortak stimülasyonuna yol açar<sup>80,81</sup>.

## **IL-23/ IL-17 Bağışıklık Ekseni**

IL-6 ve IL-17 üreten T hücrelerinin, Th17 hücreleri olarak bilinen bir alt kümesi barsak inflamasyonunda T-hücre yanıtının önemli bir mediyatörü olarak ortaya çıktı. IL-17, T-hücre çalışmasını arttıran ve IL-1, IL-6, TNF, NOS2, metalloproteaz ve kemokinler gibi multipl pro-inflamatuvar mediyatörleri üretmek için fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar ve epitelyal hücreleri uyaran bir proinflamatuvar sitokindir<sup>82</sup>. IL-23 (p19 ve p40 dan oluşan), Th1 (STAT 1, STAT4, T-bet) ve Th2 (STAT6) yollarından farklı olan mekanizmalar aracılığla CD4<sup>+</sup> yardımcı T hücre altkümesi üreten IL-17'nin gelişimini ilerletir. Bu yolak vasıtasıyla, IL-23 birkaç fare hastalık modelinde inflamatuvar proçesi düzenler. Ek olarak, bakteriyel kolonizasyon, ileal dendritik hücreler vasıtasıyla IL-23 ekspresyonunu uyarır ve Crohn hastalıklı dokuda hem IL-23 hem de IL-17 seviyelerini arttırır<sup>83</sup>.

## **T-hücre Altkümelerinin Farklılaşması**

Naive CD4<sup>+</sup> T-hücrelerinin stimülasyonu ile T hücreleri 4 ana alt kümeye ayrılır: Th1, Th2, Th17, Treg. IL-12, Th1 hücreleri üreten IFN- $\gamma$ ' nin formasyonunu başlatır. IL-23, IL-17 üretiminin gelişimini destekler. IL-10, TGF-beta ise Treg aktifleşmesini sağlar (Şekil 4)<sup>85</sup>.



**Şekil 5: T hücre farklılaşması ve interlökinler. IL: İnterlökin; IFN: Interferon; TGF: Transforming growth faktör; TNF: Tümör nekrozis faktör; TL1A: TNF-like faktör 1A.**

CH'nin Th1 hücreleri tarafından yöneltildiği düşünülmektedir. Çünkü IL-12 ve IFN- $\gamma$ 'nin yüksek seviyeleri belirlenir ve anti-IFN- $\gamma$  mAb veya anti-IL12 (p40) mAb ile tedavi hastalık gelişimini baskılar. Bununla birlikte, IL-23'ün p40 subuniti IL-12 ile paylaşırken, iyileşmiş klinik hastalık IL-23 inhibisyonunun bir etkisi olabilir. İntestinal inflamasyonda IL-23'ün katkısını belirlemek için IL-23 (p19<sup>-/-</sup>) veya IL-12 (P35<sup>-/-</sup>) eksikliği olan fareler kullanıldı<sup>84</sup>. Kolit gelişimi IL-23p19 eksikliği tarafından bastırıldı ama IL-10<sup>-/-</sup> farelerdeki (T-hücre aracılı barsak inflamasyonu modeli) IL-12p35 eksikliği tarafından bastırılmadı. IL-23 ün yönetimi, IL-10<sup>-/-</sup> CD4<sup>+</sup> T-hücrelerle yeniden yapılandırılan Rag<sup>-/-</sup> farelerde kolit başlangıcını hızlandırdı. IL-23p19 eksikliği olan farelerdeki inflamasyonun supresyonu, bozulan Th1 (korunan IFN- $\gamma$  ekspresyonu) veya Th2 (korunan IL-4 ekspresyonu) sebebiyle değildir ama muhtemelen IL-17 yolak sebebiyledir<sup>82,84</sup>.

## Ülseratif Kolitte T Hücre Yanıtı

Ülseratif kolitte, T hücre yanıtında Th2 dominanttır. (IL-4, IL-13) Bu yanıtta NK T-hücreleri gibi uzmanlaşmış hücreler tarafından aracılık edilir. ÜK ve CH hastalarından gelen kolonik rezeksiyondan alınan dokudan yalıtılmış lamina propria mononükleer hücrelerin (LPMC) sitokin profili belirlendiğinde, ÜK hastalarından gelen LPMC'nin yüksek miktarlarda Th2 sitokinleri (IL-13 ve IL-5) salgıladığı bulundu. NK hücreleri spesifik markerlar CD161'i taşır ve CD1d'yi tanır. ÜK hastalarından izole edilen nonklasik NK T-hücreler epitelyal hücre hattına (HT-29) karşı sitotoksiktir. Bu veri, ülseratif kolitin IL-13 üreten NK T-hücrelerin farklı bir altkümesi tarafından aracılık edilen atipik Th-2 yanıtla ilişkili olduğunu ve epitelyal hücreler için sitotoksik olduğunu gösterir<sup>85-87</sup>.

Kolonik epitelyal hücrelerinde hem CD1d hem de IL-12p40 la ilgili bir protein olan Epstein-Barr virüs-uyarılı gen (EBI3)' i vardır. EBI3 bağlantılı sitokinlerin, NK T-hücreleri üreten IL-13' ün aktivasyonu için gereklidir. CH ya da kontrol dokularına kıyasla ÜK hastalarında mukozada EBI3 yüksektir. Ek olarak, EBI3 eksikliği olan fareler zayıf Th2 yanıt sergilerler ve oxazolone kolit gelişimine karşı dirençlidirler. EBI3 eksikliği olan fareler, hem naive hem de olgun CD4+ ve CD8+ hücreleri muhafaza ederken kayda değer şekilde NK T-hücre sayısını azalttılar. Bu kolektif veri, EBI3 ilişkili sitokinin (IL-27 gibi) hem ÜK hem de oxazolone kolitteki NK T-hücre üreten Th2 sitokin gelişimi için gerekli olabileceğini gösterdi<sup>89-91</sup>.

### 2.3. Klinik Özellikler

Ülseratif kolitin temel semptomu kanlı ishaldir. Kolik tarzında karın ağrısı, ishal, sıkışma veya tenezm belirtileri olabilir. ÜK yüksek mortalite ve morbitidesi olan bir hastalıktır. Modern tıp ve cerrahi tedaviler hastalık tanısının ilk iki yılında sonra mortalitede hafif artış göstermesini sağladı. Ancak ÜK'in şiddetli atakları potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir. ÜK'nin klinik seyri alevlenme ve remisyonlarla seyreder. Hastalık herhangi bir yıl içinde % 50 nüks eder. Kayda değer azınlık sık tekrarlayan veya kronik, sürekli hastalık ve pankolitlerin % 20-30'u kolektemiye gider. ÜK önemli istihdam sorunlarına sebep olmasına rağmen birinci yıldan sonra hastaların % 90'ı yeterli kapasitede çalışabilmektedir.

Crohn hastalığı semptomları daha heterojen olmakla birlikte tipik olarak altı haftadan fazla süren karın ağrısı, kilo kaybı ve ishal sıklıkla görülen semptomlardır. Sistemik semptomları halsizlik, iştahsızlık ve ateş ÜK'e oranla CH'da daha siktir. CH striktüre sekonder gelişen intestinal obstrüksiyon, fistül (genellikle perianal bölgede), abseye sebep olur. Hem ÜK ve hemde CH'da kolon karsinomu riski artmıştır. CH'da cerrahi küratif değildir ve hastalığın yönetiminde katkısı düşüktür. Fakat hastalığın ilk 10 yılında % 50 ve tüm yaşamları boyunca % 70-80 cerrahi gerekmektedir. Özellikle tanıdan 2 yıl sonra veya üst GİS tutulumu olanlarda mortalite oranları normal popülasyona göre biraz daha yüksektir. CH hastaları tanıdan bir yıl sonra ÜK'li hastalara oranla daha büyük oranda iş kaybına uğramaktadır (% 75 kapasiteyle çalışabilirler) ve % 15 oranında 5-10 yıl içinde çalışmamaktadırlar. ÜK ve CH ayırıcı tanısında klinik, endoskopik, histopatolojik, biyokimyasal değerlerden yararlanılır (Tablo 1).

**Tablo 1. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırıcı tanısı**

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
<b>Epidemiyoloji</b>		
Cinsiyet oranı (E: K)	01:01	02:01
Nikotin	Hastalığı * önleyebilir	Hastalığı ve atakları artırabilir
Genetik bileşenler	Evet, ama Crohn hastalığından daha az	Evet
<b>Klinik bulgular</b>		
Hematokezya	Yaygın	Nadir
Rektal kanama ve mukus	Yaygın	Nadir
İnce barsak tutulumu	Hayır ("back-wash ileit" hariç)	Evet
Üst gastrointestinal tutulum	Yok	Evet
Abdominal kitle	Nadir	Bazen sağ alt kadranda
Ekstra-intestinal belirtileri	Yaygın	Yaygın
İnce barsak ileusu	Nadir	Yaygın
Kolon obstrüksiyonu	Nadir	Yaygın
Perianal fistül	Yok	Yaygın
<b>Biyokimyasal bulgular</b>		
ANCA pozitif	Yaygın	Nadir
ASCA-pozitif	Nadir	Yaygın
<b>Histopatoloji</b>		
Transmural mukozal inflamasyon	Yok	Evet
Anormal crypt yapısı	Evet	Olağandışı
Kriptit ve kript absesi	Evet	Evet
Granülomlar	Yok	Bağırsak mukoza biyopsilerinde Evet, ama nadir
Fissür veya atlama tarzında lezyonları	Nadir	Yaygın

\* Farmakolojik anlamda; tedavi çalışmaları olumsuz.

**Gİ**, gastrointestinal; **ANCA**; anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar; **ASCA**, anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları

### 2.3.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Barsak Dışı Bulgular

CH ve ÜK hastalarında barsak dışı semptomlar gelişebilir. En yaygın tipleri kas-iskelet sistemi, cilt, gözler ve hepato-bilier sistem etkileridir. Barsak dışı bulguların görülmesi ve şiddeti altta yatan hastalığın seyrinden bağımsız olabilir. Bazı hastalarda sadece hafif gastrointestinal belirtiler varken hastalığın ilk belirtisi olarak ekstra intestinal semptomlar olabilir. Bu durumda klinisyen her zaman ÜK ve CH'la ilgili kanıt aramalıdır (Tablo 2)<sup>92-94</sup>.

İBH'da ekstra intestinal semptomların patogenezi hala tartışmalıdır. Artrit durumunda, HLA-B 27'li transgenik ratlarla yapılan çalışmalar, barsak ve sinovyum arasında bellek-T hücrelerinin sirkülasyonu olduğunu gösterdi. Barsaktan eklemlere antijen taşınmasında mukozal makrofajların rolü bulunmaktadır<sup>92</sup>. Buna ek olarak, HLA-B27 transgenik ratlarda barsak bakterilerinin artrit patogenezinde önemi ortaya çıkmıştır<sup>92</sup>. Primer sklerozan kolanjit (PSK) genellikle ÜK birlikte olan kronik karaciğer hastalığıdır fakat ÜK olmadanda görülmektedir. PSK ve ÜK arasındaki ilişki tam anlaşılacakla birlikte, anti-nötrofil stoplazmik antikor her iki grupta yüksektir ve hastalık patogenezinde rol oynayabilir<sup>94</sup>.

**Tablo 2:Ekstra İntestinal Bulguları ve Otoimmün Hastalıklarla ilişkisi**

Ekstra intestinal belirtiler	Otoimmün hastalıklar
Kas-iskelet sistem bulguları - Periferik artrit (Tip 1:Pauciartiküler artrit) (Tip 2:Poliartrit) - Axial artropatiler Ankilozan spondilit /Bekhterev hastalığıyla Sedef Hastalığı	Addison Hastalığı Otoimmün Hemolitik Anemi İdiyopatik Trombositik Purpura Myastania Gravis Multiple Skleroz SistemikLupusEritematosus birlikte Sakroileit / Entezit Çöliak Hastalığı
Dermatolojik Bulgular Pyoderma gangrenozum, Eritema nodosum Göz Bulguları Anterior/posterior üveit Episklerit/sklerit Hepato-bilier sistem bulguları Primer sklerozan kolanjit(PSK) Otoimmün hepatit(OİH) Overlap sendromu/Otoimmün kolanjit	Astım Polimyaljia Tiroidit Otoimmün pankreatit Perikardit Nefrit Bronşit Diabetes Mellitus Tip 1

### 2.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tanı



İBH tanısı için tek bir altın standart bulunmamaktadır. Tıbbi geçmişi, klinik değerlendirme ve tipik endoskopik ve histolojik bulgularla kombine sonucu varılabilir. Enfeksiyon dışlanmalıdır. Tanı hakkında şüphe mevcutsa aralıklı endoskopik ve histolojik doğrulama yapılmalıdır<sup>96,97</sup>.

#### **2.4.1. Başlangıç Laboratuvar testleri**

Tam kan sayımı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, demir, CRP, sedimentasyon başlangıçtaki labrotuvar tetkikleridir. Enfeksiyöz diyare için *Clostridium difficile* toksininde içeren mikrobiyolojik testler önerilmektedir<sup>98</sup>. Tam kan sayımında kronik inflamasyona sekonder trombositosis, anemi kronik ve hafif hastalığa cevap olarak, lökositöz enfeksiyöz komplikasyonlarda artar. CRP hastalık özellikle proktitis dışındaki ÜK'de ve CH'da hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) hastalık aktivitesiyle birlikte yükselirse de ileal hastalığa göre kolonik hastalıkla daha güçlü bağlantısı vardır. Gaita kültüründe *Clostridium difficile* toxin A ve B, *Campylobacter* spp, *Escherichia coli* 0157:H7 yaygın patojenlerin değerlendirilmesi yapılmalıdır<sup>98-100</sup>. CMV özellikle immünsupresif tedavi alan İBH'da hastalığın refrakter olmasına ve relaplara neden olur<sup>101,102</sup>. CMV histopatholojisinde multiple intranükleer inklüzyon cisimi önemlidir<sup>103</sup>.

#### **2.4.2. Serolojik Testler**

Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikor (ASCA) ve perinükleer anti-nötrofil stoplazmik antikorlar (p-ANCA) serolojik testleri tanıya yardımcı olsa da doğruluk derecesi düşüktür. p-ANCA ÜK'de % 65 ve CH'da % 10 tespit edilmiştir. Diğer serolojik markerlar anti-OmpC ve C1 ÜK ve CH'nı ayırmakta yardımcı olup olamayacağı henüz gösterilmemiştir.<sup>104</sup> İntestinal inflamasyonun fekal markerları nötrofil-derived proteinler örneğin; kalprotektin, elastaz, lizozom ve laktoferrin İBH'da araştırıldılar. Fekal kalprotektinin inflamatuvar barsak hastalığını, irritabl barsak sendromundan ayırt etmede pozitif tahmin değeri % 85-90'dır. Yukarıdaki markerlardan hiçbirisi CH, ÜK ve enterik enfeksiyonu birbirinden ayırıcı tanıya olanak

sağlayacak ölçüde spesifik değil. Aralarında fekal S100A12'nin de bulunduğu yeni testlerle tanı doğruluğu daha geliştirilebilecektir.<sup>104-106</sup>

### **2.4.3. Tanısal işlemler**

İBH tanısını koymak için ilk sırada yapılacak işlemler arasında ileo-kolonoskopi ve terminal ileumla birlikte her kolonik segmentten biyopsi almaktır. CH'da lokalizasyonu ve yaygınlığı belirleyen daha ileri incelemeler yapılması gerekebilir. ÜK'de hafif şiddette atak düşünüldüğünde sigmoidoskopi ilk işlem olarak tercih edilebilir.<sup>107,108</sup>

### **Kolonoskopi**

Kolonoskopi yüksek spesifiklikle CH'ı kolitinde anatomik ağırlığı değerlendirebilir. Ağırlığı gösteren anatomik kriterler, müsküler tabakada erozyon yapan derin ülserasyonlar, mukozada ayrılmalar veya supmukozayla sınırlı olduğu halde belli kolonik segmentin (sağ, transvers ve sol kolon) üçte birden çoğuna yayılmış ülserasyonlardır. CH için en yaygın endoskopik özellikler, aralıklı tutulum, anal lezyonlar ve kaldırım taşı görünümüdür. Ağır, aktif hastalık olduğunda barsak perforasyonu riskinin yüksek ve tanısal değerinin düşüklüğünden dolayı fleksibl rektosigmoidoskopi daha emniyetlidir. CH'da endoskopik hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, klinik çalışmalara saklanmaktadır.<sup>109</sup>

ÜK endoskopik özellikleri hafif enflamasyonda eritem, vasküler konjesyon, vasküler yapıların kaybolmasıdır. Orta şiddette aktif hastalık granüler görünüm, mukozal erozyonlar, mukozal dokunmakla kanamalıdır. Şiddetli kolitde spontan kanama ve ülserlerle karakterizedir. Derin ülserler kötü prognoz göstergesidir. Uzun dönem hastalıkta mukozal atrofi sonucunda haustraların kaybı, luminal daralma, pseudopolipler oluşur.<sup>110</sup> ÜK endoskopik aktivite indeksleri (Tablo 3).

## **Abdominal USG ve Lökosit Sintigrafisi**

Abdominal USG ince barsak ve kolonik taramada sensitivitesi % 80-85'dir. USG non-invazive olması avantajdır fakat ÜK, CH ve diğer kolonik enflamasyonu birbirinden ayırt etmekte yetersizdir. Lökosit sintigrafisi non-invazivdir, emniyetlidir, potansiyel olarak enflamasyonun varlığını, yaygınlığı ve aktivitesini değerlendirmeye olanak sağlar. Ancak duyarlılığın kısıtlı olması, radyasyona maruz kalmak, özellikle steroid kullanan hastalarda bu tekniğin kullanımını kısıtlar.

## **Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi Enteroklizis veya Enterografi**

CH'da intestinal lezyonların saptanmasında en yüksek tanı doğruluğuna sahiptir<sup>111</sup>. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MRG) enteroklizisin lezyonları saptamada tanı doğruluğu benzerdir. Fakat MRG enteroklizisde iyonizan radyasyon kullanmaması, kesitsel görüntüleme ile süperpozisyonların engellenmesi ve çok planda inceleme yapılmasıyla konvansiyonel enteroklizis ve BT enteroklizise göre avantajlıdır<sup>111,112</sup>.

**Tablo 3: Ülseratif kolit için Endoskopik puanlar**

Puan [ref]	0	1	2	3	4
Baron <sup>119</sup>	Normal: mat mukoza, dallara ayrılan vasküler patern açıkça görülebilir, spontan kanama yok, hafif dokunma ile kanama yok	Anormal ama non-hemorajik: 0 ile 2 arasında görünüm	Kısmen hemorajik: hafif dokunma ile kanama var ama ilk kontrol kolonoskopide spontan kanama görülmedi	Şiddetli hemorajik: hafif dokunma ile kanama var, ilk kontrol kolonoskopide kanama görüldü	-
Powell-Tuck <sup>113</sup>	Non- hemorajik (hafif dokunma ile veya spontan kanama yok)	Hemorajik (hafif dokunma ile kanama var ama kolonoskopide kanama yok)	Hemorajik (Hafif dokunma ile ve spontan kanama var)	-	-
Rachmilewitz <sup>116</sup>	Granülasyon ışık saçılması yok, normal vasküler patern, mukozal anafilaksi yok, mukozal hasar yok (mukus, fibrin, eksuda, ülser)	Soluk veya rahatsız vasküler patern	Granülasyon ışık saçılması, tamamen olmayan vasküler patern, temasla kanama, hafif mukozal hasar	Spontan kanama, belirgin mukozal hasar	-
Lémann <sup>118</sup>	Normal mukoza	Ödem ve / veya mukozal vaskülarite kaybı, granülarite	frability (kolonoskopide görünür, endüklenen kanama), petesi	Spontan kanama, görünür ülserler	-
Schroeder <sup>114</sup>	Normal ya da inaktif hastalık	Hafif (eritem, aşınma, azalan vasküler patern, hafif frability)	Kısmi (belirgin eritem, vasküler patern yokluğu, frability)	Şiddetli (spontan kanama, ülserasyon)	-
Sutherland <sup>115</sup>	Normal	Hafif frajil	Kısmi gevreklik	Eksudasyon, spontan kanama	-
Feagan <sup>117</sup>	Görünür vasküler patern ile Normal, pürüzsüz, parlak mukoza;	Granül mukoza; görünmez vasküler patern; hiperemi	1, mukoza ile, spontan kanama yok	2, mukozada spontan kanama	3, açık ülserasyon, aşınmış mukoza

#### 2.4.4. Ülseratif kolit için mikroskopik özellikler

**Yapısal özellikler:** Kript düzensizliği, kriptte şekil bozukluğu, paralel olmayan kriptler, değişken çap ya da kistik dilatasyon gösteren kriptler, kriptte dallanma ve kriptte kısılma şeklinde olabilir. İkiiden fazla dallara ayrılmış kript varlığı anormal kabul edilir<sup>120</sup>.

##### **Epitel özellikleri**

1-) Panet hücre metaplazisi: Paneth hücreleri normalde İBH olmayan hastalarda distal kolondan splenik fleksuraya % 0-1,9 oranındadırlar ve yaygın değildir. Distal kolonda paneth hücre varlığı metaplazi olarak isimlendirilir<sup>90</sup>. Patogenezinde epitelyal rejenerasyon ve yenilenme mevcuttur.

2-) Müsin azalması: Goblet hücre sayısında ve hücre içinde müsinde azalma.

##### **İnflamatuvar özellikler**

1-) Bazal plazmasitozis: Supkriptal plazma hücreleride denilebilir ve mukoza tabanında yayılırlar veya plazma hücreleri kript tabanıyla müskülaris mukoza arasında birikirler. ÜK kolitin histolojik tanısında önemlidir<sup>121,122</sup>.

2-) Lamina propiadaki hücreler

3-) Bazal lenfoid agregatlar

4-) Stromal değişiklikler

5-) Back-wash ileitis

#### 2.4.5 Crohn hastalığında mikroskopik özellikler

1-) Transmural inflamasyon

2-) Agrege inflamatuvar patern, transmural lenfoid hiperplazi

3-) Submukozal kalınlaşma (fibrozis-fibromüsküler obliterasyon ve inflamasyon)

4-) Fissürler, Sarkoid granülom (lenf nodlarında)

5-) Enterik sinir sisteminde anormallikler (submukozal sinir lifi, hiperplazi ve ganglion iltihabı)

6-) Göreceli olarak değişmeyen epitel-musin korunması (Goblet hücreleri sıklıkla normal)

Genellikle Crohn hastalığı tanısına olanak sağlayan, genel kabul gören mikroskopik özellikler arasında yamalar halinde kronik inflamasyon (lenfositler ve plazma hücreleri), fokal kript düzensizliği ve granülomlar (kript hasarıyla ilişkisiz) yer alır<sup>123</sup>. İleumdan endoskopik biopsi örneklerinin analizinde aynı özelliklerle birlikte düzensiz villöz yapı bulunabilir.

1-) Fokal yada yamalar şeklinde kronik inflamasyon

Fokal ve yamalar şeklinde kronik inflamasyon, biyopsi örneğinde yaygın olup, sadece yüzeysel alanda sınırlı olmayan, lamina propia sellülaritesinde değişken bir artış anlamına gelir. Fokal yada yama şeklindeki artış, normal lenfoid kümelerinin varlığıyla karıştırılmamalıdır.

2-) Kript düzensizliği

Fokal yada yama şeklinde inflamasyon bulunduğunda, kriptaların >% 10'unda anormallik anlamına gelir. Kript düzensizliği; kriptde şekil bozukluğu, paralel olmayan kriptler, kriptde dallanma ve kriptte kısalma şeklinde olabilir<sup>124</sup>.

3-) Granülomlar

Crohn hastalığında granülom, genellikle konturları belli belirsiz epitelioid histiositlerin (monosit/makrofajlar) bir topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Crohn hastalığına eşlik eden bir özelliği olarak, sadece lamina propiadaki, aktif kript hasarıyla ilişkili olmayan granülomlar kabul edilebilir. Kript hasarıyla ilişkili granülomlar daha az güvenilir özelliktedir. Enfeksiyöz kolitte (granülomlar lycobacterium sp, chlamydia sp, yersinia pseudotuberculosis, troopenema sp düşündürürken, microgranülomlar Salmonella sp, campylobacter sp, yersinia enterocolitica; dev hücre Chlamydia sp düşündürür) kazeifikasyon bulunmayan granülomlar, küçük epitelioid histiositler dev hücre topluluklarında izole dev hücreler görülebilir ve Crohn hastalığı kanıtı olarak kabul edilmemeleri gerekir<sup>127</sup>.

## 2.4.6. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Türlerinde Tutulum ve Aktivite

### Ülseratif Kolit

**Tutulum Bölgeleri:** Ülseratif kolitte hastalığın yaygınlığı günümüzde kabul gören Montreal sınıflamasıyla üç gruba ayrıldı. Zaman içinde hastalık yaygınlığında progresyon ve regresyon görülebilir. Proktitte 10 yılda proksimale yayılma % 41-54 olduğu tahmin edilmektedir. Sol tutulumlu kolitte yayılma oranı daha yüksektir. Hastalık regresyon oranı 10 yıldan sonra % 1,6'dır (Tablo:4)<sup>96</sup>.

**Tablo 4. Ülseratif Kolit yayılımında Montreal sınıflaması**

Derece	Anatomi
E <sub>1</sub> - Ülseratif proktit	Tutulum rektumla sınırlı(Rektosigmoid bileşkeye kadar)
E <sub>2</sub> -Sol tutulumlu(distal)	Splenik fleksuraya kadar olan segment
E <sub>3</sub> - Ekstensive (Pankolit)	Splenik fleksura proksimaline yayılan tutulum

**Aktif hastalık:** Hastalık aktivitesi remisyon, hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılır. Kliniği yansıtan Truelove ve Witts skorlamasının yanı sıra endoskopik aktiviteyi de kapsayan Montreal sınıflaması daha geniş tabanlıdır (Tablo 5)<sup>125</sup>.

**Tablo 5.Truelove ve Witts skorlaması**

	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı defekasyon kez/gün	<4	4-6	>6
Nabız	<90	90	>90
Ateş (°C)	<37,5	<37,8	> 37,8
Hemoglobin gr/dl	>11,5	>10,5	<10,5
Sedimentasyon mm/h	<20	<30	>30
CRP mg/l	Normal	<30	>30

**Remisyon:** Remisyon semptomların tamamen iyileşmesi ve mukozal iyileşme olarak tanımlanmaktadır. Günlük defekasyon sayısı < 3 kez/gün ve acil defekasyon hissinin olmamasıdır. Hasta tarafından tanımlanmış remisyonun % 86 sensitivitesi ve % 76 spesifitesi (kanamanın ve mukozal friability'nin yokluğu) olduğundan dolayı mukozal iyileşmeyi doğrulamak amaçlı sigmoidoskopi remisyonundaki hastalarda gerekli değildir (Tablo 5)<sup>126,127</sup>.

**Tedaviye yanıt:** Aktivite indeksine göre klinik ve endoskopik olarak anlamlı düzelme olmasıdır. Aktivite indeksinde yaklaşık % 30'luk düzelme, rektal kanamanın azalması ve endoskopide anlamlı iyileşme yanıt olarak kabul edilir<sup>128</sup>.

**Nüks:** Sık defekasyonla birlikte rektal kanama, sigmoidoskopide anormal mukoza relapsı düşündürür.

**Tablo 6. Montreal sınıflaması (Ülseratif Kolit klinik aktivite için sınıflaması)**

	S <sub>0</sub> Remisyon	S <sub>1</sub> Hafif	S <sub>2</sub> Orta	S <sub>3</sub> Şiddetli
Defekasyon/gün	Asemptomatik	<4	4-6	>6
Kanlı defekasyon		Olabilir	Var	Var
Nabız		Tümü	Minimal	>90 veya
Ateş		normal	veya olmayan	> 37,5 C veya
Hemoglobin			Sistemik toksisite	<10,5gr/dl veya
ESR			Bulguları	> 30 mm/h

**Erken relaps:** Remisyonundaki hastanın <3 ayda aktifleşmesidir.

**Steroid refraktar kolit:** 0,75 mg/kg/gün dozuyla 4 hafta steroid kullanılmasına rağmen hastalığın hala aktif olmasıdır. Bu süre biyolojik tedavi değişikliği için eşiktir.

**Steroid bağımlı kolit:** a-) Rekürren olmaksızın steroid başlandıktan sonraki 3 ay içinde prednizolonu 10mg/gün altına indirememek veya b-) Steroid kesildikten sonraki 3 ay içinde relaps ortaya çıkması olarak tanımlanır.

**İmmün-modulatör refrakter kolit:** Thiopurinlerin en az 3 ay uygun dozda (Örn: Azathioprine 2,5 mg/kg/gün ve merkaptopurine 0,75-1 mg/kg/gün, lökopeni olmaksızın)



kullanılmasına rağmen aktif hastalığın devam etmesi veya nüks olmasıdır. Cerrahi veya biyolojik tedaviler bu aşamadan sonra düşünülmelidir<sup>128</sup>.

### **Crohn Hastalığı**

Tutulmuş bölgeleri ve klinik özellikleri (Montreal sınıflaması)<sup>129,130</sup>

A1: Tanı sırasında <16 yaşında, A2: 17-40 yaşında, A3: >40 yaşında

L1: Terminal ileum, L2: Kolon, L3: İleo-kolon, L4: Üst gastrointestinal, L4+:

Alt gastrointestinal ve distal hastalık

B1: Striktür olmadan, non penetran hastalık, B2: Striktür, B3: Penetran, B3p: Perianal penetran

**Aktif Hastalık:** Aktif Crohn hastalığı bulunan hastalarda yapılan klinik çalışmaların çoğu (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi)<sup>131</sup>. CDAI >220 olan hastaları kabul etmiştir. Kısa süre önce yapılan biyolojik tedavi çalışmalarında plasebo yanıtının yüksekliği, bu eşiğin yanılma yanılma yüzdesinin yüksekliğini göstermiştir ve artık eğilimler CDAI ile birlikte >10 mg/dl CRP'yi kullanma eğilimindedir.

### **Crohn hastalığı aktivite indeksi**

#### **1) Klinik ve laboratuvar değişkenleri**

Yedi gün boyunca her gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı x2

Yedi gün boyunca her gün karın ağrısı. Şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek) x5

Yedi gün boyunca her gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü) x7

Komplikasyon varlığı x20

İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı x30

Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin) x10

Hematokrit (erkek için < %47 kadın için < %42) x6

Hasta kilosundaki standart sapma x1

#### **2) Harvey-Bradshaw indeksi**

Genel iyilik hali (0: çok iyi; 1: ortalamannın biraz altında; 2: kötü; 3: çok kötü; 4: berbat)

Karın ağrısı (0: yok; 1: hafif; 2: ortalama; 3: ciddi)

Günlük sıvı dışkılama sayısı

Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin)

Komplikasyonların herbiri için 1 puan

CDAI 1976 ve Harvey-Bradshaw indeksi (HBI)<sup>132</sup> 1980 yılında oluşturulmuştur. CDAI en sık kullanılanıdır. CDAI her 100 puanı HBI 3 puanına denk gelir. CDAI< 150 remisyon kabul edilirken HBI<4 remisyondur.

**Tablo 7. Crohn hastalığı aktivitesinin değerlendirilmesi (CDAI Kriterlerine Göre)**

Hafif	Orta	Şiddetli
150-220 CDAI	220-450 CDAI	> 450 CDAI
Örneğin, ayakta hasta, yeme ve içme normal, < % 10 kilo kaybı.	Örneğin, aralıklı kusma veya kilo kaybı >	
Obstrüksiyon, ateş, dehidratasyon, abdominal kitle veya hassasiyet yok. CRP genellikle normalin üst sınırının üzerinde	10%. Hafif hastalık için tedavi etkisiz. Hassas kitle, bariz obstrüksiyon yok. CRP normalin üst sınırını aşmış.	Kaşeksi, obstrüksiyon ve abse belirtisi (BKİ <18) Yoğun tedaviye rağmen semptomların sürmesi. CRP artmıştır.

**Remisyon:** Klinik denemelerin çoğunda remisyonda Crohn hastalarını seçerken kullanılan kriter <150 CDAI'dir<sup>133</sup>.

**Tedaviye Yanıt:** CDAI'de 100 puan ve üzerinde bir değişme tanımlanmalıysa da, aralarında başlangıçta infliximabın etkinliğini değerlendirenlerin de yer aldığı bazı çalışmalarda, CDAI 70 puan ve üzerinde bir azalma şeklindeki daha düşük bir yanıt son noktası kullanılmıştır<sup>134</sup>.

**Relaps:** CDAI<150 olan ve başlangıca göre 100 puanlık artış olursa relaps denilebilir<sup>133</sup>.

**Erken relaps:** Daha önceki tedaviyle remisyon elde edildikten sonra, 3 aydan daha kısa süren nüks erken relapsdır.

**Steroide yanıtız hastalık:** Dört haftaya varan sürelerde günde 0,75 mg/kg kadar prednisolona rağmen aktif hastalığı bulunan hastalar.

**Steroide bağımlı hastalık:** Steroid bağımlı kolit: a-) Rekürren olmaksızın steroid başlandıktan sonraki 3 ay içinde prednizolonu 10mg/gün altına (veya budesonidi 3

mg/gün altı) indirememek veya b-) Steroid kesildikten sonraki 3 ay içinde relaps ortaya çıkması olarak tanımlanır.

**Rekürrens:** Cerrahi rezeksiyondan sonra semptomların yeniden ortaya çıkmasıdır.

**Morfolojik rekürrens:** Makroskopik hastalığın tam rezeksiyonundan sonra, genellikle yeni terminal ileum ve/veya anostomozda, endoskopi, radyoloji yada cerrahi girişim sırasında rastlanan yeni Crohn hastalığı lezyonlarının çıkmasıdır.

Endoskopik rekürrens (Rutgeerts ve ark.)<sup>134</sup>

0: Lezyon yok, 1: 5'den az aftöz ülser, 2: 5' den fazla aftöz lezyon ve lezyonların arasında normal mukoza yada daha büyük lezyonların atladığı alanlar yada ileokolonik anostomik bölgede sınırlı (<1 cm) lezyonlar, 3: Diffuz şekilde enflamasyon bulunan mukozada diffuz aftöz ileit, 4: Diffuz ileal enflamasyon ve daha büyük ülserler, nodüller veya daralma.

**Klinik rekürrens:** Makroskopik hastalığın tam rezeksiyonundan sonra CH'ı semptomlarının ortaya çıkmasıdır. CH'nı düşündüren hastaların semptomları motilite bozuklukları veya safra malabsorpsiyonunun neden olabileceğinden inflamatuvar, penetran yada fibrotik lezyonları doğrulamak gerekir.

**Lokalize hastalık:** Yaygınlık olarak < 30 cm'yi tutan intestinal Crohn hastalığı.

**Yaygın Crohn hastalığı:** Lokalizasyonu ne olursa olsun > 100 cm'yi tutan hastalık.

Kronik İBH her türü içinde tedavi hedefi steroid içermeyen tedaviyle hızlı remisyon ve hastalığın kendisini, komplikasyonlarının önlenmesidir. Temel olarak tedavi hastalığın, şiddeti, kapsamı ve daha önceki tedavilere yanıtı ve hastaların genel durumuna göre planlanmalıdır.

#### 2.4.7. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Türlerinde Tedavi

##### Süre ve tedavi seçimi

Uzun süreli tedavi tüm CH'da ve ÜK'de remisyonunda kalmasını sağlar<sup>136</sup>. İlaçlar ve bunların kullanım zamanları ile ilgili genel kabul basamak tedavisidir. Böylece immünmodülatörler özellikle adölasanlarda enfeksiyon, lenfoma, malignite açısından kümülatif risk oluşturmaktadır<sup>136</sup>.

## **Crohn Hastalığı Tedavisi**

### **1-) Hafif ve orta derecede Crohn hastalığı (İleum ve çekumla sınırlı)**

İleum ve çekumla sınırlı hafif ve orta dereceli Crohn hastalığında Budenosid ilk seçeneklerdendir<sup>137</sup>. Budesonid konvansiyonel steroidden daha az kemik metabolizmasını etkiler. Uzun süreli kullanımı hipofiz-hipotalamus aksını bozabilir. Budesonid kontrollü çalışmalar remisyon indüksiyonunun 6 aydan uzun süre sürebileceğini göstermiştir<sup>136,137</sup>.

Meselazınle yapılan metodoloji çalışmaları, remisyon indüksiyonda ilacın yetersiz olduğunu belirtti. Dünya çapında birçok uzman meselazını CH tedavisinde artık uzun süreli kullanmıyor<sup>137</sup>.

CH orta ve ağır vakalarda ağız ve intravenöz yolla verilen steroidlerle tedavi edilmektedir<sup>138,139</sup>. Buna paralel olarak azothiopurin ve 6-merkaptopurinle remisyon idame tedavisi başlanmalıdır. Azothiopurin ve 6-merkaptopurinin etkisi uzun dönemde başladığı için akut fazda remisyonu indüklemek için kullanılamazlar. Daha önce steroidlere yanıtız, bağımlı veya tolere edememiş, aktif hastalık nesnel kanıtları bulunan hastalar için alternatif olarak anti-TNF tedavisinde düşünölmelidir. SONIC çalışması hastalığın erken evresinde steroidsiz bir remisyon elde etmede ve sürdürmede infliksimab ve azothiopurin kombinasyonunun tek başına infliksimab tedavisinden daha etkili olduğunu göstermiştir<sup>136</sup>.

## **İnce Barsak ve Üst Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

İnce barsakta yaygın Crohn hastalığı, sistemik kortikosteroidler ve tiopurinler yada methotreksat ile tedavi edilmelidir. Relaps ortaya çıkan hastalar için, orta ya da ağır derecede aktif hastalığı gösteren nesnel kanıtlar bulunduğunda tek başına ya da azothiopurinle birlikte anti-TNF tedavisi uygundur<sup>143,144</sup>. Özafageal ve gastroduedonal CH tedavisinde en iyi yol proton pompa inhibitörü ve gerekirse sistemik steroiddir<sup>140-142</sup>.

## **Kolonik hastalık**

Aktif kolonik CH'da sadece hafif derecede aktif hastalıkta sülfasalazin<sup>137</sup> ya da sistemik kortikosteroidlerle<sup>138</sup> tedavi uygulanabilir. Relaps ortaya çıkanlar için tek başına yada bir immünmodülatörle birlikte anti-TNF kullanılması orta ve ağır düzeydeki hastalar için uygun seçenektir. Cerrahide anti-TNF başlanmadan önce düşünülmelidir. Relapslar nadirse steroidlere yeniden başlanırken bir de immünmodülatör eklenmesi uygun olabilir<sup>140-142</sup>.

## **Fistülizan Crohn Hastalığı**

Fistülizan Crohn hastalığı gastroenteroloji ve cerrahi uzmanların birlikte karar vermeleri gereken hasta grubudur. Pelvik taban kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kompleks fistülü ve komşu organların tutulumunda değerlendirilmesi açısından önemlidir. Basit perianal fistül başlangıçta antibiyotiklerle (Örn:Metranidazol, Siprofloksasin) tedavi edilmeli fakat kompleks perianal fistüller için azothiopurin veya 6-merkaptopurin tedaviye eklenebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda anti-TNF başlanmalıdır<sup>141-143,144</sup>.

## **Ülseratif Kolit Tedavisi**

### **Proktit**

Hafif veya orta şiddetdeki proktit tedavisinde meselazin 1000 mg ile topikal tedavi yapılmalıdır<sup>145</sup>. Yanıt yetersiz veya yoksa oral meselazin veya topikal steroid preparatları monoterapiden daha etkilidir. Remisyon tedavisinde topikal meselazine 3000 mg/haftada bölünmüş dozlarda veya oral meselazin 1000 mg/gün planlanabilir.

### **Sol kolit**

Sol taraflı ülseratif kolit de hastalık şiddetine göre meselazine ve steroid başlanabilir<sup>146</sup>.

### **Şiddetli Ülseratif Kolit**

Şiddetli ülseratif kolit hastaları hastanede takibe alınmalıdır. Hastanın tablosuna göre İV steroid, siklosporin başlanabilir. Kolektomi açısından da hasta değerlendirilmelidir<sup>147,148</sup>.

### **2.4.8. D Vitamini**

Bir ön hormon olan D vitaminin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D2 ve D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. 290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (pro D3 vitamini) non enzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D3 sentezlenir. Pro D3 vitamini, Pre D3 vitaminine dönüştükten sonra derhal pre D3 ve D3 vitamini vücut ısısında termal bir dengeye girerler.

Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışının deriye ulaştığı "zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) >35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır. Örnek, olarak Türkiye ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston'da yapılan bir çalışmada Gordon ve ark.<sup>149</sup> provitamin D'nin previtamin D'ye dönüşümü ölçmüş ve en yüksek sentezin Haziran ve Temmuz aylarında olduğu görülmüştür. Ağustos ayından itibaren sentezin düşmekte olduğu ve Ekimde Provitamin D3'ün ancak % 4' ünün previtamin D3'e dönüştüğü saptanmıştır. En önemlisi Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmamaktadır. Güneşe bir süre maruz kalındıktan sonra provitamin D3 uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D3 sentezlenir. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D3'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünleri meydana gelir. Sonuç olarak, provitamin D3 hem termal enerjiye hemde UVB ışınlarına hassastır. Bir kere deride

previtamin D3 oluştuğu zaman ya vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır.

Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nmol dalga boyundaki UV ışınları absorbe eder. Deri pigmenti melanin, pro vitamin D3' le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda D vitamini sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir. Diğer yandan coğrafi konum (>35. paralel), mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (>koruma faktörü 8) ve giyinme tipi gibi pek çok diğeri faktör güneş ışınlarının deriden vitamin D sentezi üzerine olan etkisini azaltmaktadır<sup>150,151</sup>.

D vitamininin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır ve total D vitamininin % 1-3'ü serbest formdadır. D vitamininin hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmesi için önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1, CYPA4, CYP2R1, CYP2 olarak bilinir) ile 25(OH) vitamin D3'e ve sonra böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1-25(OH)2 vitamin D3'e (aktif vitamin D) dönüşür. 25 hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal, akciğer dokusu ve makrofajlarda da ekspresyona sahiptir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı 25(OH) vitamin D3 olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. Vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir ve yarılanma ömrünün 15-20 gün olarak bildirilmektedir<sup>150</sup>.

Aktif D vitaminine ait reseptörler bir çok dokuda (hipofiz overleri, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler) tanımlanmıştır. Bununla birlikte aktif D vitamininin esas görevi barsaklardan Ca ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın Ca ve P homeostazisini sağlamak ve böylece kemik mineral dansitesinin optimal düzeyde idamesine katkıda bulunmaktır.

D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. D vitamini reseptörü (VDR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini, hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta "1-25(OH)2D3-VDR-RXR"

birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks nükleus kromatinine bağlanır. Her reseptörde aktif D vitamininin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. Böylece, aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (responsive element, VDRE), olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda barsaklarda kalsiyum kanallarının ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (kalbindin) ekspresyonu gerçekleşmekte ve böylece kalsiyum emilimi sağlanmaktadır. Diğer yandan aktif D vitamininin ince barsaklardan fosfor emilimini artırdığı bilinmektedir<sup>150-152</sup>.

1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ayrıca NFAT, NF-KB ve SMAD aileleri gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini etkileyebilir ve bunun sonucunda immün sistem üzerinde önemli etkilere aracılık edebilir. VDR aracılı 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>' e verilen yanıtın derecesi, hücresel VDR içeriği, genetik ve posttranslasyonel VDR modifikasyonları ve nükleer koregulatorlerin mevcudiyet ve aktivasyon durumları ile ilişkilidir. VDR polimorfizmleri, enfeksiyon, otoimmünite, maligniteye yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir<sup>100</sup>.

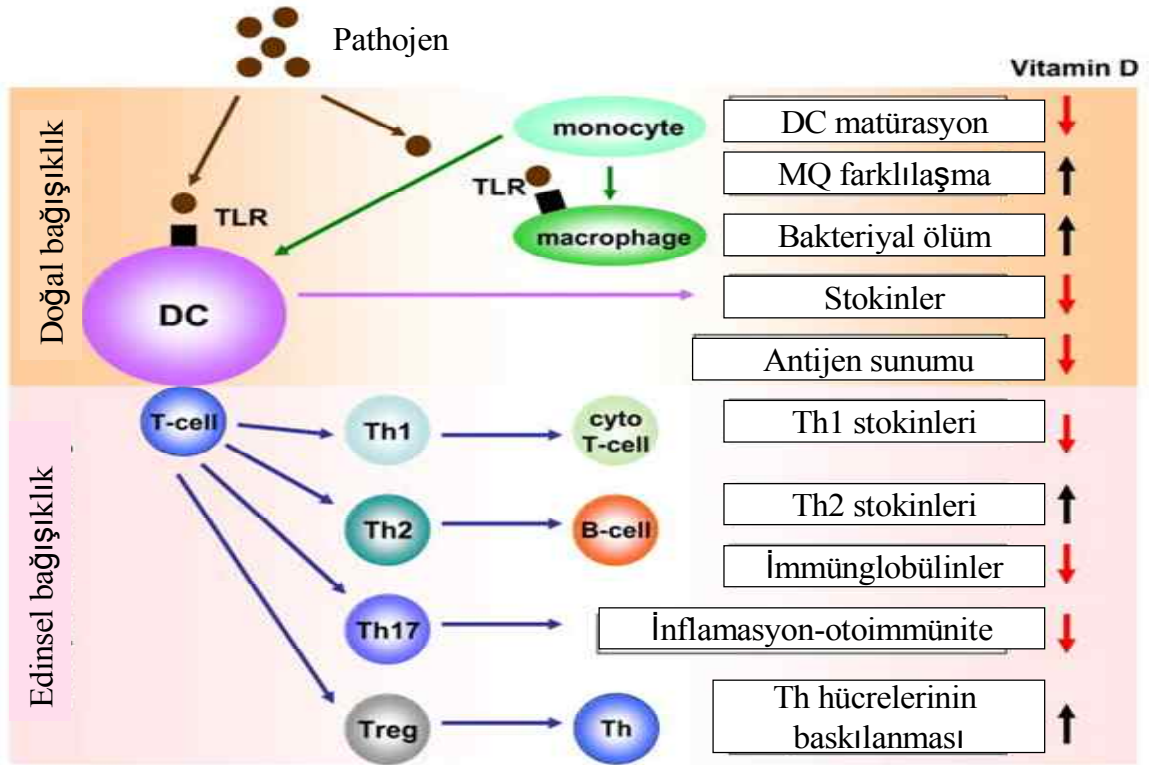
D vitamini eksikliği olan rikets'te vitamin D'nin belirli bir sınır değerinin altında olması esastır. Normal serum 25(OH) vitamin D düzeyi serum PTH düzeyi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda normal serum 25(OH) vitamin D düzeyi 10-55 ng/ml (25-137 nmol/L) arasında değişmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre serum PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D konsantrasyonu normal D vitamini düzeyi olarak kabul edilmektedir. Buna göre erişkinlerde yapılan çalışmalarda optimal 25(OH) vitamin D düzeyi yani PTH düzeyinde maksimal düzeyde süpresyon sağlayan 25(OH)D konsantrasyonu ortalama 30ng/ml (25-32ng/ml) olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, normal aralığın alt sınırı için 8 ng/ml den 20 ng/ml'ye kadar farklı rakamlar bildirilmektedir. D vitamini eksikliği tanımı için (vitamin yetmezliği değil) alt sınır olarak erişkinlerde 20 ng/ml, çocuklarda ise 11 ng/ml ortak görüş olarak kabul görmektedir<sup>150,153</sup>.



## 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> İmmün Sistem

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> büyük ölçüde immün sistemin bir düzenleyicisi olarak kabul edilir. VDR; periferel kan monosit ve lökositlerde, makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerde ve aktive edilmiş CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücrelerinde (ama B lenfositlerinde değil) anlamlı düzeylerde ifade edilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda vitamin D yetersizliğinin tip 1 ve 2 diabetes, multipl skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve 16 farklı kanser ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Subklinik vitamin D eksikliği sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği/eksikliği risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve önlemeye yönelik tedbirlerin alınması gerekmektedir<sup>153,155</sup>.

D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün çoğu biyolojik etkisi, yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığını gerektirir (Şekil 6)<sup>154,155</sup>.



Şekil 6: D vitamininin doğuştan ve edinsel bağışıklık üzerine etkileri

Aktif formun sentezinde görev yapan 1 $\alpha$  hidroksilaz enzimi, prostat, meme, kolon, akciğer, pankreas beta hücresi, monositler, gibi bir çok hücre ve dokuda

gösterilmiştir. Bu saptama, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının regülasyonunda, otokrin ve parakrin fonksiyonları olabileceğini işaret eder<sup>154</sup>.

### 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve T hücreleri

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu önler<sup>159,160</sup>. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve onun kalsemik olmayan analoglarının (EB1089 ve KH1060) da ülseratif kolitli hastalardaki T hücrelerinin proliferasyonunu önlediği gösterildi. Lemire ve ark.<sup>157</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün öncelikle sellüler immüniteyle ilişkili CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin alt grubu olan Th1 hücrelerini inhibe ettiğini bildirdi<sup>161</sup>. Daha sonraki çalışmalarda bu görüşü destekledi. Uyarılmamış (naive) T hücreleri sitotoksik T hücreler (Tc), mikroçevrenin etkisiyle Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar. Th1/Tc1 hücreler (T yardımcı hücre/Tsitotoksik hücre 1), IFN- $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\alpha$  sekrete eder. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, tip 1 Th1 lenfositlerdeki IL-2 ve IFN- $\gamma$  sitokinlerinin üretimini baskılar. IFN- $\gamma$  üretimi; VDR'nin IFN- $\gamma$ 'nın promotör bölgesindeki VDRE ile etkileşimi sebebiyle doğrudan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tarafından önlenir. Th1 hücrelerce self-proteinlere yönelik immün yanıt, otoimmün hastalıklara ve graft reddine neden olmaktadır<sup>162</sup>. Tip-1 diyabet ve inflamatuvar barsak hastalıkları, Th1 hücre aracılı oto immün hastalıklardır.<sup>162</sup>

Th2/Tc2 hücreler (T yardımcı hücre/T sitotoksik hücre 2), IL-4, IL-5 ve IL-13 sekrete eder<sup>163</sup>. Th2 hücre gelişimin de en önemli rol oynayan sitokin IL-4, Th1 hücre farklılaşmasında ise IL-12'dir. Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre (PKMH) kültürlerine eklenen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. In vitro 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eklenmesi sonrası, yüksek oran da IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2 fenotipinde T hücre popülasyonu gelişimi rapor edilmiştir. Bu gelişim büyük oranda IL-4 bağımlıdır ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aracılı IL-4 upregülasyonu üzerinden otoimmünite gelişiminin supresyonu in vivo olarak doğrulanmıştır. Th2 hücre artışına Th2 spesifik transkripsiyon faktörleri olan GATA-3 ve c-maf ekspresyonunda artış eşlik etmektedir.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> T hücresinin Th1'den Th2 değişimini destekleyerek, Th1'in hücrel immün yanıtla ilgili potansiyel doku hasarını sınırlandırmaya yardım edebilir<sup>166</sup>. In vitro çalışmalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> CD4<sup>+</sup> hücrelerdeki Th1'den Th2'ye

değişimini açık olarak desteklerken, in vivo T hücreleri üzerindeki etkisi daha kompleks gibi görünmektedir.

Th1 ve Th2 hücrelerinden köken alarak yeni bir T efektörü tanımlandı, Th17. Th17 doku hasarı ve inflamasyonla ilişkilendirildi fakat 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin Th 17 etkileri henüz aydınlatılmadı. İBH hayvan modeli çalışmaları 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile yapılan tedaviler IL-17 ekspresyonunu azaltır. CPY27b1 gen ablasyonunun bir sonucu olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliğiyle bu sitokinin yüksek seviyeye ulaştığı düşünülmektedir<sup>166</sup>.

CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin dördüncü grubu efektör fonksiyonlarından çok supresör fonksiyonları olan düzenleyici (T reg) hücrelerdir. O'Gara ve ark.<sup>13</sup> çalışması 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, glukokortikoidlerle birlikte IL-10 üreten CD4<sup>+</sup>/CD25 Treg'leri kuvvetli şekilde uyardığını gösterdi. Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hem IL-10 sekresyonunu hemde Treg'ler tarafından TLR9 ekspresyonunu arttırması, doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklık arasında yeni bir bağ olduğunu ortaya çıkarır<sup>167</sup>.

### **1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> Makrofajlar ve Dendritik Hücreler Üzerindeki Etkiler**

T hücrelerin APC'ler tarafından aktivasyonu immün fonksiyonu modüle eden önemli bir mekanizmadır. Bir antijenin, T-hücre reseptörüne kadar bir APC üzerindeki MHC sınıf II moleküller tarafından prezentasyonundan sonra, T hücrelerini aktifleştirmek için ilave-uyarıcı sinyallere (T hücreleri üzerindeki CD28 ve CD154 [CD40L] ün ve dendritik hücreler üzerindeki CD80/CD86 ve CD40'm stoğundan) ihtiyaç vardır. APC'ler (monosit-türevli dendritik hücreler ve makrofajlar dahil) 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve onun analoglarının kilit hedefleridir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> makrofaj-hücre aracılı ve dendritik hücre-aracılı IL-12 üretimini önleyen, Th1 hücrelerinin gelişimi için çok önemli bir sitokindir<sup>166-168</sup>. Çalışmalar 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve analoglarının, hem periferal kan monositelerinin immatür dendritik hücelere diferensiyasyonunu önlediğini hem de olgunlaşan dendritik hücreleri (IL-12'yi önleme, aktivasyonda IL-10 sekresyonunu yükseltme ve olgun dendritik hücrelerin spontan apoptozunu geliştirme) etkiler. Dendritik hücrelerin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> veya analogları tarafından in vitro tedavisi; dendritik hücrelerin alloreaktif T hücreleri aktifleştirme becerisini zayıflatarak ortak-uyarıcı moleküller CD40, CD80 ve CD86 ile sınıf II MHC moleküllerin ekspresyonunu azaltır.

## D vitamini ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Günümüzdeki çalışmalar; ÜK ve CH olan hastalarda D vitamini eksikliğinin yüksek prevalansını ortaya çıkardı. Bu malabsorpsiyon, (özellikle ince barsak rezeksiyonlu hastalarda), yetersiz güneş ışığı alımı, besin yoluyla yetersiz D vitamini alımı ve safra asit malabsorpsiyonunun neden olduğu post-rezeksiyonal diareyi kontrol etmek için sıklıkla reçete edilen Kolestramin gibi ilaçların kullanımı gibi nedenlerdendir. Hem terminal ileumun rezeksiyonu hem de Kolestramin tedavisi D vitamini emilimi için gerekli olan safra asitlerini tüketir.

İki çalışma serum 25(OH)D seviyelerinin ülseratif kolit hastalarında Crohn hastalarına kıyasla daha düşük olduğunu buldu. Bu bulgu, serum 25(OH)D seviyelerini genellikle normal bulan müteakip çalışmalar tarafından desteklenmedi; Crohn hastalarının bir alt kümesinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyeleri, intestinal inflamasyona bir endojen yanıt tepkisi vermesi muhtemel intestinal 1  $\alpha$ -hidroksilaz ekspresyonunun artışı sebebiyle yükselir<sup>171,172</sup>.

Azalan D vitamini seviyeleri özellikle yeni İBH teşhisi konmuş hastalarda tespit edildi. Schoon et al.<sup>169</sup> ülseratif kolit ve Crohn hastalığı yeni teşhis edilmiş hastalardaki 25-OHD seviyelerinin kontrol gruplarının kış süresinceki seviyelerinden dikkate değer biçimde daha düşük olduğunu buldu (39.9±18.4 e karşılık 57.4±11.7 nmol/l, P=0.008; referans aralık 25-70 nmol/l). Lee ve ark.<sup>170</sup> ise; Crohn hastalığı yeni teşhis edilmiş hastalar, yeni ülseratif kolit teşhisi konmuş hastalara kıyasla dikkate değer derecede düşük 25(OH)D seviyesine sahipti (9.0±9.3'e karşılık 16.7±9.4 ng/ml, P=0.0001; referans aralık 15-60 ng/ml): 25(OH)D saptanamadı (<10 ng/ml) 14 Crohn hastalarının 10'unda ve 25 ülseratif kolit hastasının 7'sinde ve muhtemelen yetersiz beslenme nedeniyle 17 hastanın 15'i 20'den az BMI'ya sahipti. Lamb ve ark.<sup>173</sup> yeni İBH teşhisi konmuş 34 hasta ile çalıştı (23 ülseratif kolit ve 11 Crohn hastalığı). Bu toplulukta, 25(OH)D seviyeleri kontrol grubuna kıyasla dikkate değer şekilde azaldı (18.7'ye karşılık 28.5 ng/ml, P=0.0016; referans aralığı 10-42 ng/ml) ama ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında fark etmedi<sup>173</sup>.

## Fare Modellerinden Bulgular

VDR ve ligandının İBH patogeneğinde önemli bir rol oynadığına dair en güçlü kanıt fare modeli çalışmalarından gelir. IL-10 knockout fareler, prototipik İBH modeli, konvansiyonel hayvan becerilerindeki yerli intestinal flora ya kontrolsüz immün yanıt sebebiyle doğumundan itibaren 5-8 hafta içerisinde kendiliğinden enterokolit gelişir. Farelerin yaklaşık % 30'u şiddetli anemi ve kilo kaybını takiben ölür. Tersine, patojensiz ortamda büyüyen IL-10 knockout fareler enterokolitin ölümle sonuçlanmayan daha hafif bir formunu geliştirirler<sup>174,175</sup>.

Cantorna ve ark.<sup>176</sup> D vitamini düzeyleri ile İBH arasında ilk deneysel bağ kuranlardı. Bu yazarlar D vitamini noksanlığının enterokolit semptomlarını alevlendirdiğini ve IL-10 farelerde morbidite ve mortaliteyi arttırdığını, oysa ki D vitamini eklenmesiyle İBH semptomlarını iyileştirdiği, inflamasyonu azalttığı ve histolojik skorlarda düzelme ile mortaliteyi azalttığı görüldü<sup>176</sup>.

IL-10 knockout ve yabancı-tip gebe fareler hamileliklerinin 2. haftasından itibaren D vitamini noksan bir diyetle beslendiler ve D vitamininin kütanöz sentezini önlemek için sarı ışık altında yaşatıldılar. D vitamini noksan IL-10 knockout yavrular daha küçüktü, büyümeleri gecikti, hızlı bir şekilde diyare ve zayıflama gelişti ve doğumlarının 7. haftasında ölmeye başladılar. 9. haftada % 58'i ölmüştü ki bu durum henüz D vitamini noksan yabancı tip farelerde gözlemlenmemişti. Tersine, başlangıçta D vitamini noksan IL-10 knockout ve yabancı tip fareler 13. haftalarında bile sağlıklıydı. Fakat bu arada diyetleri 5 µg/gün (50IU) kolekalsiferol veya 0.005 µg/gün 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile takviye edildi. 0.02 µg/gün doz 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hastalığın gelişiminde kayda değer bir şekilde engelledi ve İBH nin önceden saptanmış olduğu IL-10 knockout farelerdeki semptomları iyileştirdi. Bu gözlemler, D vitamininin İBH'da fizyolojik bir regülatör olduğunu ortaya koyan güçlü bir bulgu sağlar<sup>173,174</sup>.

İBH'nin bir diğer faydalı fare modeli CD45RB<sup>high</sup> T-hücre transfer modelidir ki bu sonunda enterokolitin geliştiği immün yetmezliği olan farelere CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>high</sup> uygulanmasından türetilmiştir. Froicu ve ark. VDR knockout farelerden alınan CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>high</sup> T hücrelerin; rekombinaz 2 (Rag-2) knockout farelerde (matür T ve B hücrelerinden yoksun) yabancı tip farelerden alınan CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>high</sup> T hücrelerin sebep olduğundan daha ağır bir İBH formuna neden olduklarını ve ayrıca IL-10 knockout farelere kıyasla VDR/IL-10 double knockout farelerin, daha şiddetli kolit geliştirdiğini,

makroskopik olarak daha fazla incebarsak ve kolonu tuttuğunu, daha Şiddetli inflamasyon, dikkate değer oranda daha kŐtŐ histopatolojik skorlar ve artan ŐlŐm (8. haftada % 100 ŐlŐm IL-10 knockout farelerde % 0 iken) gösterdi<sup>166,177</sup>.

VDR eksikliği, İBH'da inflamasyonun artmasıyla ve regŐlasyonuyla ilgilidir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 225 bireyden (Ülseratif Kolitli 97 hasta , Crohn tanısı alan 48 hasta ve 80 sağlıklı birey) toplanan periferik kandan D vitamini (25(OH)D<sub>3</sub>) ölçüldü. Bu çalışmadaki laboratuvar verileri uygun olanlardan 80 sağlıklı bireyin 70'inde, 97 ülseratif kolitli hastanın 65'inde ve 48 crohnlu hastaların 43'ünde interlökin (IL-4, IL-10, IL-17, IL-23, IFN- $\gamma$ ) seviyeleri çalışılmıştır.

Çalışmada, inflamatuvar barsak hastalıklı hasta grubu (Bu grup; ülseratif kolit ve Crohn hastaları) ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere üç farklı grup oluşturuldu. İnflamatuvar barsak hastalık grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan çalışma grupları Ekim 2011- Mart 2012 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvurup, klinik, laboratuvar, radyoloji, endoskopi ve patolojik olarak ülseratif kolit ve Crohn tanısı konulan hastaların alındığı prospektif bir çalışmadır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı. Tüm hastalarda tam fizik muayene yapıldı. Hastalardan tam kan sayımı (CBC), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), ferritin, glukoz, üre, kreatinin (Cr), Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Amino Transferaz (ALT), Albümin, total bilirubin, direk bilirubin, Total kolesterol, Trigliserid, Low Density Lipoprotein (LDL) ve High Density Lipoprotein (HDL) kolesterol, D vitamini (25(OH)D<sub>3</sub>), PTH, IL-4, IL-10, IL-17, IL-23, IFN- $\gamma$ , ALP düzeyleri çalışıldı.

Ülseratif kolit hastalarının klinik aktivite indeksinde Truelove ve Witts<sup>125</sup> ve endoskopik aktivite indeksinde Rachmilewitz skorlaması<sup>116</sup> kullanıldı. Ülseratif kolitli hastaların aktivitesi, remisyon, hafif, orta, şiddetli olarak gruplandı.

Crohn'lu hastaların klinik aktivite indeksinde CDAI kullanıldı<sup>133</sup>. <150 puan remisyonda, 150-220 puan arasında hafif, 220-450 puan arasında orta, 450> puan şiddetli hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan gruplardan 0,5 molar (M) etilendiamintetraasetik asit (EDTA) (5.4 mg) içeren vakumlu tüplere (BD Vacutainer®, İngiltere) ve 6 ml'lik Z serum Clot Activator Vacuette tüpüne (Greiner Bio-one, FrickenhausenGermany) 2 ml periferik kan alındı.

Araştırmaya katılan çalışma ve kontrol grubu bireylerinin kanları gönüllülük esasına dayanarak etik kurallar çerçevesinde toplanmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubundaki gönüllüler, çalışmaya katılmadan önce çalışmanın amacı ve içeriği hakkında açık bir dille bilgilendirilmiştir.

Hastaların kan ve serumları alınmayı müteakiben çalışılmıştır.

Çalışma Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

### **3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Deney Ekipmanları**

#### **3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

- **HPLC 25-OH Vitamin D<sub>3</sub> kiti (Immuchrom)**
- Mobil faz (Asetonitril)
- Kalibratör
- İnternal standart (Asetonitril)
- Çöktürme ayıracı
- **Human IFN- $\gamma$  Platinum ELISA kiti (eBioscience, BMS228)**
- Biotin-Conjugate anti-insan IFN- $\gamma$
- Streptavidin HRP
- Liyofilize standart insan IFN- $\gamma$
- PBS, Tetrametil-benzidin, fosforik asit
- Blue-dye, Green dye, Red-dye
- **Human IL-10 Platinum ELISA kiti (eBioscience, BMS215/2)**
- Liyofilize standart insan IL-10
- Biotin-Conjugate anti-insan IL-10
- PBS, Tetrametil-benzidin, fosforik asit
- Blue-dye, Green dye, Red-dye, Streptavidin HRP
- **Human IL-4 Platinum ELISA kiti (eBioscience, BMS225/2)**
- Liyofilize standart insan IL-4
- Biotin-Conjugate anti-insan IL-4



- PBS, Tetrametil-benzidin, fosforik asit
- Blue-dye, Green dye, Red-dye, Streptavidin HRP
- **Human IL-23 Platinum ELISA kiti (eBioscience, BMS2023/3)**
- Liyofilize standart insan IL-23
- Biotin-Conjugate anti-insan IL-23
- PBS, Tetrametil-benzidin, fosforik asit
- Blue-dye, Green dye, Red-dye, Streptavidin HRP
- **Human IL-17 Platinum ELISA kiti (eBioscience, BMS2082)**
- Liyofilize standart insan IL-17
- Biotin-Conjugate anti-insan IL-17
- PBS, Tetrametil-benzidin, fosforik asit
- Blue-dye, Green dye, Red-dye, Streptavidin HRP

### 3.1.2. Kullanılan Deney Ekipmanları

- Mikro ELİSA Triturus cihazı (Grifols, İspanya)
- HPLC Prominence LC-20 (Shimadzu)
- Santrifüjler
- Derin Dondurucular
- Steril Kabin
- Manyetik Isıtıcı ve Karıştırıcı
- Vorteks Aleti
- Kuru Isıtıcı
- Hasas Terazî
- Otomatik Mikropipetler

### **3.1.3. Yüksek Performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile 25OH Vitamin D<sub>3</sub>' ün Ölçümü**

#### **Serum Örneklerinin HPLC Cihazı için 25OH Vitamin D<sub>3</sub> Kiti ile Hazırlanması ve Ölçümü**

6 ml'lik Z serum Clot Activator Vacuette tüpüne (Greiner Bio-one, Frickenhausen Germany) alınan 2 ml periferik kandan serumlar santrifüjle ayrıldı. 1.5 ml'lik ependorf tüp içine 400 µl serum, D vitamini kitinde yer alan kalibratörden (CAL) 400µl ve de 400 µl internal standart (IS) alınarak konulur. Hafifçe vorteks yapıldıktan sonra D vitamini kit içeriği çöktürme ajanından (PREC) 500 µl konularak 2 dk. vortekslenir. 15 dk. 2-8 °C sıcaklıkta bekletildikten sonra 5 dk. 10000 g'de santrifüj edilerek üst taraftaki süpernatanttan 50 µl alınıp yüksek performanslı sıvı kromatografisine (HPLC) enjekte edilerek HPLC Prominence LC-20 (Shimadzu) cihazında ölçülmüştür. HPLC 25-OH vitamin D<sub>3</sub> kitinin referans aralığı 10-60 µg olarak verilmiştir. HPLC cihazı bu referans aralığına göre sonuç vermiştir.

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi 30 °C'de izokratik method ile ayırım sağlamaktadır. UV-detektörü ile kromatogramlar tespit edilir. Kolonun kullanımına bağlı olarak her bir işlem süresi 15 dakikadır. Sonuçlar pik yüksekliği veya pik alanının birleştirildiği internal standart metod ile hesaplanıp serum kalibratör dağılımı ile kantite edilmiştir.

### **3.1.4. ELISA (Enzim Bağlı İmmünsorbent Deneyi) Yöntemi ile IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17, IL-23 Seviyelerinin Tespit Edilmesi**

ELISA yönteminin prensibi; incelenecek örnek içinde aranan antijeni tanıyan ve bir enzimle birleştirilmiş bir antikor kullanılır. Bu antikor incelenecek örneğe gönderilir. Antikorlar gidip direk spesifik oldukları antijene bağlanır. Daha sonra antijenle birleştirilmiş olan enzimin substratı gönderilir. Antijene bağlanmış olan antikorun üzerindeki enzim bu substratı başka bir maddeye çevirir bu da genelde bir renk değişikliğine neden olur. Dolayısıyla incelenen örnekte aranan antijen ne kadar fazlaysa o kadar çok renk değişimi olur. Renk değişimi olup olmaması veya renk değişimi miktarına göre aranan antijenin miktarı hakkında bilgi sahibi olunur.

Hasta ve kontrol grubunun serum örnekleri IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17, IL-23 ELISA kitlerinin protokolüne göre muamale edilip Mikro ELISA Triturus cihazı (Grifols, İspanya) ile bu stokinlerin seviyeleri ölçülmüştür.

### **3.2. İstatistiksel Analizler**

Bütün istatistiksel yöntemler, “SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 15,0 Chicago, IC, USA)” istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Kronik inflamatuvar barsak hastaları (crohn n:48, Ülseratif Kolit n:97) ve sağlıklı bireyin (n:80) oluşturduğu gruplar arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip olan ikili grupların karşılaştırılmasında Student’s T testi, 3 ve daha fazla grup içerenlerde ANOVA testi yapıldı. Normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenlerin birbirleri ile karşılaştırılmasında ise spearman korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla gruplarda Kruskal Wallis H testi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. *p* değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya kronik inflamatuvar barsak hastaları (crohn n:48, Ülseratif Kolit n:97 ) ve sağlıklı bireyler (n:80) alındı. Hasta ve kontrol grubu Çukurova Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran bireyler arasından rastgele seçildi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin demografik özellikleri tablo 9'da verilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunun 85'i erkek (% 58,6), 60'ı kadın (% 41,4), yaş ortalaması  $40,5 \pm 14,8$ , alkol kullanan 3 (% 2,1), alkol kullanmayan 139 (% 97,9), sigara kullanan 56 (% 39,4) sigara kullanmayan 86 (% 60,6), vücut kitle indeksi  $23,9 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup> idi. Kontrol grubunun ise 42'si kadın (% 52,5), 38'i erkek (% 47,5), yaş ortalaması  $39,4 \pm 12,8$ , alkol kullanan 2 (% 2,8), alkol kullanmayan 70 (% 97,2), sigara kullanan 21 (% 29,2), sigara kullanmayan 51 (% 70,8), vücut kitle indeksi  $25,1 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup> idi. Hasta grubu ve kontrol grubu; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alkol ve sigara kullanımı yönünden karşılaştırıldı. Her iki grupta karşılaştırılan bu parametreler arasında vücut kitle indeksi hariç (P:0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P değerleri sırasıyla 0.109, 0.588, 0.761, 0.139) (Tablo 9).

**Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Verileri**

	Grup			Hasta					
	Kontrol (n=80)	Hasta (n=145)	p	UlseratifKolit (UK)			Crohn (CH)		
				UK-R (n=61)	UK-A (n=36)	UK-T (n=97)	CH-R (n=31)	CH-A (n=17)	CH-T (n=48)
n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>									
Erkek	38(47,5)	85(58,6)		37(60,7)	21(58,3)	58(59,8)	15(48,4)	12(70,6)	27(56,3)
Kadın	42(52,5)	60(41,4)	0,109	24(39,3)	15(41,7)	39(40,2)	16(51,6)	5(29,4)	21(43,8)
<b>Sigara</b>									
Kullanmış	21(29,2)	56(39,4)		14(23,7)	14(40)	28(29,8)	17(54,8)	11(64,7)	28(58,3)
Kullanmamış	51(70,8)	86(60,6)	0,139	45(76,3)	21(60)	66(70,2)	14(45,2)	6(35,3)	20(41,7)
<b>Alkol</b>									
Kullanmış	2(2,8)	3(2,1)		2(3,4)	1(2,9)	3(3,2)	0	0	0
Kullanmamış	70(97,2)	139(97,9)	0,761	57(96,6)	34(97,1)	91(96,8)	31(100)	17(100)	48(100)
<b>Operasyon</b>									
Yok	-	87		38(97,4)	24(85,7)	62(92,5)	18(69,2)	7(50)	25(62,5)
Var	-	20		1(2,6)	4(14,3)	5(7,5)	8(30,8)	7(50)	15(37,5)
<b>EkHastalık</b>									
Yok	-	100		47(77)	24(66,7)	71(73,2)	17(54,8)	12(70,6)	29(60,4)
Var	-	45		14(23)	12(33,3)	26(26,8)	14(45,2)	5(29,4)	19(39,6)
<b>Steroid kullanımı</b>									
Yok	-	90		51(86,4)	24(68,6)	75(79,8)	12(38,7)	3(17,6)	15(31,2)
Var	-	52	0,0001	8(13,6)	11(31,4)	19(20,2)	19(61,3)	14(82,4)	33(68,8)
<b>Crohn Montreal S.</b>									
İnflamatuvar	-	25	-	0	0	0	18(64,3)	7(43,2)	25(56,8)
Striktürel	-	6		0	0	0	4(14,3)	2(12,5)	6(13,6)
Penetran	-	10		0	0	0	6(21,4)	4(25)	10(22,7)
Strik+penetran	-	3		0	0	0	0	3(18,8)	3(6,8)
<b>ileal rezeksiyon</b>									
Yok	-	119		53(100)	31(100)	84(100)	25(83,3)	10(62,5)	35(76,1)
Var	-	11	0,0001	0	0	0	5(16,7)	6(37,5)	11(23,9)
	<b>Ort±SS Medyan(AS-US)</b>			<b>Ort±SS Medyan(AS-US)</b>			<b>Ort±SS Medyan(AS-US)</b>		
<b>BMI</b>	25,1±3,6 26(17-36)	23,9±4,5 39(17-78)	0,05	25,1±5,0 24(15-45)	23,7±3,3 23(17-34)	24,6±4,5 24(15-45)	23,4±3,9 24(18-31)	20,9±3,7 20(14-27)	22,6±4,0 22(14-31)
<b>Yaş</b>	39,4±12,8 37(18-67)	40,5±14,8 39(17- 78)	0,588	39,5±14,2 39(17-78)	43,3±16,39 42(17-69)	40,9±15,1 42(17-78)	40,7±14,7 38(17-65)	37,2±13,3 18(17-65)	39,5±14,2 48(17-65)
<b>Hastalık başlangıcı</b>	-	35,3±14,1 33(7-76)	-	34,5±13,4 32(7-76)	37,6±15,8 32(16-68)	35,7±14,3 32(7-76)	35,0±13,3 35(15-61)	33,9±15,0 33,5(14-61)	34,6±13,7 34(14-61)

**Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Kan Parametreleri	Gruplar Ort±SS Medyan(AS-US)			P
	Kontrol (n:80)	Ülseratif kolit (n:97)	Crohn (n:48)	
GLUKOZ	87,4±26,4 85(32-264)	88,3±19,7 86(55-191)	90,3±28,1 81(55-214)	0,818
BUN	10,6±3,9 10(4-33)	11,3±4,6 11(1-28)	11,0±3,2 10,5(6-24)	0,622
KREATİN	0,6±0,2 0,7(0,4-1,2)	0,7±0,2 0,7(0,1-1,8)	0,8±0,2 0,8(0,3-3,3)	0,151
BİLİRUBİ	0,7±0,3 0,6(0,1-1,9)	0,7±0,7 0,6(0,1-4,9)	0,6±0,4 0,6(0,1-2,5)	0,613
ALP	63,4±25,7 60(27-213)	67,1±39,8 59(0,1-238)	66,2±29,9 61(0,1-144)	0,761
CA	9,5±0,39 9,6(8,6-10,6)	9,3±0,5 9,3(7,8-10,9)	9,1±0,6 9,1(7,4-10,2)	0,0001*
FOSFOR	3,4±0,5 3,5(2,2-4,4)	3,6±0,7 3,6(2,3-5,8)	3,5±0,7 3,6(1,8-5,2)	0,480
MG	2,0±0,2 2,1(1,3-2,8)	2,0±0,2 2,0(1,2-2,6)	2,0±0,3 2,0(1,3-2,6)	0,216
FERRİTİN	42,9±43,4 27,6(1,8-211,7)	33,5±74,8 13,7(2,5-663)	44,5±66,3 20,1(2,2-294,5)	0,515
B12	259,0±180,5 209(86-1256)	228,4±177,1 182(51,7-1192)	217,9±115,5 181(2,4-611)	0,335
KOLESTER	173,1±38,2 169(85-257)	171,0±35,0 172(75-276)	146,1±45,1 147(16-271)	0,0001*
LDL	105,7±32,1 104(30-174)	104,2±28 104(56-209)	85,3±31,9 83(39-152)	0,001*
HDL	40,9±8,7 39,8(24,7-60,5)	40,7±10,9 38,4(18,7-80,3)	43,5±15,1 42,0(24,9-108)	0,339
TRİGLİSER	133,0±88,4 110(30-399)	110,5±54,6 102(28-290)	115,4±63,7 94(43-311)	0,105
SEDİMAN	9,8±10,0 6(2-47)	20,0±18,9 12(2-76)	19,7±16,8 15,5(0,7-58)	0,0001*
CRP	0,5±0,6 0,5(0,1-4,3)	1,3±1,8 0,7(0,1-11,6)	3,1±8,8 0,8(0,1-60,0)	0,007*
D.BİL	0,1±0,1 0,1(0,1-0,6)	0,2±0,1 0,1(0,0-0,7)	0,1±0,1 0,1(0,0-0,3)	0,141
GGT	21,1±18,8 14(5-101)	19,9±21 14(4-159,0)	21,4±17 15(5-88)	0,890
AST	24,3±13,9 20(13-97)	20,3±6,4 19(9-54)	19,4±6,3 18(9-38)	0,009*
ALT	26,3±18,7 21(5-114)	19,3±8,0 18(8-52)	22,0±19,2 16(7-124)	0,017*
ALBUMİN	4,3±0,38 4,3(3,5-5,1)	3,9±0,5 3,9(2,3-4,8)	3,5±0,7 3,6(1,6-4,7)	0,000*
INR	1,0±0,10 1(0,9-1,3)	1,1±0,10 1,1(1-1,2)	1,1±0,1 1,1(0,9-1,2)	0,481
PTZ	12,0±1,37 11,7(10,7-15,4)	12,2±0,9 11,8(11,7-13,6)	13,0±0,8 13,1(11,8-14,0)	0,231

Kontrol, ülseratif kolit ve Crohn grupları arasında kan parametreleri yönünden yapılan istatistiksel analizde Ca, kolesterol, sedimantasyon, hemoglobin, HCT, platelet, AST, ALT ve albümin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0.05) (Tablo 10, Tablo11).

**Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	Gruplar Ort±SS Medyan(AS-US)			P
	Kontrol n:80	Ülseratif kolit n:97	Crohn n:48	
WBC	7,2±1,9 7,3(3,5-15,1)	8,2±3,1 7,4(2,8-20,2)	7,9±3,1 7,3(2,4-15,0)	0,107
HB	13,8±1,8 13,8(8,5-16,5)	12,7±2,2 12,6(7,4-24,4)	12,6±1,9 12,8(7,3-17,8)	0,0001
HCT	40,1±4,7 39,7(25,7-50)	38±4,9 37,7(23-47,3)	37,7±5,0 37,4(24,4-52,8)	0,005
PLT	258,4±68,4 242(85-430)	328,3±113,6 309(144-655)	339,2±118,5 316(49,4-559)	0,0001
MCV	81,9±9,7 84(23,5-93,5)	80,8±7,9 82(61,3-99,2)	81,6±6,6 82,4(63,5-96,1)	0,675
PTH	49,9±21,7 47,4(15-123,4)	57,7±37,1 48,1(12-239)	53,9±23,7 50,2(17,9-125,3)	0,244

Kontrol ve toplam hasta gruplarında D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.001). Kontrol ÜK ve Crohn gruplarının D vitamini ortalaması birbirinden farklı bulunmuştur (p=0,004). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile ÜK ve Kontrol grubu ile CH arasında anlamlı fark saptanırken, ÜK ile CH arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,439). ÜK'li hastaların remisyon dönemi ile aktivasyon dönemi arasında karşılaştırma yapılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,791). Hafif ve orta şiddetli ÜK'li alt gruplarda D vitamini düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,804). CH remisyon ve CH aktivasyon dönemindeki hasta gruplarında D vitamini yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,085). Hafif ve orta şiddetli CH'li alt gruplarda D vitamini düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,963). ÜK ve CH hastalarında Montreal sınıflamasına göre oluşturulan alt gruplarda herhangi bir anlam saptanmamıştır (Tablo 12).

**Tablo 11 . 25(OH)D<sub>3</sub> vitamin düzeyleri dağılımının gruplara göre karşılaştırılması.**

Gruplar		25(OH)D <sub>3</sub> Ort±SS Medyan(AS-US)	
Grup1 (Kontrol)		19,6±9,8 16,1(7-55)	p=0,001
Grup2 (Hasta)	Toplam (n=145)	15,9±10,1 13,3(4-44,8)	
Grup3 (Ülseratif Kolit)	Toplam (n=97)	15,6±10,3 12,6(4-44,8) <sup>‡</sup>	p=0,439
Grup4 (Crohn)	Toplam(n:48)	16,6±10,0 15,1(4-40,8) <sup>†</sup>	
Ülseratif Kolit	Grup3.1 (Remisyon)	15,9±10,6 12,5(-44,8)	p=0,791
	Grup3.2 (Aktif)	15,0±9,9 13,7(4-40,2)	
Ülseratif Kolit Grup3.2 (Aktif)	Grup3.2.a (Hafif)	15,7±10,8 13,75(4-40,2)	p=0,804
	Grup3.2.b (Orta)	13,7±7,9 12,8(4-27,4)	
Crohn	Grup 4.1 (Remisyon)	18,5±10,9 16,9(5-40,8)	p=0,085
	Grup4.2 (Aktif)	13,1±7,5 12,4(4-27,4)	
Crohn Grup4.2 (Aktif)	Grup4.2.a (Hafif)	13,4±8,8 13(4,6-27,4)	p=0,963
	Grup4.2.b (Orta)	12,8±6,56 12,4(4-23)	

<sup>†</sup> p<0,05 grup1 ve grup4 karşılaştırması

<sup>‡</sup> p<0,01 grup1 ve grup3 karşılaştırması

Kategorik D vitamini düzeyine göre kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,036). Kontrol, ÜK ve CH grupları arasında 3'lü karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,068). Kontrol grubu ile ÜK grubu karşılaştırıldığında ise D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,041). (Tablo 13)



**Tablo 12. Kategorik 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini yönünden grupların karşılaştırılması**

Gruplar	25(OH)D <sub>3</sub> Vitamini		
	≤15	>15	
Grup1 (Kontrol) (n=80)	33(41,3)	47(58,7)	
Grup2 (Hasta) (n=145)	81(55,9)	64(44,1)	p=0,036*
Grup3 (Ülseratif Kolit) (n=97)	57(58,8)	40(41,2)	
Grup4 (Crohn) (n=48)	24(50,0)	24(50,0)	p=0,068**

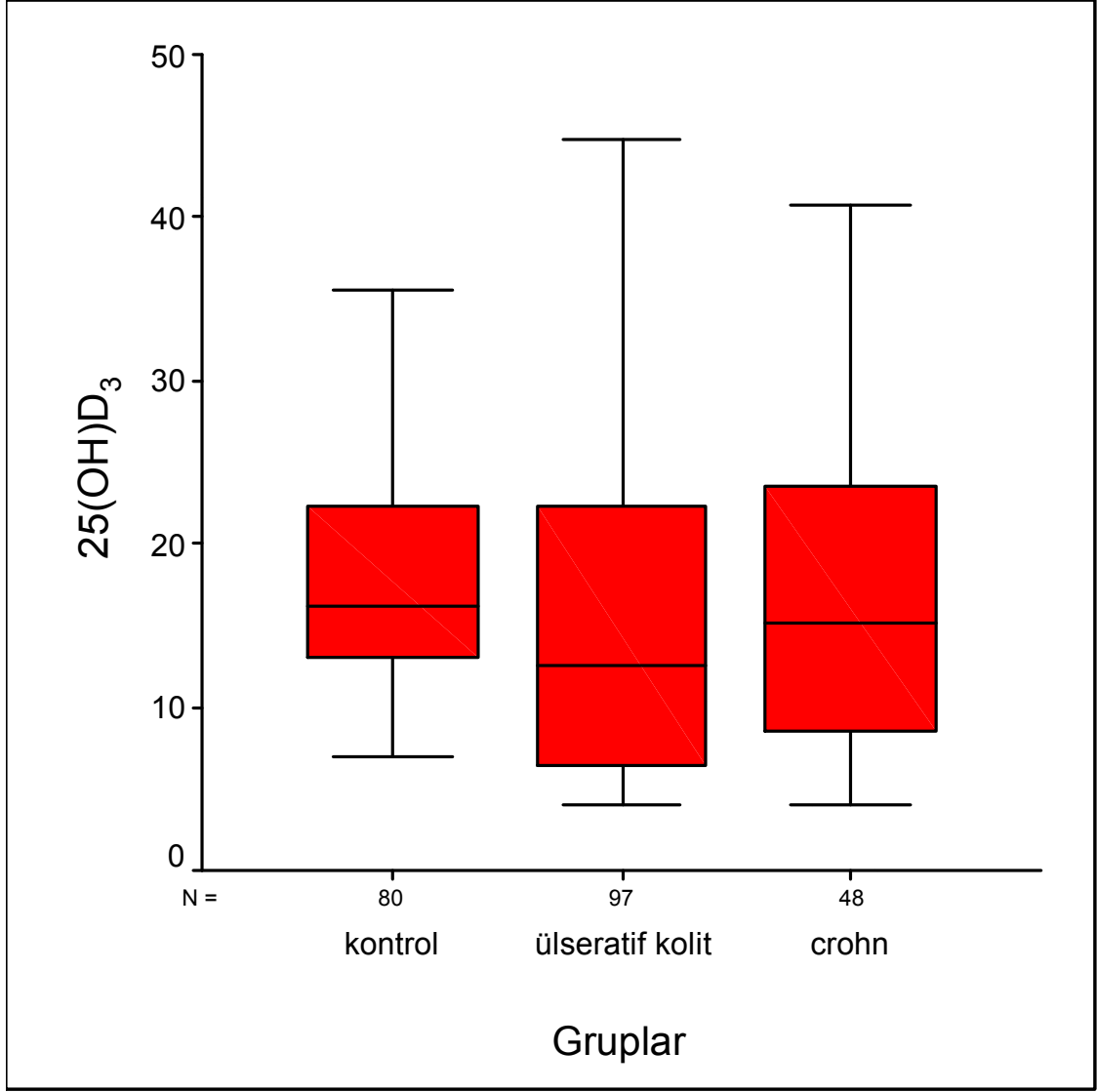
\*grup 1 ve grup 2 karşılaştırması

\*\* grup 1, grup 3 ve grup 4 karşılaştırması

Kontrol grubu ve hasta gruplarına ait D vitamini oranları Tablo 14’te verilmiştir.

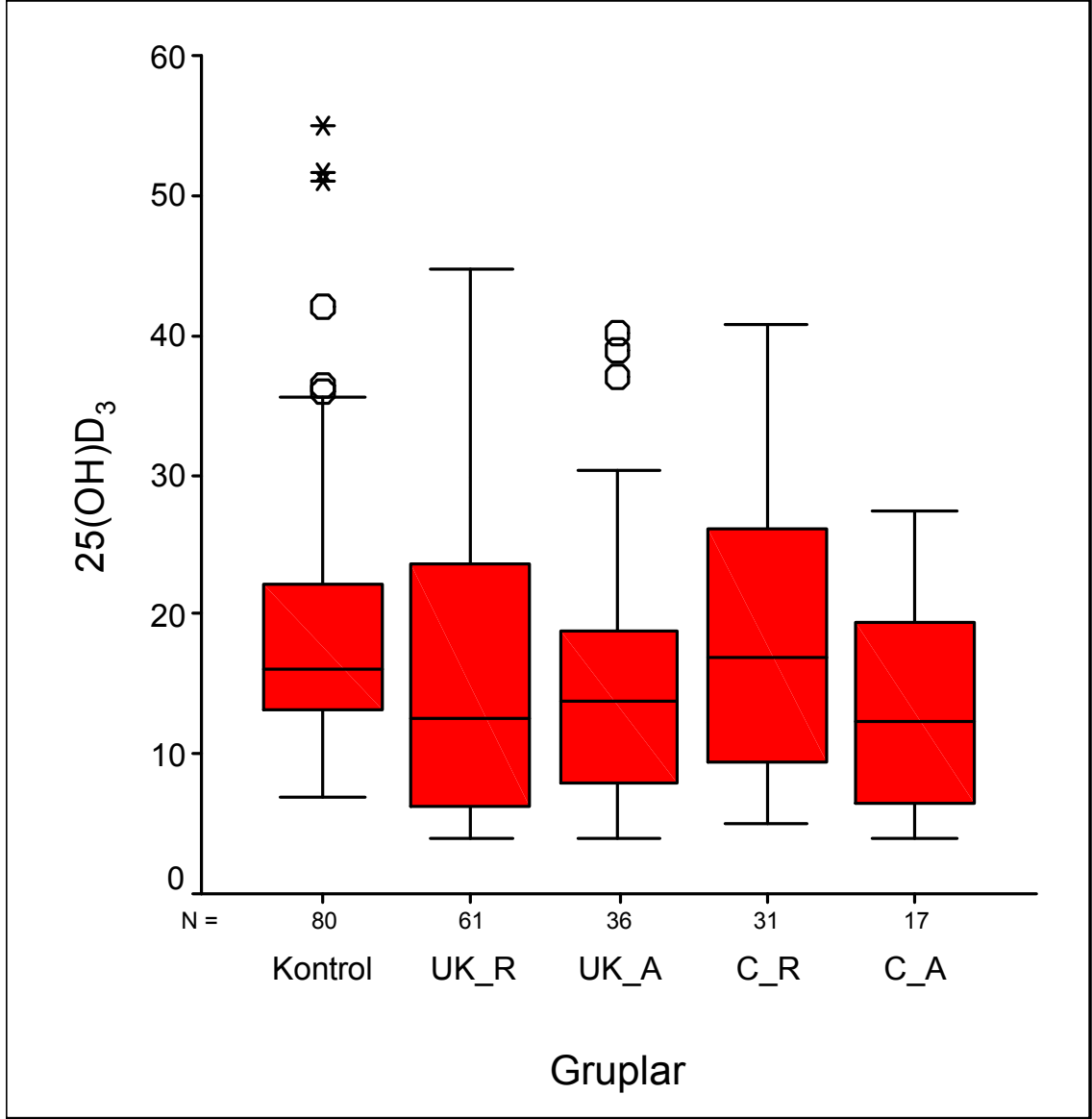
**Tablo 13. Gruplar arasında 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini eksikliği oranları**

		25(OH)D <sub>3</sub> Vitamini	
		≤15	>15
Grup1 Kontrol (n=80)	Kontrol	33(41,3)	47(58,7)
Grup3 (Ülseratif Kolit) (n=97)	Grup3.1 (Remisyon) (n=61)	34(55,7)	27(44,3)
	Grup3.2a (Hafif) (n=24)	15(62,5)	9(37,5)
	Grup3.2b (Orta) (n=12)	8(66,7)	4(33,3)
Grup4 (Crohn) (n=48)	Grup4.1 (Remisyon) (n=31)	15(48,4)	16(51,6)
	Grup4.2a (Hafif) (n=8)	4(50,0)	4(50,0)
	Grup4.2b (Orta) (n=9)	5(55,6)	4(44,4)



Şekil 7: Gruplara göre D vitamini grafiği

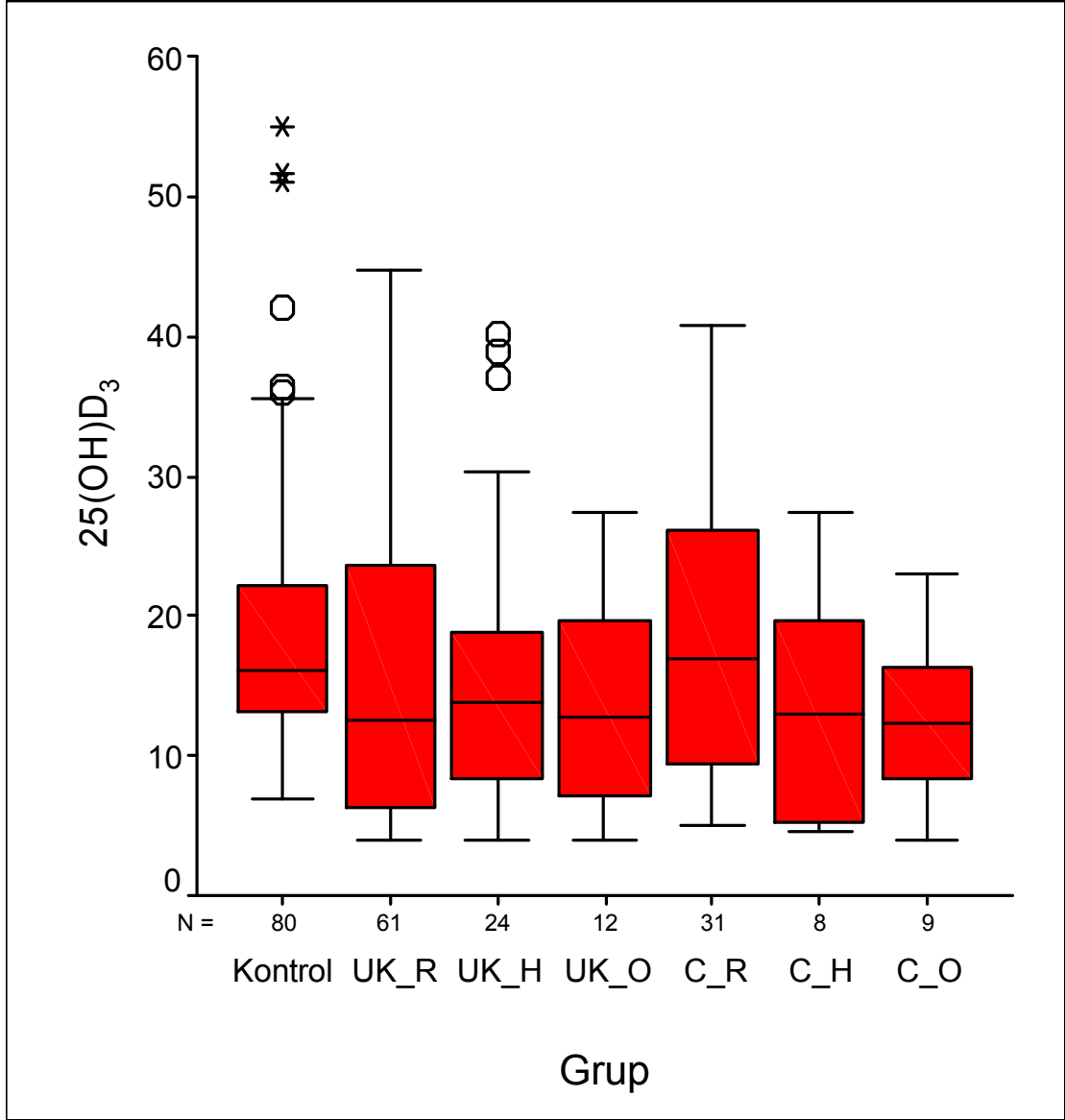
Kontrol grubunun 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin hasta gruplarına göre daha yüksek olduğu grafikte görülmektedir. ÜK'li grubun diğer gruplara göre daha düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyine sahip olduğu grafikte görülmektedir (Şekil 5).



Şekil 8. Kontrol grubu ve hasta alt gruplarına göre 25(OH)D<sub>3</sub> grafiği

UK\_R: Ülseratif kolit remisyon, UK\_A: Ülseratif kolit aktif, C\_R: Crohn remisyon, C\_A: Crohn aktif

Kontrol grubu ile hastalık alt gruplarının 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri karşılaştırılmış olup anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grafikte ÜK remisyon ile CH remisyon grupları arasında farklılık olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grafikte ÜK aktivasyon ile CH aktivasyon grupları arasında farklılık olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 9. Kontrol grubu ve hastalık aktivite alt gruplarına göre 25(OH)D<sub>3</sub> grafiği

UK\_R: Ülseratif kolit remisyon, UK\_H: Ülseratif kolit hafif şiddetli, UK\_O: Ülseratif kolit orta şiddetli, C\_R: Crohn remisyon, C\_H: Crohn hafif şiddetli, C\_O: Crohn orta şiddetli

Kontrol grubu 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin diğerlerine göre yüksek olduğu izlenmiştir. CH hastalık şiddeti arttıkça 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin azaldığı görülmüştür. ÜK hastalık şiddetinde 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinde belirgin bir fark yoktur.

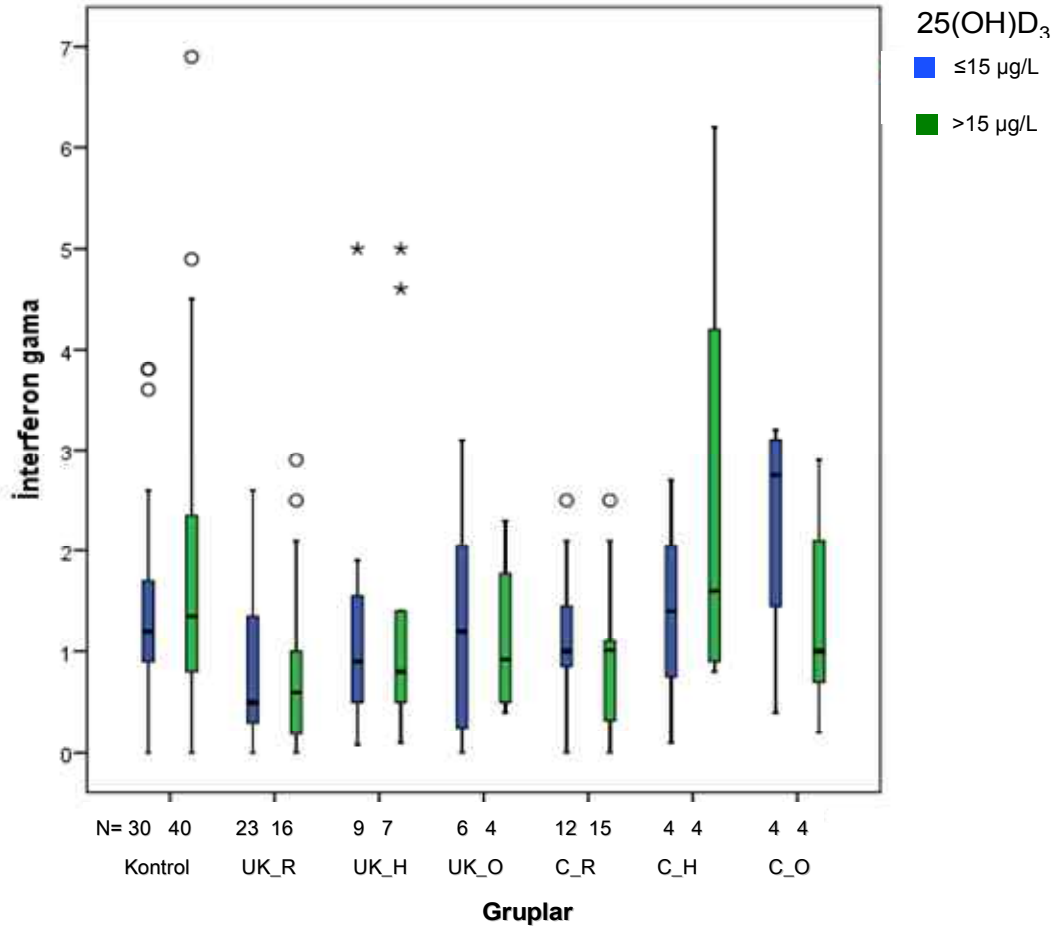
**Tablo 14. Gruplarda sitokin düzeyleri**

	Gruplar Ort±SS Medyan(AS-US)			P*	Toplam hasta (n=108)	P**
	Kontrol (n=70)	Ülseratif kolit (n=65)	Crohn (n=43)			
INF GAMA	1,8±1,7 1,2(0-8)	1,1±1,1 0,7(0-5)	1,3±1,1 1(0-6)	0,001	1,78± 1,6 1,20 (0-8)	0,001
IL 4	6,0±9,6 2,5(0-52,9)	18,4±82,4 1,2(0-500)	7±17,7 0,6(0-95,9)	0,539	5,9± 9,6 2,4(0- 52,9)	0,288
IL 10	1,7±2,2 1(0-9,2)	9,8±39,8 0,3(0-200)	1,1±1,6 0,3(0-5,3)	0,283	1,7±2,2 0,95(0-9,2)	0,140
IL 17	1,9±2,4 1,2(0-16)	4,6±19,9 0(0-100)	0,5±1,4 0(0-9)	0,0001	1,9±2,3 1,2(0-16)	0,0001
IL 23	55,6±48,6 40,2(0-203)	56,2±65,5 33,9(0-454)	76,1±114,7 38,9(10-770)	0,795	55,5±48,6 40,2(0-203)	0,704

\*3'lü Grup karşılaştırması

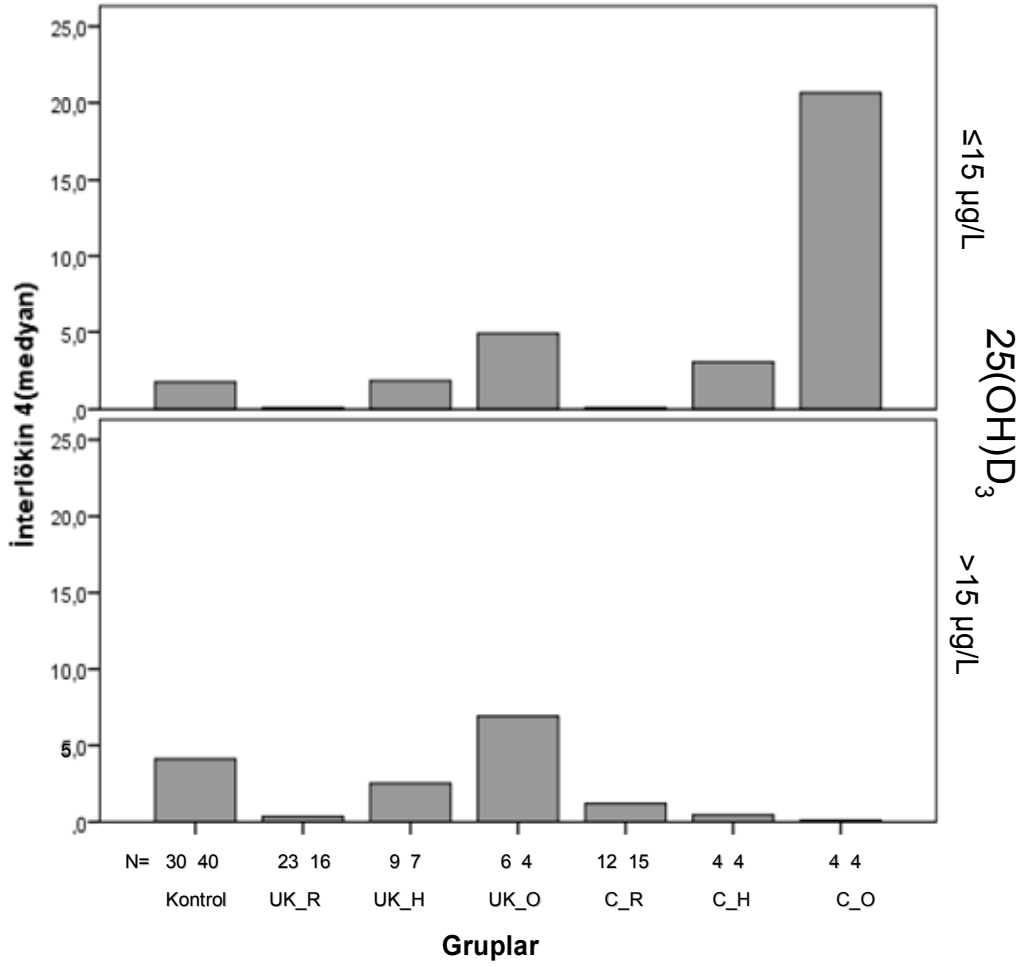
\*\*Kontrol grubu ve toplam hasta grubunun karşılaştırılması

Kontrol grubu ile toplam hasta grupları arasında sitokin düzeyleri açısından INF- GAMA ve IL-17'de anlamlı bir fark saptanmıştır (sırayla p=0,001, p=0,0001). Diğer sitokinler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alt grup karşılaştırmasında INF-GAMA ve IL-17'de anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Diğer sitokinlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.



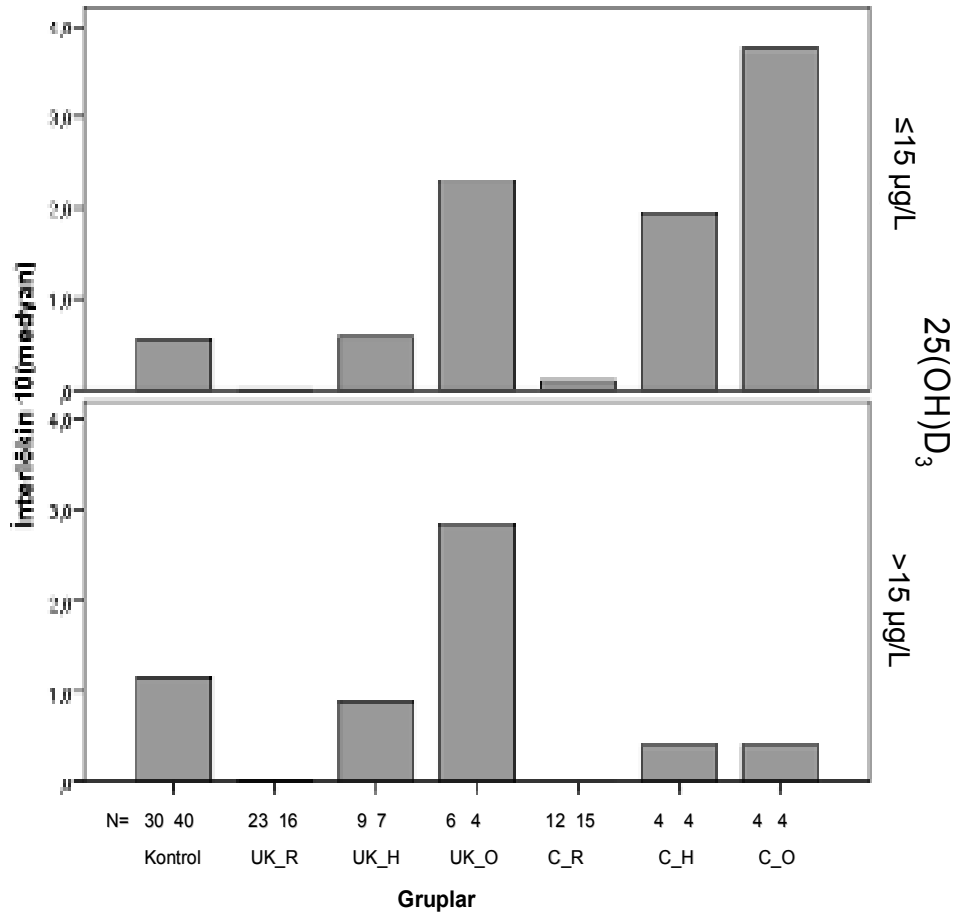
**Şekil 10. Alt gruplarda interferon gama düzeylerinin kategorik 25(OH)D<sub>3</sub> seviyeleri grafiği**  
 UK\_R: Ülseratif kolit remisyon, UK\_H: Ülseratif kolit hafif şiddetli, UK\_O: Ülseratif kolit orta şiddetli, C\_R: Crohn remisyon, C\_H: Crohn hafif şiddetli, C\_O: Crohn orta şiddetli

Gruplar arasında interferon gama düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grafikte 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliği Crohn hastalığı şiddetinin ve INF gama düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir.



**Şekil 11. Alt gruplarda IL-4 düzeylerinin kategorik 25(OH)D<sub>3</sub> seviyeleri grafiği**  
 UK\_R: Ülseratif kolit remisyon, UK\_H: Ülseratif kolit hafif şiddetli, UK\_O: Ülseratif kolit orta şiddetli, C\_R: Crohn remisyon, C\_H: Crohn hafif şiddetli, C\_O: Crohn orta şiddetli

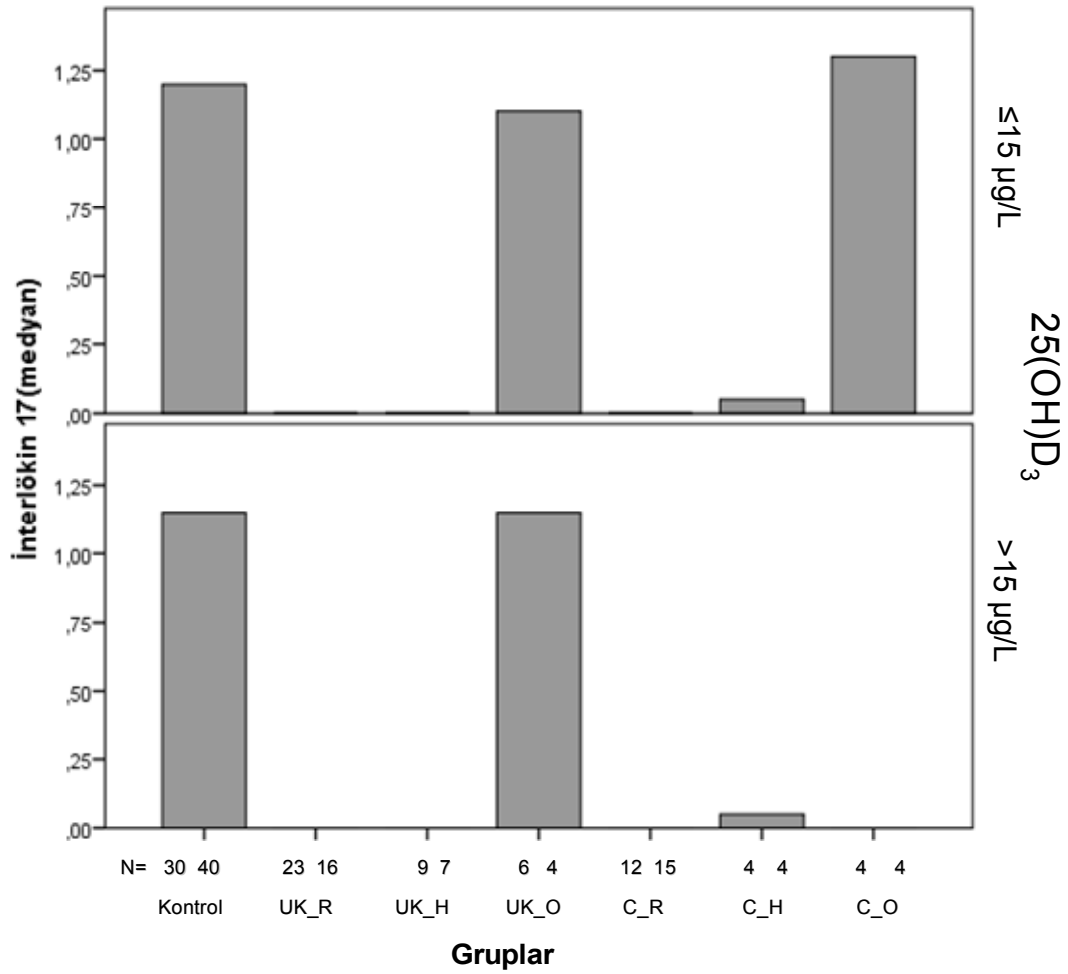
Gruplar arasında IL-4 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Grafikte 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliği ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-4 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliği olmayan ÜK'li hastalarda hastalık şiddeti arttıkça IL-4 seviyesi artmaktadır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.



**Şekil 12. Alt gruplarda IL-10 düzeylerinin kategorik 25(OH)D<sub>3</sub> seviyeleri grafiği**  
**UK\_R: Ülseratif kolit remisyon, UK\_H: Ülseratif kolit hafif şiddetli, UK\_O: Ülseratif kolit orta şiddetli, C\_R: Crohn remisyon, C\_H: Crohn hafif şiddetli, C\_O: Crohn orta şiddetli**

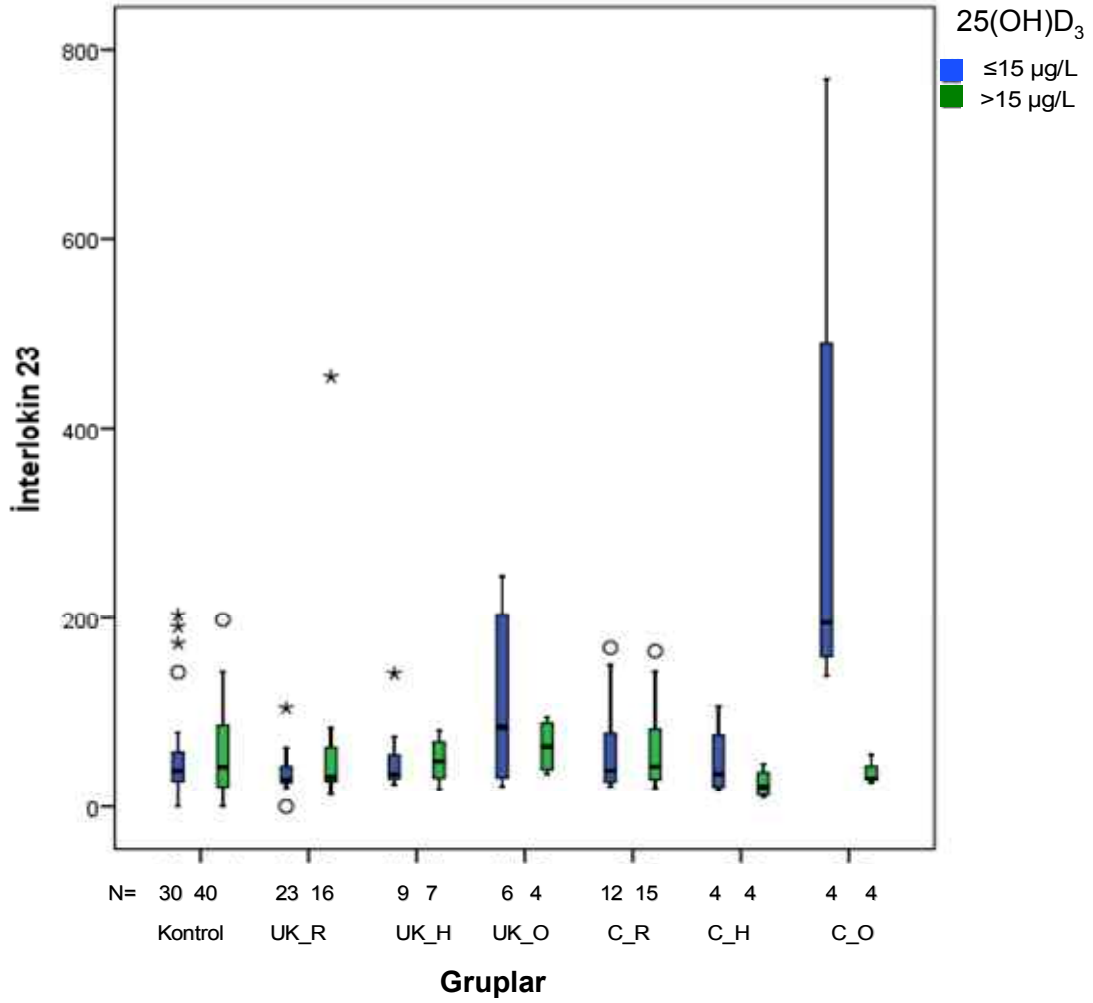
Gruplar arasında IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grafikte 25(OH)D<sub>3</sub>≤15 ng/ml olan grupta ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-10 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. ÜK’li hastalardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken CH grubunda istatistiksel olarak ilişki bulunamamıştır (ÜK için P=0,05, CH için P=0,23).





**Şekil 13. Alt gruplarda IL-17 düzeylerinin kategorik 25(OH)D<sub>3</sub> seviyeleri grafiği**  
**UK\_R: Ülseratif kolit remisyon, UK\_H: Ülseratif kolit hafif şiddetli, UK\_O: Ülseratif kolit orta şiddetli, C\_R: Crohn remisyon, C\_H: Crohn hafif şiddetli, C\_O: Crohn orta şiddetli**

Gruplar arasında IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Grafikte 25(OH)D<sub>3</sub> ≤15 ng/ml olan grupta ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-17 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub>≤15 ng/ml olan grupta ÜK’li hastalardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken CH grubunda istatistiksel olarak ilişki bulunmuştur (ÜK için P=0,05, CH için P=0,17).



**Şekil 14. Alt gruplarda IL-23 düzeylerinin kategorik 25(OH)D<sub>3</sub> seviyeleri grafiği**  
 UK\_R: Ülseratif kolit remisyon, UK\_H: Ülseratif kolit hafif şiddetli, UK\_O: Ülseratif kolit orta şiddetli, C\_R: Crohn remisyon, C\_H: Crohn hafif şiddetli, C\_O: Crohn orta şiddetli

Gruplar arasında IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Grafikte 25(OH)D<sub>3</sub> ≤15 ng/ml olan grupta ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-23 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub> ≤15 ng/ml olan grupta ÜK'li hastalarda istatistiksel olarak ilişki saptanmazken CH' lı hasta grubunda değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (ÜK için P=0,09, CH için P=0,02).

**Tablo 15. Sitokinler ve 25(OH)D<sub>3</sub> korelasyonu**

	Gruplar							
					r			
	Tüm denekler n:178	Kontrol n:70	ülseratif kolit n:65	Crohn n:43	UK Remisyon n:39	UK aktif n:26	CH remisyon n:27	CH aktif n:16
INF_GAMA	0,03	0,09	0,04	-0,17	0,02	0,06	-0,09	-0,15
	0,706	0,464	0,716	0,248	0,917	0,751	0,624	0,576
IL_4	0,01	0,19	-0,05	-0,09	0,04	-0,11	0,22	<b>-0,48</b>
	0,898	0,124	0,649	0,548	0,811	0,536	0,225	<b>0,050</b>
IL_10	0,05	0,21	0,07	-0,11	0,13	0,01	0,02	-0,15
	0,485	0,085	0,579	0,471	0,433	0,959	0,921	0,554
IL_17	<b>0,17</b>	0,03	0,09	0,00	0,24	-0,03	0,19	-0,35
	<b>0,017</b>	0,801	0,434	0,983	0,142	0,878	0,305	0,167
IL_23	0,00	0,01	0,11	-0,05	0,13	0,14	0,19	-0,41
	0,999	0,943	0,375	0,760	0,423	0,440	0,304	0,105

25(OH)D<sub>3</sub> ile sitokinlerin gruplara göre korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Crohn gruplarında (toplam, remisyon, aktif) INF GAMA açısından zayıf negatif korelasyon olduğu görülmektedir (r =-0,17, r =-0,09, r =-0,15, sırasıyla).

25(OH)D<sub>3</sub> ile IL-4 arasında korelasyona bakıldığında CH aktif açısından istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. Diğerlerinde korelasyona rastlanmamıştır (r = -0,48, P= 0,05).

25(OH)D<sub>3</sub> ile IL-10 arasında korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P=0,48).

25(OH)D<sub>3</sub> ile IL-17 arasında korelasyona bakıldığında tüm denekler için istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.017). CH aktif grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen zayıf negatif korelasyona rastlanmıştır (r = -0,35).

25(OH)D<sub>3</sub> ile IL-23 arasında korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. CH aktif grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen orta düzeyde negatif korelasyona rastlanmıştır (r = -0,41).

**Tablo 16. Kan parametreleri ve 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini korelasyonu**

	Gruplar							
	Tüm denekler n:225	Kontrol n:80	ülseratif kolit n:97	Crohn n:48	UK Remisyon n:61	UK aktif n:36	CH remisyon n:31	CH aktif n:17
PTH	<b>-0.174</b>	-0,04	-0,18	<b>-0,29</b>	-0,22	0,00	-0,34	-0,07
	<b>0.010</b>	0,752	0,088	<b>0,049</b>	0,09	0,994	0,066	0,786
Ca	0.129	-0,03	0,14	0,05	0,12	0,13	0,22	-0,27
	0.058	0,823	0,177	0,752	0,365	0,487	0,242	0,288
Mg	-0.032	-0,01	-0,17	0,09	<b>-0,27</b>	-0,07	0,05	-0,03
	0,636	0,958	0,1	0,567	<b>0,044</b>	0,684	0,782	0,927
FOSFOR	-0.031	-0,09	0,00	0,02	-0,03	0,06	-0,01	-0,09
	0,652	0,427	0,983	0,889	0,81	0,73	0,955	0,742
FERRITIN	0,00	-0,06	0,01	-0,09	0,03	-0,06	-0,10	0,10
	1,000	0,605	0,956	0,544	0,811	0,740	0,601	0,712
CRP	-0.03	-0,04	0,17	-0,08	0,14	0,21	-0,27	0,24
	0,609	0,712	0,111	0,590	0,311	0,238	0,139	0,371
KOLESTEROL	0.01	-0,09	0,07	-0,03	0,05	0,12	-0,19	0,08
	0,912	0,422	0,503	0,851	0,694	,0516	0,296	0,768

25(OH)D<sub>3</sub> ile kan parametrelerinin gruplara göre korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

25(OH)D<sub>3</sub> ile PTH arasında CH toplam açısından zayıf negatif korelasyon olduğu görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (r = -0,29, P=0,049). ÜK remisyon ve PTH arasında negatif korelasyon vardır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (r = -0,22, P=0,09). Genel olarak PTH ve 25(OH)D<sub>3</sub> negatif korelasyona sahiptir.

Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile Ca arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile Mg arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır (P = 0,63). ÜK remisyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyona rastlanmıştır (r = -0,27, P = 0,049).

Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile Fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (P = 0,65).

Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile Ferritin arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile Kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalığı, gastrointestinal sistemin akut ve kronik inflamasyonu ile karakterize klinik, epidemiyolojik ve patolojik bulgularına rağmen etiyolojisi kesin bilinmeyen hastalık grubudur<sup>1</sup>. Etiyolojide genetik, çevre, mikrobiyal floranın kompleks rolü ve mukozal immün sistemde anormal aktivasyon olduğu düşünülmektedir. Özellikle T hücre aracılı immün yanıt spesifik CD4<sup>+</sup> de bozulmuştur. CH'da Th1 aracılı immün yanıtın dominant sitokini İFN- $\gamma$ , ÜK'de Th2 aracılı major sitokin IL-4 ve IL-13'tür. T-reg (sitokini IL-10) hücre fonksiyon bozuklukları mukozada immün anormalliklere yol açabilir.<sup>111</sup> Yeni bulunan Th 17 / IL-23 ailesi İBH'nın her iki formunda da barsak inflamatuvar cevabında etkili olabileceği düşünülmektedir.

D vitamininin İBH'nın gerek pathogeneğinde gerekse aktivasyonunda rol aldığına inanılan önemli bir faktördür. Loftus ve Sandbourn'un<sup>5</sup> araştırmasına göre; prevalansı ve insidansı coğrafik bölgelere göre anlamlı farklılıklar göstermektedir. İBH kuzey ülkelerinde oldukça yüksektir. Örn: Kanada, İngiltere, İskandinavya'da prevalansı ve insidansı oldukça yüksek iken, Hırvatistan ile diğer güney bölgelerinde daha düşüktür. Carr and Myberry 1999;<sup>6</sup> Propert ve ark.<sup>7</sup> araştırmasında Ekvator'a yakın olanların ılıman iklimli gelişmiş ülkelere göç ettiklerinde İBH insidansının arttığını bildirdi. Kuzey Amerika ve Avrupa ile karşılaştırıldığında Asya ve Afrika'da İBH'nın düşük insidansı muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır<sup>5</sup>.

İBH başlamasında ve alevlenmesinde mevsimsel değişikliklerin etkisi görülmüştür. Moum ve ark<sup>179</sup>; Sellu 1986'daki<sup>178</sup> araştırmalarında, ÜK'in semptomatik başlangıcının Aralık'ta pik yaptığını bildirdi. Zeng ve Anderson'un<sup>180</sup> çalışmasında ise CH'nın nükslerinin sonbahar-kış aylarında arttığı belirlendi. Vogelsang ve ark.<sup>181</sup> bu bulgularla uyumlu olarak Crohn hastalığı kliniğinde mevsimsel farklılıkların etkisini gördü.

Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışınının deriye ulaştığı "zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma UV-B fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) >35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin hemen hemen durma

noktasına geldiğini açıklamaktadır. Örnek olarak Türkiye ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston'da yapılan bir çalışmada provitamin D'nin previtamin D'ye dönüşümü ölçülmüş ve en yüksek sentezin Haziran ve Temmuz aylarında olduğu görülmüştür<sup>149</sup>. Ağustos ayından itibaren sentezin düşmekte olduğu ve Ekim'de provitamin D3'ün ancak % 4'ünün previtamin D3'e dönüştüğü saptandı. Bundan dolayı D vitamininin İBH hastalarında aktivasyona ve sitokin seviyelerine etkilerini araştırmak için çalışmamız Ekim 2011-Mart 2012 tarihleri arasında planlandı.

Dolaşımdaki D vitaminin en büyük kısmı 25(OH)D<sub>3</sub> olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. Vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir ve yarılanma ömrü 15-20 gün olarak bildirilmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aktif formudur ve yarılanma ömrü 4 saattir. D vitamini kalsiyum homeostazisi, hücre farklılaşması ve proliferasyonu, immünite ve kardiovasküler fonksiyonda önemli rol oynar. İmmünmodülatör özellikleri inflamatuvar ve otoimmün hastalıkta tedavide faydalı olabilir. Biz de çalışmamızda kronik inflamatuvar barsak hastalarında 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerini araştırdık.

İBH'da yapılan çalışmalarda hastalarda D vitamini eksikliği tespit edildi. Schoon ve arkadaşlarının<sup>169</sup> yaptığı çalışmada, kış mevsiminde 25(OH)D seviyelerinin ÜK ve CH hastalarında kontrole göre önemli derecede düşük bulundu (39,9±18,4 ve 57,4±11,7 nmol/L Referans aralığı: 25-70 nmol/L, p:0.008). Lee ve arkadaşlarının<sup>170</sup> yaptığı çalışmada yeni tanı CH hastalarının 25(OH)D seviyelerinin yeni tanı ÜK'li hastalardan önemli derecede düşükdü (sırasıyla 9±9,3, 16,7±9,4 Referans aralığı:15-60 ng/ml, p:0.001).

Lamb ve arkadaşları<sup>173</sup> yeni tanı 34 İBH'lı hasta (23 ÜK, 11 CH) grubunda yaptığı çalışmada 25(OH)D seviyeleri kontrol grubuna göre düşük buldu (sırasıyla18,7, 28,5 mg/L, referans aralığı: 10-42 mg/L, p:0.0016). Bu çalışmada ÜK ve CH' lı hastalar arasında fark bulunmadı. Bizim yaptığımız çalışmada ise kontrol ve toplam hasta gruplarında 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla 19,6±9,8, 15,9±10,1 p=0.001). Kontrol, ÜK ve Crohn gruplarının 25(OH)D<sub>3</sub> ortalaması birbirinden farklı bulundu (sırasıyla 19,6±9,8, 15,6±10,3 16,6±10, p=0,004). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile ÜK ve kontrol grubu ile CH arasında anlamlı fark saptanırken, ÜK ile CH arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,439). Bizim verilerimiz ile Lamb ve arkadaşlarının verileri uyumludur.

Ayrıca yaptığımız alt grup analizlerde ise kontrol grubu ile hastalık alt gruplarının D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış olup anlamlı bir fark saptanmadı. ÜK remisyon ile CH remisyon grupları arasında farklılık olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 15,9±10,6, 18,5±10,9 P>0,05). ÜK aktivasyon ile CH aktivasyon grupları arasında farklılık vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 15±9,9, 13,1±7,5 p>0,05).

Kontrol grubu 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin diğerlerine göre yüksek olduğu izlendi. CH hastalık şiddeti arttıkça 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi azalıyordu. ÜK hastalık şiddetinde 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinde belirgin bir fark yoktu.

ÜK'li hastaların remisyon dönemi ile aktivasyon dönemi arasında 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri yönünden karşılaştırma yapıldı ve anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,791). Hafif ve orta şiddetli ÜK'li alt gruplarda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,804). CH remisyon ve CH aktivasyon dönemindeki hasta gruplarında 25(OH)D<sub>3</sub> seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,085). Hafif ve orta şiddetli CH'li alt gruplarda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,963). ÜK ve CH hastalarında Montreal sınıflamasına göre yapılan alt gruplarda herhangi bir anlamlı fark saptanmadı.

Gordon ve arkadaşlarının<sup>149</sup> Boston'da sağlıklı adölesanlarda yaptığı çalışmada 25OHD<sub>3</sub> vitamin seviyesinin ≤15 ng/ml olması % 24 oranında saptanmıştır. İngiltere'de yapılan çalışmada ise sağlıklı adölesanlarda kış mevsiminde 25OHD<sub>3</sub> vitamin seviyesinin ≤15 ng/ml olması % 34,4 sonbaharda % 44,4, yazın ise % 12,1 oranında saptanmıştır. Bizim sağlıklı bireylerdeki 25(OH)D<sub>3</sub> vitamin seviyesi ise sonbahar mevsiminde % 41,3'dür. Gordon ve arkadaşlarının sonuçları ile bizim sonuçlarımız birbiri ile uyumludur.

Silvennoinen ve arkadaşlarının<sup>182</sup> yaptığı çalışmada plazma 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonu ≤15 ng/ml düzeyi baz alınarak İBH'li hastaların D vitamini eksikliğinin % 50 olduğu bulunmuştur. Bizim hasta grubumuzda D vitamini seviyesi ≤15 ng/ml alındığında hastaların % 55,9'unun D vitamini eksikliğine sahip olduğu görülmüştür. Silvennoinen ve arkadaşlarının sonuçları ile bizim sonuçlarımızın birbirine yakın olduğu görülmüştür.

Pappa ve arkadaşlarının Amerika'da yaptıkları çalışmada sağlıklı adölesanlarda ve erişkinlerde 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile serum PTH konsantrasyonu arasında negatif bir



korelasyon bildirdi. Bizim yaptığımız korelasyon analizinde ise tüm deneklerde 25OHD<sub>3</sub> düzeyi ile PTH arasında zayıf negatif istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırayla r:-0,017,p:0,01 ve r:-0,29 p:0,049)<sup>184</sup>. 25(OH)D<sub>3</sub>'nin eritrosit sedimentasyon hızı, albuminle yapılan karşılaştırma anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda CRP, kolesterol, ferritin, kalsiyum, fosfor düzeyleriyle 25(OH)D<sub>3</sub> arasında yapılan korelasyonda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile Mg arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmadı (P = 0,63). ÜK remisyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyona rastlandı (r = -0,27, P = 0,049).

D vitamini düzeyleri ile sitokinler arasında çeşitli inflamatuvar hastalıklarında anlamlı ilişkilerin bulunduğuna yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Resting-T hücrelerinde VDR'nin nerdeyse tespit edilemez düzeylerdedir. VDR'ler aktif T lenfositlerinde önemli miktarda bulunur. En yüksek konsantrasyon olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmamış sitotoksik T lenfositlerindedir<sup>157</sup>.

Lemire ve arkadaşları; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün öncelikle sellüler immüniteyle ilişkili CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin alt grubu olan Th1 hücrelerini inhibe ettiğini bildirdi<sup>157</sup>. Daha sonraki çalışmalar da bu görüşü destekledi. Uyarılmamış (naive) T hücreleri sitotoksik T hücreler (Tc), mikroçevrenin etkisiyle Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar.

Th17, doku hasarı ve inflamasyonla ilişkilendirildi fakat 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin Th 17 etkileri henüz aydınlatılmadı. İBH hayvan modeli çalışmaları 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile yapılan tedaviler IL-17 ekspresyonunu azalttı. CPY27b1 gen ablasyonunun bir sonucu olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliğinin bu sitokini yüksek seviyeye ulaştırabileceği düşünülmektedir<sup>184</sup>. *İn-vivo* çalışmalarda otoimmün hastalıklarda (tip1 diyabet, lupus, artrit, İBH) ve deneysel MS modellerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün güçlü bir süpresör olduğu bulunmuştur. Bizim yaptığımız korelasyon analizinde CH aktif grupta IL-17 ile 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen zayıf negatif korelasyona rastlanmıştır. Diğer gruplarda herhangi bir korelasyon saptanmadı. 25(OH)D<sub>3</sub> ≤15 ve >15 ng/ml şeklinde kategoriye ayrıldığında, ≤15 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub> ve gruplar arasında IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p:0,05) 25(OH)D<sub>3</sub> ≤15 ng/ml ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve

IL-17 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub> D<sub>3</sub>≤15 ng/ml ÜK'li hastalardaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,015).

Staeva, arkadaşları ve Mahon yaptığı<sup>185</sup> *in-vitro* çalışmada 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tedavisinin INF Gama'yı inhibe ettiğini bulmuşlardır. CH aktif grupta INF Gama ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen zayıf negatif korelasyona rastlanmıştır (r = -0,15, P = 0,57). D vitamini ≤15 ve >15 ng/ml şeklinde kategoriye ayrıldığında gruplar arasında interferon gama düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. D vitamini eksikliği Crohn hastalığı şiddetinin ve INF-gama düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir.

Cantorna ve arkadaşları<sup>176</sup> vitamin D ve İBH arasındaki ilişkiyi ilk kez deneysel olarak tespit etti. D vitamini eksikliği IL-10 knockout farelerde mortalite ve morbitide de artma, kolit semptomlarında alevlenme izlenmişlerdir. D vitamini takviyesi yapıldığında İBH semptomları düzelmiş ve inflamasyon azalmış, hastalık skoru ve mortalite düşmüştür<sup>176</sup>.

Bizim yaptığımız korelasyon analizinde CH aktif grupta IL-10 ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen zayıf negatif korelasyona rastlanmıştır. D vitamini ≤15 ve >15 ng/ml şeklinde kategoriye ayrıldığında gruplar arasında IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ≤15 µg/ l 25(OH)D<sub>3</sub>, ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-10 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. ÜK'li hastalardaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,05).

IL-23 aktifleşmiş makrofaj ve dentrik hücrelerden üretilmektedir. IL-12 ile benzer yapısal ve immünolojik özelliklere sahiptir. IL-23, ramatoit artirit, İBH ve Heli bakter pylori gastriti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>171</sup>. İBH'da, IL-23 ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirleyen bir çalışma yer almamaktadır. Yaptığımız korelasyon analizinde CH aktif grupta IL-23 ile ≤15 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen zayıf negatif korelasyona rastlanmıştır (r:-0,41 p:0,105). Diğer gruplarda herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. D vitamini ≤15 ve >15 ng/ml şeklinde kategoriye ayrıldığında gruplar arasında IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p:0,05). 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-23 düzeylerinin artışına neden

olduğu görülmektedir. D vitamini eksikliğinde K'li grupta istatiki olarak anlamlı değil fakat CH'lı hasta grubunda değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,02).

Th2/Tc2 hücreler (T yardımcı hücre/T sitotoksik hücre 2), IL-4, IL-5 ve IL-13' sekrete eder<sup>176,184</sup>. Th2 hücre gelişimin de en önemli rol oynayan sitokin IL-4'tür. D vitamini ile IL-4 arasında korelasyona bakıldığında CH aktif açısından istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. 25(OH)D<sub>3</sub> ≤15 ve >15 ng/ml şeklinde kategoriye ayrıldığında gruplar arasında IL-4 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. D vitamini eksikliği K ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-4 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. D vitamini eksikliği olmayan K'li hastalarda hastalık şiddeti arttıkça IL-4 seviyesi artmaktadır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İBH'da yapılan yeni çalışmalarda hastaların D vitamini seviyeleri düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ise kontrol ve toplam hasta gruplarında D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla 19,6±9,8, 15,9±10,1 p=0.001). Kontrol, ÜK ve Crohn gruplarının D vitaminin ortalaması birbirinden farklı bulunmuştur (sırasıyla 19,6±9,8, 15,6±10,3 16,6±10, p=0,004). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile ÜK ve kontrol grubu ile CH arasında anlamlı fark saptanırken, ÜK ile CH arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,439) Otoimmün hastalıklarda immünoşüpresan etkileri ve kemik-mineral homeostazisinin korunabilmesinden dolayı D vitamini önemlidir. Özellikle sentezin yapılamadığı aylarda kronik hastalarda D vitamini tedavisi yapılmalıdır.

ÜK aktivasyon ile CH aktivasyon grupları arasında farklılık olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla 15±9,9, 13,1±7,5 p>0,05). Çalışmamızda hastalık şiddetleri karşılaştırıldığında Crohn aktif grupta ÜK aktif gruba göre D vitamini düzeyleri düşmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Crohn hasta sayısının ÜK göre düşük olması ve alt grup analizlerinde sayının daha da düşmesine sebep olmuştur. Kontrol grubu D vitamini düzeyinin diğerlerine göre yüksek olduğu izlenmiştir. CH hastalık şiddeti arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı görülmüştür. ÜK hastalık şiddetinde D vitamini düzeylerinde belirgin bir fark yoktur. Sonuçlarımızı son zamanlarda yapılan çalışmalarda desteklemektedir. Vogelsan ve ark. yaptıkları çalışmada Crohn hastalarında güneş ışığına maruz kalma, sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. Oral D vitamini alımı İBH'da sağlıklı kontrollere göre daha azdır. CH'daki ileal rezeksiyon yağda eriyen vitaminlerin emilimin bozulmasına sebep olur. İBH'lı hastalarda D vitamini düşüklüğünün etyolojisi açısından bilinmeyen bir çok nokta bulunmaktadır.

D vitamini  $\leq 15$  ve  $>15$  ng/ml şeklinde kategoriye ayrıldığında gruplar arasında IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. D vitamini eksikliği ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-17 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. D vitamini eksikliğinde ÜK'li hastalardaki IL-17 düzeyinde değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

D vitamini  $\leq 15$  ve  $>15$  ng/ml şeklinde kategoriye ayrıldığında gruplar arasında interferon gama düzeylerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. D vitamini eksikliği Crohn hastalığı şiddetinin ve INF gama düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. IL-10 ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

D vitamini eksikliği ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-23 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. D vitamini eksikliğinde ÜK'li grupta sınırdan anlamlılık varken CH'lı hasta grubunda değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatürde bu yönde çalışmaya rastlanmaması IL-23 ile ilgili sonuçlarımızın gerek yapılacak yeni çalışmalara gerekse IL-23 ün yeni anlaşılmasına başlanan sitokin olması açısından önemlidir.

D vitamini eksikliği ÜK ve CH hastalığı şiddetinin ve IL-4 düzeylerinin artışına neden olduğu görülmektedir. D vitamini eksikliği olmayan ÜK'li hastalarda hastalık şiddeti arttıkça IL-4 seviyesi artmaktadır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

$1,25(OH)_2D_3$  D vitamininin aktif formudur ve primer kalsiyum-fosfor metabolizması düzenleyicisidir. Monosit ve aktif T hücrelerinde VDR reseptörünün saptanmasıyla D vitamininin immünmodülatör özellikleri keşfedildi. Bizim çalışmamızda, D vitamininin değişkenliğinin sitokin düzeyleri ve inflamatuvar barsak hastalığı seyriyle ilişkili olabileceğini gördük.

## KAYNAKLAR

1. **Baumgart DC, Sandborn WJ.** Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* **2007**;369:1641–1657
2. **Loftus E., Jr** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology.* **2004**;126:1504.
3. **Matricon J, Barnich N, Ardid D.** Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself*:Oct-Dec;1(4)299-309.
4. **Xavier RJ, Podolsky DK.** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* **2007**;448:427–434
5. **Loftus EV and Sandborn W J.** Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Nort Am,* **2002** 31;1-20
6. **Carry and Myberry JF.** The effects of migration on ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 94:2918-2922.
7. **Probert CS et al.** Inflammatory bowel disease in the rural Indian subcontinent.: a survey of patients attending mission hospitals. *Digestion* 47: 42-46
8. **Contorna MT.** Vitamin D and autoimmunity is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* **2000**;223:230–3
9. **Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM.** Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab.* **1983**;57:1308–1310.
10. **Rigby WF, Denome S, Fanger MW.** Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest.* 1987;79:1659–1664
11. **Cantorna MT, Yu S, Bruce D.** The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med.* 2008;29:369–375
12. **Tang J, et al.** Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* **2009**;182:4624–4632
13. **O'Garra A, Barrat FJ.** In vitro generation of IL-10-producing regulatory CD4<sup>+</sup> T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by Th1- and Th2-inducing cytokines. *Immunol Lett.* **2003**;85:135
14. **Liu PT, Stenger S, Li H, et al.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311:1770
15. **Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD, Cua DJ.** Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* **2003**; 198 :1951–1957
16. **Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J, et al.** Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol.* **2006**;101:1012–1023
17. **R.Blumberg.** Inflammation on intestinal tract; Pathogenesis and treatment. *Dig. Dis.* **2009** November 27(4) : 455-464

18. **Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D.** Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*. **1994**;343:766–767.
19. **Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L.** Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*. **2007**;13:6134–6139.
20. **Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, et al.** Primary sclerosing cholangitis is associated with non-smoking — a casecontrol study. *Gastroenterology* **1996**;110:1496–502.
21. **Merret MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DP.** Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis.
22. **Odes HS, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, et al.** Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. **2001**;46:1717–1721.
23. **Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J.** Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. **1999**;13:1403–1411.
24. **Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al.** Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis.
25. **Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al.** Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* **2002**; 51:808–13.
26. **Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al.** An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* **2003**;17:1371–80
27. **Binder V, Orholm M.** Familial occurrence and inheritance studies in inflammatory bowel disease. *Neth J Med*. **1996**;48:53–56.
28. **Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al.** Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*. **1996**;111:597–603.
29. **Binder V.** Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. **1998**;16:351–355.
30. **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*. **1988**;29:990–996.
31. **Franke A, et al.** Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature Genet*. **2010**;42:1118–1125.
32. **Anderson CA, et al.** Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nature Genet*. **2011**;43:246–252.
33. **Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al.** Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. **2008**;40:955–962
34. **Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al.** Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. **2001**;411:599–603.

35. **Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al.** A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. **2001**;411:603–606.
36. **Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al.** A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. **2007**; 39:207–211.
37. **Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, et al.** Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. **2007**;39:830–832.
38. **Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al.** Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. **2007**;39:596–604.
39. **Cho JH.** The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. **2008**;8:458–466
40. **Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhaes JG, et al.** Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol*. **11**:55–62.
41. **Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, et al.** IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with inflammatory bowel disease and psoriasis and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*. **2009**;10:8
42. **Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R, Bumpstead S, Prescott NJ, et al.** Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet*. **2008**;40:710–712.
43. **Khor B, Gadret A, Xavier R.** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011 June 15; 474(7351) :307-317
44. **Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al.** *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. **2008**;105:16731–16736.
45. **Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA.** Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. **2005**;308:1635-1638
46. **Weber CR, Turner JR.** Inflammatory bowel disease: is it really just another break in the wall? *Gut*. **2007**;56:6–8.
47. **Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM.** A microbial world within us. *Mol Microbiol*. **2006**;59:1639–1650.
48. **Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ.** Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol*. **2007**;102:1197-1208
49. **Fukata M, Chen A, Klepper A, Krishnareddy S, Vamadevan AS, Thomas LS, Xu R, Inoue H, Arditi M, Dannenberg AJ, et al.** Cox-2 is regulated by Toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: Role in proliferation and apoptosis in the intestine. *Gastroenterology*. **2006**; 131:862–877.
50. **Turan İ, Özütemiz Ö.** İntestinal flora. *Güncel Gastroenteroloji*. **2005**; 101:126-144.
51. **Hampe J, Ceuthbert A, Croucher PJ.** Association between insertion mutation NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* **2001**; 357:1925-28



52. **Sartor RB, Cromartie WJ, Powel DW.** Granulomatöz enterocolitis induced in rats by purified bacterial cell wall. *Curr Opin Gastroenterol* **1996**; 12:577-583.
53. **Bruewer M, Samarin S, Nusrat A.** Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. *Ann NY Acad Sci.* **2006**;1072:242–252.
54. **Reuter BK, Pizarro TT** Mechanisms of tight junction dysregulation in the SAMP1/YitFc model of Crohn's disease-like ileitis. *Ann NY Acad Sci.* **2009**; 1165 :301–307
55. **Prasad S, Mingrino R, Kaukinen K, Hayes KL, Powell RM, MacDonald TT, et al.** Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. *Lab Invest.* **2005**;85:1139–116.
56. **Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al.** Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut.* **2007**;56:61–72.
57. **Barreau F, Meinzer U, Chareyre F, Berrebi D, Niwa-Kawakita M, Dussailant M, et al** CARD15/NOD2 is required for Peyer's patches homeostasis in mice. *PLoS ONE.* **2007**; 2 :523
58. **Pauleau AL, Murray PJ.** Role of NOD 2 in the response of macrophages to toll-like receptor agonists. *Mol Cell Biol.* **2003**; 23 :7531–7539.
59. **Inohara , Chamaillard , McDonald C, Nunez G.** NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem.* **2005**; 74 :355–383.
60. **Brandzaeg P.** Mucosal Immunity. *Vaccine* **2003**; 24: 3382
61. **Brandzaeg P.** Mucosal Immunity: Induction, dissemination and effector functions. *Scan J Immünol* 2009; 70: 505.
62. **Brand S.** Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis CD *Gut.* **2009**; 58:1152–1167.
63. **Sanchez MF, Dominguez LA, Yamamoto Furushko JK.** Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *WJG* **2008** June 21; 14(27); 4280-8.
64. **Danese S, Semeraro S, Marini M, Roberto I, Armuzzi A, Papa A, Gasbarrini A.** Adhesion molecules in inflammatory bowel disease: therapeutic implications for gut inflammation. *Dig Liver Dis.* **2005**;37:811–818
65. **Smythies LE, Sellers M, Clements RH, Mosteller-Barnum M, Meng G, Benjamin WH, Orenstein JM, Smith PD.** Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. *J Clin Invest.* **2005**;115:66–75.
66. **Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T.** Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immünol.* **2006**;6:9–20
67. **Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, et al.** A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* **2001**;411:603–606.
68. **McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, van Heel DA, Moffatt MF, Carey A, Cookson WO, Jewell DP.** Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet.* **2005**;14:1245–1250

69. **Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, Fukase K, Inamura S, Kusumoto S, Hashimoto M, et al.** Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem.* **2003**;278:5509–5512
70. **Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W.** NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol.* **2004**;5:800–808
71. **Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, Zimmermann E, Tretiakova M, Cho JH, Hart J, et al.** Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut.* **2003**;52:1591–1597.
72. **Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schaffeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, et al.** NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut.* **2004**;53:1658–1664.
73. **Maeda S, Hsu LC, Liu H, Bankston LA, Iimura M, Kagnoff MF, Eckmann L, Karin M.** Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science.* **2005**;307:734–738.
74. **van Heel DA, Ghosh S, Butler M, Hunt KA, Lundberg AM, Ahmad T, McGovern DP, Onnie C, Negoro K, Goldthorpe S, et al.** Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. *Lancet.* **2005**;365:1794–1796
75. **Anderson KV.** Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol.* **2000**;12:13–19.[
76. **Elson CO.** Genes, microbes, and T cells--new therapeutic targets in Crohn's disease. *N Engl J Med.* **2002**;346:614–616.
77. **Afkarian M, Sedy JR, Yang J, Jacobson NG, Cereb N, Yang SY, Murphy TL, Murphy KM.** T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naive CD4+ T cells. *Nat Immunol.* **2002**;3:549–557.
78. **Cohavy O, Zhou J, Ware CF, Targan SR.** LIGHT is constitutively expressed on T and NK cells in the human gut and can be induced by CD2-mediated signaling. *J Immunol.* **2005**;174:646
79. **Kunkel EJ, Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Boisvert J, Roberts AI, Ebert EC, Vierra MA, Goodman SB, Genovese MC, et al.** Lymphocyte CC chemokine receptor 9 and epithelial thymus-expressed chemokine (TECK) expression distinguish the small intestinal immune compartment: Epithelial expression of tissue-specific chemokines as an organizing principle in regional immunity. *J Exp Med.* **2000**;192:761–768.
80. **JX Migone TS, Zhang J, Luo X, Zhuang L, Chen C, Hu B, Hong JS, Perry JW, Chen SF, Zhou, et al.** TL1A is a TNF-like ligand for DR3 and TR6/DcR3 and functions as a T cell costimulator. *Immunity.* **2002**;16:479–492.
81. **Wen L, Zhuang L, Luo X, Wei P.** TL1A-induced NF-kappaB activation and c-IAP2 production prevent DR3-mediated apoptosis in TF-1 cells. *J Biol Chem.* **2003**;278:39251–39258
82. **Kolls JK, Linden A.** Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* **2004**;21:467–476.
83. **Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ.** IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* **2005**;201:233–240.

84. **Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, et al.** IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest.* **2006**;116:1310–1316.
85. **Bouguen G, Chevux JB, Biroulet L.** Recent advances in cytokines: Therapeutic implications for inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol.* **2011** February 7; 17(5): 547–556.
86. **Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, et al.** Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* **2004**;113:1490–1497.
87. **Kronenberg M, Gapin L.** The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat Rev Immunol.* **2002**;2:557–568.
88. **Strober W, James SP.** The immunologic basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol.* **1986**;6:415–432
89. **Faubion WA Jr.** Natural killer T cells: dogs of war or defenders of peace? *Inflamm Bowel Dis.* **2005**;11:74–75.
90. **Omata F, Birkenbach M, Matsuzaki S, Christ AD, Blumberg RS.** The expression of IL-12 p40 and its homologue, Epstein-Barr virus-induced gene 3, in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* **2001**;7:215–220.
91. **Nieuwenhuis EE, Neurath MF, Corazza N, Iijima H, Trgovcich J, Wirtz S, Glickman J, Bailey D, Yoshida M, Galle PR, et al.** Disruption of T helper 2-immune responses in Epstein-Barr virus-induced gene 3-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2002**;99:16951–16956.
92. **Lichtman, SN, J. Wang, RB Sartor, C. Zhang, D. Bender, FG Dalldorf, and JH Schwab.** Reactivation of arthritis induced by small bowel bacterial overgrowth in rats: role of cytokines, bacteria, and bacterial polymers. *Infect. Immün.* **1995.** 63: 2295–2301.
93. **Rath, HC, HH Herfarth, JS Ikeda, WB Grenther, TE Hamm, Jr., E. Balish, JD Taurog, RE Hammer, KH Wilson, and RB Sartor.** Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J. Clin.Investig* **1995.**98 : 945–953
94. **Raj, V., and DR Lichtenstein.** Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin.North Am.* **1999** 28 : 491–513. I
95. **Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A et al.:** European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohn's Colitis* **2008**; 2: 63–92.
96. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al.** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* **2005**;19(Suppl A):5–36.
97. **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.** The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* **2006**;55:749–53.
98. **Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, Matthews SC, Hill MJ, Gent AE, et al.** Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. *Digestion* **1992**;53:121–8.
99. **Weber P, Koch M, Heizmann WR, Scheurlen M, Jenss H, Hartmann F.** Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* **1992**;14:302–8.

100. **Rolny P, Jarnerot G, Mollby R.** Occurrence of Clostridiumdifficiletoxin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* **1983**;18:61–4.
101. **Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al.** Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *AmJGastroenterol* **2007**;102:331–7.
102. **Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A.** Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *InflammBowel Dis* **2006**;12:879–84.
103. **Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J.** The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* **2004**;10: 245-50
104. **Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F.** Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* **1991**;100:1590–6.
105. **Sandborn WJ.** Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art. *RevGastroenterol Disord* **2004**;4:167–74.
106. **Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al.** Anti *Saccharomyces cerevisiae* manan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* **1998**;42:788–91.
107. **Deutsch DE, Olson AD.** Colonoscopy or sigmoidoscopy as the initial evaluation of pediatric patients with colitis: a survey of physician behavior and a cost analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **1997**;25:26–31.
108. **Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G.** The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* **1984**;30(3):167–72.
109. **Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P.** Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* **1998**;93(2): 2016.
110. **Buckell NA, Williams GT, Bartram CI, Lennard-Jones JE.** Depth of ulceration in acute colitis: correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology* **1980**;79:19–25.
111. **Herrmann KA, Michaely HJ, Seiderer J, Ochsenkuehn T, Reiser MF, Schoenberg SO.** The "star-sign" in magnetic resonance enteroclysis: a characteristic finding of internal fistulae in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* **2006**;41(2):239–41.
112. **Herrmann KA, Michaely HJ, Zech CJ, Seiderer J, Reiser MF, Schoenberg SO.** Internal fistulas in Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging* **2006**;31(6):675–87.
113. **Powell-Tuck J, Day DW, Bucknell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE.** Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *DigDis Sci* **1982**, **27**:533-7.
114. **Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.** Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Eng J Med* **1987**, **317**(26):1625-1629.
115. **Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L.** 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* **1987**, **92**:1894-8.

116. **Rachmilewitz D:** Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* **1989**, 298(6666):82-86.
117. **Feagan B, Greenberg G, Wild G, Fedorak R, Pare P, McDonald JW, Dube R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK:** Treatment of Ulcerative Colitis with a Humanized
118. **Lémann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, Elewaut , Belaiche J, Froguel E, Modigliani R:** Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**, 9(5):557-562.
119. **Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones J:** Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* **1964**, 1(5375):89-92.
120. **Brown S, George B, Blakeborough A, Haboubi N, Travis SPL.** ACPGBI Position statement on the management of acute severe colitis. *Colorectal Dis* **2008**; in press.
121. **Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al.** Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* **1991**;32:1514-20.
122. **Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, et al.** Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* **1994**;35:961-8.
123. **Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B.** A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* **1994**;29:318-32. *Am J Biol* 1978;2:1047-54.
124. **Goldman H.** Colonic mucosal biopsy in inflammatory bowel disease. *Surgical Pathology* **1991**;4:3-23.
125. **Truelove SC, Witts LJ.** Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* **1955**;ii:1041-8. 245-50. **O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, et al.** Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest* **2002**;109:1091.
126. **Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G.** Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* **2007**;56:453-5.
127. **Travis SPL, Dinesen L.** Remission in trials of ulcerative colitis —what does it mean? *Pract Gastroenterol* **2006**;30:17-20.
128. **D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.** A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* **2007**;132:763-86.
129. **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.** **The Montreal classification of inflammatory bowel disease:** controversies, consensus, and implications. *Gut* **2006**;55:749-53.
130. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al.** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* **2005**;19(Suppl A): 5-36.
131. **Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD.** A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* **2004**;126:1257-69.

132. **Harvey RF, Bradshaw JM.** A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* **1980**;i:514.
133. **Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al.** A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* **2002**;122:512–30.
134. **Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al.** Efficacy and safety of retreatment with antitumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* **1999**;117: 761–9.
135. **Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, Corrao G, D'Albasio G, Gioieni A, et al & Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC).** Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of CD. *AlimentPharmacol Ther* **1994**;8:35–43.
136. **Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al.** SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators biologic therapy. *Gut* **2008**;57 Suppl II:A1.
137. **Tung J, Loftus Jr EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ, et al.** A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *InflammBowel Dis* **2006**;12:1093–100.
138. **D'Haens G., Panaccione R., Gassull M., Hanauer S.B., Herfart H. Hommes D.W., Kamm M.A., Lofberg R., Quary A., Sands B., Sood A., Watermeyer G., Sandborn W.J., Colombel J.F., Travis S.P.L.** The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, when to stop and what to do in between? *Am J Gastroenterol* **2010** (in press).
139. **D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club.** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* **2008**;371:660–7.19.
140. **Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S.** Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* **2004**;99:91–6.
141. **Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al.** Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* **2008**;135:1493–9.
142. **Steinhart AH, Feagan B, Wong CJ, et al.** Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* **2002**;123:33–40.
143. **Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al.** Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* **2002**;97:2357–63.
144. **Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al.** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* **2007**;132:52–65.
145. **Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ.** Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* **2010** [CD004115-CD004115].

- 146. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al.** Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2007**;5: 95–102.
- 147. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al.** Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* **2007**;132:66–75.
- 148. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE.** MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* **2007**;26:205–15.
- 149. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ.** Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* **2004**;158:531–537.
- 150. Holick MF.** Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation.* **2006**;116(8):2062-72.
- 151. Wharton B, Bishop N.** Rickets. *Lancet.* **2003** Oct 25; 362 (9393):1389–400
- 152. Tanakol R.** Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)* Editör: Ergin Sencer. Nobel Kitabevleri.
- 153. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW.** Vitamin D: Benefits for bone, and beyond. *Contemporary Pediatrics.* **2006** (Nov. 1) 1-8.
- 154. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* **2005**;289:F8-28
- 155. Van Etten E, Mathieu C.** İmmünoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2005**;97:93-101
- 156. Provvedini DM, Manolagas SC.** 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 receptor distribution and effects in subpopulations of normal human T lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* **1989**; 68:774.
- 157. Lemire JM, Archer DC, Beck L, et al.** İmmüno suppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* **1995**;125:1704
- 158. Sabapatha A, Gercel-Taylor C&Taylor DD.** Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *Am J Reprod Immunol.* 2006 Nov-Dec;56(5-6):345-55
- 159. Rigby WF et al.** İnhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25- dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest* **1984** 74;1451-1455
- 160. Bhalla AL et al.** Vitamin D inhibits antijen induced T cell activation. *J İmmunol* **1984** 133; 1748-1754.
- 161. Kemeny DM, Noble A, Holmes BJ, Diaz-Sanchez D.** İmmüne regulation: a new role for the CD8+ T cell. *İmmünol Today* **1994**;15:107-13.
- 162. Overbergh L, Decallonne B, Waer M, Rutgeerts O, Valckx D, Casteels KM, et al.** 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543) from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *Am. J. Reprod. İmmünol* **2006**; 56:345-355
- 163. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al.** IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev İmmünol* **2007**;25:821.

164. **Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA.** Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2004**;89-90:187-93
165. **Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS.** Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* **2004**;215:31-8
166. **Lim W, Hanauer S.** Mechanism of disease vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nature* July **2005**;2(7);308-315
167. **Liu PT, Stenger S, Li H, et al.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**;311:1770.
168. **D' Ambrosio D et al.** Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF- kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* **1998** 101:252-262
169. **Schoon EJ et al.** Bone mineral density patients in recently diagnosed IBD. *Gastroenterology* **2000**.119:1203-1208.
170. **Lee SH et al.** Decreased trabecular bone mineral density patients in newly diagnosed IBD in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* **2000**.15;512-518.
171. **Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, et al.** IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest.* **2006**;116:1310–1316.
172. **Abithol V et al.** metabolic bone assesment in patients with IBD. *Gastroenterology*.**1995**.108;417-422.
173. **Lamb EJ et al.** Metabolic bone disease is present diagnosis in patients with IBD. *Aliment Pharmacol. Ther* 16:1895-902
174. **Kuhn R et al.** Generation and analysis of IL-4 deficient-mice. *Science* **1991**.254;707-710.
175. **Kuhn R et al.** IL-10 deficient-mice develop chronic enterocolitis. *Cell* **1993**.75;263-274
176. **Cantorna MT et al.** Dihydroxylchlocalsiferol prevent and ameliorates symptoms of experimental murine IBD. *J Nutr* **2000**;2648-2652
177. **Aranda R et al.** Analysis of intestinal lymphocytes in Mouse colitis mediated by transfer of CD4+,CD45RBhigh T cells to SCID recipients. *J immunol* 1997. 158;3464-3473.
178. **Sellu DP .** Seasonal variation in onset of exacerbations of ulcerative proctocolitis .*JR coll surg Edinburg*.**1986**;158-160
179. **Moum et al.** Seasonal variation in onset of ulcerative colitis .*Gut* ;**1996**.38;376-378
180. **Zeng L., Anderson F.H. (1996)** Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 31: 79–82.
181. **Vogelsang H., Ferenci P., Woloszczuk W., Resch H., Herold C., Frotz S., et al. (1989)** Bone disease in vitamin D deficient patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 34: 1094–1099
182. **Silvennoinen A, TJ Karttunen, SE Niemela, J Manelus.** A study control of bone mine density in IBD. **1995**;31:71-76



- 183. Pappa M. Helen et. al.** Vitamin D status in children and young adults with IBD. *Pediatrics* **2006** November;118(5):1950-1961.
- 184. M.T Cantorna.** Why do T cells Express the vitamin D receptor? *Ann N Y Acad Sci.* 2011 January ;1217:77-82
- 185. Mahon B.D., Gordon S.A., Cruz J., Cosman F., Cantorna M.T. (2003)** Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 134: 128–132

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Berrin YALINBAŞ KAYA  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 21.04.1974 Sivrihisar / Eskişehir  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Adres** : Yurt Mh. A. Sapmaz Bul. Kent Ap. Kat:2 No:3  
Çukurova / ADANA

**Telefon** : 05055034157

**E-mail** : [berrinyalinbaskaya@hotmail.com](mailto:berrinyalinbaskaya@hotmail.com)

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Görev Yeri** : Çukurova Üniversitesi

**Yabancı Dili** : İngilizce