

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**FAS (FATTY ACID SYNTHASE=YAĞ ASİD SENTAZI)'IN
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANI SEYRİNDEKİ ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

DR. EMİNE BAŞ

İSTANBUL, 2009

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**FAS (FATTY ACID SYNTHASE=YAĞ ASİD SENTAZI)'IN
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANI SEYRİNDEKİ ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

DR. EMİNE BAŞ

Danışman: PROF. DR. ÇİĞDEM ATAİZİ ÇELİKEL

İSTANBUL, 2009

GENEL BİLGİLER

İsim ve Soyadı : Emine Baş

Anabilim Dalı : Patoloji

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Çiğdem Ataizi Çelikel

Tez Türü ve Tarihi: Uzmanlık tezi; Ekim 2009

Anahtar Kelimeler: FAS (Fatty acid synthase=Yağ asid sentazı), inflamatuvar barsak hastalığı

ÖZET

FAS (FATTY ACID SYNTHASE=YAĞ ASİD SENTAZI)'IN İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANI VE SEYRİNDEKİ ROLÜ

Amaç

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir. İBH kapsamında bulunan Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olgularının spesifik tanısı, olguların izlem ve tedavilerini belirleyici olmaktadır.

FAS (fatty acid synthase= yağ asidi sentaz) uzun zincir yağ asitlerinin sentezlenmesini katalizleyen bir enzimdir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ülseratif kolit hastalarının aktif kolitli mukozasının yanı sıra sağlam mukozada da FAS ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda kolonik mukozada FAS ekspresyonunun İBH ayırıcı tanısındaki katkısı, klinik izlemi olan hasta grubunda FAS ekspresyonunun zaman içinde değişim gösterip göstermediği değerlendirilerek hastalıkların seyri hakkında FAS ekspresyonu ile bağlantılı yorumun yapılabilirliği ve İBH-karsinogenez gelişim sekansında FAS ekspresyonu bağlantısı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yılları arasında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan 50 ÜK, 30 CH olgusu çalışma kapsamına alındı. Sekseniki tane olan ÜK kolonoskopik biyopsi örneklerinin 13 tanesi remisyon, 15 tanesi rezolüsyon, 54 tanesi aktivasyon dönemi; 35 tane olan CH kolonoskopik biyopsi örneklerinin tümü aktif dönem olarak sınıflandırıldı. Endoskopik incelemede normal olarak değerlendirilen ve biyopsilerinde morfolojik değişiklik izlenmeyen 15 olgu kontrol grubu olarak seçildi. Fatty Acid Synthase (FAS) immünekspresyonunu göstermek amacıyla streptavidin biotin peroksidaz immünohistokimya boyama yöntemi kullanıldı. FAS immünekspresyonu gruplar arasında ki kare test ile değerlendirildi. ÜK aktif dönem ve CH aktif dönemlerinde izlenen FAS immünekspresyonlarının hastalık süresiyle ilişkisi Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA) ve Mann-Whitney Testi ile araştırıldı.

Bulgular

ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri arasında normal mukoza yüzey epiteli ($p=0,003$) ve kript bazali ($p=0,017$) FAS ekspresyonu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. ÜK aktif- rezolüsyon-remisyon dönemi normal mukoza yüzey epiteli ve kript bazali FAS ekspresyon değerleri kontrol grubundan yüksekti ($p= 0,0001$). ÜK aktif dönemi-CH aktif dönemi ve kontrol grubu normal mukoza yüzey epiteli ve kript bazali arasında FAS ekspresyonu açısından anlamlı fark izlendi ($p= 0,0001$). ÜK ve CH aktif dönemleri 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak yapılan değerlendirmede hasta mukoza yüzey epiteli ve kript bazali açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0,039$ - $p=0,033$). ÜK aktif dönem normal mukoza kript bazali ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p=0,036$).

Sonuç

ÜK aktif dönem hasta mukozasında, CH aktif dönem hasta mukozasına oranla yüksek FAS ekspresyonu bulunmasına karşın ayırıcı tanı açısından yardımcı değildir ve ÜK'te inflamasyonun daha yaygın olmasına bağlanmıştır. FAS ekspresyonu, ÜK ve CH hasta mukoza ve normal mukozasında, kontrol normal mukoza örneklerinden daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu inflamasyonun yanısıra artmış hücre döngüsü, hastalığın patogeneğinde yer alan immün sistem bozuklukları ve permeabilite artışı ile açıklanabilir. ÜK'te aktif dönem normal mukoza bazalinde hastalık süreleri ile ilişkili FAS ekspresyon artışı, FAS'ın ÜK karsinogeneğinde rolü olabilebileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

THE ROLE OF FATTY ACID SYNTHASE (FAS) IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Aim

There is a worldwide increase in the incidence of inflammatory bowel disease (IBD), which is also the case for our county. The specific diagnosis of IBD as Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC) determines the clinical follow-up and therapy protocols of the individual case.

FAS (fatty acid synthase) is an enzyme which functions as a catalyzer in synthesizing long chain fatty acids. In a recent study, it is demonstrated that FAS expression increases not only in mucosa involved by active colitis but also in normal mucosa of UC patients.

In our study, our aims were to evaluate the role of FAS expression in the differential diagnosis of IBD, and to search for any possible change during the progression of the disease in patients with clinical and endoscopic follow-up. Therefore, we investigated the achieving FAS expression related interpretation in the course of the disease and its possible role in the carcinogenesis in patients with IBD.

Material and method

Fifty UC and 30 CD cases that were diagnosed as IBD in Marmara University Medical School Pathology Department between the years 2002–2009, composed the scope of the study. Among 82 colonoscopic biopsy samples of UC, 13 samples were classified as remission, 15 samples as resolution, and 54 samples as active period; 35 samples of CD were classified as active period. Fifteen cases with normal endoscopic findings and no morphologic changes comprised the control group. In order to demonstrate FAS immunexpression, streptavidin biotin peroxidase immunohistochemistry staining method was used. We analyzed FAS immunexpression between disease groups and control group with chi square test. Association between

disease duration and FAS immunexpression were analyzed utilizing Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA) and Mann-Whitney Test.

Results

Between UC active-resolution-remission periods, differences of FAS immunexpression were established both in the surface epithelium and basal crypt of the normal mucosa ($p=0,003$ - $p=0,017$). In terms of FAS immunexpression in both surface epithelium and basal crypt of normal mucosa, significant difference was observed between UC active-resolution-remission periods and the control group ($p=0,0001$). Between UC active period-CD active period and control group, a significant difference was found, in terms of FAS expression of the surface epithelium and basal crypt of normal mucosa ($p=0,0001$). When UC and CD active period FAS scores were grouped as 0-1 and 2-3, significant difference was confirmed both in the surface epithelium and basal crypt of the diseased mucosa in UC and CD ($p=0,039$ - $p=0,033$). There was a statistical correlation between FAS expression of basal of crypt of normal mucosa in UC active period and the disease duration ($p=0,036$).

Conclusion

It is concluded that although FAS expression of the diseased mucosa in the biopsies of active UC was higher than that of the diseased mucosa of active CD, FAS expression can not aid us in the differential diagnosis of UC and CD, but it seems that it is related to the extent of inflammation in UC. FAS expressions of both the diseased and normal mucosa of UC/CD were detected higher than the FAS expression of the normal mucosa in the control group. This increase in FAS expression in patients with IBD can not be explained only by the inflammation but also with the immune system abnormalities, augmentation of permeability and cell turnover, which appear to have roles in the patogenesis of IBD. It is also believed that the relation between the disease duration and an increase in FAS expression in the basal crypts of the normal mucosa in biopsies of active UC, might have a significant role in the carcinogenesis in UC.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
RESİM LİSTESİ.....	VII
GRAFİK LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR	X
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji, anatomi ve histoloji	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi	4
2.1.3. Histoloji	7
2.1.3.1. İnce Barsak	7
2.1.3.2. Kalın Barsak	11
2.2. İnflamatuar barsak hastalıkları	13
2.2.1. Epidemiyoloji	13
2.2.2. Etyoloji	13
2.2.2.1. Genetik faktörler	14
2.2.2.2. İmmünolojik faktörler	16
2.2.2.3. Otoantikorlar	20
2.2.2.4. Apoptoz	20
2.2.2.5. Eksojen ajanlar	20
2.2.2.6. İntestinal permeabilite	21
2.2.2.7. Appendektomi	22

2.2.2.8. Diğer çevresel etmenler	22
2.2.3. Crohn hastalığı (CH).....	22
2.2.4. Ülseratif kolit (ÜK).....	25
2.2.5. “İndetermine” kolit	29
2.2.6. İnflamatuar barsak hastalıklarının ekstraintestinal komplikasyonları.....	29
2.2.7. İnflamatuar barsak hastalıklarında displazi/karsinom gelişimi.....	30
2.3. FAS (Fatty acid synthase=Yağ asidi sentaz).....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Olgu seçimi	37
3.2. Etik kurul	39
3.3. Yöntem	39
3.4. Değerlendirme	40
3.5. İstatistik	42
4. BULGULAR	43
4.1. Olgulara ait bilgiler ve değerlendirme sonuçları	43
4.1.1. Klinik veriler.....	43
4.1.2. Olgulara ait klinikopatolojik veriler ve immünohistokimya değerlendirme sonuçları.....	44
4.2. İmmünohistokimya boyanma sonuçları	47
4.2.1. ÜK ve CH’nda aktif dönem hasta mukoza kript bazali ve yüzey epiteli FAS immünoekspresyonları.....	47
4.2.2. ÜK rezolüsyon ve remisyon dönemi hasta mukoza kript bazali ve yüzey epiteli FAS immünoekspresyonları.....	48
4.2.3. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri, CH aktif dönem normal mukoza ve kontrol grubu normal kolon kript bazali ve yüzey epiteli FAS immünoekspresyonları.....	49

4.3. İstatistik değerlendirme sonuçları.....	50
4.3.1. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılımları.....	50
4.3.1.1. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin FAS immünekspresyon skorları karşılaştırması.....	50
4.3.1.2. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin FAS immünekspresyon skorlarının 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak karşılaştırılması	53
4.3.2. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri biyopsilerinin karşılaştırması	56
4.3.3. ÜK aktif dönem biyopsilerinin lokalizasyon karşılaştırması	60
4.3.4. CH aktif dönem biyopsilerinin lokalizasyon karşılaştırması	63
4.3.5. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol kolon biyopsileri karşılaştırması	67
4.3.6. ÜK aktif dönem-CH aktif dönem ve kontrol kolon biyopsileri karşılaştırması.....	69
4.3.7. ÜK aktif dönem FAS immünekspresyon skorları ile hastalık sürelerinin karşılaştırması.....	71
4.3.8. CH aktif dönem FAS immünekspresyon skorları ile hastalık sürelerinin karşılaştırması.....	72
5. SONUÇLAR	73
6. TARTIŞMA	75
KAYNAKÇA	81

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo 1 : Kalın barsak hücre tipleri ve yaşam süreleri	11
Tablo 2 : Crohn hastalığı gastrointestinal sistem tutulum formları	23
Tablo 3 : Olguların sınıflandırılmasında kullanılan histomorfolojik kriterler	37
Tablo 4 : ÜK ve CH biyopsilerinin lokalizasyonlarına göre dağılımı ..	38
Tablo 5 : Değerlendirmeye alınan blokların dağılımı.....	39
Tablo 6 : ÜK ve CH olgularının yaş dağılımı.....	43
Tablo 7 : ÜK ve CH olgularının hastalık süreleri dağılımı	43
Tablo 8 : ÜK klinikopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme.	44
Tablo 9 : CH klinikopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme.	46
Tablo 10 : ÜK ve CH aktif dönem HM-y	50
Tablo 11 : ÜK ve CH aktif dönem NM-y	51
Tablo 12 : ÜK ve CH aktif dönem HM-b	52
Tablo 13 : ÜK ve CH aktif dönem NM-b	52
Tablo 14 : ÜK ve CH aktif dönem 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak HM-y	53
Tablo 15 : ÜK ve CH aktif dönem 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak NM-y	54
Tablo 16 : ÜK ve CH aktif dönem 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak HM-b	55
Tablo 17 : ÜK ve CH aktif dönem 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak NM-b	55
Tablo 18 : ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönem HM-y	56
Tablo 19 : ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönem NM-y.....	57
Tablo 20 : ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönem HM-b.....	58
Tablo 21 : ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönem NM-b.....	59
Tablo 22 : ÜK aktif dönem lokalizasyon HM-y	60
Tablo 23 : ÜK aktif dönem lokalizasyon NM-y.....	61

Tablo 24	: ÜK aktif dönem lokalizasyon HM-b.....	62
Tablo 25	: ÜK aktif dönem lokalizasyon NM-b.....	63
Tablo 26	: CH aktif dönem lokalizasyon HM-y.	64
Tablo 27	: CH aktif dönem lokalizasyon NM-y.....	64
Tablo 28	: CH aktif dönem lokalizasyon HM-b.....	65
Tablo 29	: CH aktif dönem lokalizasyon NM-b.	66
Tablo 30	: ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol NM-y.....	67
Tablo 31	: ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol NM-b.....	68
Tablo 32	: ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol NM-y.....	69
Tablo 33	: ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol NM-b.....	70
Tablo 34	: ÜK yüzey epiteli ve kript bazali hastalık süreleri ortalamaları ve p değerleri.....	71
Tablo 35.....	: CH yüzey epiteli ve kript bazali hastalık süreleri ortalamaları ve p değerleri.....	72

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No.
Şekil 1 : Gastrointestinal sistem embriyonel gelişim aksları.....	3
Şekil 2 : Özofagusun anatomik bölümleri.....	4
Şekil 3 : Midenin anatomik bölümleri.....	5
Şekil 4 : Kolonun anatomik bölümleri	7
Şekil 5 : İnce barsağın histolojik tabakaları.....	9
Şekil 6 : İnce barsak villuslarının histolojik yapısı.....	9
Şekil 7 : İnflamatuvar barsak hastalıklarının etyolojik faktörleri.....	14
Şekil 8 : Crohn hastalığında izlenen NOD2 mutasyonunun işlevi.....	15
Şekil 9 : Normal barsak immünitisi.....	18
Şekil 10 : İnflamatuvar barsak hastalıklarında immünite.....	19
Şekil 11 : İnflamatuvar barsak hastalıklarında displazi/karsinom gelişiminde inflamasyonun etki yolları.....	31
Şekil 12 : İnflamatuvar barsak hastalıklarında muhtemel displazi/karsinom gelişim sekansı.....	34
Şekil 13 : FAS'ın ürünlerinin fonksiyon alanları	35
Şekil 14 : FAS'ın multienzimatik yapısı ve muhtemel moleküler yapısı	35

RESİM LİSTESİ

	Sayfa No.
Resim 1 : Kript bazali FAS skor= 0	41
Resim 2 : Yüzey epiteli FAS skor= 0	41
Resim 3 : Kript bazali FAS skor= 1	41
Resim 4 : Yüzey epiteli FAS skor= 1	41
Resim 5 : Kript bazali FAS skor= 2	41
Resim 6 : Yüzey epiteli FAS skor= 2	41
Resim 7 : Kript bazali FAS skor= 3	41
Resim 8 : Yüzey epiteli FAS skor= 3	41
Resim 9 : CH'ında aktif dönemde hasta mukoza yüzey epiteli ve hasta mukoza kript bazalindeki FAS ekspresyonu	47
Resim 10 : ÜK aktif dönemde hasta mukoza yüzey epiteli ve hasta mukoza kript bazalindeki FAS ekspresyonu	47
Resim 11 : ÜK rezolüsyon dönemi hasta mukoza yüzey epiteli ve kript bazalindeki FAS immünekspresyon	48
Resim 12 : ÜK remisyon dönemi hasta mukoza yüzey epiteli ve kript bazalinde AS immünekspresyon	48
Resim 13 : ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve CH aktif dönemi normal mukoza yüzey epiteli ve kript bazalinde FAS immünekspresyonu ...	49
Resim 14 : Kontrol grubu kolon normal mukoza yüzey epiteli ve kript bazali FAS immünekspresyonu.....	49

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No.
Grafik 1 : ÜK ve CH aktif dönemleri HM-y FAS immünekspresyonları	50
Grafik 2 : ÜK ve CH aktif dönemleri NM-y FAS immünekspresyonları	51
Grafik 3 : ÜK ve CH aktif dönemleri HM-b FAS immünekspresyonları	51
Grafik 4 : ÜK ve CH aktif dönemleri NM-b FAS immünekspresyonları	52
Grafik 5 : ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak HM-y FAS immünekspresyonları	53
Grafik 6 : ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak NM-y FAS immünekspresyonları	54
Grafik 7 : ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak HM-b FAS immünekspresyonları	54
Grafik 8 : ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak NM-b FAS immünekspresyonları	55
Grafik 9 : ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri HM-y FAS immünekspresyonları	56
Grafik 10 : ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri NM-y FAS immünekspresyonları	57
Grafik 11 : ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri HM-b FAS immünekspresyonları	58
Grafik 12 : ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri NM-b FAS immünekspresyonları	59
Grafik 13 : ÜK aktif dönem lokalizasyonları HM-y FAS immünekspresyonları.....	60

Grafik 14 : ÜK aktif dönem lokalizasyonları NM-y FAS immünekspresyonları.....	61
Grafik 15 : ÜK aktif dönem lokalizasyonları HM-b FAS immünekspresyonları.....	62
Grafik 16 : ÜK aktif dönem lokalizasyonları NM-b FAS immünekspresyonları.....	63
Grafik 17 : CH aktif dönem lokalizasyonları HM-y FAS immünekspresyonları.....	63
Grafik 18 : CH aktif dönem lokalizasyonları HM-y FAS immünekspresyonları.....	64
Grafik 19 : CH aktif dönem lokalizasyonları HM-y FAS immünekspresyonları.....	65
Grafik 20 : CH aktif dönem lokalizasyonları HM-y FAS immünekspresyonları.....	66
Grafik 21 : ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol kolon biyopsileri NM-y FAS immünekspresyonları.....	67
Grafik 22 : ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol kolon biyopsileri NM-b FAS immünekspresyonları.....	68
Grafik 23 : ÜK aktif dönem-CH aktif dönem ve kontrol kolon biyopsileri NM-b FAS immünekspresyonları.....	69
Grafik 24 : ÜK aktif dönem-CH aktif dönem ve kontrol kolon biyopsileri NM-b FAS immünekspresyonları.....	70

KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

ÜK: Ülseratif kolit

CH: Crohn hastalığı

HM-y: Hasta mukoza yüzey epiteli skoru

NM-y: Normal mukoza yüzey epiteli skoru

HM-b: Hasta mukoza kript bazali skoru

NM-b: Normal mukoza kript bazali skoru

1.GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir (1). İBH kapsamında bulunan Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olgularının spesifik tanısı olguların izlem ve tedavilerini belirleyici olmaktadır. Klinik semptom- bulgular, bir kısım hastada spesifik tanıya yönlendirici olsa da, çoğu hastada kesin tanı için morfolojik değerlendirme gerekmektedir. Morfolojik olarak İBH grubunu oluşturan bu hastalıkların ayırıcı tanısında zorluk yaşanabilmektedir. Ayrıca amibik kolit gibi enfeksiyöz hastalıklar, Behçet hastalığı dahil olmak üzere vaskülitik lezyonlar, divertikülozis, kollajen doku hastalıklarının kolonik tutulumu gibi kronik mukozal hasar oluşturabilen hastalıklar da İBH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer patolojilerdir (2).

ÜK seyrinde aktif, rezolüsyon ve remisyon dönemleri, CH'nda ise aktif ve inaktif dönemler hastalığın seyrinde birbirini izlemektedir. İBH kapsamındaki hastalar farklı oranlarda displazi-karsinom gelişme riski taşımaktadır. Bu oranı hastalığın spesifik tanısının yanı sıra hastanın yaşı, hastalığın süresi, hastalığın tuttuğu segmentin uzunluğu gibi farklı unsurlar etkilemektedir. Ancak displazi- karsinom gelişme riskini her hastada net olarak belirleyebilmek olası değildir (3,4).

FAS (fatty acid synthase= yağ asid sentazı) uzun zincir yağ asitlerinin sentezlenmesini katalizleyen bir enzimdir. Erişkin dokularda genellikle çok az eksprese olmasına karşın kanser ve bazı patolojik durumlarda ekspresyonu artar. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ülseratif kolit hastalarının aktif kolitli mukozal lezyonlarının yanı sıra sağlam mukozada da FAS ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (5). Ayrıca kolon adenom- karsinom sekansı ile FAS ekspresyonu arasında ilişki olduğunun belirtildiği yayınlar bulunmaktadır (6, 7, 8, 9).

Çalışmamızın amacı kolonik mukozada FAS ekspresyonunun İBH ayırıcı tanısındaki katkısını belirlemek, klinik izlemi olan hasta grubunda FAS ekspresyonunun zaman içinde değişim gösterip göstermediğini değerlendirerek hastalıkların seyri hakkında FAS ekspresyonu ile bağlantılı yorumun yapılabilirliğini araştırmaktır.

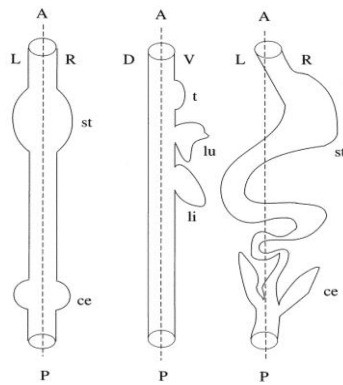
Ayrıca FAS ekspresyonunun İBH ile ilişkisi netleşirse ileride bu hastalık gruplarında kullanılacak tedavi seçeneklerinin (antiFAS etkinliği gösteren ilaçlar) de oluşması açısından çalışma yönlendirici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji, anatomi ve histoloji

2.1.1. Embriyoloji

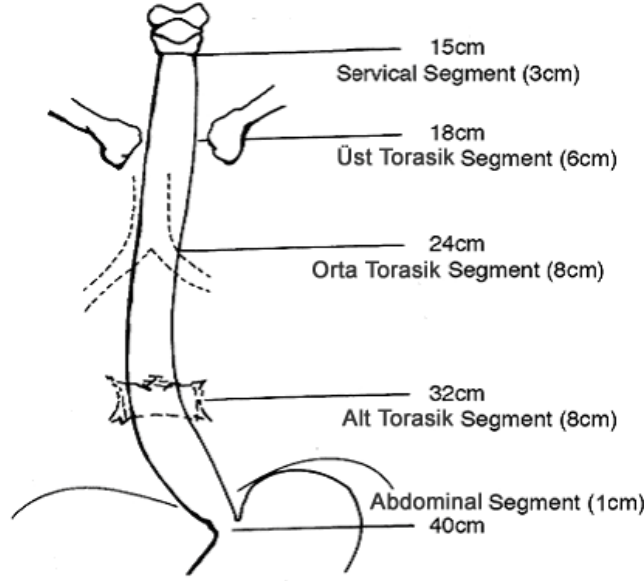
Gastrointestinal trakt üç germ (endoderm, mezoderm, ektoderm) yaprağından köken alır. Dört farklı aksta gelişim izlenir. Bu akslardan anterior- posterior aksta; ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve arka barsaktan (hindgut) oluşan bölümlerle; ağızdan anüse gelişim sağlanır (şekil :1) (10). Ön barsağın karinadan başlayıp kafa tabanına kadar septayla ikiye bölünmesiyle özofagus ve trakea oluşur. Özofagus başlangıçta ince çok katlı kolumnar hücreler ile döşelidir. Sekiz haftalık embriyoda silyalı kolumnar epitel çok katlı kolumnar epitelin üstünü kaplar. Beşinci ayda yassı epitel ortaya çıkmaya başlar. Mide, ön barsağın kaudal eksende fusiform dilatasyonu ile oluşur ve endodermden gelişir. Gelişim ilerledikçe mideyi abdomene bağlayan dorsal gastrik mezodan küçük omentum, diaframa bağlayan ventral gastrik mezodan büyük omentum oluşur. Çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimali orta barsaktan; transvers kolonun distali, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum arka barsaktan gelişir. Radial aksta da yaşam boyunca kanal epitelinin devamlılığı ve gelişimi sağlanır. Öncül hücreler epitel bazalinde bulunurken, fonksiyonel ve apopitotik hücreler luminal yüzde yerleşim gösterir (10, 11, 12).



Şekil 1 Gastrointestinal sistem embriyonel gelişim aksları (10).

2.1.2. Anatomi

Özofagus 23-25 cm. uzunluktadır. Boyunda krikoid kartilaj hizzasından başlayıp mideye kadar uzanır. Ancak endoskopik incelemelerde özofagus uzunluğu ön dişlerden mideye kadar ölçülür. Pratikte kullanılan bu uzunluk 38-43 cm arasında değişmektedir. Özefagus; servikal, torasik ve abdominal bölümlerden oluşur (şekil:2)(13).

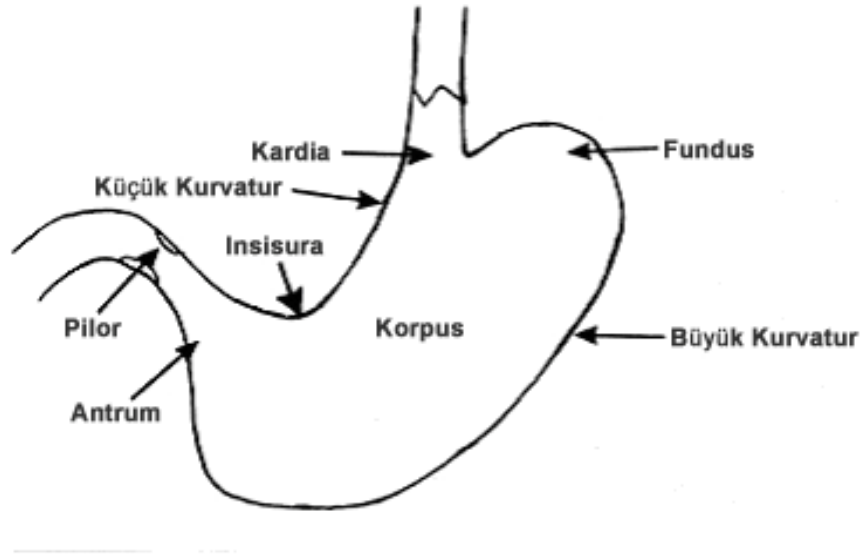


Şekil 2: Özofagusun anatomik bölümleri (13).

Özofagusun servikal bölümü; inferior tiroid arter ve interkostal arterlerden; torasik bölümü, aorta, bronşial arterler ve interkostal arterlerden; abdominal bölümü, sol gastrik arter ve inferior frenik arterden beslenir (14). Özofagusun üst 2/3'lük kısmının venöz drenajı, inferior tiroid ven ve vena azigos ile vena cava superiora; alt 1/3'lük kısmının venöz drenajı, vena azigos ve sol inferior frenik ven ile vena cava superiora ve sol gastrik ven aracılığıyla portal ven sistemine olur. Vagus, parasempatik ve bir kısım sempatik uyarıyı taşıyarak özofagus sinirsel iletisini sağlar. Özofagusun, tüm gastrointestinal kanal boyunca olduğu gibi iç sinirsel uyarı sistemi de vardır. Bu uyarı sistemi, muskularis mukoza altında submukozada yerleşmiş gangliyon hücrelerinin oluşturduğu Meissner pleksusu ile dairesel ve düz sıralanmış kas demetlerinin arasında

yerleşmiş gangliyon hücrelerinin oluşturduğu Auerbach pleksusundan oluşmaktadır. İnterstisyel Kaja hücreleri ise; submukoza, intramuskular ve intermuskular alanlarda dağılmış bir halde bulunur. Sempatik sistemle bağlantılı işlevleri vardır (13, 15, 16, 17, 18).

Mide “J” harfi şeklinde, basık görünümde bir organdır. Özofagusla duodenum arasında, orta hattın sağında yerleşmiştir. Dört ana bölümden oluşur: kardial, fundus, korpus ve antrum (şekil 3) (19, 20). Kardial, gastroözofageal bileşkenin 1-3 cm altında kalan kısımdır. Fundus, gastroözofageal bileşkeden çizilen hattın üstünde kalan midenin kubbe şeklindeki üst kısmıdır. Antrum, pilorik sfinkterin önündeki midenin alt 1/3’lük kısmıdır. Korpus, fundusla antrum arasında kalan midenin gövde de denilen bölümüdür. Mide mukozası genişleme kapasitesi en yüksek olan korpus ve fundusta belirgin olmak üzere kaba katlantılar yapar. Bu katlantılara ruga denir (13).



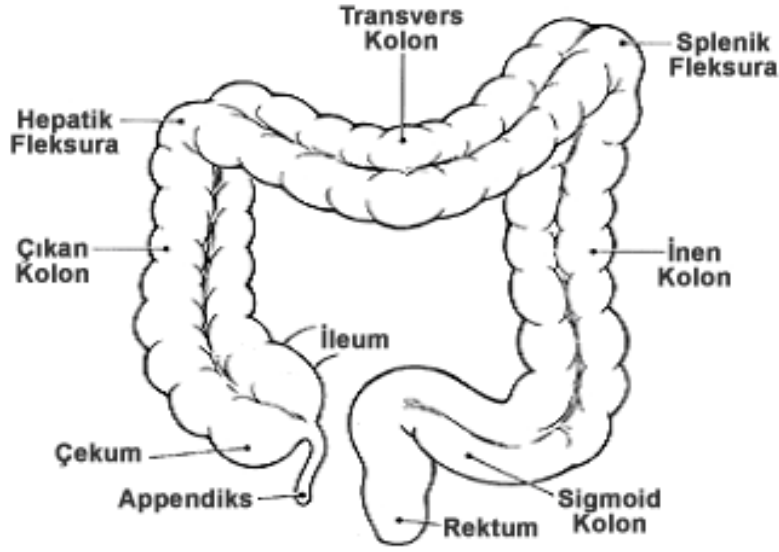
Şekil 3: Midenin anatomik bölümleri (13).

Mideyi beş damar besler. Sol gastrik arter çöliak arterden köken alır ve kardial bölümü besler. Hepatik arterden köken alan sağ gastrik arter küçük kurvaturu, yine hepatic arterden köken alan sağ gastroepiploik arter ise büyük kurvaturu besler. Büyük kurvaturun kanlanması aynı zamanda splenik arterden köken alan sol gastroepiploik arter ve küçük gastrik arterler ile sağlanır. Midenin venöz dolaşımı portal sisteme

dökülür. Mide sinir uyarısı çöliak pleksustan ve sağ-sol frenik sinirlerden sempatik sistem ve vagus yoluyla parasempatik sistemle sağlanır (20, 21).

İnce barsak gastrik pilordan çekuma kadar uzanan, 6-7 m. uzunlukta, üç ana bölümden (duodenum, jejenum, ileum) oluşan tüp şeklinde bir organdır. Duodenum, 20-25 cm uzunluktaki ilk bölümdür. Pankreas başını ters “U” şeklinde sarar. Dört kısımdan oluşur: bulbus, inen (Ampulla vaterinin açıldığı kısım), horizontal ve çıkan. Treitz ligamanı, duodenojejunal fleksuranın karın duvarına yapıştığı ve jejenumun başladığını gösteren bir işaret noktasıdır. Treitz ligamanından ileoçekal bileşkeye kadar olan ince barsak segmentinin ilk 2/5’lik kısmı jejenum, son 3/5’lik kısmı ise ileumdur. Jejenumla ileumun makroskopik olarak birbirinden ayrılmasını sağlayacak kesin bir işaret yoktur; ancak bazı ipuçları kullanılabilir. Jejenum daha kalın duvarlıdır ve plika sirkularisleri palpasyonla daha belirgin olarak ele gelir. İleumun mezenterik yağ dokusu daha fazladır. Jejenum genellikle abdominal kavitede üst bölümlerde yer alırken, ileum alt abdominal kavitede ve pelvis içinde yerleşir (22, 23, 24, 25). İnce barsaklar iki ana sistemden beslenir: çöliak trunkus ve superior mezenterik arter. Venöz kan ise portal sisteme boşalır. Sempatik uyarı çöliak ve superior mezenterik pleksustan; parasempatik uyarı vagusun distal dallarından sağlanır (26).

Kolon gastrointestinal kanalın 1-1,5m’lik segmentidir (şekil 4) (27). Kolonun makroskopik en belirgin özelliği serozal yüzde izlenen tenia ve haustralardır. Tenia koli, longitudinal kasların kalın bantlar halinde birleştiği, kaslara paralel üç adet yapıdır. Haustralar ise, sirküler kasların oluşturduğu fonksiyonel özellikleri de olan anatomik yapılardır. Sağ ve sol kolon arterial, venöz ve sinir sistem açısından anterior- posterior aksta orta barsak-arka barsak gelişimini destekler nitelikte birbirinden farklıdır. Sağ kolon superior mezenterik arterden beslenir. Vagustan parasempatik; superior mezenterik gangliyondan sempatik innervasyonunu sağlar. Sol kolon ise inferior mezenterik arterden beslenir. Sakral S2, S3, S4’ten parasempatik; inferior mezenterik gangliyondan sempatik innervasyonunu sağlar. Rektum; orta-inferior rektal arterden beslenir, erigentes sinirlerinden parasempatik, hipogastrik pleksustan sempatik innervasyonunu alır. Venöz drenajlar başlıca portal yolla olur (13, 27, 28, 29).



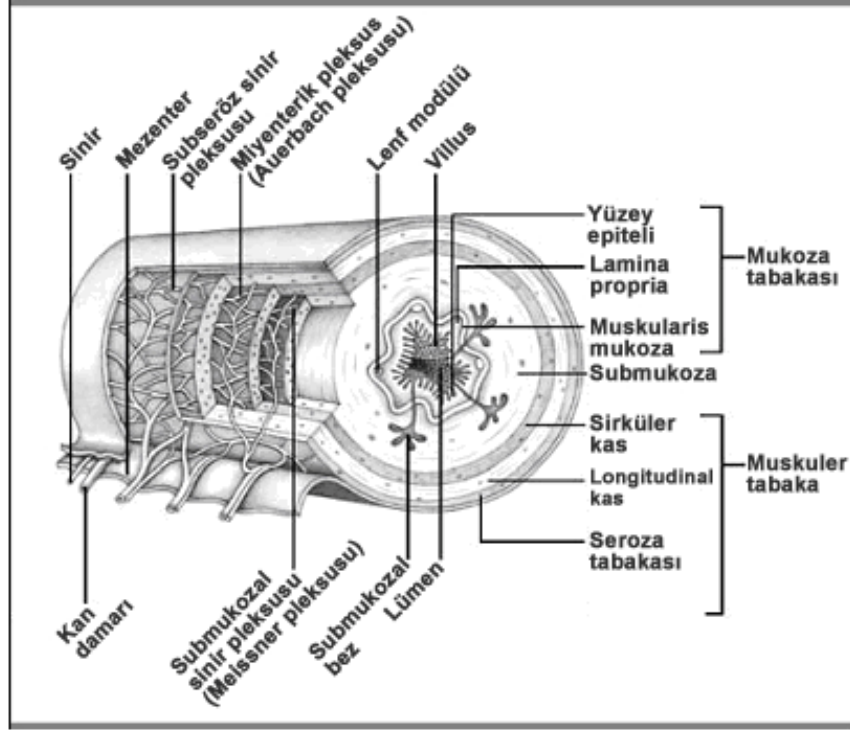
Şekil 4: Kolonun anatomik bölümleri (13).

2.1.3. Histoloji

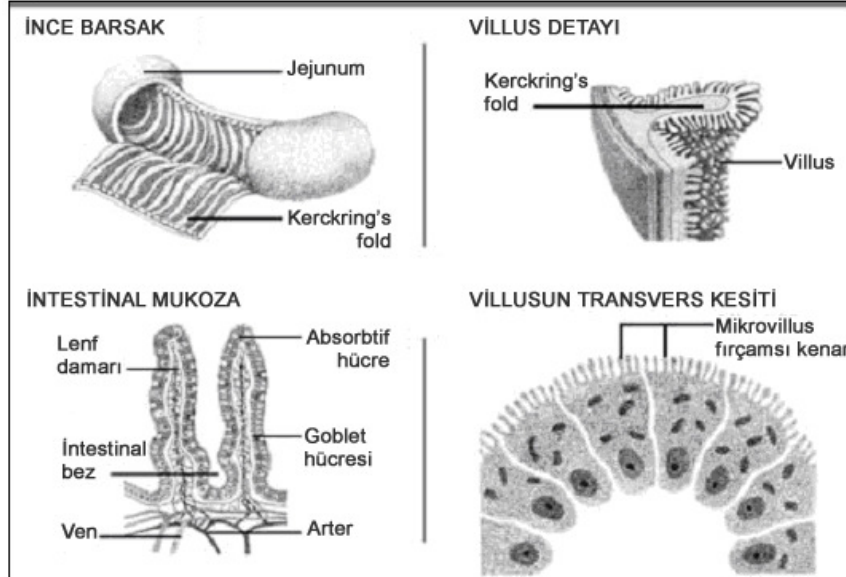
2.1.3.1. İnce barsak

İnce barsak; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza tabakalarından oluşur (şekil 5). Mukozada, emilim yüzeyini arttırmak için, sirküler katlantılar (plika sirkularis) oluşmuştur. Mukoza; epitel, lamina propria ve muskularis mukoza katmanlarından oluşur. Yüzey epiteli ve lamina proprianın lümenine doğru oluşturduğu parmakı çıkıntılara villus denir (şekil 6). Villuslar yine emilim yüzeyini arttırmak için gelişmiş yapılardır . Villuslar arasında ve altında yer alan epitelle döşeli yapılara Lieberkühn kriptleri denir. İnce barsakta normal villus/kript oranı 3/1-5/1 arasında değişir. Mukoza epitelinde villus ve kript yapıları farklı hücreleri içerir ve farklı görevleri vardır (30). Villus epitelinin ana elemanı absorbtif epitel hücreleridir. Apikal kısımlarında mikrovillus ve glikokaliksten oluşan PAS+ fırçasmsı kenar (brush border) içerirler. Mikrovillus ve glikokaliksten oluşan bu manto terminal sindirim için enzim içerir ve mikoroorganizmalar için bariyer oluşturur. Absorbtif hücreler arasında goblet hücreleri yer alır. Goblet hücreleri nötral ve asidik müsini birlikte içeren sekretuar hücrelerdir. Asidik müsün sialomüsün niteliğindedir. Bu hücreler barsak lümenindeki

viskoziteyi sağlarlar. Villus epiteli arasında dağılmış halde endokrin hücreler ve intraepitelyal lenfositler bulunur (31, 32, 33). Kriptler hücrel yenilenmenin sağlandığı alanlardır. Absorbif, goblet, endokrin ve Paneth hücrelerinin tamamı kript bazalinde yer alan kök hücrelerden gelişir ve kript üst kısımlarına villuslara doğru ilerler (34). Yalnız Paneth hücreleri, kript bazalinde ve bazale yakın kısımda kalır (35). Endokrin hücreler barsak epiteli içinde iki şekilde bulunur: lümenle bağlantılı piramid şeklinde ve lümenle bağlantısız iğsi şekilde. Bazen endokrin hücre nükleuslarının altında eozinofilik granüller görülebilir ve hematoksilen-eozin boyası ile fark edilebilirler. Granül içermedikleri zaman gümüş boyalar veya immünohistokimyasal boyalar kullanılarak görülebilirler (36). Paneth hücreleri sadece kriptlerde yerleşir. Paneth hücrelerinin hematoksilen-eozin boyalarda izlenebilen supranükleer eozinofilik granülleri vardır ve piramid şeklindedir. İnce barsakta yoğun olmakla birlikte; appendiks, çekum ve çıkan kolonda da izlenebilir. Paneth hücrelerinin fonksiyonları tam olarak açığa kavuşturulamamakla birlikte içerdikleri lizozim, defensin ve immünglobulinler nedeniyle fagositik aktivitelerinden söz edilmektedir. Kript epiteli de villus epiteli gibi intraepitelyal lenfositler içerir. Lamina propria mukozada epitelden bazal membranla ayrılan; kollajen demetler, fibroblastlar, fibrositler, kapillerler, lenfatikler ve sinir yapıları içeren kısımdır. Özellikle, immunolojik ve migratuar komponenti önemlidir. İmmünolojik komponentini plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller ve histiositler oluşturur. Plazma hücreleri, çoğunlukla IgA içerirler. Lenfositler arasında en çok T4+ (helper-inducer) lenfositler baskındır. Lamina proprianın altında muskularis mukoza yer alır (13, 37, 38, 39).



Şekil 5: İnce barsağın histolojik tabakaları (11).



Şekil 6: İnce barsak villuslarının histolojik yapısı (11).

İnce barsak submukozasında, damar ve sinir yapıları önemli yapı taşlarıdır (26). Meissner pleksusu hemen muskularis mukoza altında yerleşmiştir. Gangliyon hücreleri ve beraberinde schwann hücreleri, glial hücre benzeri hücreler içerir. Muskularis propria, dışta longitudinal içte sirküler iki kas tabakasından oluşur. İki kas tabakası arasında yerleşmiş Auerbach pleksusu, submukozadaki Meissner pleksusu yapısındadır. İnterstisyel Kaval hücreleri ise, sirküler kas tabakası lamelleri arasında yerleşmiş, motiliteyle ilişkili görevleri olduğu düşünülen hücrelerdir (40, 41). Seroza, tüm barsağı dıştan saran ve en dışta tek sıralı mezotelyal hücreler ile döşeli tabakadır (13).

İnce barsağın üç bölümünün histolojik farklılıkları:

Duodenum: Gastroduodenal bileşkede; antral, transizyonel (antral+intestinal tip) ve intestinal tip olmak üzere üç tip epitel izlenir. Lamina propriada diğer proksimal ince barsak bölümlerinden daha fazla mononükleer inflamatuvar hücre içerir. Submukozada proksimal duodenumdan distale doğru azalan oranda Brunner bezleri bulunur. Bu bez yapıları ile kalan ince barsak bölümlerinden kolayca ayrılabilir. Brunner bezleri diastaza dirençli PAS+ nötral müsin içerir (13, 42, 43).

Jejunum: Villusları uzun, parmakı, silindir şeklindedir. İleumda yaprak gibi, daha kısa villuslar; duodenumda kütleşmiş, dallanmış villuslar izlenir (44).

İleum: Diğer ince barsak bölümlerinden farklı olarak (duodenum-özellikle jejunumdan) daha kısa villuslar, daha az sayıda absorbtif enterosit ve daha fazla sayıda goblet hücresi içerir. Kolonla birleştiği yerde terminal ileum bir dilcik gibi uzanır. Kapak gibi olan bu oluşum kolondan ince barsağa geri kaçışı engellediği gibi, ince barsaktan kolona geçişi kolaylaştırır (ileoçekal valv). Bu alanda submukozada belirgin yağ dokusu izlenir (44, 45). Tüm ince barsak boyunca görülebilen lenfoid aggregatlar terminal ileumda sayıca artmıştır. Özelleşmiş lenfoid aggregatlara Peyyer plakları denir. İleumun antimezenterik kenarında yerleşirler. Peyyer plakları dört bölümden oluşur: follikül, kubbe, follikül ilişkili epitel ve interfolliküler alan. Follikül üzerindeki epitelde goblet hücre sayısı azdır, absorbtif hücreler ve M hücreleri bulunur. M hücreleri

lümendeki antijenik uyarıyı alttaki katmanlara iletir. Kubbe bölgesi follikül ile yüzey epiteli arasındaki bölümdür; B lenfosit, makrofaj, plazma hücrelerini içerir (13, 46, 47).

2.1.3.2. Kalın Barsak

Histolojik olarak mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza tabakalarından oluşur. Kolonik mukoza metabolik ve immünolojik olarak aktif bir tabakadır. Luminal yüzeyde glikokaliks ile kaplı kommensal mikrobiyal ekosistemle çevrelenmiştir (48). Mukoza birbirine paralel sıralanmış kolumnar epitelle döşeli yüzeyde lümeneye açılan kript yapılarından, kript aralarını dolduran ekstrasellüler matriks içinde inflamatuvar ve mezenkimal hücreler içeren lamina propria ve en altta muskularis mukozadan oluşur. Mukozanın kolonik epiteli içinde; absorbtif hücreler (kolonosit) , goblet hücreleri, Paneth hücreleri, endokrin hücreler, M hücreleri, kök hücreler, intraepitelyal lenfositler (1-5 lenfosit/100 kolonosit) ve apoptotik cisimcikler yer alır (tablo 1). Kolonik epiteldeki yaşam döngüsünü sağlayan kök hücreleri; kript bazalindeki mezenkimal bölme tarafından devamlılığı sağlanan, yavaş bölünen, bölünmeleri mezenkimal ve diğer hücre uyarılarına bağlı hücrelerdir. Kök hücrelerin oluşturduğu öncül hücreler ise hızlı bölünme yeteneğine sahiptir. Çoğalan ve farklılaşan kolonik mukoza epitel hücreleri lümeneye doğru ilerler. Ancak kript bazalinde yerleşen Paneth hücreleri ve kript orta bölgelerinde yerleşen endokrin hücreler bu kurala uymaz (13).

Tablo 1

Kalın barsak hücre tipleri ve yaşam süreleri

Hücre tipi	Yaşam süresi	Yenilenme sayısı/yaşam
Absorbtif kolonosit	4–8 gün	3285–6570
Goblet hücresi	3–4 gün	6570–8760
Enteroendokrin hücre	10–15 gün	1750–2630
Paneth hücresi	20 gün	1300
M hücresi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kök hücre kolonileri	8.2 yıl	9-10

Absorbtif hücre yüzeyi tıpkı ince barsakta olduğu gibi glikokaliks ve mikrovillustan oluşan fırçamsı kenarla örtülüdür. Goblet hücreleri asidik ve nötral müsin içerir. Buradaki asidik müsin sulfomüsin niteliğindedir. Endokrin hücrelerin nukleusları diğer kolonik mukoza epitel hücrelerinden farklı olarak lümeneye doğru itilmiş durumdadır, bazal yerleşimli değildir. Kript bazalinde yerleşen Paneth hücreleri sağ kolonda izlenir. Paneth hücreleri; defensin, NOD2, FAS ligandı, lizozim, fosfolipaz A2, TNF α , EGF, tripsin, tripsinojen, ağır metal iyonları, CD15, CD44, osteopontin, REG proteini ve sekretuar lökosit inhibitörü gibi maddeler içerir. Bu içerik, Paneth hücrelerinin immünitadaki rolüne işaret eder (49). M hücreleri lenfoid folliküllerin kubbe bölgesinin üzerindeki epitel içinde yer alır. Hematoksilin-eozin boyalı histolojik kesitlerde ışık mikroskopunda ayırt edilemezler. Ancak elektron mikroskopik olarak tespit edilebilirler. Lümendeki antijenleri lamina propriadaki inflamatuvar hücrelere sunarlar (50, 51). Lenfoid follikül kubbesi üzerindeki kolonik mukoza epitelinde goblet hücresi, Paneth hücresi ve endokrin hücre sayısı belirgin olarak azalmıştır. Bu alanda yer alan kolonik epitel hücreleri sıkı şekilde yerleşir. Epitel ile lamina propria arasında bazal membran yer alır. 3-5 μ kalınlıktadır. Lamina propriada inflamatuvar hücreler, myofibroblastlar, vasküler yapılar, lenfatikler izlenir. İnflamatuvar hücre komponenti B lenfositler, plazma hücreleri, T lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve NK (natural killer) hücrelerinden oluşur. İnflamatuvar hücre popülasyonu lümeden muskularis mukoza tabakasına doğru azalır. Ağırlıklı olan hücre tipi, IgA salgılayan plazma hücreleridir. Lamina propriadaki lenfositlerin %90'dan fazlası CD3+ T lenfositlerdir (52, 53). Makrofajlar, özellikle sol kolonda goblet hücrelerinden dışarı çıkan müsin olarak mutfaj adını alır. Muskularis mukoza, lamina propria ile submukoza tabakasını birbirinden ayırır. Submukoza gevşek dağılmış düz kas, fibroelastik doku, adipöz doku, lokal enterik sinir sistemi, lenfatikler ve vasküler yapılardan oluşur. Düz kas hücreleri yakınında, özelleşmiş myofibroblastik hücreler olan interstisyel Cajal hücreleri bulunur. Bu hücreler, gastrointestinal kanal boyunca yerleşir ve kanalın motilitesinin kontrolünde görev alır. Submukozal iki adet sinir pleksusu bulunur: Meissner pleksusu (muskularis mukozanın altında) ve Henle'nin derin pleksusu (muskularis proprianın içinde). Her iki pleksus da yer yer gruplar oluşturan gangliyon hücreleri içerirler. Muskularis propria, içte sirküler ve dışta longitudinal kas tabakasından oluşur. İki tabaka arasında Meissner pleksusuna benzeyen

Auerbach pleksusu yer alır. Kas hücreleri arasında aynı zamanda peristaltizm kontrolünde görev alan interstisyel Kagal hücreleri dağılmış halde izlenebilir (13).

2.2. İnflamatuvar barsak hastalıkları

2.2.1. Epidemiyoloji

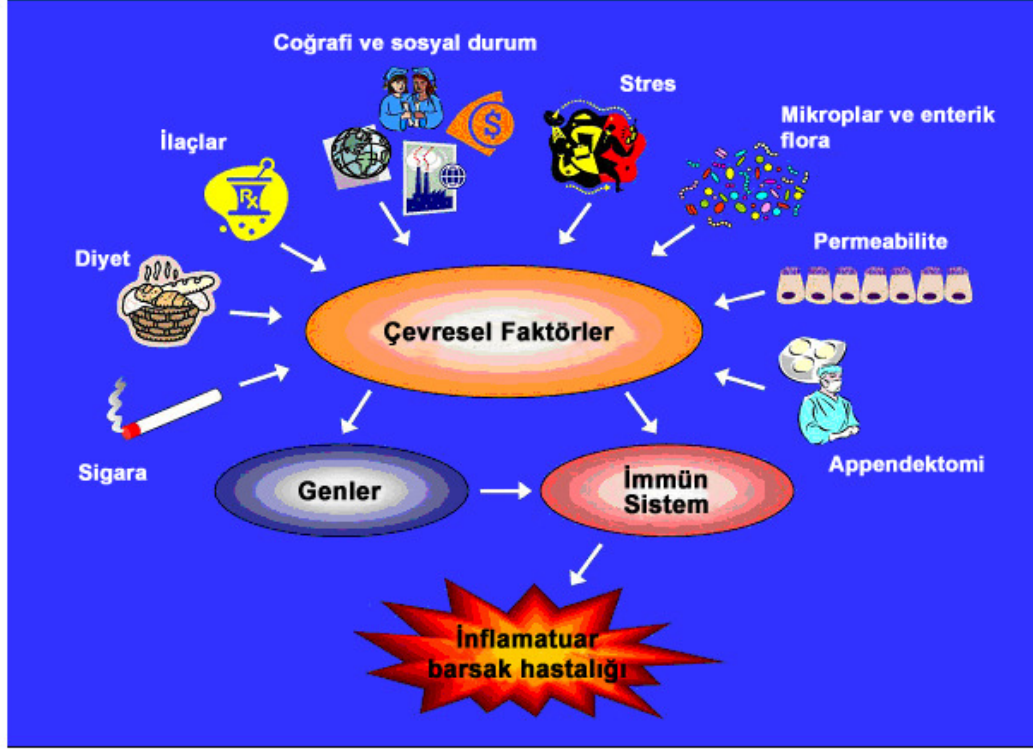
Dünya üzerinde farklı coğrafyalarda yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda farklı insidans ve prevelans değerleri izlenmiştir. İngiltere’de ÜK insidansı 10-20 /100.000, prevelansı 100-200/100.000; CH insidansı 5-10/100.000, prevelansı 50-100/100.000’dir. ÜK ve CH için genç erişkinlerde 10 ve 40’lı yaşlarda insidans değeri iki zirve gösteriri (54). CH’nın prevelansı Kuzey Amerika verilerinde beyaz Amerikalılarda 43,6/100.000, Asya kökenlilerde 5,6/100.000 olarak bildirilmiştir. Kuzey Amerika, Avrupa, Kanada gibi bölgelerde insidans ve prevelans değerleri dünyanın diğer bölgelerine göre yüksek olmakla birlikte sabitlenmiştir. Gelişmekte olan Asya, Afrika gibi bölgelerde insidans ve prevelans rakamları artma eğilimindedir. Çin’de yapılan epidemiyolojik ve klinikopatolojik çalışmalarda ÜK insidansı 1,4/100.000, CH insidansı 11,6/100.000 olarak tespit edilmiştir. Daha önceki verilerle karşılaştırıldığı zaman Asya’da insidans değerlerinin arttığı görülmüştür. Çin genelinde yapılan çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklarının erkeklerde daha sık izlendiği saptanmıştır (55,56).

Ülkemizde yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmada ÜK insidansı 4,4/100.000, CH insidansı 2,2/100.000 bulunmuştur. Her iki hastalık için de erkek predominansı izlenmiştir. Hastalıkların tanı yaşları CH için 20-30 ve 50-70, ÜK için 20-30 ve 50-60 olmak üzere iki zirve yapmaktadır. Tüm bu özellikleriyle Türkiye’deki İBH’nın epidemiyolojik özellikleri gelişmiş batı ülkelerinden çok, gelişmekte olan Doğu-Asya ülkeleriyle örtüşmektedir (57).

2.2.2. Etyoloji

ÜK ve CH etyopatogenezinde sigara kullanımının, diyetle alınan besinlerin, ilaçların, coğrafi ve sosyal durumun, stresin, mikropların ve enterik floranın,

permeabilitenin, appendektominin, genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (şekil 7) (58).



Şekil 7: İnflamatuar barsak hastalıklarının etyolojik faktörleri (58).

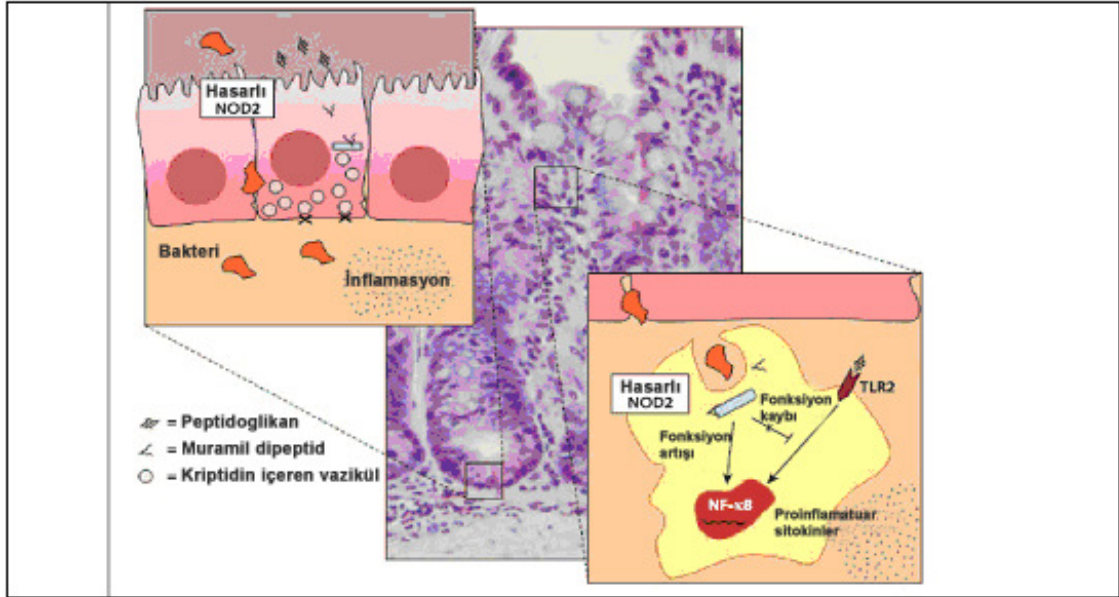
2.2.2.1. Genetik faktörler

Yüzde 5-20 İBH olgusunda kalıtsal geçişi düşündüren aile öyküsü izlenmiştir (59,60). CH'nda herediter geçişin etyolojik faktörlerden biri olma olasılığı ülseratif kolitten daha yüksek bulunmuştur. CH'nda monozigotik ikizlerde uyum %58,3 iken, dizigotiklerde %3,9'tir. ÜK monozigotik ikizlerinde ise uyum %6,3'tir (61).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, İBH etyopatogenezinde genler, bu genlerin kromozomal lokalizasyonları ve hangi tip İBH'nda etken olduklarına dair kanıtlar ortaya konmaktadır (62). İBH'nda, üzerinde çalışılan ve bu hastalıklarla bağlantıları az çok ortaya konan genlerin lokusları İBH 1-2...şeklinde isimlendirilmiştir.

İBH 1 lokusu: 16. kromozomda NOD2/CARD15 genini içerir. CH gelişme riski bu genin defektif formunu taşıyanlarda 2-4 kat, homozigot mutasyonunu taşıyanlarda 20-40 kat artmıştır. NOD2 monosit, intestinal epitel hücreleri ve Paneth

hücrelerinde eksprese olur. NOD2 'nin eksprese ettiği protein, bakterial peptidoglikanı tanır ve ona bağlanır (şekil 8) (62). Bu durumun tetiklediği mekanizmalar sonucunda proinflamatuvar sitokinlerden olan NFκB aktive olur. Vücudun doğuştan gelen immün sistemi normal çalışır. Eğer mutant gen varsa yukarıda anlatılan işlev yerine getirilemez, kazanılmış immün sistem devreye girer ve bakteriye karşı anormal reaksiyon gelişir. Bu gendeki mutasyon CH'nda ve nadiren granülomatöz artrit, üveitte izlenirken; ÜK olgularında izlenmemiştir.



Şekil 8: Crohn hastalığında izlenen NOD2 mutasyonunun işlevi (62).

İBH 2 lokusu: 12q13 kromozomunda yerleşmiştir. Bu lokalizasyonda çeşitli genler üzerinde çalışılmaktadır. VDR, IFN- γ genleri sorumlu genler olarak düşünülmektedir. ÜK olguları ile ilişkili bulunmasına karşın, CH'yla bağlantı saptanmamıştır.

İBH 3 lokusu: 6p13 kromozomunda MHC1-2, TNF- α genlerini içeren bölgedir. ÜK ve CH'yla bağlantısı olduğu düşünülmektedir.

İBH 4 lokusu: 14q11 kromozomu TCR kompleksini içerir. CH ile bağlantısı saptanmıştır.

İBH 5 lokusu: 5q31-33 kromozomunda IL3-IL4-IL5-IL13-CSF-2 genlerini içerir. CH ve ÜK için risk faktörüdür.

İBH 6 lokusu: 19p13 kromozomunda ICAM1, C3, LTB4H genlerini içerir. CH ve ÜK için risk faktörüdür.

İBH 7 lokusu: 1p36 kromozomunda TNF-R ailesi, CASP9 genlerini içerir. CH ve ÜK için risk faktörüdür.

İBH 8 lokusu: 16p kromozomunda bulunur. CH'yla ilişkili bulunmuştur. Ancak henüz bu lokusa ait tanımlanmış bir gen bulunmamaktadır.

İBH 9 lokusu: 3p26 kromozomunda CCR5,CCR9,nMLH1 genlerini içerir. CH ve ÜK için risk faktörüdür.

Ayrıca henüz lokus adları konmamış 7q, 10p23, 9q32-33, 1q41-42, 7p14 kromozomlarında yerleşmiş çeşitli genlerle İBH arasında bağlantı izlenmiştir (2).

2.2.2.2. İmmünolojik faktörler

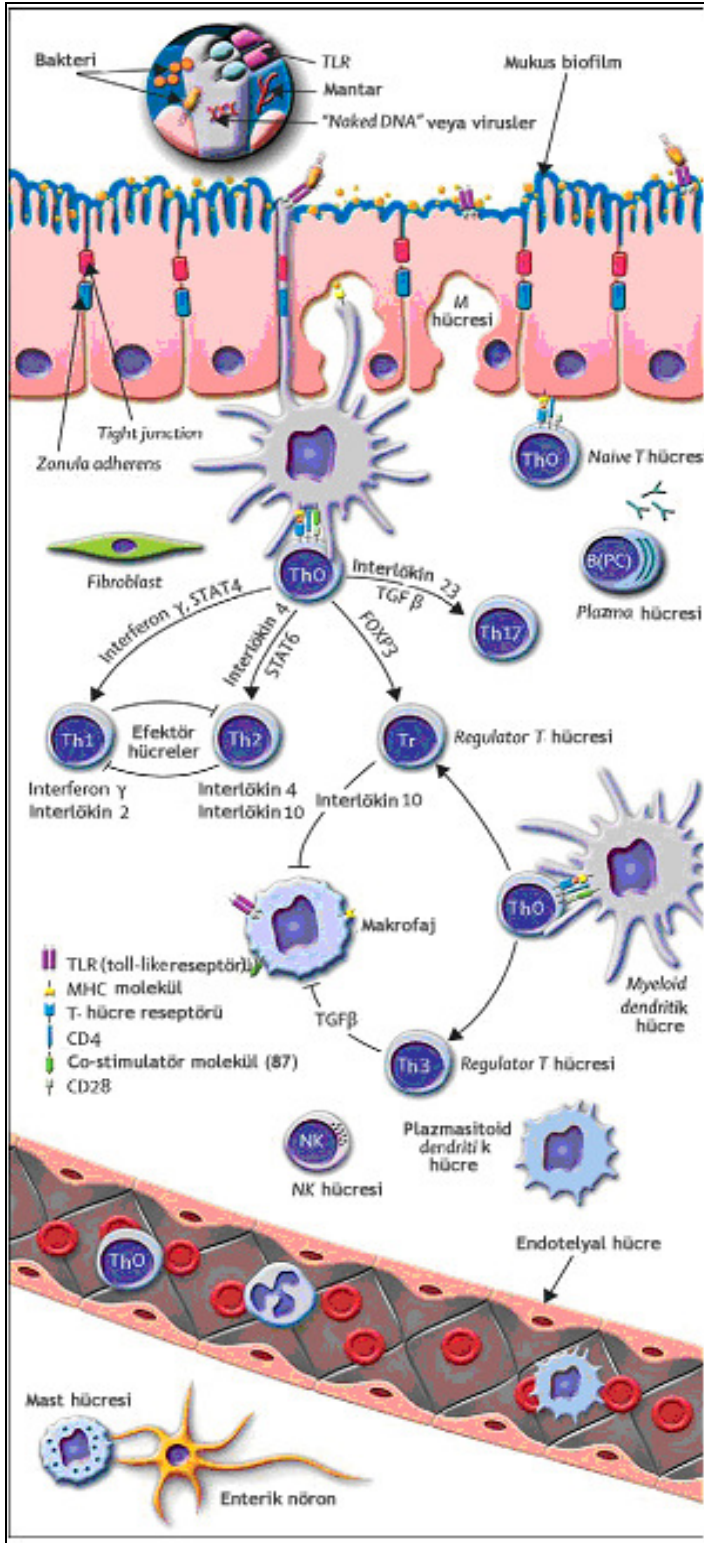
İnflamasyonun anormal gelişimindeki ana sorunun, enterik kommensal bakteriler ya da diğer patojenlere karşı toleransın kaybıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (63). Yenidoğan döneminde hijyenik şartlar altında olan bireylerde ilerleyen yıllarda İBH gelişme riskinin, yenidoğan döneminde çeşitli patojenlerle karşılaşan bireylere göre daha fazla olduğunun izlenmesi bu konudaki ilk hipotezi oluşturmuştur (64). Bu durum İBH'nın neden sosyoekonomik düzeyi yüksek, gelişmiş batı ülkelerinde daha yüksek oranda görüldüğünü de açıklamaktadır.

Normal barsak immün sisteminde, luminal patojenlerin (kommensal mikroorganizmalar, eksojen patojenler, besinler) intestinal epitel hücreleri tarafından MHC2 reseptörleri aracılığıyla Th0 hücreleriyle bağlantısı sağlanır (şekil 9). İnflamasyonun olmadığı hallerde mukozal T hücreleri suprese edilmiştir. Mukozal B hücreleri, Ig A salgılayan plazma hücrelerine dönüşür. Antijen sunan dendritik hücreler

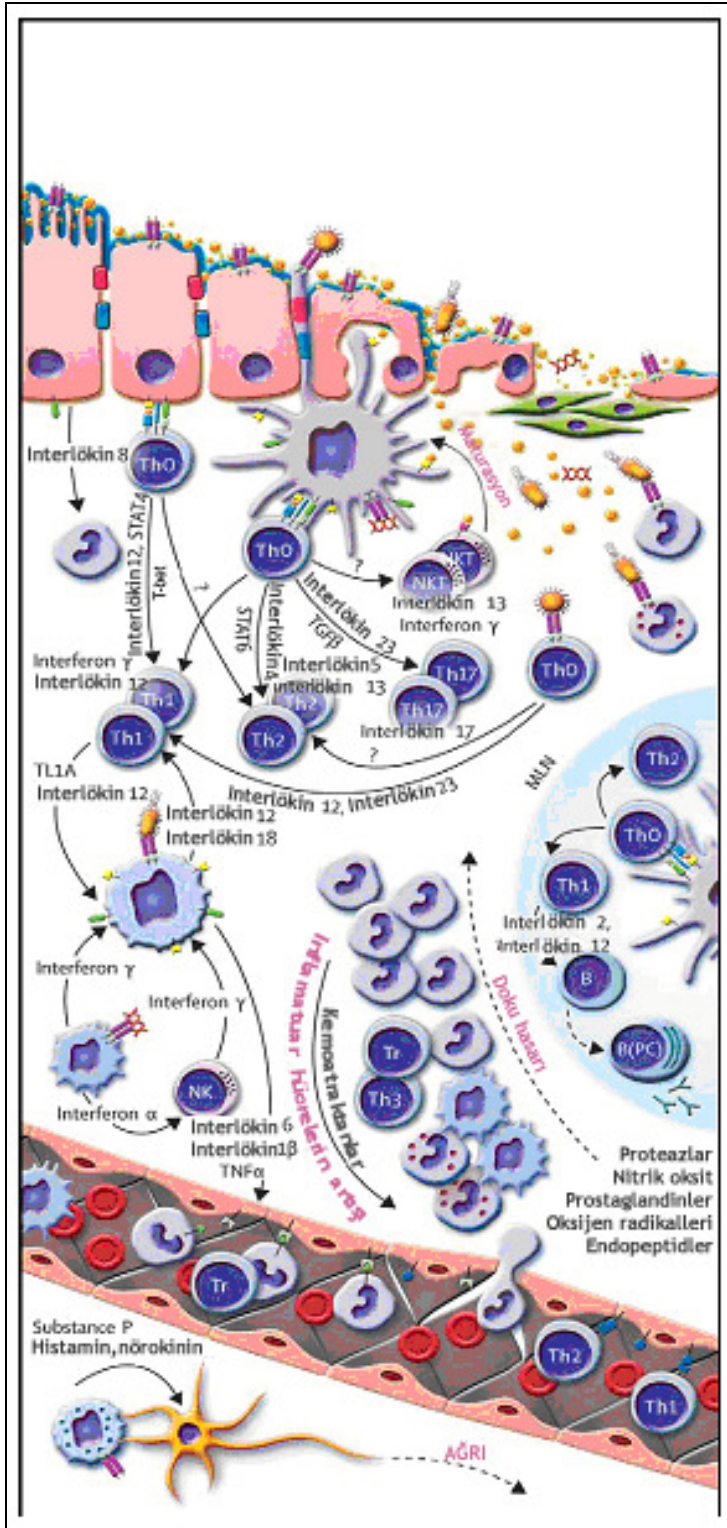
gibi hücreler doğuştan var olan immune sistemdeki “natural killer” hücrelerinin aktivasyon düzeyini ve kazanılmış immün sistem yoluyla inaktif T hücresinden farklılaşmış T hücre gelişim düzeyini dengeli bir şekilde ayarlar. Kommensal mikroorganizmaların varlığı ve inflamasyonun yokluğunda denge sitokin ağıyla bu şekilde sağlanır (65).

İBH’nda, immünolojik mekanizmalardaki bu denge bozulur (şekil 10). İntestinal epitel hücrelerinin dendritik hücrelere sunduğu antijenler normal şartlarda toleranslı bir cevap oluştururken, T hücrelerin farklılaşması ileri derecede artar. Ayrıca epitel hücrelerinden uyarıya yardımcı (co-stimulatör) moleküller salınır. Aktif İBH’nda efektör T hücreler, regulator T hücrelerden daha fazladır. Naive T hücreler CH’nda Th1’e (IL12), ÜK’te Th2’ye (IL5) dönüşür. Ayrıca mast hücrelerince IL5 üretilir. ÜK’te, natural killer hücreleri IL13’ün ana kaynağıdır.

Aktive T hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler makrofajlardan yüksek miktarda TNF- γ , IL1, IL6 yapımını uyarır. İmmün sistemin dengesindeki bozulmanın yanı sıra luminal yanlış uyarıyı makrofajlara ve natural killer hücrelerine taşıyan dendritik hücreler doğuştan gelen immün sistemdeki dengesizlikten sorumlu gibi görünmektedir. İlerleyen inflamasyon (lökositler) damar duvarına penetre olur ve kemokinlerin salınımına neden olur. Böylece daha çok inflamatuvar hücre toplanır ve hasar daha da artar (2, 65).



Şekil 9: Normal barsak immüitesi (65).



Şekil 10: İnflamatuvar barsak hastalıklarında immünite (65).

2.2.2.3 Otoantikolarlar

ÜK'te, dolaşımda izlenen antikolonosit antikolar ve antinötrofil sitoplazmik antikolar (ANCA), otoantikoların İBH patogenezinde rol aldıklarını düşündürmektedir. p-ANCA aynı zamanda CH'nda da dolaşımda tespit edilmiştir (66).

2.2.2.4. Apoptoz

CH'nda mukozal T lenfositler apoptoza dirençlidir (67). ÜK'te ise T lenfositlerce yüksek oranda eksprese edilen Fas ligand bağımlı apoptoz artmıştır (68).

2.2.2.5. Eksojen ajanlar

Besin ajanları

Özellikle CH'nda besinlerin oluşturduğu antijenitenin rolü olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (69). ÜK'te aynı özellik izlenmemiştir (70).

İnfeksiyöz ajanlar

Direkt İBH ile ilişkileri gösterilememekle birlikte hastalıkların başlangıcında, aktivasyonunda bir faktör olabilirler. Ayrıca İBH'nda mukozal bariyerin bozulmuş olması nedeniyle bakterial kolonizasyon artmıştır (71).

Tütün kullanımı ve maruziyeti

Monozigotik ve dizigotik ikizlerde herediter geçiş ve sigara kullanımı üzerine yapılmış bir çalışmada, monozigotik ikizlerde CH olanlarda sigara kullanımı monozigotik ÜK hastalarına oranla yüksek bulunmuştur. Ancak ikizler arasında sigara kullanımı ile İBH açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (61). Tütün kullanımı ÜK'e yakalanma riskini azaltır ve yoğun sigara kullanımı ile ÜK'e yakalanma riski daha da azalmaktadır. Doz bağımlı bir ilişki vardır. CH tütün kullanımı ile artar (72). Tütün mamüllerinde bulunan nikotin ÜK patogenezinde rol alan Th2 hücrelerini inhibe etmektedir (73).

2.2.2.6. İntestinal permeabilite

İntestinal permeabilite barsağın herhangi bir mediatöre ihtiyaç duymadan barsak epitelinden moleküllerin geçişi anlamına gelmektedir (74). CH'nda artan intestinal permeabilite antijen absorpsiyonunun artması sonucu immün sistemin aşırı uyarılmasına neden olabilir. Ayrıca permeabilite artışının CH relapslarının sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (75-77). İntestinal permeabilitesi bozuk olan CH'nda, bozuk olmayanlara karşın hastalık relaps riski %7-18 kat artmıştır (78, 79). Crohn hastalarının birinci derece yakınlarında intestinal permeabilite %10-20 kat artmış olarak saptanmıştır (75, 80, 81). Bir çalışmada CH'nda intestinal permeabilite artışı %36 olguda izlenmiştir. Erkek cins ve ileo-kolonik tutulum intestinal permeabilite artışı ile ilişkili bağımsız faktörler olarak izlenmiştir (82, 83).

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada TNF α ve IFN γ maruziyetinde kalan barsak mukozasında intestinal permeabilite değerlendirilmiştir. İmmunblot ve konfokal lazer-tarayıcı mikroskop ile zonula adherens proteinlerine bakılmış; mukozada por oluşumunda görevli klaudin-2'de artış, mukoza bariyerinde görevli klaudin-1, 5, 7 gibi proteinlerde azalma gözlenmiştir. Sonuçta intestinal permeabilitede artış izlenmiştir. İBH patogenezinde immünolojik faktörler arasında yer alan sitokinler TNF α ve IFN γ , barsak mukozal bariyerini bozup, permeabilite artışına sebep olmaktadır (84). ÜK hastalarından elde edilen dışkı supernatanlarının barsak permeabilitesini ve inflamasyon şiddetini değiştirerek hastalığı şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Bu supernatanların uygulandığı deney hayvanlarında luminal proteazlardan katepsin C ve onun reseptörü PAR 4 değerlendirilmiştir. Luminal proteazlar ve onların reseptörleri kolonik permeabilitenin korunmasında görevlidir. Deneklerde barsak permeabilitesinin arttığı, katepsin C ve PAR 4 düzeylerinin arttığı, SGCI ve P4pal-10 adlı proteaz ve proteaz reseptör inhibitörleri ile katepsin C ve PSAR 4'ün inhibisyonu gösterilmiştir (85).

Sodyum kaprat (CD 10) yağ asitleri içinde %2-3 oranında bulunan kaprik asidin sodyum tuzudur (86). CD10, hayvanlarda barsak duvarına zarar vermeden intestinal permeabiliteyi artırır (87). CD 10 insanlarda rektal yolla alınan ilaçların barsaktan absorpsiyonunda kullanılır (88). CD 10'un zonula adherensler üzerinden geri dönüşümlü olarak barsak permeabilitesini değiştirdiği gösterilmiştir (89, 90).

Çalışmada, başlangıç barsak permeabiliteleri aynı olan inflamasyon izlenmeyen Crohn hastası ileum mukozası ve kontrol grubu kolon mukozasında, sodyum kaprat uygulaması sonrası zonula adherensler etkilenecek barsak permeabilitelerinde artış sağlanmıştır. İnflamasyon izlenmeyen Crohn hastası ileum mukozası zonula adherensleri, kontrolle karşılaştırılınca luminal uyarılara karşı daha reaktif bulunmuştur. Bu etkinin CH'nda muhtemel bozulmuş hücresel iskelet ve kontraktiliteye bağlı olabileceği düşünülmüştür (83).

2.2.2.7. Appendektomi

Erken yaşlarda appendektominin ÜK riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak appendisit nedeniyle appendektomi uygulanmışsa, bu geçerlidir. Koruyucu yapılan appendektominin hastalık üzerine etkisi yoktur (91, 92). Appendektominin CH riskini azalttığını gösteren çalışmalar yanında CH riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (93, 94).

2.2.2.8. Diğer çevresel etmenler

Non steroid antiinflamatuvar kullanımı inflamatuvar barsak hastalığı riskini arttırmaktadır. Koruyucu mukozal prostaglandinleri azaltan ilaç böylece lökosit migrasyonunu ve adezyonunu arttırmaktadır (95).

Psikolojik stresin de inflamatuvar barsak hastalıklarını tetiklediği, aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (96).

2.2.3. Crohn Hastalığı

Klinik Özellikler

Genç erişkinler abdominal distress, ateş, abdominal ağrıyla başvururlar. Diare, parsiyel barsak tıkanıklığı, bakteriyel kümelenme, safra tuzu malabsorpsiyonu ve inflamasyona ikincil hızlı barsak pasajı geçişine bağlıdır. Eşlik eden komplikasyonlar görülebilir: fistül, perforasyon, skarlarla bağlı obstrüksiyon, ülserlere bağlı kanama gibi.

Tutulan segmentin uzunluğuna bağlı olarak kilo kaybı, total protein ve albümin seviyeleri etkilenir.

CH tüm gastrointestinal kanalını etkileyebilen bir hastalıktır (Tablo 2). Klasik olarak terminal ileumun 15-25 cm'lik distal bölgesini tutar. Bu alana komşu sağ kolon tutulumu sıktır. Olguların; %30-50'sinde ileokolik tutulum, %25-50'sinde ince barsak ve %5-30'unda üst gastrointestinal tutulum görülür. Yalnız kolon tutulumu olan hastalar tüm kolon tutulumu olan olguların %15-30 kadarını oluşturur (97, 98).

Tablo 2

Crohn hastalığı gastrointestinal sistem tutulum formları

Gastrointestinal Crohn hastalığı formları
Akut ileit
Kronik reyonel ileit
Lokale ince barsak hastalığı (terminal ileum yok)
Yaygın ince barsak hastalığı
Skip lezyonlarla ileokolit
Crohn koliti
Anorektal Crohn hastalığı
Gastrik, özefageal , duodenal Crohn hastalığı

Makroskopik özellikleri

CH tutulumunun olduğu barsak alanının dış yüzü hiperemiktir. Serozit alanları görülebilir ve bu nedenle çevre organ ya da barsak anlarına yapışıklıklar saptanabilir. CH'nın en önemli makroskopik özelliklerinden biri antimezenterik serozal yüzde yağ dokusunun barsak ansını sarmasıdır (creeping fat). İleoçekal valv bölgesindeki striktürler nedeniyle barsağın dış yüzünde inflamatuvar psödötümör görünümü oluşabilir.

CH tutulumu olan segment açıldığında erken evrelerde küçük, tek tek duran aftöz ülserler izlenirken; zamanla devamlılık göstermeyen, yılan gibi yayılan lineer derin-geniş tabanlı ülserler oluşur. CH'nda derinleşip fissürleşen ülserler, ülseratif kolitteki yüzeysel ülserlerden farklıdır. Ülsere ve korunmuş alanların dizilimiyle kaldırım taşı dediğimiz görünüm tipiktir. Derinleşen lineer ülserler iyileştiklerinde yerlerinde tren rayları gibi skar alanları bırakırlar. Transmural inflamasyon nedeniyle longitudinal ülserler fistül, fissür gibi komplikasyonlara neden olabilir. CH'nın %60'ında fistül, %1,5'inde perforasyon izlenir (99, 100). İntraperitoneal abse %17,9, retroperitoneal abse %3,3 olmak üzere; CH'nda intraabdominal abse oluşumu %21,2 oranında izlenebilmektedir. Abse gelişimi erkek cinsten belirgin oranda yüksektir (100). CH'nda izlenen striktürler genellikle ileit, ileokolit, perianal hastalık olgularında saptanır. Striktürler sonucu obstrüksiyonlar gelişebilir. En sık stenozun görüldüğü alan ileoçekal valv bölgesidir. CH'nda psödopolip yapıları izlenebilir. Psödopoliplerin çoğu inflamatuvar özellikte olmakla birlikte, bir kısmı rezidüel mukoza niteliğindedir (2, 101, 102, 103).

Mikroskopik özellikler

CH segmental tutulum yapan, transmural inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır. Barsak duvarında tüm katmanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir. İnflamatuvar hücreler: plazma hücreleri, lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller ve nötrofillerden oluşur. Plazma hücreleri ve lenfositlerden bir grup özellikle mukozanın alt kısımlarında yoğunlaşmıştır. Nötrofiller kriptleri infiltre ederler ve kriptit, kript absesine neden olur. Tipik birleşen lineer ülserlerin öncül lezyonları olarak, tutulan alanda öncelikle aftöz ülserler izlenir. Ülserlerin barsak duvarını kat etmesi sonucu fissürleşen ülserler oluşur. Makrofaj agregatları forme olup nonkazeifiye granülomları oluşturur. Granülomlar ülseratif kolitten CH'nı ayıran önemli bir kriterdir. Ancak CH ve ÜK'te görülebilen müsün granülomlarından ayırt edilmelidir. Granülomlar kolektomi spesmenlerinde %50-87, kolonoskopik biyopsilerde %20-38, bölgesel lenf nodlarında %20-38 oranında izlenir (104, 105, 106). Granülomların görülme sıklığı ileumdan rektuma doğru artmaktadır (107). Granülomlar barsak duvarında herhangi bir yerde görülebilirler. Mukoza ve submukozada izlenen mast

hücre hiperplazisi ve degranülasyonu inflamasyonun artışından sorumludur. Makrofajlar ülserlerin zemininde dizilirler ve lamina propria da sayıca çoğalırlar. İyileşen ülserler sonucu kript distorsiyonu, pilorik metaplazi, fibrozis gelişir. Submukozal fibrozis nedeniyle muskularis mukoza tabakasında duplikasyon ve/veya kalınlaşma izlenebilir. Mukozal metaplazi; ülser komşu alanlarda, ileumda sıklıkla pilorik metaplazi, kolonda ise sıklıkla Paneth hücre metaplazisi şeklindedir. CH tutulumu olan barsak segmentinde epitelde rejeneratif değişiklikler, hiperplazi, kript distorsiyonu, kript abseleri, ülserler görülür. Submukozal lenfanjektazi izlenebilir. CH'nda damarlarda dejeneratif veya inflamatuvar değişiklikler izlenebilir. Yaklaşık %5 hastada obstrüktif endarterit, flebit gibi vasküler lezyonlar izlenir. Nöronal hiperplazi genellikle gangliyon hücrelerinin artışı içeren büyük, anormal, düzensiz fusiform sinir demetleri şeklindedir. Striktürler, fibroblast proliferasyonu ile artan kollajen yapımına bağlı olarak gelişir. Striktürler özellikle ince barsakta izlenirler. Psödopolipler, inflamatuvar yapıda olabileceği gibi rezidüel mukoza adalarından da oluşabilir. Barsak duvarının herhangi bir yerinde sıkışmış epitel alanları izlenebilir. Genellikle fissürleşen ülser nedeniyle alt katmanlara inen epitel, ülserin iyileşmesiyle alt katmanlarda kalabilir. Bazen de fissür yüzeyinin reepitelizasyonu ile arada sıkışık kalan epitel adaları olabilir. Barsak duvarı kalınlaşmış görünümündedir. Barsak duvarının kesit yüzü kistik alanlar içerir. Histolojik olarak barsak epiteli ile döşeli müsün gölleri şeklinde görülür. Serozada kalınlaşma, inflamasyon izlenebilir (2, 101, 102, 103).

2.2.4. Ülseratif kolit

Klinik özellikler

Genç-orta yaş kadınlarda sık görülür. Üçüncü dekat zirve insidans yaşıdır. ÜK relapslar ve remisyonlarla karakterize kronik mukozal bir hastalıktır. Genellikle rektumdan başlar. Diare, acil defakasyon ihtiyacı, kanlı daire, kramp tarzında karın ağrıları, perianal ağrı erken dönemde izlenebilen semptomlardır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde semptomlar aniden ortaya çıkar. Sol kolon sınırlı ÜK hastalarında diareden ziyade kabızlık ön plandadır. Kolonik spazm nedeniyle dışkı retansiyonu olur. Toksik

megakolon ölümcül komplikasyonlarından biridir. Yüzde1,6-6 ÜK hastasında görülür (108). Bunun dışında masif hemoraji, pulmoner emboli görülebilen diğer ciddi komplikasyonlardır.

Makroskopik Özellikler

Tutulmuş distal kolondan başlar. Sol kolonda sınırlı kalabildiği gibi değişen uzunluklarda barsak segmentini tutabilir. Yüzde 45 olguda proktosigmoidit, %20-62 olguda pankolit, %17-22 olguda sol kolon tutulumu şeklinde prezente olur. Kolonik hasar mukoza ve submukozada sınırlı olduğu için kolonun dış yüzünde özellik izlenmez. Toksik megakolon gelişen olgularda genişlemiş ve incelmış kolon duvarı izlenir (2, 101, 102, 103).

Kolon açıldığı zaman genellikle rektum tutulumu ile başlayan, proksimal uzanımı değişen, balçık gibi mukozayı kaplayan kanama alanları izlenir. Devamlı şekilde ilerleyen ülser alan, proksimalde tutulmayan alanda aniden bıçakla kesilmiş gibi sonlanır. Bazen tedavi edilen , iyileşmeye başlayan olgularda ya da akut hastalık tam oturmamışsa skip alanların yanısıra rektum da korunmuş görülebilir. Ülserler yaygın, granüler ve hemorajiktir. Komşu sağlam mukozada psödopolipler oluşabilir. Psödopolipler, mukozal tam kat ülserasyonun yanındaki korunmuş mukoza veya yüzeyi epitelle örtülü granülasyon dokusu sonucu oluşur. CH'ndan farklı olarak ÜK'te psödopolipler belirgin olarak fazla sayıdadır. Rektumdan çok, kolonda belirgindir. Filiform polipozis; 2-3 cm yükseklikte , villöz adenomlara benzeyen psödopoliplerdir (2).

Kronik kolitte hemorajik komponent yoktur, ancak psödopolipler izlenebilir. ÜK remisyon döneminde, mukoza makroskopik olarak normal olabileceği gibi atrofik görünüm kazanabilir. Muskular kontraksiyona bağlı barsak segmenti kısalmış ve kalınlaşmış izlenebilir.

İleal hastalık (backwash ileiti) total kolon tutulumu olan hastaların %10-20'sinde görülür (2). Dilate, açılmış ileoçekal valvden intestinal içeriğin reflüsüyle oluşur. Etkilenen tüm ileum mukozası CH'ndan farklı olarak diffüz olarak anormaldir. Ülser, erozyon, bazen striktürler izlenir.

Mikroskopik Özellikler

ÜK üç evreden oluşan bir hastalıktır: aktif, rezolüsyon, remisyon.

Aktif kolit

Mukozada, lamina propriada yaygın akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Mukozada kript epitelinde (kriptit) ve lamina propriada polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunun yanı sıra kript absesi ve ülserler izlenir. Kriptit ve kript abseleri CH'ndaki gibidir, ancak daha yoğun ve yaygındır. Kript rüptürleri sonucu lamina propriada histiosit birikimleri olabilir. CH'nda görülen granülomlarla karıştırılmamalıdır. Buradaki histiositler gevşek yapıdadır ve granülom oluşturmazlar. Kript inflamasyonu dışında epitelde müsin kaybı, goblet hücrelerinde azalma, epitelde nekroz-rejenerasyon, Paneth hücre metaplazisi izlenir. Mukoza bazalinde plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan bant şeklinde inflamasyon tipiktir (bazal lenfoplazmositozis. Mukozal kapiller konjesyon, vasküler ektazi sıklıkla mevcuttur. Sinirlerde CH'ndaki kadar olmasa da hiperplazi görülebilir .

Rezolüsyon

Haftalar, aylar içinde aktif hastalık remisyon girer, bu süreçte rezolüsyon bulguları görülür. Öncelikle vasküler dilatasyon azalır, aktif inflamasyon belirtileri, kript abseleri ortadan kalkar. İnflamatuvar hücreler tamamen ortadan kalkmamakla birlikte sayıca azalır ve fokal dağılım gösterir. İyileşme evresinde epitelyal rejenerasyon bazalden başlar. Epitel önce basıktır, zamanla kolumnar özelliğine kavuşur. Mukozal hasar hafifse arkitektür tamamen normaldir ancak genellikle arkitektürel bozukluk görülür. Bu evrede görülen rejenerasyon, kript dallanmaları, müsin deplesyonu displazi ile karışıklığa yol açabilir.

Remisyon

Mukoza yaygın olarak atrofiktir. Aktif dönemdeki hasar şiddetine paralel arkitektürel değişiklikler izlenir. Kriptlerin boyu kısalmır. Böylece kript bazaliyle muskularis mokuza arasındaki mesafe genişler. Kript distorsiyonu olarak tanımlanan kript diziliminde bozulma ve dallanma oluşur. Tekrarlayan ülserlerin iyileşmesi

sırasında submukozada sıkışan epitel adaları CH'nda olduğu gibi ülseratif kolitte de izlenebilir. Paneth hücre metaplazisi, pilorik metaplazi, endokrin hücre hiperplazisi uzun süreli ÜK olgularında remisyon döneminde sebat eder. Mukozada değişen yoğunluklarda inflamatuvar hücreler izlenebilir (2, 101, 102, 103).

Yukarda belirtilen üç evre dışında ülseratif kolitte izlenen durumlar:

Fulminan kolit: Genellikle pankolit şeklindedir. Mukozal denüasyon, damardan zengin granülasyon dokusu, yoğun histiosit, plazma hücresi, lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu ile submukozal ödem izlenir. İnflamasyon muskularis propriaya uzanır. Muskuler tabakada dejenerasyon ve nekroz izlenir.

İleit (backwash ileiti): Kript abseleri görülebilir. Ülserler yüzeysel ve geniş tabanlıdır. Skip lezyonlar yoktur. Bu özellikleriyle CH'ndaki ülserlerden ayrılır.

Striktürler: Muskular hipertrofi sonucu oluşur. Hipertrofik muskuler tabaka kontrakte ya da spastik hal alır. Sonuçta barsak motilitesi bozulur. Sekonder değişikliklerle striktür gelişebilir. Striktür gelişiminin diğer bir nedeni de iskemidir.

Psödopolipler: İnflamatuvar psödopolipler normal kolonik epitelle döşeli yapılardır. Histolojik olarak ülser alanları arasında kalan mukoza adaları, inflamatuvar hücreleri ile infiltrate mukoza kabartıları veya mukozadaki aşırı rejenerasyon sonucu ekzofitik hal almış mukoza şeklindedir.

Toksik megakolon: Derin ülserler görülebilir. Submukozal belirgin ödem izlenir.

Ülseratif appendisit: Pankolit olgularının %50-87'sinde saptanır. Pankoliti olmayan olguların da %15-86'inde izlenebilir (109). Ülseratif appendisit yama tarzında lezyonlar şeklinde olduğu zaman ülseratif kolitten çok CH'nın bir formu olarak düşünülmelidir (2).

2.2.5. İndetermine Kolit

Yüzde 5-20 inflamatuvar barsak hastalığı olgusu bu gruba girer. ÜK ve CH özellikleri biraradadır. Barsak tutulumunun dağılımı ve yaygınlığı bilinmiyorsa, radyolojik ve endoskopik veri eksikliğinde, infeksiyöz ajan tedavisi alan veya ek bir barsak patolojisi olan hastalarda indetermine kolit tanısı daha çok verilir (110).

2.2.6. İnflamatuvar barsak hastalıklarının ekstraintestinal komplikasyonları

Muskuloskeletal komplikasyonlar: periferik artrit, artralji, sakroileit, ankilozan spondilit, parmaklarda çomaklaşma, granülamatöz miyozit, septik artrit, osteomyelit;

Hepatobiliyer Bozukluklar: yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit, karaciğer abseleri, siroz, amiloidoz, nodüler rejeneratif hiperplazi, primer sklerozan kolanjit, safra kanalı karsinomu, kolelitiazis, portal ven trombozu;

Pankreas patolojileri

Amiloidoz: özellikle karaciğer ve böbrekte depolanma;

Deri lezyonları: eritema nodozum, pyoderma gangrenozum;

Mukozal lezyonlar: aftöz ülserler (en sık oral);

Göz lezyonları: üveit, konjunktivit, iritis, katarakt, keratit, korioretinit, episklerit, retina dekolmanı;

Jinekolojik lezyonlar: ülser, granülom, fistül, infertilite;

Vaskülit: kutanöz vaskülit, PAN, gastrointestinal vaskülit, dev hücreli arterit, Takayasu hastalığı;

Pulmoner komplikasyonlar: Pulmoner vaskülit, interstisyel fibrozis, bronşit, bronşektazi;

Hematolojik anormallikler: makrositik anemi, otoimmün hemolitik anemi (sulfasalazin tedavisine bağlı)'dir (2, 111).

2.2.7. İnflamatuvar barsak hastalıklarında displazi/karsinom gelişimi

İBH'da kolorektal karsinom gelişme riski artmıştır. Özellikle ÜK'te rektum karsinom riski belirgin olarak yüksektir. Crohn hastalığında kolorektal karsinom gelişme riski normal popülasyondan 4-20 kat fazladır (112, 113). Gastrointestinal sistem dışında, ÜK'te; karaciğer ve over, CH'nda serviks karsinomu görülme sıklığının normal popülasyonla karşılaştırıldığı zaman artmış olduğu belirtilmiştir (114).

İBH tanısı konduktan sonra kolorektal karsinom gelişme süresi 17 yıl (median değer) olarak saptanmıştır. Kolorektal karsinom gelişen olguların %21'inde İBH tanısı konduktan sonra geçen süre 10 yıldan kısadır. İBH süresi uzadıkça, gelişen kolorektal karsinomunun evresi yükselir (4). ÜK'in yaygın kolon tutulumu ile giden formunda kolorektal karsinom riski daha yüksektir. CH'nda izlenen ince barsak karsinomu gelişme riski normal popülasyonda beklenenden 40 kat fazla bulunmuştur (115). İndetermine kolit olgularında kolorektal karsinom gelişimi ile ilgili sınırlı sayıda yayında, indetermine kolitlerin ortalama 28 yaşında tanı adıkları, tanı konduktan sonra kolorektal karsinom gelişme median süresinin 19 yıl olduğu saptanmıştır (116).

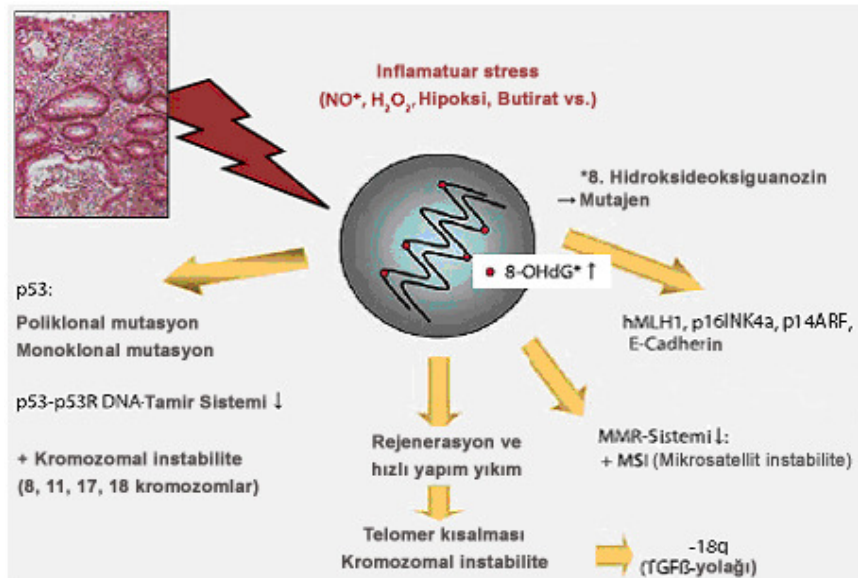
İBH'nda, genç hastalarda kolorektal karsinom gelişme riski ve karsinomun proksimal kolon yerleşimli olma olasılığı İBH olmayan popülasyondan fazladır. Non steroid antiinflamatuvar ajanların kolorektal karsinomdan koruyuculuğu normal popülasyonla aynı oranda bulunmuştur. Primer sklerozan kolanjit varlığı İBH olan hastalarda karsinom riskini ciddi oranda arttırmaktadır. Cins, ırk veya hastanın ÜK veya CH tanılarında hangisini almış olması karsinom riskini etkilememektedir.

Kolorektal karsinomdan ölüm oranına yaş, erkek cins, beyaz ırk ve non steroid antiinflamatuvar ajan kullanım öyküsü etki etmektedir. İBH'nın kolorektal karsinomunun öyküsünde olması ölüm oranını değiştirmemektedir (117).

Uzun süreli ÜK olgularında histolojik olarak izlenen şiddetli inflamatuvar aktivite ileri evre kolorektal neoplazi için bağımsız risk faktörüdür (118). İBH'nda

bozulan normal epitel bariyeri, luminal irritasyon ve beraberinde bulunan genetik değişiklikler inflamasyonu tetikleyen nedenlerden birkaçıdır. İnflamasyon artışıyla karsinogenez arasındaki bağlantı artan reaktif oksijen metabolitlerinin neden olduğu DNA hasarıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (119).

İBH'nda artan inflamatuvar hücrelerden MPO+ (myeloperoksidaz) olanların karsinogenezde rolü olduğu düşünülmektedir. Özellikle mikrosatellit instabil karsinomlarda mikrosatellit stabil karsinoma oranla MPO+ inflamatuvar hücreler daha yüksek oranda bulunmuşlardır (120). 8-hidroksioksideoksiguanozin (8-OHdG) seviyesi ölçümüyle DNA hasarını gösteren bir çalışmada displazisi olan ve olmayan ÜK olgularında, sporadik kolon kanseri olan ve irritabl barsak sendromlu olgulara oranla 8-OHdG seviyesi belirgin yüksek bulunmuştur. 8-OHdG seviyesindeki artış hastanın yaşı, hastalığın süresi, endoskopik ve histolojik aktiviteyle korelasyon göstermektedir (119). İBH'nda inflamasyon artışıyla hücreler ortadan kalkarken bir yandan da hızlı bir rejenerasyon yaşanmaktadır. Bu hızlı döngü mutasyon riskini artırıyor olabilir. Diğer yandan oksidatif stres ile artan reaktif oksijen metabolitlerinin de DNA hasarına katkısıyla özellikle mt DNA (mitokondrial DNA)'daki mutasyonların artışı açıklanabilir (şekil 11) (121, 122).



Şekil 11: İnflamatuvar barsak hastalıklarında displazi/karsinom gelişiminde inflamasyonun etki yolları (122)

Deney hayvanlarında yapılan çalışmada kolonda sistemik olarak sağlanan akut ve kronik inflamasyon sonucu reaktif oksijen metabolitlerinin artışı ve onların neden olduğu DNA hasarı gösterilmiştir. Tedavi altındaki ve remisyon dönemindeki hayvanlarda DNA hasarının klinik semptomlar ve serum sitokin seviyeleriyle birlikte azaldığı saptanmıştır (123).

İBH'nda izlenen biyopsi örneklerini displazi açısından: displazi izlenmeyen, displazi belirsiz, displazi izlenen (hafif dereceli, yüksek dereceli) şeklinde ayrılır. Displazi izlenmeyen epitel tamamen normal olabildiği gibi rejeneratif veya hasarlı, arkitektürü bozulmuş olarak da izlenebilir. Displazisi belirsiz mukoza ise tanı zorluğunun yaşandığı gruptur. Rejeneratif değişikliklerin şiddetli olarak izlenmesi sonucu epiteldeki kolumnar görünüm, nukleus sayısı artışıyla, uzama ve büyük eozinofilik nukleoller ile displazi ile karışıklık yaşanabilir. Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde rejeneratif değişiklikler daha şiddetli izlenmektedir. Bazen matürasyonunu tam kazanamamış epitelde absorbtif hücreler goblet hücrelerinin de sayıca azalmasıyla displastik mukozaya benzer görünüme neden olabilir. Distrofik goblet hücresi denen luminal yüzden uzaklaşmış, yuvarlak bir hal almış goblet hücreleri taşlı yüzük hücresi görünümüne sahiptir. Yüzey epitelinde izlenen hiperplastik görünüm serrated-hiperplastik adenomla karışıklığa yol açabilir. Ancak nükleer özellikler ile ayırma gidilebilir (124).

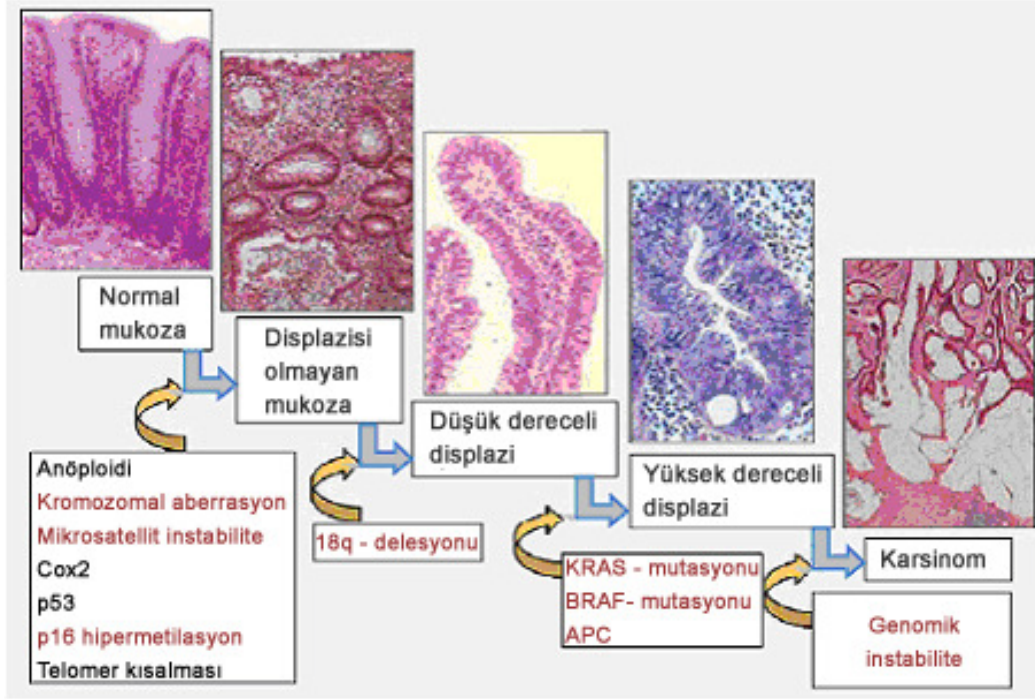
İBH'ında displaziyi tanımlamak güç olabilmektedir. p53 ve alfa-metilaçil coenzim A rasmazdan oluşan immünhistokimya kombinasyonunun kullanımıyla bu sorun giderilebilir (125). Mukozada displazi hafif ve yüksek dereceli olarak izlenir. Düşük dereceli displazide elonge, hiperkromatik, psödostratifiye nukleus içeren uzun hücreler izlenir. Müsin içeriği azalmıştır. Displastik hücreler mukozanın yüzey kısımlarında da izlenir. Serbest yüze yakın kısımlarda artmış mitotik aktivite izlenir. Yüksek dereceli displazide sitolojik atipi belirgindir. Gerçek nükleer stratifikasyon gösterir. Nükleer polarite kaybolmuştur.

İBH'nda izlenen displazinin polipoid alanlarına DALM (displasia-associated lesions and masses) denir (124). ÜK'te izlenen adenomları DALM'dan ayırmak için kullanılan kriterler: küçük polipler olmaları, kronik veya akut hastalık alanı içinde yer

almamalarıdır. ÜK'te izlenen adenomlar histolojik olarak sporadik adenomlara benzerler. Polipektomi sonrası takiplerde rastlanmazlar (126). DALM, ÜK'te izlenen adenomlar ve sporadik adenomlar arasında genetik olarak farklılığa bakıldığında; ÜK'te izlenen adenomlar ve sporadik adenomlar arasında 3p kromozomu üzerinde yapılan çalışmada benzer LOH (lost of heterozigoty=heterozigotenin kaybı) izlenirken, DALM'da LOH oranları her iki gruptan da belirgin olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bulgunun ışığında DALM'ın genetik olarak farklılığı ortaya konmaktadır (127).

İBH'nda kanser gelişiminde rolü olan kromozomal değişiklikler: kromozomal instabilite, p53 değişiklikleri, mikrosatellit instabilite ve metilasyon şeklindedir (şekil 11-12). Kromozomal instabilite içinde 8, 11, 17 ve 18. kromozomlarda kayıp ve kazanımlar yanında, telomer kısalması da sayılabilir (128). p53 overekspresyonu ve/veya mutasyonu izlenir.

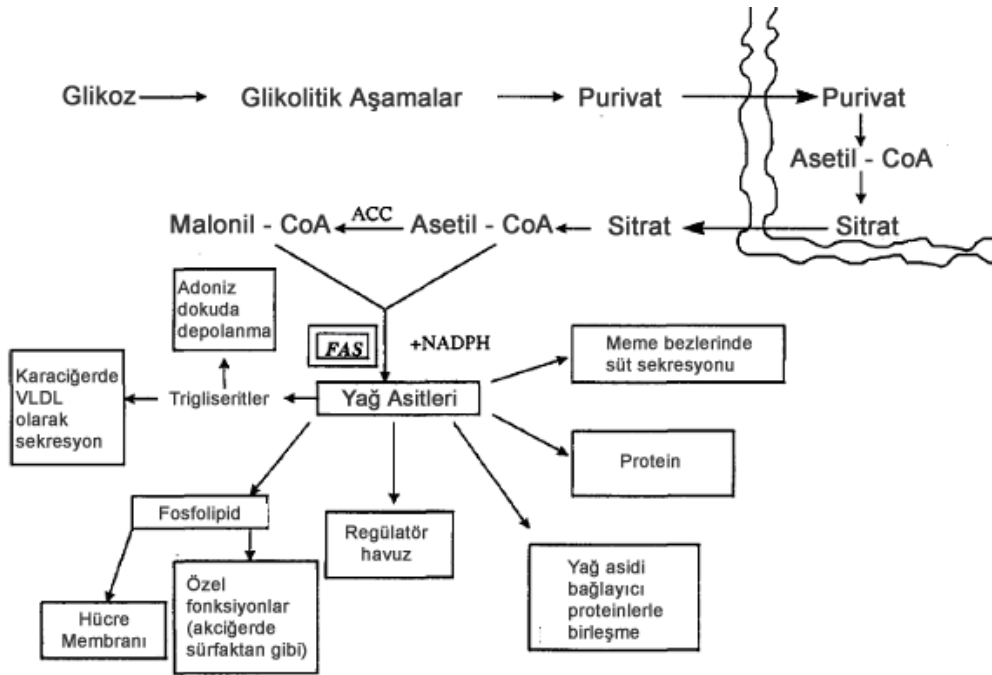
Oksidatif strese bağlı izlenen DNA "mismatch" tamir sistemindeki bozukluk sonucu İBH'nda "düşük" tip mikrosatellit instabilite sık olarak izlenmektedir (129). İBH'nda mikrosatellit instabilite oluşumunda görevli genlerden bir de TGFbetaR2 olarak bulunmuştur (130). Metilasyonu gösterilen östrojen reseptörü geni gibi bazı genlerin İBH'nda kolorektal karsinomlar için bir işaret olabileceğini düşündürmektedir (131). Ancak henüz İBH'larında metilasyon bozukluğunun kolonik mukoza üzerine tam olarak etkisi anlaşılamamıştır (2, 111).



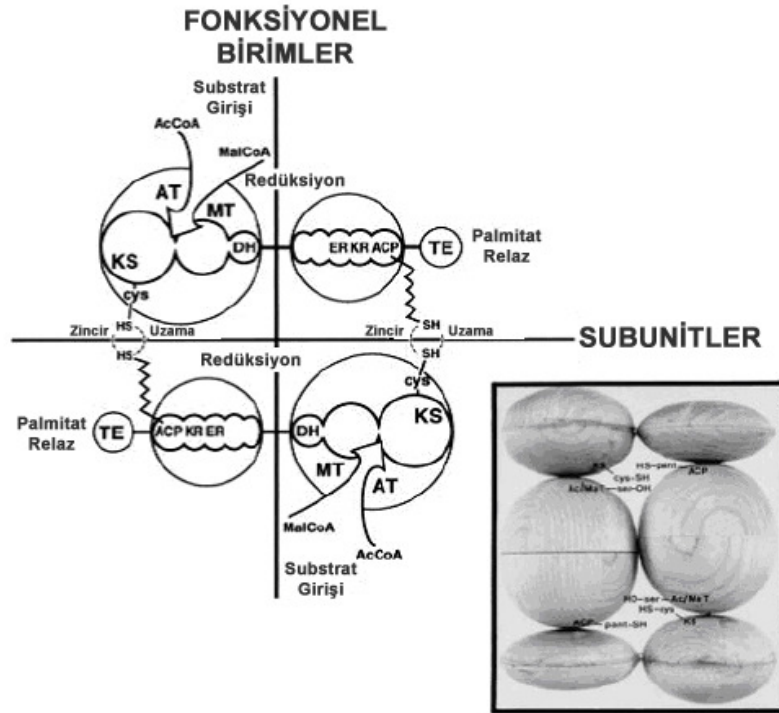
Şekil 12: İnflamatuvar barsak hastalıklarında muhtemel displazi/karsinom gelişim sekansı (122, 132, 133, 134)

2.3. FAS (fatty acid synthase)= yağ asid sentazı

FAS çok yönlü bir enzim kompleksidir. Enzimin moleküler ağırlığı 260.000'dir. Birbirine paralel olmayan iki fonksiyonel bölüm veya iki altbirim şeklindedir (şekil 13). Yedi farklı katalitik aktivite içerir. Enzim kompleksinin aktivitelerinde kullanılanlar: β -ketoaçil sentaz (KS), asetil transelaz (AT), malonil transaçilaz (MT), β -hidroksiaçil dehidrataz (DH), enoksil redüktaz (ER), β -ketoaçil redüktaz (KR), tiyoesteraz (TE)'dir. FAS Asetil-CoA ve malonil-CoA'dan NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) ve ATP(adenozin trifosfat) yardımıyla uzun zincir yağ asitlerinin sentezini katalize eder. Ana ürünü palmitattır. FAS palmitatın yanı sıra %10 miristat ve %10 sterat oluşturur. Uzun zincir yağ asitleri membran lipidlerinin yapıtaşlarıdır ve hücre içi enerji metabolizmasında önemli substratlardır (şekil 14) (135).



Şekil 13: FAS'ın ürünlerinin fonksiyon alanları (135).



Şekil 14: FAS'ın multienzimatik yapısı ve muhtemel moleküler yapısı (136).

FAS mRNA düzeyleri beyin, karaciğer, intraabdominal adipöz doku ve meme asiner ve duktal hücrelerinde yüksek bulunmuştur (137, 138).

FAS proliferen olan hücrelerde, yüksek lipid metabolizması olan ve hormonlara duyarlı hücre gruplarında yüksek seviyelerde eksprese olur. Özellikle bariyer görevi olan, permeabilite fonksiyonu olan hücrelerde FAS ekspresyonu artmıştır (139).

FAS düzeyleri transkripsiyon aşamasında ve sonrasında besinler ve hormonlarla regüle edilir. Karbonhidratlar FAS seviyesini yükseltirken, aminoasitler FAS seviyesini düşürür. Diyetdeki poliansatüre yağlar FAS seviyesini düşürürken, satüre yağlar da bu özellik yoktur. İnsülin FAS seviyesini yükseltir, glukagon düşürür. Tiroid hormonu ve glukokortikoidler FAS ekspresyonunu uyarır (136).

FAS ekspresyonunun dolaşımdaki ve diyetle alınan yağ asitlerinden bağımsız olarak prostat, meme, endometrium, akciğer, over ve kolon gibi pek çok kanser türünde arttığı gösterilmiştir (6, 7, 8, 9, 140, 141).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yılları arasında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan olgular patoloji kayıtlarından saptandı. Bu olgulara ait kolonoskopik biyopsi örneklerinin hematoksilin&eozi boyalı lamaları incelendi. Histomorfolojik bulguları ile kesin olarak sınıflandırılabilen, klinik verileri ile ÜK ve CH tanısı desteklenen, takip sorunu olmayan ve bloklarında immünohistokimya uygulaması açısından yeterli dokusu bulunan 50 ÜK, 30 CH olgusu çalışmanın ileri aşaması için seçildi (Tablo: 3). Bu olgulara ait varsa önceki ve sonraki kolonoskopik biyopsileri hasta kayıtlarından ve patoloji arşivlerinden tarandı. ÜK olgularının 25 (%50)'ünde, CH olgularının 4 (%11,7)'ünde tekrarlayan kolonoskopik inceleme sonucu alınan biyopsiler çalışmaya dahil edildi. ÜK olgularının 1 tanesinde 4, 5 tanesinde 3, 19 tanesinde 2 farklı zamanda alınan toplam 82 biyopsi; CH olgularının 1 tanesinde 3, 3 tanesinde 2 farklı zamanda alınan toplam 35 biyopsi değerlendirildi.

Tablo 3
Olguların sınıflandırılmasında kullanılan histomorfolojik kriterler

<p>Histomorfolojik kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none">● Ülseratif kolit:<ul style="list-style-type: none"><u>Aktif:</u> Kriptit, kript absesi, lamina propria inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ülserasyon<u>Rezolüsyon:</u> Kriptit, lamina propria inflamatuvar hücre infiltrasyonu, rejeneratif değişiklikler<u>Remisyon:</u> Kript distorsiyonu, atrofi, lamina propria inflamatuvar hücre infiltrasyonu● Crohn hastalığı:<ul style="list-style-type: none"><u>Aktif:</u> Kriptit, kript absesi, barsak tüm katlarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ülserasyon

ÜK kolonoskopik biyopsi örneklerinin 13 tanesi remisyon, 15 tanesi rezolüsyon, 54 tanesi aktivasyon dönemi; CH kolonoskopik biyopsi örneklerinin tümü aktif dönem olarak sınıflandırıldı. ÜK kolonoskopik biyopsi örneklerinde toplam 58 proksimal kolon ve 81 distal kolon, CH kolonoskopik biyopsi örneklerinde toplam 28

proksimal ve 26 distal kolon örneği mevcuttu (Tablo: 4). ÜK kolonoskopik biyopsi örneklerinde 57 tanesinde proksimal ve distal kolon örnekleri, 1 olguda yalnız proksimal kolon örnekleri, 24 olguda yalnız distal kolon örnekleri; CH kolonoskopik biyopsi örneklerinden 21 tanesinde proksimal ve distal, 8 tanesinde yalnız proksimal kolon örnekleri, 6 tanesinde yalnız distal kolon örnekleri vardı.

Tablo 4
ÜK ve CH biyopsilerinin lokalizasyonlarına göre dağılımı

Hastalık adı	Adet	Proksimal kolon örnek sayısı	Distal kolon örnek sayısı
ÜK	82	58	81
remisyon	13	10	13
rezolüsyon	15	10	15
aktif	54	38	53
CH (aktif)	35	28	26

Kontrol grubu oluşturmak amacı ile geçmişinde herhangi bir barsak hastalığı öyküsü olmayan bireylerden oluşan olgulardan, endoskopik olarak normal değerlendirilen ve biyopsilerinde morfolojik değişiklik izlenmeyen 15 olgu seçildi.

FAS ekspresyonunu immünohistokimya ile değerlendirmek amacıyla ÜK ve CH aktif dönemleri için aktivitenin en şiddetli izlendiği, ülseratif kolit rezolüsyon ve remisyon dönemleri için morfolojik değişikliklerin belirgin olduğu örnek bloklar hasta mukozayı temsil etmek amacıyla seçildi. Hasta mukozayı temsil eden bu örneklerin yanısıra ülseratif kolit ve CH aktif dönem biyopsilerinde aktivitenin izlenmediği, ÜK rezolüsyon ve remisyon dönemlerinde morfolojik değişikliklerin saptanmadığı örnek bloklar normal mukozayı temsil etmek amacı ile seçildi (Tablo: 5).

Tablo 5
Değerlendirmeye alınan blokların dağılımı

Hasta biyopsi grubu	Blok adedi
Ülseratif kolit	
aktif – hasta	42
rezolüsyon – hasta	11
remisyon – hasta	10
Crohn hastalığı aktif – hasta	43
Normal biyopsi grubu	
Ülseratif kolit	
aktif – normal	39
rezolüsyon – normal	18
remisyon – normal	12
Crohn hastalığı aktif – normal	47

3.2. Etik kurul

MAY-YÇ-2007-0161 protokol numaralı B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/1049 sayılı yazı ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.3. Yöntem

Formalin fikse dokuda FAS immünespresyonunu göstermek amacıyla streptavidin biotin peroksidaz immünohistokimya boyama yöntemi kullanıldı.

Bu yöntemde, parafine gömülü seçilmiş dokulardan, pozitif şarşlı lamlara 3µm kalınlığında kesitler alındı ve 37°C’ de 1 gece deparafinize edildi, ardından üç ayrı ksilende beşer dakika bekletilerek deparafinizasyon tamamlandı. Kesitler iki ayrı %96’lık etanolden geçirildi ve dokudaki endojen peroksidaz aktivitesi %3 H₂O₂ ile baskılandı. Distile su ile yıkanan kesitlere, maskelenen antijenleri açığa çıkarmak

amacıyla, mikrodalga fırında pH 6 sitrat tampon çözeltisi ile 400 W güçte 20 dakika süre ile antijen gerikazanım işlemi uygulandı. Oda ısısında 20 dakika soğutulan lamalar iki ayrı fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile yıkandı ve spesifik olmayan boyanmayı engellemek için dokulara 10 dakikalık protein blokajı yapıldı. Blokajın ardından kesitlere 1:300 dilüsyon oranında anti-Fatty Acid Synthase (H-300, sc-20140, Santa Cruz Biotechnology, CA,USA) damlatılarak oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. Süre sonunda kesitler iki ayrı PBS ile yıkandı ve biotinlenmiş sekonder antikorda (SensiTek anti-polyvalent HRP kit, ScyTek Laboratories, Utah, USA) 10 dakika bekletildi. Tekrar PBS ile yıkamanın ardından streptavidine peroksidaz (SensiTek anti-polyvalent HRP kit, ScyTek Laboratories, Utah, USA) damlatılarak 10 dakika inkübe edildi. Boyanmayı görünür hale getirmek amacıyla diaminobenzidine (DAB) kromojeni damlatıldı. Distile su ile yıkamanın ardından kesitlere Mayer Hematoksilen ile nükleer zıt boyama yapıldı ve etanolden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilene alınarak uygun kapama maddesi ile kapatılan dokular ışık mikroskopunda değerlendirildi. Farklı günlerde yapılan boyanma işlemleri sırasında eksternal pozitif ve negatif kontroller kullanıldı. Pozitif kontrol olarak prostat adenokarsinomuna ait kesitler, negatif kontrol için de normal kolonoskopik biyopsi örneğine ait kesitler kullanıldı.

3.4. Değerlendirme

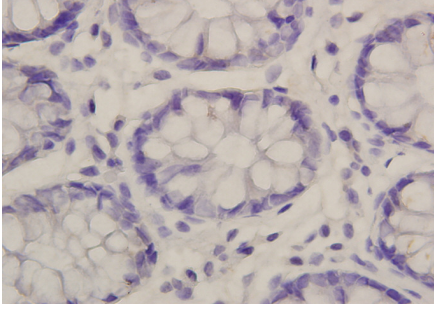
FAS immünoekspresyonu için kolon kript epitelindeki sitoplazmik boyanma değerlendirildi. Semikantitatif yapılan değerlendirmede aşağıdaki skorlama kullanıldı:

0= boyanma yok

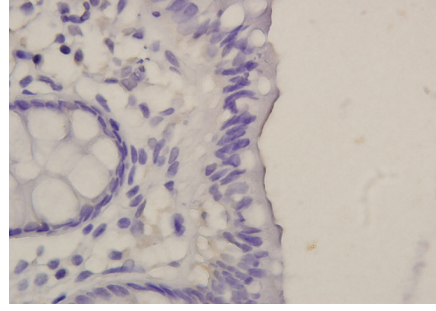
1= minimal boyanma

2= orta şiddette boyanma

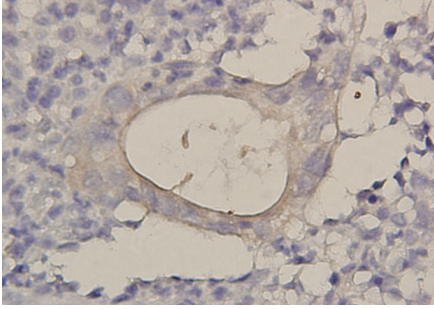
3= kuvvetli boyanma



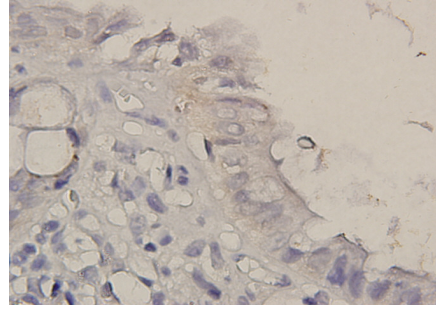
Resim 1. Kript bazali FAS skor= 0



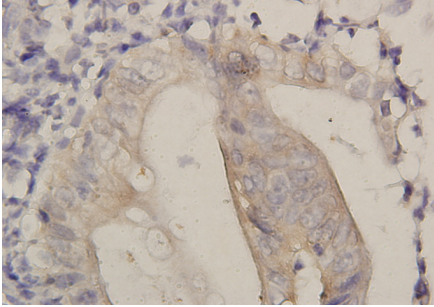
Resim. 2. Yüzey epiteli FAS skor= 0



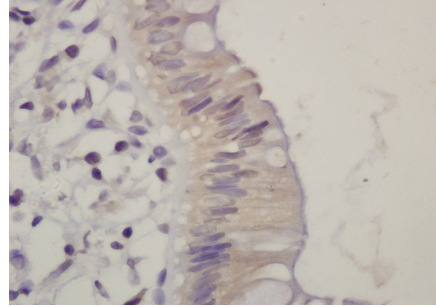
Resim 3. Kript bazali FAS skor= 1



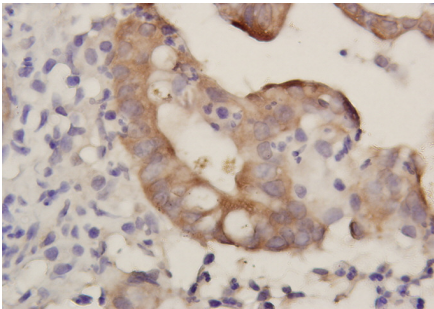
Resim. 4. Yüzey epiteli FAS skor= 1



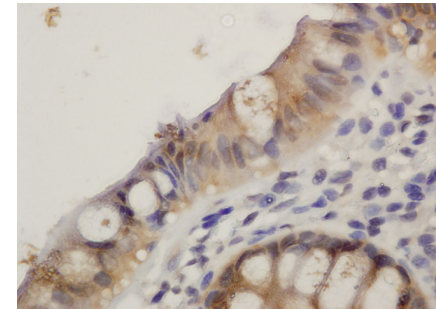
Resim 5. Kript bazali FAS skor= 2



Resim 6. Yüzey epiteli FAS skor= 2



Resim 7. Kript bazali FAS skor= 3



Resim 8. Yüzey epiteli FAS skor= 3

FAS immünohistokimyasal boyanma şiddeti kolon epitelinde; yüzey epiteli ve bazal kript olmak üzere iki bölümde değerlendirildi (Resim 1-8). Bu şekilde immünohistokimya uygulanan biyopsi örneklerinde dört farklı değer saptandı: 1- Hasta

mukoza yüzey epiteli (hm-y), 2- Normal mukoza yüzey epiteli (nm-y), 3- Hasta mukoza kript bazali (hm-b), 4- Normal mukoza kript bazali (nm-b).

3.5. İstatistik

FAS immünekspresyonları gruplar arasında ki kare test ile değerlendirilmiştir.

Ki kare test ile istatistiksel analizi yapılan gruplar:

1- ÜK aktif dönem ve CH aktif dönem FAS immünekspresyon değerleri karşılaştırması

2- ÜK aktif-rezolüsyon ve remisyon dönemleri FAS immünekspresyon değerleri karşılaştırması

3- ÜK aktif dönem proksimal ve distal lokalizasyonlar FAS immünekspresyon değerleri karşılaştırması

4- CH aktif dönem proksimal ve distal lokalizasyonlar FAS immünekspresyon değerleri karşılaştırması

5- ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri normal mukoza ve kontrol grubu normal mukoza FAS immünekspresyon değerleri karşılaştırması

6- ÜK aktif dönem normal mukoza-CH aktif dönem normal mukoza ve kontrol grubu normal mukoza FAS immünekspresyon değerleri karşılaştırması

ÜK aktif dönem ve CH aktif dönemlerinde izlenen FAS immünekspresyonlarının hastalık süresiyle ilişkisi Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA) ve Mann-Whitney Testi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olgulara ait bilgiler ve değerlendirme sonuçları

4.1.1. Klinik veriler

Yaş dağılımı ÜK olgularında 13-75, CH olgularında 18-65 olarak belirlendi (Tablo: 6).

Tablo 6
ÜK ve CH olgularının yaş dağılımı

Hastalık adı	Minimum – maksimum yaşlar	Ortalama yaş (mean)	Ortanca yaş (median)
ÜK	13-75	48,22	52
CH	18-65	39	41,5

Kontrol grubu olgularında ortalama yaş 41,93; ortanca yaş 42; maksimum yaş 68; minimum yaş 21'dir.

Kırküç ÜK ve 23 CH olgusunun hastalık sürelerine ulaşılabildi. Hastalık süreleri ÜK olguları için ortalama 6 yıl, CH olguları için ortalama 5 yıldır (Tablo: 7).

Tablo 7

ÜK ve CH olgularının hastalık süreleri dağılımı

Hastalık adı	Minimum – maksimum hastalık süreleri	Ortalama süre (mean)	Ortanca süre (median)
ÜK	0-22	6	4
CH	0-14	5	2

4.1.2. Olgulara ait klinikopatolojik veriler ve immünohistokimya değerlendirme sonuçları (Tablo: 8-9)

Tablo 8.
ÜK klinikopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme

Olgu no	HS	Cinsiyet	Yaş	HD	Proksimal kolon				Distal kolon			
					HM-y	NM-y	HM-b	NM-b	HM-y	NM-y	HM-b	NM-b
1A	9	E	59	REM	0	2	0	1	0	1	0	2
1B				AKT	2		2		3		3	
2	12	E	35	REZ	1	1	1	1	2		3	
3A	2	E	52	REZ	1		0		0		0	
3B				AKT					2		3	
4	1	E	56	AKT	3		3					
5		E	28	AKT	0	0	0	1	2		2	
6	1,5	K	55	REM	0	1	0	1	1	1	1	1
7	1	E	71	REZ		1		1		0		0
8A	19	K	52	AKT	1	0	0	0		1		1
8B				AKT					3		3	
9A	4	E	42	AKT	0	0	0	0	1		1	
9B				AKT					3		3	
10	2	E	28	AKT		2		1	1		2	
11	6	K	28	REZ		2		1		1		1
12	4	K	75	REZ		2		1	1		2	
13A	5	E	74	AKT					2		3	
13B				AKT					3		3	
14	3	K	33	REM		2		1		1		1
15A	2	K	31	AKT	1		1		1		1	
15B				AKT		1		0	1	1	1	0
15C				REZ						0	3	1
16A	2	E	27	REZ					2	0	2	0
16B				AKT					1		2	
17A	7	E	47	REM						1		1
17B				REM		0		0		0		0
18A	7	K	63	AKT					1		1	
18B				AKT					1	1	2	1
19A	13	E	62	AKT	1		2		2		2	
19B				REZ		2		1	2		3	
20	1	K	13	AKT	1		1		2		3	
21	0	E	34	AKT		1		1	2		2	
22	4	K	28	AKT	0	0	0	0	1		0	
23A	5	E	61	AKT					2		3	
23B				AKT					1		2	
23C				AKT					2		3	
24A	22	K	42	REZ	1		1		1		1	
24B				AKT	2		2		1		1	

Olgu no	HS	Cinsiyet	Yaş	HD	Proksimal kolon				Distal kolon			
					HM-y	NM-y	HM-b	NM-b	HM-y	NM-y	HM-b	NM-b
25A	7	E	79	AKT	2		1		0		0	
25B				AKT					2		3	
26A	6	E	64	AKT		0		0	0	0	0	0
26B				AKT		1		1	1	0	2	0
27A	2	E	37	AKT					1		1	
27B				AKT					1		2	
28	0	K	29	AKT	2		2		1	0	1	0
29A	3	E	66	REZ		1		1	3		3	
29B				AKT					1		1	
30A	3	K	28	REM					1		2	
30B				AKT					2			
31A	16	E	62	AKT		1		1	1	1	1	0
31B				REZ		1		1	2		3	
32A	1	K	27	REM					1	0	2	1
32B				AKT	1	0	1	0	1	0	1	0
32C				AKT	1		1		1		2	
33	2	E	26	AKT		1		0	1		1	
34A	10	E	52	REZ						2		2
34B				REM		2		0		1		1
35		E	63	AKT	2	1	2	1	3		3	
36A	11	E	42	AKT		0		0	1		2	
36B				REM		1		1		0		1
36C				AKT		0		0	1	0	1	1
37	0	E	36	AKT		1		0	2		2	
38		E	33	AKT		0		0	2		2	
39		K	44	AKT		1		1	3		3	
40	0	K	55	AKT	2		2		2		3	
41A	7	K	55	AKT	2	0	0	0	3		3	
41B				AKT		0		0	1	0	2	0
41C				AKT	1		0		1		1	
41D				AKT	3		1		2		2	
42	12	K	75	AKT	2		3		2		2	
43	0	K	58	AKT		1		1	3		3	
44		E	70	AKT		2		2	3		3	
45A		K	47	REZ						1		0
45B				REZ		0		1	0	0	1	0
46A	10	E	61	REM		2		2		2		3
46B				REM	1		1			1		1
47		E	20	AKT	3		3		3		3	
48A	17	K	55	AKT	1		3		3		3	
48B				REM		1		2		1		1
48C				REZ					1	1	1	1
49	9	E	69	AKT	1		1		1		2	
50	12	E	62	REM	1	1	1	1		1		0

Tablo 9.
CH klinikopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme

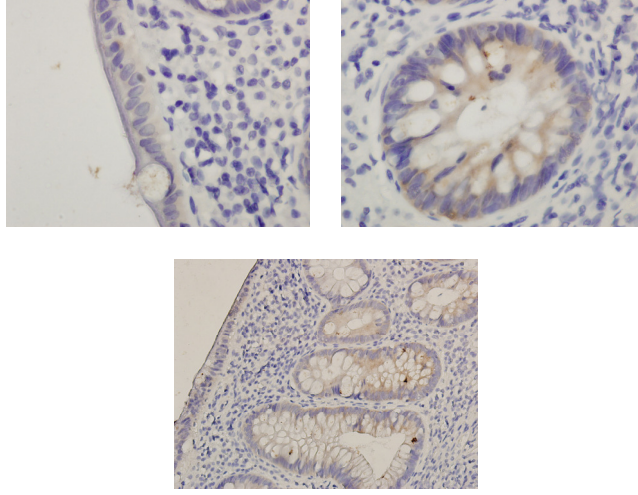
Olgu no	HS	Cinsiyet	Yaş	HD	Proksimal kolon				Distal kolon			
					HM-y	NM-y	HM-b	NM-b	HM-y	NM-y	HM-b	NM-b
1	10	K	46	AKT	2	1	2	1		1		0
2	2	E	28	AKT	1	0	2	1	1		1	
3	0	E	39	AKT	0	0	0	0				
4	0	E	60	AKT	1	1	2	0		0		0
5A	5	E	58	AKT		1		1	1	0	2	0
5B				AKT	1	1	1	0				
6	10	E	60	AKT	1	2		1		2		2
7	1	E	39	AKT	1	1	1	1				
8	4	E	43	AKT	1	0	1	0				
9		E	46	AKT	0	0		1		0		1
10		E	23	AKT	1	0	1	0		1		1
11	2	K	18	AKT	1	0	1	0	1	1	2	1
12A	4	K	27	AKT	1	2	0	1		0		0
12B		K		AKT					1	0	1	0
13A	1	K	42	AKT	2	1	3	1				
13B				AKT	1		1			1		0
14	0	E	42	AKT	1	1	1	1				
15	2	E	30	AKT					1	0	1	0
16	0	E	19	AKT	1	0	0	0	0	0	0	0
17A		K	47	AKT	0	0	0	0				
17B				AKT		1		1	1	1	1	0
17C				AKT		1		1	1	1	1	2
18	8	E	63	AKT					1	0	2	0
19		K	48	AKT					2	2	2	1
20	2	E	41	AKT	1	1	1	1		0		0
21		E	24	AKT	2	1	2	1	3		3	
22	5	E	29	AKT	1		2		0	0	0	0
23	14	E	33	AKT	3	0	3	0	3		3	
24	0	E	47	AKT	2	2	2	1	2	1	1	0
25		E	43	AKT					3	1	3	0
26	2	K	22	AKT					3	1	2	1
27	0	E	42	AKT	1	0	1	0	1	0	2	0
28		K	55	AKT	3	1	3	1				
29	12	K	28	AKT	3		3		3		3	
30	0	E	28	AKT	3		3			1		1

Kısaltmalar:

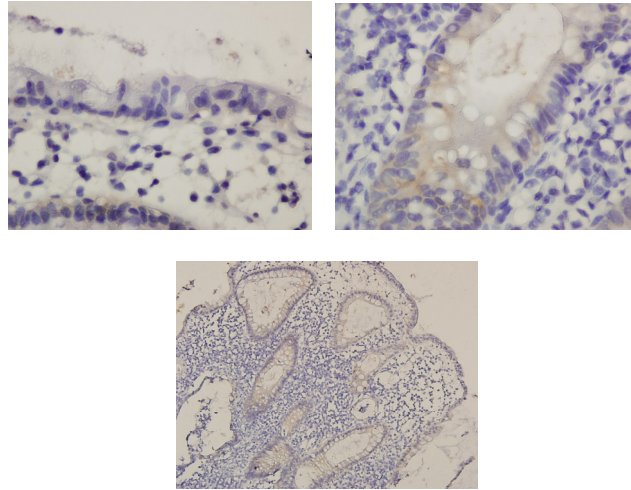
HS: Hastalık süresi HD: Hastalık dönemi. HM-y: Hasta mukoza yüzey epitel skoru, NM-y: Normal mukoza yüzey epitel skoru, HM-b: Hasta mukoza kript bazali skoru, NM-b: Normal mukoza kript bazali skoru, E: Erkek, K: Kadın, AKT: Aktif, REZ: Rezolüsyon, REM: Remisyon

4.2. İmmünohistokimya boyanma sonuçları

4.2.1. ÜK ve CH'nda aktif dönem hasta mukoza kript bazali ve yüzey epiteli FAS immünoekspresyonları

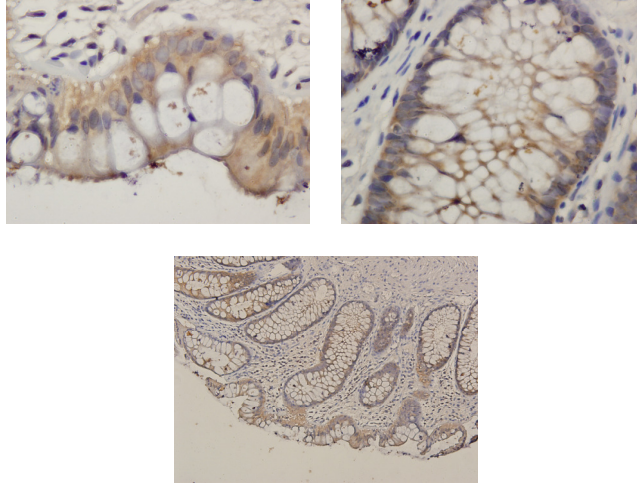


Resim 9. CH'ında aktif dönemde hasta mukoza yüzey epitelinde FAS immünoekspresyonu hasta mukoza kript bazalindeki FAS ekspresyonu ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha düşük seviyede izlenmiştir.

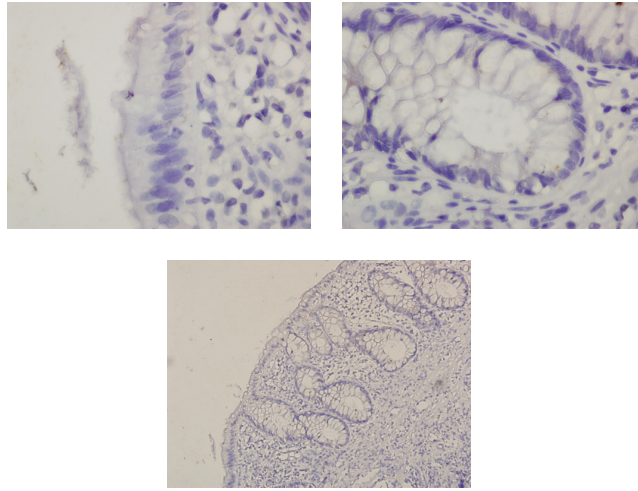


Resim 10. ÜK aktif dönemde hasta mukoza yüzey epitelinde FAS ekspresyonu hasta mukoza kript bazalindeki FAS ekspresyonu ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha düşük seviyede izlenmiştir.

4.2.2. ÜK rezolüsyon ve remisyon dönemi hasta mukoza bazal kript ve yüzey epiteli FAS immünekspresyonları

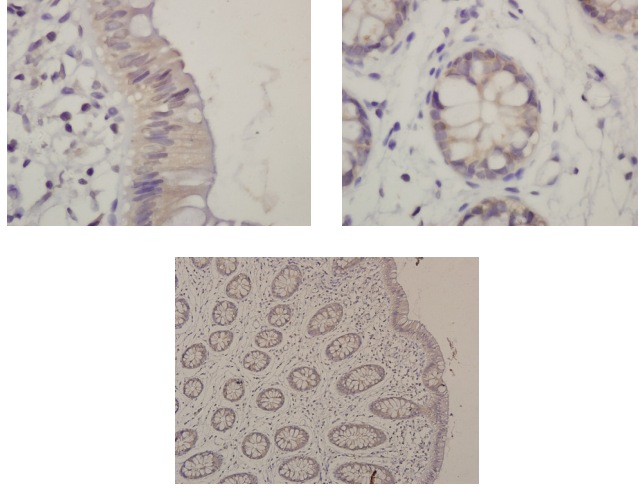


Resim 11. ÜK rezolüsyon dönemi hasta mukoza yüzey epiteli ve kript bazalinde FAS immünekspresyon farkı yoktur.

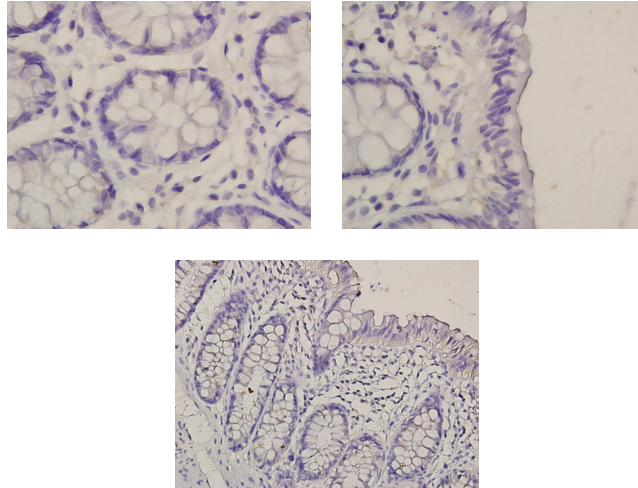


Resim 12. ÜK remisyon dönemi hasta mukoza yüzey epiteli ve kript bazalinde FAS immünekspresyon farkı yoktur.

4.2.3. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri, CH aktif dönem normal mukoza ve kontrol grubu normal kolon bazal kript ve yüzey epiteli FAS immünekspresyonları



Resim 13. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve CH aktif dönemi normal mukoza yüzey epiteli ve kript bazalinde FAS immünekspresyon farkı yoktur.

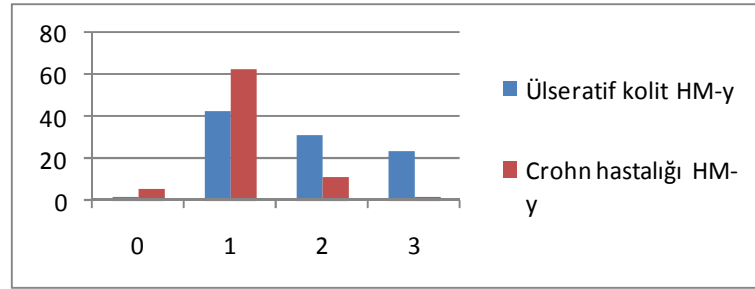


Resim 14. Kontrol grubu kolon normal mukoza yüzey epiteli ve kript bazali FAS immünekspresyonu farkı yoktur.

4.3. İstatistik değerlendirme sonuçları

4.3.1. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılımları

4.3.1.1. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin FAS immünekspresyon skorları karşılaştırması

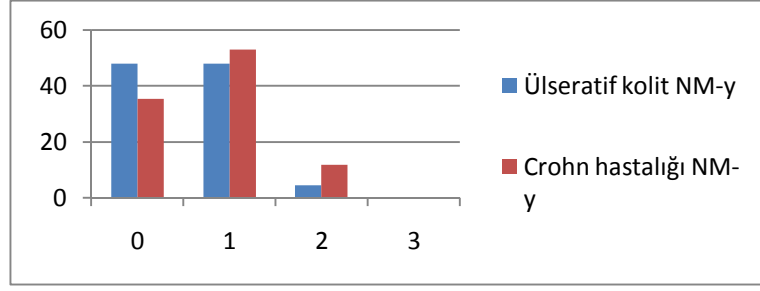


Grafik 1. ÜK ve CH aktif dönemleri HM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 10. HM-y: Hasta mukoza yüzey epiteli

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)
0	1 (1,8)	2 (5,4)
1	23 (42,5)	22 (63)
2	17 (31,4)	4 (11,4)
3	13 (24)	7 (2)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%1,8, skor 1=%42,5, skor 2= %31,4 ve 3=%24 iken; CH aktif dönem biyopsilerinin HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%5,4, skor 1=%63'ü, skor 2=%11,4 , skor 3=%2'dir. ÜK olgularında skor 2 ve 3 oranları CH'dan yüksek olmasına karşın hasta mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 1) (Tablo: 10).

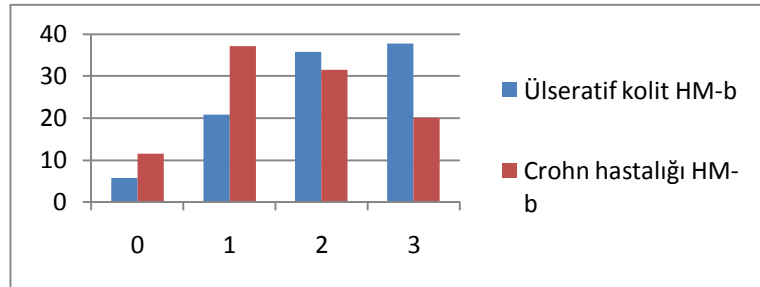


Grafik 2. ÜK ve CH aktif dönem NM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 11. NM-y: Normal mukoza yüzey epiteli

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı. n (%)
0	11 (47,8)	12 (35,2)
1	11 (47,8)	18 (52,9)
2	1 (4,3)	4 (11,7)
3	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%47,8, skor 1=%47,8, skor 2= %4,3 ve 3=%0 iken; CH aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%35,2, skor 1=%52,9, skor 2=%11,7, skor 3=%0'dir. Normal mukoza epitel yüzeyi FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 2) (Tablo: 11).

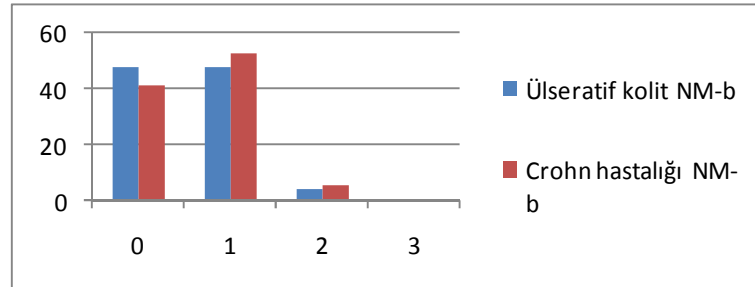


Grafik 3. ÜK ve CH aktif dönem HM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 12. HM-b: Hasta mukoza kript bazali

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)
0	3 (5,6)	4 (11,4)
1	11 (20,7)	13 (37,1)
2	19 (35,8)	11 (31,4)
3	20 (37,7)	7 (20)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%5,6, skor 1=%20,7, skor 2= %35,8, 3=%37,7 iken; CH aktif dönem biyopsilerinin HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%11,4, skor 1=%37,1, skor 2=%31,4, skor 3=%20'dir. ÜK biyopsileri hasta mukoza kript bazalinde skor 2 ve 3 yoğunlaşma belirgin olmasına karşın, hasta kript bazali FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 3) (Tablo: 12).



Grafik 4. ÜK ve CH aktif dönem NM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

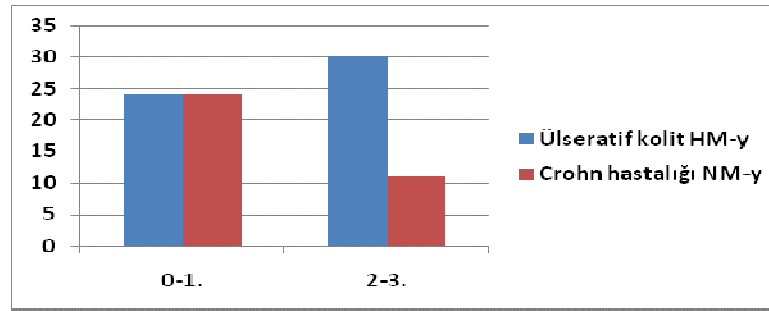
Tablo 13. NM-b: Normal mukoza kript bazali

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)
0	11 (47,8)	14 (41,1)
1	11 (47,8)	18 (52,9)
2	1 (4,3)	2 (5,8)
3	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine

göre dağılımları: skor 0=%47,8, skor 1=%47,8, skor 2= %4,3, 3=%0 iken; CH aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%41,1, skor 1=%52,9, skor 2=%5,8 , skor 3=%0'dir. Normal mukoza kript bazali FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında fark saptanmamıştır (p>0,05) (Grafik 4) (Tablo: 13).

4.3.1.2. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin FAS immünekspresyon skorlarının 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak karşılaştırılması

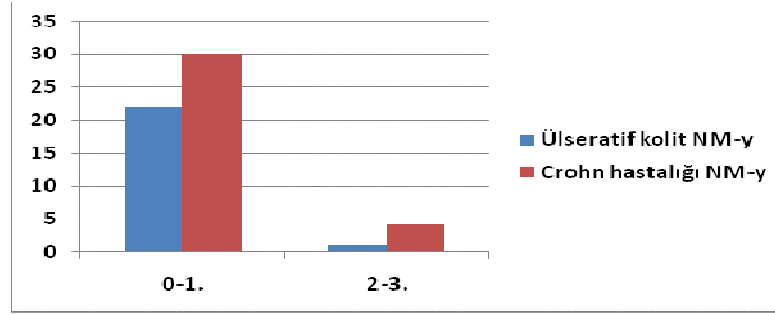


Grafik 5. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak HM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 14. HM-y: hasta mukoza yüzey epiteli

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)
0-1.	24 (44,3)	24 (68,4)
2-3.	30 (55,4)	11 (13,4)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%44,3, skor 2-3=%55,4; CH aktif dönem biyopsilerinin HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%68,4, skor 2-3=%13,4'tür. Hasta mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında istatistiksel fark saptanmıştır (p=0,039) (Grafik 5) (Tablo: 14). ÜK hasta mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu CH'dan yüksektir.

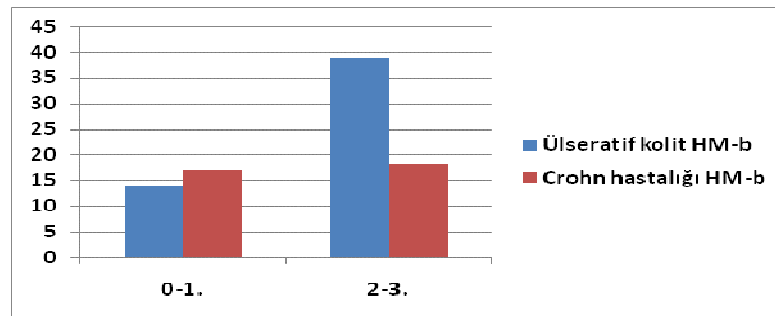


Grafik 6. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak NM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 15. NM-y: normal mukoza yüzey epiteli

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)
0-1.	22 (95,6)	30 (88,1)
2-3.	1 (4,3)	4 (11,7)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%95,6, skor 2-3=%4,3; CH aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%88,1, skor 2-3=%11,7'dir. Hasta mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 6) (Tablo: 15).

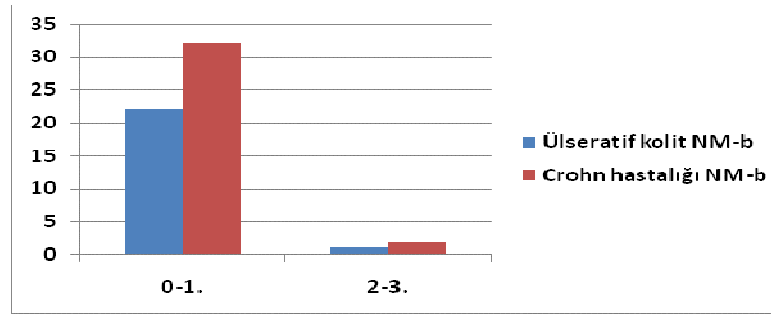


Grafik 7. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak HM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 16. HM-b: hasta mukoza kript bazali

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)
0-1.	14 (26,3)	17 (48,5)
2-3.	39 (73,5)	18 (51,4)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%26,3, skor 2-3=%73,5; CH aktif dönem biyopsilerinin HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%48,5, skor 2-3=%51,4'tür. Hasta mukoza kript bazali FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0,033$) (Grafik 7) (Tablo: 16). ÜK hasta mukoza kript bazali FAS ekspresyonu CH'dan yüksektir.



Grafik 8. ÜK ve CH aktif dönem biyopsilerinin 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak NM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

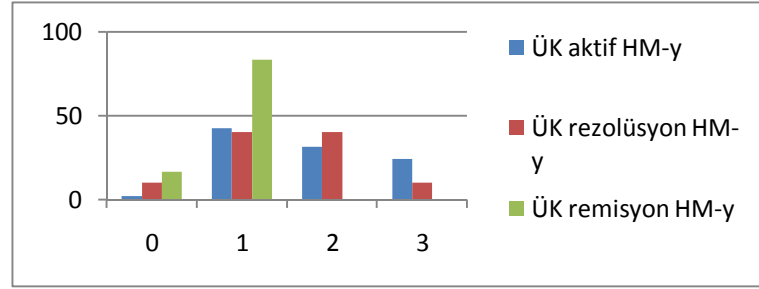
Tablo 17. NM-b: normal mukoza kript bazali

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)
0-1.	22 (95,6)	32 (94)
2-3.	1 (4,3)	2 (6)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%95,6, skor 2-3=%4,3; CH aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0-1=%94, skor 2-3=%6'dır. Normal

mukoza kript bazali FAS ekspresyonu açısından iki hastalık grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 8) (Tablo: 17).

4.3.2. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri biyopsilerinin karşılaştırması

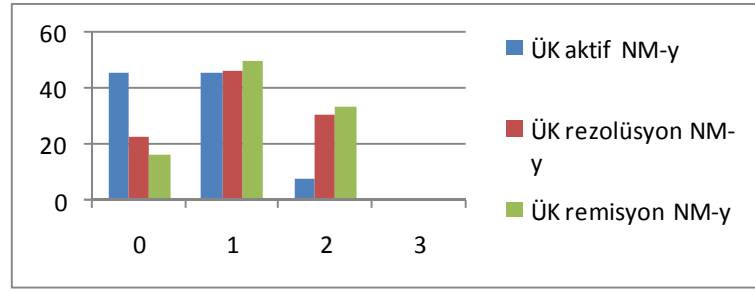


Grafik 9. ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri HM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 18. HM-y: Hasta mukoza yüzey epiteli

	Aktif: n (%)	Rezolüsyon: n (%)	Remisyon: n (%)
0	1 (1,8)	1 (10)	1 (16,6)
1	23 (42,5)	4 (40)	5 (83,3)
2	17 (31,4)	4 (40)	0 (0)
3	13 (24)	1 (10)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%1,8, skor 1=%42,5, skor 2=%31,4, 3=%24; rezolüsyon dönem biyopsilerinin HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%10, skor 1=%40, skor 2=%40, skor 3=%10 iken; remisyon dönem biyopsilerinin HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%16,6, skor 1=%83,3, skor 2=%0, skor=%0'tır. ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri arasında hasta mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonları açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 9) (Tablo: 18).

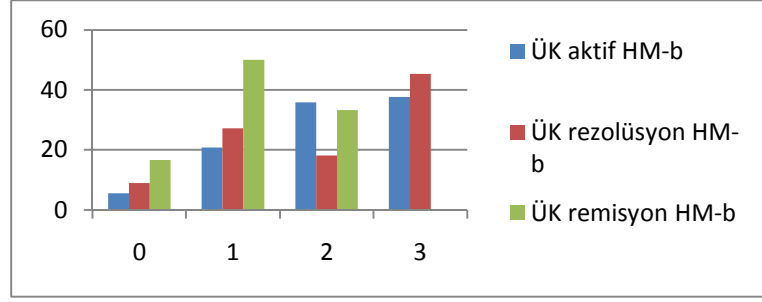


Grafik 10. ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri NM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 19. NM-y: Normal mukoza yüzey epiteli

	Aktif: n (%)	Rezolüsyon: n (%)	Remisyon: n (%)
0	11 (45,8)	3 (23)	2 (16,6)
1	11 (45,8)	6 (46,1)	6 (50)
2	2 (8)	4 (30,7)	4 (33,3)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%45,8, skor 1=%45,8, skor 2=%8, skor 3=%0; rezolüsyon dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%23, skor 1=%46,1, skor 2=%30,7 ,skor 3=%0; remisyon dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%16,6, skor 1=%50, skor 2=%33,3, skor 3=%0'tır. ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri arasında normal mukoza yüzey epiteli FAS immünekspresyonları açısından fark saptanmıştır (p=0,003) (Grafik 10) (Tablo: 19). Rezolüsyon ve remisyon dönemlerinde normal mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu aktif dönem normal mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonundan daha yüksektir.

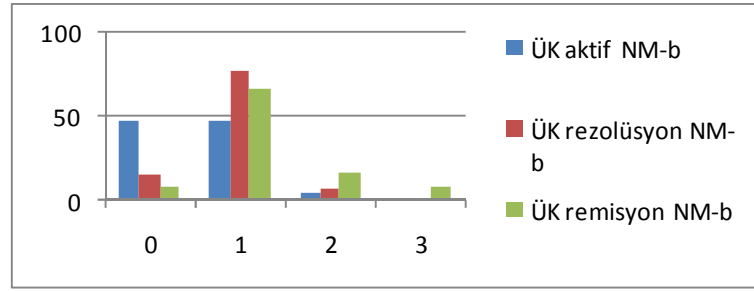


Grafik 11. ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri hasta mukoza kript bazali (HM-b) FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 20. HM-b: Hasta mukoza kript bazali

	Aktif: n (%)	Rezolüsyon: n (%)	Remisyon: n (%)
0	3 (5,6)	1 (9)	1 (16,6)
1	11 (20,7)	3 (27,2)	3 (50)
2	19 (35,8)	2 (18,1)	2 (33,3)
3	20 (37,7)	5 (45,4)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%5,6, skor 1=%20,7, skor 2=%35,8, skor 3=%37,7; rezolüsyon dönem biyopsilerinin HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%9, skor 1=%27,2, skor 2=%18,1 , skor 3=%45,4; remisyon dönem biyopsilerinin HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%16,6, skor 1=%50, skor 2=%33,3, skor 3=%0'tır. Ülseratif kolit aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri arasında hasta mukoza kript bazali FAS ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 11) (Tablo: 20).



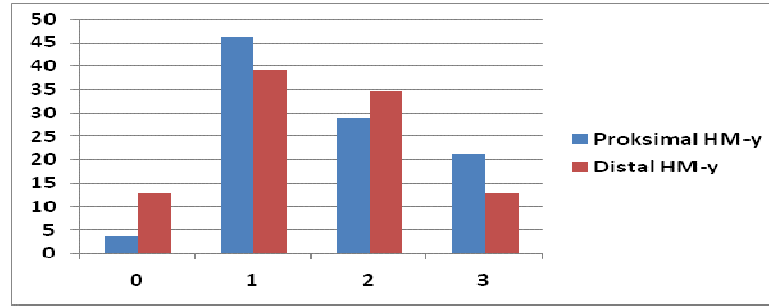
Grafik 12. ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri NM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 21. NM-b: Normal mukoza kript bazali

	Aktif: n (%)	Rezolüsyon: n (%)	Remisyon: n (%)
0	11 (47,8)	2 (15,3)	1 (8,3)
1	11 (47,8)	10 (76,9)	8 (66,6)
2	1 (4,3)	1 (7,6)	2 (16,6)
3	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%47,8, skor 1=%47,8, skor 2=%4,3, skor 3=%0; rezolüsyon dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%15,3, skor 1=%76,9, skor 2=%7,6 , skor 3=%0; remisyon dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%8,3, skor 1=%66,6 skor 2=%16,6, skor 3=%8,3'tür. ÜK aktif- rezolüsyon ve remisyon dönemleri arasında normal mukoza kript bazali FAS ekspresyonu açısından fark saptanmıştır (p=0,017) (Grafik 12) (Tablo: 21). Remisyon döneminde normal mukoza kript bazalinde FAS ekspresyonu aktif ve rezolüsyon dönemleri normal mukoza kript bazali FAS ekspresyonundan daha yüksektir.

4.3.3. ÜK aktif dönem biyopsilerinin lokalizasyon karşılaştırması

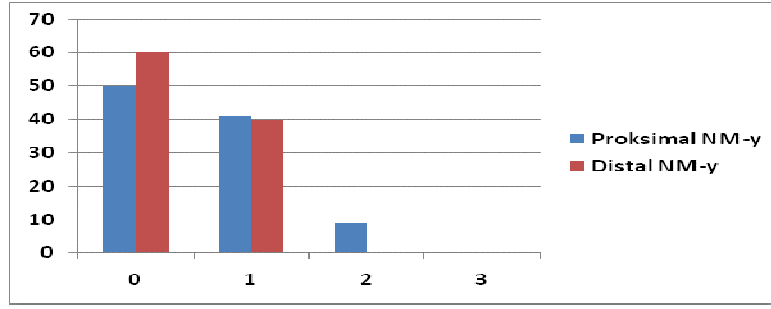


Grafik 13. ÜK aktif dönem lokalizasyonları HM-y FAS immünoekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 22 HM-y: Hasta mukoza yüzey epiteli

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	3 (3,8)	2 (13)
1	9 (46,1)	24 (39,1)
2	8 (28,8)	15 (34,7)
3	3 (21,1)	11 (13)

ÜK aktif dönem proksimal HM-y FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%3,8, skor 1=%46,1, skor 2=%28,8, skor 3=%21,1 iken; distal HM-y FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%13, skor 1=%39,1, skor 2=%34,7, skor 3=%13'tur. ÜK aktif dönem hasta mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu açısından iki lokalizasyon grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 13) (Tablo: 22).

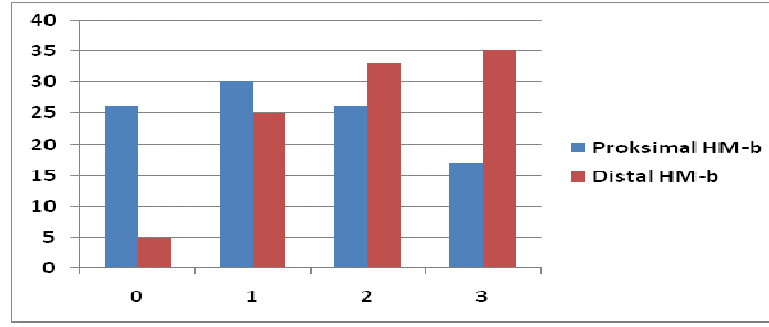


Grafik 14. ÜK aktif dönem lokalizasyonları NM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 23 NM-y: Normal mukoza yüzey epiteli

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	11 (60)	6 (50)
1	9 (40)	4 (40,9)
2	2 (0)	0 (9)
3	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem proksimal NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%60, skor 1=%40, skor 2=%0, skor 3=%0 iken; distal NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%50, skor 1=%40,9, skor 2=%9, skor 3=%0'dir. ÜK aktif dönem normal mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu açısından iki lokalizasyon grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 14) (Tablo: 23).

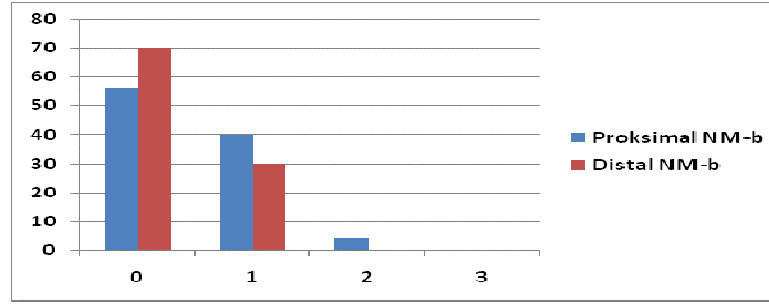


Grafik 15. ÜK aktif dönem lokalizasyonları HM-b FAS immünoekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 24. HM-b: Hasta mukoza kriptom bazali

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	6 (26)	3 (5)
1	7 (30)	13 (25)
2	6 (26)	17 (33)
3	4 (17)	18 (35)

ÜK aktif dönem proksimal HM-b FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%26 skor 1=%30, skor 2=%26, skor 3=%17 iken; distal HM-b FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%5, skor 1=%25, skor 2=%33, skor 3=%35'tir. ÜK aktif dönem hasta HM-b FAS ekspresyonu açısından iki lokalizasyon grubu arasında sınırlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0591$) (Grafik 15) (Tablo: 24). Distal lokalizasyonda FAS ekspresyonu proksimale oranla daha yüksek saptanmıştır.



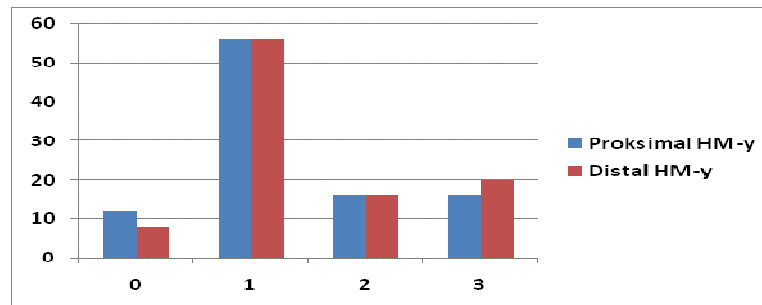
Grafik 16. ÜK aktif dönem lokalizasyonları NM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 25. NM-b: Normal mukoza kript bazali

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	13 (59)	7 (70)
1	8 (40)	3 (30)
2	1 (4,5)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem proksimal NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%59, skor 1=%40, skor 2=%4,5, skor 3=%0 iken; distal NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%70, skor 1=%30, skor 2=%0, skor 3=%0'dir. ÜK aktif dönem normal mukoza kript bazali FAS ekspresyonu açısından iki lokalizasyon grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 16) (Tablo: 25).

4.3.4. CH aktif dönem biyopsilerinin lokalizasyon karşılaştırması

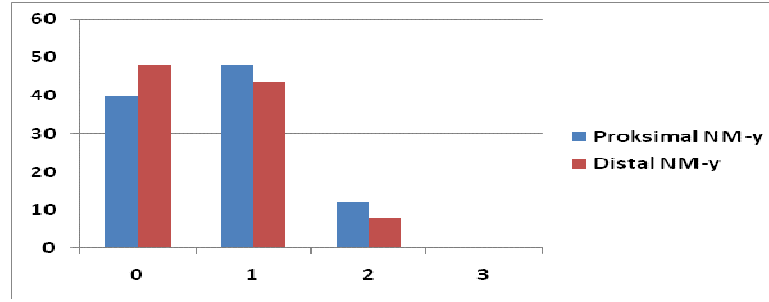


Grafik 17. CH aktif dönem lokalizasyonları HM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 26 HM-y: Hasta mukoza yüzey epiteli

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	3 (12)	2 (8)
1	14 (56)	14 (56)
2	4 (16)	4 (16)
3	4 (16)	5 (20)

CH aktif dönem proksimal HM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%12, skor 1=%56, skor 2=%16, skor 3=%16 iken; distal NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%8, skor 1=%56, skor 2=%16, skor 3=%20'dir. CH hasta mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu açısından iki lokalizasyon grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 17) (Tablo: 26).



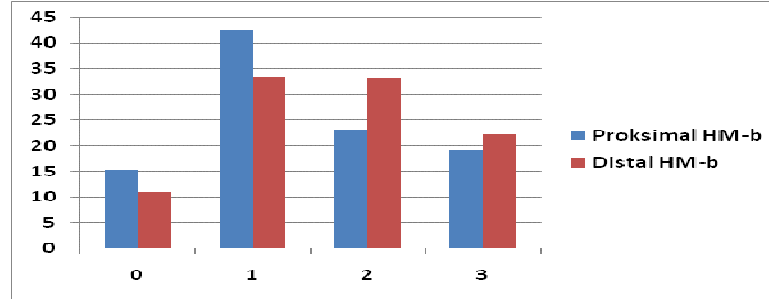
Grafik 18. CH aktif dönem lokalizasyonları NM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 27 NM-y: Normal mukoza yüzey epiteli

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	10 (40)	11 (47,8)
1	12 (48)	10 (43,4)
2	3 (12)	2 (8)
3	0 (0)	0 (0)

CH aktif dönem proksimal NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre

dağılımları: skor 0=%40, skor 1=%48, skor 2=%12, skor 3=%0 iken; distal NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%47,8, skor 1=%43,4, skor 2=%8, skor 3=%0'dir. Crohn hastalığı aktif dönem normal mukoza yüzey epiteli FAS ekspresyonu açısından iki lokalizasyon grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 18) (Tablo: 27).

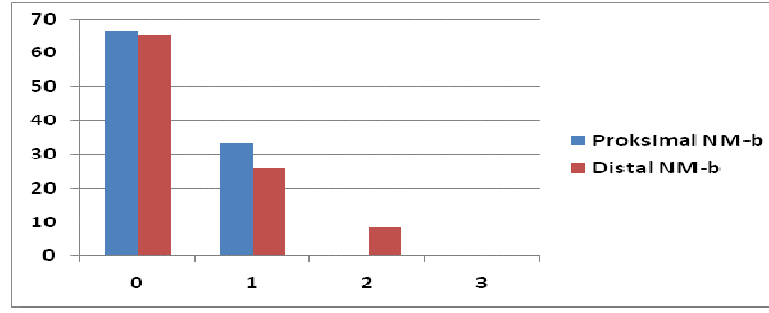


Grafik 19. CH aktif dönem lokalizasyonları HM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 28. HM-b: Hasta mukoza kript bazali

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	4 (15,3)	2 (11)
1	11 (42,3)	6 (33,3)
2	6 (23)	6 (33)
3	5 (19,2)	4 (22,2)

CH aktif dönem proksimal HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%15,3, skor 1=%42,3, skor 2=%23, skor 3=%19,2 iken; distal HM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%11, skor 1=%33,3, skor 2=%33, skor 3=%22,2'dir. CH aktif dönem hasta mukoza kript bazali FAS ekspresyonları açısından iki lokalizasyon grubu farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 19) (Tablo: 28)



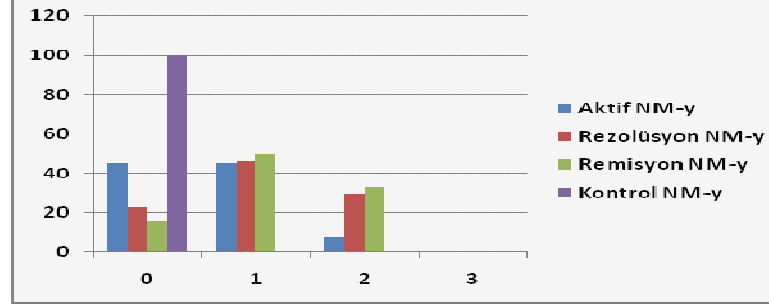
Grafik 20. CH aktif dönem lokalizasyonları NM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 29. NM-b: Normal mukoza kript bazali

	Proksimal: n (%)	Distal: n (%)
0	10 (66,6)	15 (65)
1	5 (33,3)	6 (26)
2	0 (0)	2 (8,5)
3	0 (0)	0 (0)

CH aktif dönem proksimal NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%66,6, skor 1=%33,3, skor 2=%0, skor 3=%0 iken; distal NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%65, skor 1=%26, skor 2=%8,5, skor 3=%0'dir. CH aktif dönem normal mukoza kript bazali FAS ekspresyonları açısından iki lokalizasyon grubu arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 20) (Tablo: 29).

4.3.5. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol kolon biyopsileri karşılaştırması

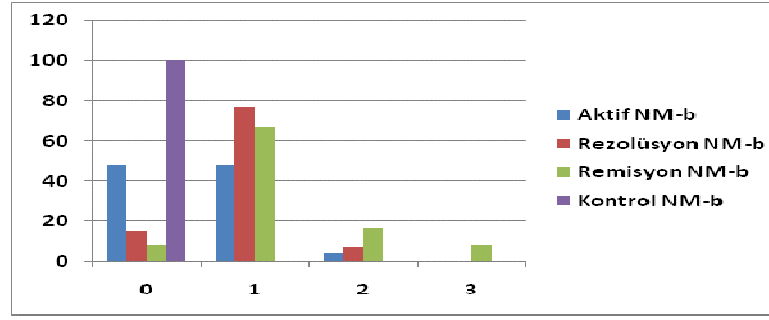


Grafik 21. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol kolon biyopsileri NM-y FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 30. NM-y: Normal mukoza yüzey epiteli

	Aktif: n (%)	Rezolüsyon: n (%)	Remisyon: n (%)	Kontrol: n (%)
0	11 (45)	3 (23)	2 (16)	15 (100)
1	11 (45)	6 (46)	6 (50)	0 (0)
2	2 (8)	4 (30)	4 (33)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%45, skor 1=%45, skor 2=%8, skor 3=%0; rezolüsyon dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%23, skor 1=%46, skor 2=%30 , skor 3=%0; remisyon dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%16, skor 1=%50 skor 2=%33, skor 3=%0. Kontrol normal mukoza yüzey epitelinde FAS immünekspresyonu izlenmemiştir (%100'ü "0" skoru). ÜK aktif- rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol grubu normal mukoza yüzey epiteli arasında FAS ekspresyonu açısından anlamlı fark izlenmiştir (p= 0,0001) (Grafik 21) (Tablo 30).



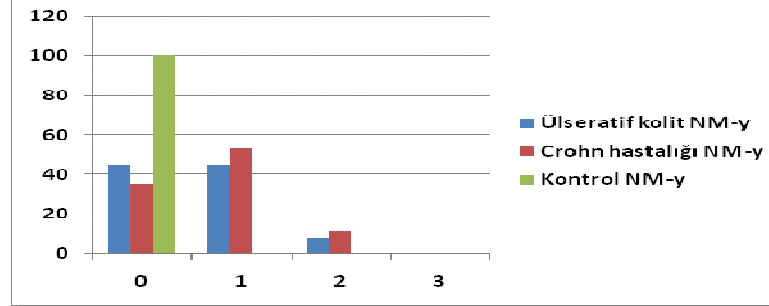
Grafik 22. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol kolon biyopsileri NM-b FAS immünekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 31. NM-b: Normal mukoza kript bazali

	Aktif: n (%)	Rezolüsyon: n (%)	Remisyon: n (%)	Kontrol: n (%)
0	11 (47,8)	2 (15,3)	1 (8,3)	15 (100)
1	11 (47,8)	10 (76,9)	8 (66,6)	0 (0)
2	1 (4,3)	1 (7,6)	2 (16,6)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%47,8 skor 1=%47,8, skor 2=%4,3, skor 3=%0; rezolüsyon dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%15,3, skor 1=%76,9, skor 2=%7,6 , skor 3=%0; remisyon dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%8,3, skor 1=%66,6 skor 2=%16,6, skor 3=%0. Kontrol normal mukoza yüzey epitelinde FAS immünekspresyonu izlenmemiştir (%100'ü "0" skoru). Kontrol normal mukoza kript bazalinde FAS immünekspresyonu izlenmemiştir (%100'ü "0" skoru). ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri ve kontrol grubu normal mukoza kript bazali arasında FAS ekspresyonu açısından anlamlı fark izlenmiştir (p= 0,0001) (Grafik 22) (Tablo: 31).

4.3.6. ÜK aktif dönem-CH aktif dönem ve kontrol kolon biyopsileri karşılaştırması

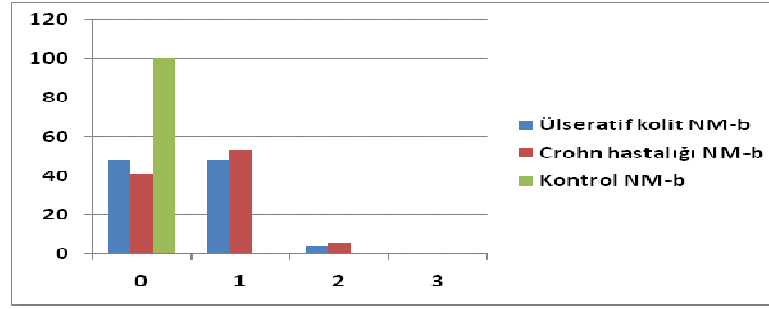


Grafik 23. ÜK aktif dönem-CH aktif dönem ve kontrol kolon biyopsileri NM-y FAS immünoekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 32. NM-y: Normal mukoza yüzey epiteli

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)	Kontrol: n (%)
0	11 (45)	12 (35,2)	15 (100)
1	11 (45)	18 (52,9)	0 (0)
2	2 (8)	4 (11,7)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%45 skor 1=%45, skor 2=%8, skor 3=%0; CH aktif dönem biyopsilerinin NM-y FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%35,2, skor 1=%52,9, skor 2=%11,7 , skor 3=%0'dir. Kontrol normal mukoza yüzey epitelinde FAS immünoekspresyonu izlenmemiştir (%100'ü "0" skoru). ÜK aktif dönemi-CH aktif dönemi ve kontrol grubu normal mukoza yüzey epiteli arasında FAS ekspresyonu açısından anlamlı fark izlenmiştir (p= 0,0001) (Grafik 23) (Tablo: 32).



Grafik 24. ÜK aktif dönem-CH aktif dönem ve kontrol kolon biyopsileri NM-b FAS immünoekspresyon skorlarına göre dağılım

Tablo 33. NM-b: Normal mukoza kript bazali

	Ülseratif kolit: n (%)	Crohn hastalığı: n (%)	Kontrol: n (%)
0	11 (47,8)	14 (41,1)	15 (100)
1	11 (47,8)	18 (52,9)	0 (0)
2	1 (4,3)	4 (5,8)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ÜK aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları: skor 0=%47,8 skor 1=%47,8, skor 2=%4,3, skor 3=%0; CH aktif dönem biyopsilerinin NM-b FAS immünoekspresyonu şiddetine göre dağılımları skor 0=%41,1, skor 1=%52,9, skor 2=%5,8, skor 3=%0'dir. Kontrol normal mukoza yüzey epitelinde FAS immünoekspresyonu izlenmemiştir (%100'ü "0" skoru). ÜK aktif dönemi-CH aktif dönemi ve kontrol grubu normal mukoza yüzey epiteli arasında FAS ekspresyonu açısından anlamlı fark izlenmiştir (p= 0,0001) (Grafik 24) (Tablo: 33).

4.3.7. ÜK aktif dönem FAS immünekspresyon skorları ile hastalık sürelerinin karşılaştırması

Tablo 34

ÜK yüzey epiteli ve kript bazali hastalık süreleri ortalamaları ve p değerleri

	Adet	Median süre	Minimum süre	Maksimum süre	p değeri
HM-y					>0,05
0					
1	13	3	1	16	
2	12	3	0	22	
3	8	6	0	19	
NM-y					>0,05
0	3	4	0	11	
1	7	2	0	16	
2					
3					
HM-b					>0,05
0					
1	6	2,5	0	16	
2	12	2	0	22	
3	14	5	0	19	
NM-b					0,0362
0	5	2	0	4	
1	5	7	2	16	
2					
3					

ÜK aktif dönem HM-y (hasta mukoza yüzey epiteli), NM-y (normal mukoza yüzey epiteli), HM-b (hasta mukoza kript bazali) FAS immünekspresyonu -hastalık süresi analizi sonucu anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

ÜK aktif dönem NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyonu hastalık süresi analizi sonucu FAS immünekspresyon skoru “0” olan olguların median (ortanca) hastalık süresi 2 yıl iken; FAS immünekspresyon skoru “1” olan olguların median (ortanca) hastalık süresi 7 yıldır. Ülseratif kolit aktif dönem normal mukoza kript bazalinde FAS ekspresyonu yüksek olan olguların hastalık süresi de FAS ekspresyonuyla korele olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,039$) (Tablo: 34).

4.3.8. CH aktif dönem FAS immünekspresyon skorları ile hastalık sürelerinin karşılaştırması

Tablo 35

CH yüzey epiteli ve kript bazali hastalık süreleri ortalamaları ve p değerleri

	Adet	Median süre	Minimum süre	Maksimum süre	p değeri
HM-y					>0,05
0					
1	15	2	0	10	
2	3	2	0	10	
3	4	7	0	14	
NM-y					>0,05
0	9	4	0	14	
1	10	1,5	0	10	
2	2	5	0	10	
3					
HM-b					>0,05
0	2	3	0	6	
1	9	2	0	10	
2	9	2	0	10	
3					
NM-b					>0,05
0	14	2	0	14	
1	7	2	0	10	
2					
3					

CH aktif dönem HM-y (hasta mukoza epitel yüzeyi), NM-y (normal mukoza epitel yüzeyi), HM-b (hasta mukoza kript bazali), NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skorları hastalık süresi analizi sonucu anlamlı ilişki saptanmamıştır (p >0,05) (Tablo: 35).

5. SONUÇLAR

1- ÜK aktif dönem ve CH aktif dönem HM-y (hasta mukoza yüzey epiteli), NM-y (normal mukoza yüzey epiteli), HM-b (hasta mukoza kript bazali), NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skorları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Ancak FAS immünekspresyon skorları 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak yapılan analizde ,HM-y ve HM-b skorları iki hastalık grubunda istatistiksel olarak farklıdır. Hasta mukoza, ÜK aktif dönem olgularında CH aktif dönem olgularından daah yüksek FAS ekspresyonu göstermektedir.

2- ÜK kolit aktif-rezolüsyon ve remisyon dönemleri HM-y (hasta mukoza yüzey epiteli) ve HM-b (hasta mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skorları arasında fark yoktur. Rezolüsyon ve remisyon dönemlerinde NM-y (normal mukoza yüzey epiteli) FAS immünekspresyon skoru aktif dönemden yüksektir. Yine remisyon döneminde NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru rezolüsyon ve aktif dönemden yüksektir.

3- ÜK aktif dönem proksimal ve distal HM-y (hasta mukoza yüzey epiteli), NM-y (normal mukoza yüzey epiteli) ve NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru arasında fark yoktur. Distalde HM-b (hasta mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru proksimalden yüksektir.

4- CH aktif dönem proksimal ve distal HM-y (hasta mukoza yüzey epiteli), NM-y (normal mukoza yüzey epiteli), HM-b (hasta mukoza kript bazali), NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru arasında fark yoktur.

5- ÜK aktif–rezolüsyon ve remisyon dönemleri NM-y (normal mukoza yüzey epiteli) ve NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru kontrol grubu normal mukozasından yüksektir.

6- CH aktif dönem NM-y (normal mukoza yüzey epiteli) ve NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru kontrol grubu normal mukozasından yüksektir.

7- ÜK aktif dönem NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru yüksek olguların hastalık süreleri ortanca değeri de yüksek bulunmuştur.

8- ÜK aktif dönem HM-y (hasta mukoza yüzey epiteli), NM-y (normal mukoza yüzey epiteli), HM-b (hasta mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

9- CH aktif dönem HM-y (hasta mukoza epitel yüzeyi), NM-y (normal mukoza epitel yüzeyi), HM-b (hasta mukoza kript bazali), NM-b (normal mukoza kript bazali) FAS immünekspresyon skoru ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6. TARTIŞMA

FAS uzun zincir yağ asitlerinin yapımından sorumlu bir enzim kompleksidir. Uzun zincir yağ asitleri membran lipidlerinin yapıtaşlarıdır ve hücre içi enerji metabolizmasında önemli rol üstlenirler (135). FAS seviyesi diyet ve hormonlar başta olmak üzere farklı mekanizmalarla kontrol edilmekle birlikte, fizyolojik pek çok durumda artış gösterir.

FAS ekspresyonunun kolon, meme, over, endometrium, prostat, akciğer kanserlerinde arttığı gösterilmiştir (6, 7, 8, 9, 140, 141). FAS ekspresyonundaki artış over, meme ve prostat kanserlerinde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (7, 8, 140). Proliferasyon belirteci olan Ki 67 ile FAS ekspresyonunun hızlı çoğalan dokularda korele artış gösterdiği ortaya konmuştur (9). Kanser hücrelerinin hızlı ve kontrolsüz proliferasyonu sonucu hücre membran lipidlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Membran lipidlerinin yapıtaşı olan yağ asitlerinin yapımı için FAS aktivitesine gereksinim vardır. Bu hızlı yapım nedeniyle kanserlerde FAS ekspresyonu artar. Bizim çalışmamızda, ÜK ve CH hasta mukozalarında FAS immünekspresyonunun belirginleşmesi artan hücre döngüsü ile açıklanabilir. Kript döşeyici epitel hücrelerinde bir yandan yıkım olurken bir yandan yapım gerçekleşmektedir. Yapım için hücre membran lipidlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Hücre membranının yapıtaşlarının sağlanabilmesi için FAS ekspresyonunda artış gereklidir.

ÜK hastalarının patolojik ve normal kolonik mukozasında FAS immünekspresyonunu araştıran bir çalışmada, her iki kolonik mukozada (patolojik ve normal) da FAS immünekspresyonu normal populasyonun kolonik mukoza FAS değerlerinden yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada patolojik mukoza örnekleri aktif dönem ve remisyon dönemindeki ÜK mukozasından alınmıştır. Yine ÜK aktif dönem korunmuş mukoza ve remisyon dönemi korunmuş mukoza örneklerinde FAS ekspresyonu kontrol normal mukoza FAS ekspresyonundan yüksektir (5). Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da ÜK aktif ve remisyon dönemleri hasta mukoza FAS ekspresyonu kontrol grubunu oluşturan olguların normal mukozası ile karşılaştırıldığı zaman yüksektir. Ayrıca bizim çalışmaya kattığımız rezolüsyon dönemi olgularının hasta mukozalarında da FAS ekspresyonu yüksek saptanmıştır. Benzer

şekilde ÜK aktif-remisyon-rezolüsyon dönemleri korunmuş mukoza örneklerinde değerlendirilen FAS ekspresyonları da kontrol grubu normal mukoza FAS ekspresyonlarından yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca CH olgularına ait biyopsilerde de FAS ekspresyonu açısından değerlendirme yapılmıştır. Literatür taramalarımız sonucunda CH'da FAS ekspresyonunun değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız incelemede CH aktif dönem hasta mukoza FAS ekspresyonları ÜK aktif dönem örneklerinde olduğu gibi kontrol normal mukoza FAS ekspresyonlarından yüksek bulunmuştur. Ayrıca CH korunmuş-normal mukoza örneklerindeki FAS ekspresyonlarının kontrol normal mukoza FAS ekspresyonlarından yüksek olduğu saptanmıştır. CH'nda izlenen FAS ekspresyon sonuçlarının ÜK örnekleriyle benzer olması her iki hastalıkta da benzer mekanizmalarla FAS ekspresyon artışı olduğunu düşündürmektedir. Her iki hastalığın etyopatogenezinde ve seyrinde inflamasyonu tetikleyen mekanizmalar sonucu FAS ekspresyonunda artış izlenebilir. ÜK ve CH aktif dönem hasta mukozaları arasında FAS ekspresyonu açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak yapılan değerlendirmede ÜK aktif dönem hasta mukoza FAS ekspresyon skorlarının CH skorlarından yüksek olduğu görülmemiştir. İstatistik değerlendirmeleri yapılırken skorlar 0-1/2-3 şeklinde gruplandırıldığında ise ÜK aktif dönem hasta mukoza FAS ekspresyon skorlarının CH skorlarından yüksek olduğu saptanmıştır. Ük olgularında inflamasyonun daha şiddetli olması ve hastalığın natüründe yer alan yaygın mukozal tutulum sonucu FAS ekspresyonunu daha yüksek olası açıklanabilir.

Adiposit hücre kültürlerinde, yağ asitlerinin inflamatuvar süreçte etki mekanizmaları üzerine yapılan çalışmada FAS ana ürünü olan palmitatın NF-κB transkripsiyon faktörünü aktive ettiği, TNF-α ve IL-6 ekspresyonlarını arttırdığı tespit edilmiştir (142). Farelerde hipotalamik FAS inhibisyonu ile yapılan çalışmada, diyetin sorumlu olduğu obeziteden hayvanların korunduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda TNF-α ve IL-6 gibi sistemik inflamatuvar cevapta görevli iki endotoksin seviyesinde artış saptanmamıştır (143). FAS ve ürünü palmitat, inflamatuvar sürecin ilerlemesinde TNF-α ve IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonlarını artırarak görev alıyor olabilir. ÜK'in tüm

histolojik evrelerinde ve CH aktif döneminde tutulum olan mukozanın yanı sıra normal korunmuş mukozada da FAS ekspresyon artışının izlenmesi, FAS'ın İBH'nin patogenezinde rolünün olabileceğini düşündürmektedir. FAS, hastalığın patogenezinde yer alan immünolojik mekanizmaları tetikleyebilir. ÜK ve CH'nda hastalıklı mukozada etkilenmemiş barsak mukozasına kıyasla yüksek FAS ekspresyonu inflamasyonun tetiklenmesinde FAS'ın rolünün olabileceğini göstermektedir.

Farelerde yapılan çalışmada esansiyel yağ asidinden fakir diyetle beslenen ve epidermis yüzeyi soyularak cilt koruyucu bariyerine hasar verilmiş hayvanlarda hasarın ardından bakılan FAS ekspresyonlarında belirgin artış saptanmıştır (144). Cilt koruyucu bariyerinin hasarlanması FAS ekspresyonunu arttırmaktadır. Barsak mukozasında, cilt bariyerine benzer yapıda koruyucu bariyer bulunmaktadır. İBH patogenezinde koruyucu bariyerin bozulmasının da yer aldığı düşünülmektedir. Ayrıca hastalığın doğal seyri sırasında oluşan inflamasyon ile barsak koruyucu bariyeri zarara uğramaktadır. Sonuç olarak İBH başlangıcında ve/veya inflamasyon sonucunda barsak koruyucu bariyerinin zarar görmesi sonucu FAS ekspresyonunda artış görülebilir. Her iki İBH'nin aktif dönemlerindeki FAS ekspresyon artışı inflamasyonla bütünlüğü bozulan barsak koruyucu bariyerinin sonucu gelişmiş olabilir. Ancak her iki İBH'nin korunmuş mukozalarında kontrol normal mukozaya oranla yüksek bulunan FAS ekspresyonu da barsak koruyucu bariyerin İBH'nin patogenezinde yer alacak şekilde en başta bozuk olabileceği tezini doğrular niteliktedir. Belki de barsak koruyucu bariyerin oluşumunda rolü olan elementleri kodlayan genlerde gelişen mutasyon sonucu bariyer normal fonksiyonunu yerine getirememekte ve bozulan barsak koruyucu bariyer sonucu FAS ekspresyonunda artış görülmektedir.

İBH'da izlenen intestinal permeabilite artışı, TNF α ve IFN γ gibi inflamatuvar barsak hastalığı patogenezinde yer alan sitokinler nedeniyle olabileceği gibi, zaten var olan genetik mutasyonların kalıtsal geçişi nedeniyle de olabilir (84). Crohn hastalarının birinci derece yakınlarında yapılan çalışmada saptanan %10-20 kat intestinal permeabilite artışı ve Crohn hastalarının sağlam ileumlarında luminal uyarılara normal popülasyonun normal ileumundan daha fazla reaksiyon göstererek permeabilite artışına neden olmaları İBH'nda intestinal permeabilitenin temelinde yer

alması muhtemel genetik faktörleri akla getirmektedir (75, 79, 80, 83). Çalışmamızda ÜK ve CH aktif dönem hasta mukozadaki FAS ekspresyonundaki artışın nedeni inflamatuvar süreç içinde ortaya çıkan TNF α ve IFN γ gibi sitokinler olabilir. Ancak her iki hastalık grubunun aktif dönemleri ve ÜK rezolüsyon ve remisyon dönemlerine ait hastalık tutulumu olmayan normal mukoza örneklerinde FAS seviyelerini kontrol grubuyla karşılaştırılınca artmış bulduk. FAS ekspresyonu açısından bu farkı ÜK ve CH patogenezinde yer alan permeabilite artışıyla açıklanabilir. İntestinal permeabilitedeki artışın muhtemel sebeplerinden birinin de genetik faktörler olabileceği akılda tutulmalıdır.

ÜK aktif dönem proksimal/distal açısından normal mukoza örneklerinde FAS ekspresyon farkı saptanmamasına karşın hasta mukoza FAS ekspresyonu distalde daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu ÜK'in doğasında yer alan distal ağırlıklı tutulumla bağlanabilir. ÜK'te distalde inflamasyon daha yoğun olarak izlenir. Hastalığın direkt etkisiyle ya da inflamasyona ikincil gelişen permeabilite artışı da ÜK aktif dönem distal FAS ekspresyon artışına neden olabilir.

Normal cilt epidermisinde FAS immünekspresyonu stratum granulosum ve stratum spinozum üst bölgelerinde izlenirken; psöriazis, liken planus ve atopik dermatitten oluşan inflamatuvar cilt hastalıkları grubunda FAS immünekspresyonu stratum spinozum alt bölgelerinde ve özellikle stratum bazale de izlenmiştir. Hücre keratinosit kültüründe tiroid, insülin, östrojen, progesteron, testosteron ve hidrokortizon hormonlarının etkisine bakılan çalışmada yalnız testosteron ve hidrokortizonun minimal FAS aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. İnflamasyonun yer aldığı epidermis alt kısımlarında (striatum bazale-striatum spinozum alt bölge) FAS ekspresyonunun artmış olması, FAS düzeyinin dolaşımdaki hormonlardan çok lokal inflamasyonla regüle edildiğini düşündürmüştür (145). Çalışmamızda ÜK ve CH aktif dönem mukozalarında yüzey epiteline oranla bazal kriplerde belirgin FAS ekspresyon artışının mevcut olması inflamasyona bağlı lokal etki olarak düşünülebilir. ÜK aktif-rezolüsyon-remisyon dönemleri arasında hasta mukoza FAS ekspresyonu açısından farklılık izlenmemiştir. Bu bulgu hasta mukozada sadece inflamasyonun lokal etkisine bağlanamaz, ancak kripter epitel hücrelerinde yapılanmanın devam ediyor olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda, ÜK rezolüsyon ve remisyon dönemleri normal mukoza FAS ekspresyon skorları aktif dönem normal mukoza skorlarından yüksek bulunmuştur. Rezolüsyon/remisyon dönemi normal mukoza daha önce hastalıktan etkilenmiş ancak normal histolojiye sahip olabilir. Aktif dönem normal mukoza ise hastalık seyrinde hiç etkilenmemiş mukozayı temsil etmektedir. CH'nda ise aktif dönem proksimal/distal FAS ekspresyon farkı yoktur. Etkilenen alanlarda FAS ekspresyonu artışı gelişebilir.

ÜK ve CH olgularında kolorektal karsinom gelişme riski artmıştır (113, 115, 118, 119). Hastalığın süresi uzadıkça gelişen kolorektal karsinomun evresi yükselmektedir (119-122). İBH'nda displazi/karsinom gelişiminde inflamasyonun tetiklediği mekanizmalar suçlanmaktadır (61-64). Literatürdeki bu bulguların ışığında biz de çalışmamızda CH ve ÜK olgularının FAS ekspresyon skorlarıyla hastalık sürelerinin ilişkisini değerlendirdik. CH aktif dönem olgularında FAS ekspresyonu skorunun hastalık süreleriyle bağlantısına baktığımızda arada bir korelasyon saptamadık. ÜK aktif dönem olguları hasta mukoza bazali/yüzeyi ve normal mukoza yüzeyi FAS ekspresyonu skorlarının de hastalık süreleriyle bağlantısı yoktu. Ancak ÜK normal mukoza bazali FAS ekspresyon skoru hastalık süresiyle korele olarak artış göstermekteydi. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. ($p < 0,05$). Bu bulgu FAS ekspresyon artışının displazi/karsinom gelişim sekansında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonucunda FAS ekspresyonunun ÜK ve CH'nda hasta mukoza alanlarının yanı sıra korunmuş mukozalarında, kontrol grubu normal mukoza örneklerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. İBH'nda FAS ekspresyonundaki bu artışın ana nedenlerinden biri inflamasyondur. İnflamasyonun FAS artışına etkisi sistemik ve lokal olarak olabilir. Bulgularımız İnflamasyonla birlikte hastalığın patogenezinde yer alan immünsistem bozuklukları ve permeabilite artışının da FAS ekspresyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. ÜK aktif dönem hastalarında CH aktif dönem hastalarından istatistiksel anlamı olmasa da yüksek bulunan FAS skorları, ÜK'te inflamasyonun daha yaygın olmasına bağlanabilir, ancak ÜK/CH ayırıcı tanısında yardımcı değildir. ÜK'te aktif dönem normal mukoza bazalinde hastalık süreleri ile korele FAS ekspresyon artışının izlenmesi, FAS'ın ÜK'te karsinogenezde rolü

olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bu veriler ileride yapılacak genetik ve moleküler düzeydeki araştırmalar ile FAS ekspresyonunun inflamatuvar barsak hastalıklarında hangi aşamada ve neden artış gösterdiğinin daha kesin kanıtlarla ortaya konması gerekliliğini vurgulamaktadır.

KAYNAKÇA

1. **Loftus EV, Sandborn WJ.** Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;31(1):1-20.
2. **Fenoglio C, Preiser M.** *Gastrointestinal pathology*, 3rd Edition. Lippincott-Raven. 2008:593-692.
3. **Sugita A, Sachar DB, Bodian C, Ribeiro MB, Aufses AH Jr, Greenstein AJ.** Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut.* 1991;32:167.
4. **Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OP, Aadland E, et al.** Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(1):46-55.
5. **Consolazio A, Alò PL, Rivera M, Iacopini F, Paoluzi OA, Crispino P, et al** Overexpression of fatty acid synthase in ulcerative colitis. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(1):113-8.
6. **Piyathilake CJ, Frost A, Manne U, Bell W C, Weiss H, Heimbürger DC, et al.** The expression of fatty acid synthase (FASE) is an early event in the development and progression of squamous cell carcinoma of lung. *Hum Pathol.* 2000;31(9):1068-73.
7. **Alo' PL, Visca P, Marci A, Mangoni A, Botti C, Di Tondo U.** Expression of fatty acid synthase (FAS) is a predictor of recurrence in stage 1 breast carcinoma patients. *Cancer.* 1996;77(3):474-82.
8. **Gansler TS, Hardman W 3rd, Hunt DA, Schaffel S, Hennigar RA.** Increased expression of fatty acid synthase (OA-519) in ovarian neoplasms predicts shorter survival. *Hum Pathol.* 1997;28(6):686-92.

9. **Pizer ES, Lax SF, Kuhajda FP, Pasternac GR, Kurman RC.** Fatty acid Synthase expression in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1998;83(3):528-38.
10. **Sanderson IR, Walker WA.** Development of the gastrointestinal tract. B.C. Decker Inc. 1999:1-13.
11. **Agostinucci J, Brady CL, Darlene RN, Cantu N, Haynes NH, Lourdes RN et al.** Lippincott professional guides, anatomy & physiology, 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2002:128-39.
12. **Moore KL, Persaud TVN.** The digestive system. In: Moore KL, Persaud TVN, eds. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:266–284.
13. **Mills SE.** Histology for pathologists, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007:532-70.
14. **Enterline H, Thompson J.** Pathology of the Esophagus. New York: Springer-Verlag; 1984.
15. **Netter FH, ed.** The CIBA Collection of Medical Illustrations: A Compilation of Pathological and Anatomical Paintings. Vol 3. Digestive System. Part I: Upper Digestive Tract. Summit, NJ: CIBA-Geigy; 1957.
16. **Netter FH.** Atlas of Human Anatomy. 3rd ed. St. Louis: ICDH Learning/Elsevier; 2003.
17. **Geboes K, Geboes KP, Maleux G.** Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:1–14.
18. **Faussone-Pellegrini MS, Cortesini C.** Ultrastructure of striated muscle fibers in the middle third of the human esophagus. *Histol Histopathol* 1986;1:119–128.
19. **Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM.** Normal structure of the stomach. In: Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM, eds. *Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications*. New York: Igaku-Shoin; 1992:496–505.

20. **Antonioli DA, Madara JL.** Functional anatomy of the gastrointestinal tract. In: Ming SC, Goldman H, eds. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998:13–33.
21. **Piasecki C.** Blood supply to the human gastroduodenal mucosa with special reference to the ulcer-bearing areas. *J Anat* 1974;118(pt 2):295–335.
22. **Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH, eds.** *Gray's Anatomy*. 37th ed. New York: Churchill Livingstone; 1989.
23. **Thorek P.** *Anatomy and Surgery*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1985.
24. **Costacurta L.** Anatomical and functional aspects of the human suspensory muscle of the duodenum. *Acta Anat (Basel)* 1972;82:34–46.
25. **Trier JS, Winter HS.** Anatomy, embryology and developmental abnormalities of the small intestine and colon. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989:991–1021.
26. **Parks DA, Jacobson ED.** Physiology of the splanchnic circulation. *Arch Intern Med* 1985;145:1278–1281.
27. **Smith ME, Morton DG.** The colon. In: Smith ME, Morton DG, eds. *The Digestive System* Edinburgh: Churchill Livingstone 2001:175–186.
28. **Netter, FH. Abdomen.** In: Netter, FH and Colacino S, eds. *Atlas of Human Anatomy*. Summit, NJ: Ciba-Geigy Corp; 1989:251–256, 264–268.
29. **Guyton, AC.** The digestive and metabolic systems. In: Guyton AC, ed. *Anatomy and Physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1984:643–700.
30. **Rubin W.** The epithelial “membrane” of the small intestine. *Am J Clin Nutr* 1971;24:45–64.

31. Trier JS, Madara JL. Functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1987:1209–1249.

32. Poley JR. Loss of the glycocalyx of enterocytes in small intestine: a feature detected by scanning electron microscopy in children with gastrointestinal intolerance to dietary protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:386–394.

33. Filipe MI. Mucins in the human gastrointestinal epithelium: a review. *Invest Cell Pathol* 1979;2:195–216.

34. Lipkin M. Proliferation and differentiation of normal and diseased gastrointestinal cells. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1987:255–284.

35. Williamson RC. Intestinal adaptation (first of two parts). Structural, functional, and cytokinetic changes. *N Engl J Med* 1978;298:1393–1402.

36. Lewin KJ. The endocrine cells of the gastrointestinal tract: the normal endocrine cells and their hyperplasias. In: Sommers SC, Rosen PP, Fechner RE, eds. *Pathology Annual*. Part 1. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts; 1986:1–27.

37. Goldman H, Antonioli DA. Mucosal biopsy of the esophagus, stomach, and proximal duodenum. *Hum Pathol* 1982;13:423–448.

38. Lee FD, Toner PG. *Biopsy Pathology of the Small Intestine*. Philadelphia: JB Lippincott; 1980.

39. Chiba M, Ohta H, Nagasaki A, Arakawa H, Masamune O. Lymphoid cell subsets in normal human small intestine. *Gastroenterol Jpn* 1986;21:336–343.

40. Goyal RK, Crist JR. Neurology of the gut. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989:21–52.

41. Romert P, Mikkelsen HB. C-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in the human small and large intestine. *Histochem Cell Biol* 1998; 109:195–202.

42. **Lawson HH.** Definition of the gastroduodenal junction in healthy subjects. *J Clin Pathol* 1988;41:393–396.
43. **Kreuning J, Bosman FT, Kuiper G, Wal AM, Lindeman J.** Gastric and duodenal mucosa in “healthy” individuals. An endoscopic and histopathological study of 50 volunteers. *J Clin Pathol* 1978;31:69–77.
44. **Neutra MR, Padykula HK.** The gastrointestinal tract. In: Weiss L, ed. *Modern Concepts of Gastrointestinal Histology*. New York: Elsevier; 1984:658–706.
45. **Axelsson C, Andersen JA.** Lipohyperplasia of the ileocaecal region. *Acta Chir Scand* 1974;140:649–654.
46. **Kagnoff MF.** Immunology and disease of the gastrointestinal tract. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989:114–144.
47. **Bjerke K, Brandtzaeg P, Fausa O.** T cell distribution is different in follicle-associated epithelium of human Peyer's patches and villous epithelium. *Clin Exp Immunol* 1988;74:270–275.
48. **Corfield AP, Wiggins R, Edwards C, Myerscough N, Warren BF, Soothill P, Millar MR et al.** A sweet coating—how bacteria deal with sugars. *Adv Exp Med Biol* 2003;535:3–15.
49. **Ayabe T, Ashida T, Kohgo Y, Kono T.** The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defense. *Trends Microbiol* 2004;12:394–398.
50. **Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S et al.** Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for Paneth cells. *Gastroenterology* 2003;125:47–57.
51. **Kraehenbuhl JP, Neutra MR.** Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:301–332.

- 52. Medina F, Segundo C, Campos-Caro A, Salcedo I, Garcia-Poley A, Brieva JA.** Isolation, maturational level, and functional capacity of human colon lamina propria plasma cells. *Gut* 2003;52:383–389.
- 53. MacDonald TT, Bajaj-Elliot M, Pender SL.** T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today* 1999;20:505–510.
- 54. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL.** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(5):v1-v16.
- 55. Wang Y, Ouyang Q;APDW2004 Chinese IBD, Working Group.** Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1450-5.
- 56. APDW2004 Chinese IBD, Working Group.** Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(6):1009-15.
- 57. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu H, Tiftikci A, Parlak E, et al.** Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(1):53-60.
- 58. Danese S, Sans M, Fiocchi C.** Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity Rev*. 2004;3(5):394-400.
- 59. Binder V.** Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis*. 1998;16(6):351-5.
- 60. Yang HY, Rotter JI.** Genetic aspects of idiopathic inflammatory bowel disease. *Williams & Wilkins*. 1995:301-31.
- 61. Tysk C, Linberg 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(7):990-6.

- 62. Bamias G, Nyce MR, A. De La Rue S, Cominelli F.** New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):895-904.
- 63. Farrell RJ, Peppercorn MA.** Ulcerative colitis. *Lancet.* 2002;359:331-40.
- 64. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coqgon D.** Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet.* 1994;343:766-7.
- 65. Baumgart DC, Carding SR.** Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007;369:1627-40.
- 66. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F.** Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis: comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterol.* 1991;100:1590-6.
- 67. Strober W, Fuss IJ, Ehrhardt RO, Neurath M, Boirivant M, Lúdvíksson BR** Mucosal immunoregulation and inflammatory bowel disease: new insights from murine models of inflammation. *Scand J Immunol.* 1998 Nov;48(5):453-8.
- 68. Yukawa M, Iizuka M, Horie Y, Yoneyama K, Shirasaka T, Itou H, et al.** Systemic and local evidence of increased Fas-mediated apoptosis in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2002 Mar;17(2):70-6
- 69. Mansfield JC, Gjaffer MH, Holdsworth CD.** Controlled trial of oligopeptide versus amino acid diet in treatment of active Crohn's disease. *Gut.* 1995;36(1):60-6.
- 70. Van Den Bogaerde J, Cahill J, Emmanuel AV, Vaizey CJ, Talbot IC, Knight SC, et al.** Gut mucosal response to food antigens in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(11):1903-15.

- 71. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M, Scand J.** Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Gastroenterol.* 2002 Sep;37(9):1034-41.
- 72. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G.** Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut.* 1988;29(3):352-7.
- 73. Madretsma S, Wolters LM, van Dijk JP, Tak CJ, Feyerabend C, Wilson JH, et al.** In-vivo effect of nicotine on cytokine production by human non-adherent mononuclear cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(10):1017-20.
- 74. Travis S, Menzies I.** Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond).* 1992;82(5):471-88.
- 75. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter JI.** Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. a possible etiologic factor. *Ann Intern Med.* 1986;105(6):883-5.
- 76. Hollander D.** Crohn's disease-a permeability disorder of the tight junction?. *Gut.* 1988;29(12):1621-24.
- 77. Secondulfo M, de Magistris L, Fiandra R, Caserta L, Belletta M, Tartaglione M T, et al.** Intestinal permeability in Crohn's disease patients and their first degree relatives. *Dig Liver Dis.* 2001;33(8):680-5.
- 78. Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, Waldhoer T, Lochs H.** Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet.* 1993;341:1437-9.
- 79. Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR.** Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterol.* 1996;110(5):1395-403.
- 80. May GR, Sutherland LR, Meddings JB.** Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease?. *Gastroenterol.* 1993;104(6):1627-32.

- 81. Hilsden RJ, Meddings JB, Hardin J, Gall DG, Sutherland LR.** Intestinal permeability and postheparin plasma diamineoxidase activity in the prediction of Crohn's disease relapse. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5(2):85-91.
- 82. Benjamin J, Makharia GK, Ahuja V, Mani Kalaivani M, Joshi YK.** Nutritional status of patients with Crohn's disease. *Indian J Gastroenterol.* 2008;27(5):195-200.
- 83. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LH, Lindmark T, Wirén M, et al.** Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut.* 2002;50(3):307-13.
- 84. Amasheh M, Grotjohann I, Amasheh S, Fromm A, Söderholm JD, Zeitz M, et al.** Regulation of mucosal structure and barrier function in rat colon exposed to tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in vitro: A novel model for studying the pathomechanisms of inflammatory bowel disease cytokines. *Scand J Gastroenterol.* 2009;4:1-10.
- 85. Dabek M, Ferrier L, Roka R, Gecse K, Annahazi A, Moreau J, et al.** Luminal cathepsin g and protease-activated receptor 4: a duet involved in alterations of the colonic epithelial barrier in ulcerative colitis. *Am J Pathol.* 2009;175(1):207-14.
- 86. Padley FB, Gunstone FD, Harwood JL.** Occurrence and characteristics of oils and fats. Animal fats: milk and depot fats. In: Gunstone FD, Harwood JL, Padley FB, eds. *The lipid handbook* London. Chapman & Hall. 1994:147-66.
- 87. Chao AC, Nguyen JV, Broughall M, Griffin A, Fix JA, Daddona PE.** In vitro and in vivo evaluation of effects of sodium caprate on enteral peptide absorption and on mucosal morphology. *Int J Pharm.* 1999;191(1):15-24.
- 88. Lindmark T, Söderholm JD, Olaison G, Alván G, Ocklind G, Artursson P.** Mechanism of absorption enhancement in humans after rectal administration of ampicillin in suppositories containing sodium caprate. *Pharm Res.* 1997;14(7):930-5.

89. Anderberg EK, Lindmark T, Artursson P. Sodium caprate elicits dilatations in human intestinal tight junctions and enhances drug absorption by the paracellular route. *Pharm Res.* 1993;10(6):857-64.

90. Söderholm JD, Öman H, Blomquist L, Veen J, Lindmark T, Olaison G. Reversible increase in tight junction permeability to macromolecules in rat ileal mucosa in vitro by sodium caprate, a constituent of milk fat. *Dig Dis Sci.* 1998;43(7):1547-52.

91. Koutroubakis IE, Blachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis : results of a metanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):171-6.

92. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New Engl J Med.* 2001;344(11):808-14.

93. Frisch M, Johansen C, Mellekjær L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, Olsen J H. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery.* 2001;130(1):36-43.

94. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterol.* 2003;124(1):40-6.

95. Evans JMM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital. *Gut.* 1997;40(5):619-22.

96. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* 2000 May;95(5):1213-20.

97. Higgins CS, Allan RN. Crohn's disease of the distal ileum. *Gut.* 1980;21(11):933-40.

- 98. Okada M, Yao T, Fuchigami T, Iida M, Date H.** Anatomical Involvement and clinical features in 91 Japanese patients with Crohn's disease. *J Clinl Gastroenterol.* 1987;9(2):165-71.
- 99. Greenstein AJ, Sachar DB, Mann D, Lachman P, Heimann T, Aufses AH Jr.** Spontaneous free perforation and perforated abscess in 30 patients with Crohn's disease. *Ann Surg.* 1987;205(1):72-6.
- 100. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AH Jr.** Intra-abdominal abscess in regional enteritis. *Ann Surg.* 1991;213(1):32-6.
- 101. Gramlich T, Petras RE** Pathology of inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg.* 2007 Aug;16(3):154-63.
- 102. Coulson WF** Pathological features of inflammatory bowel disease in childhood. *Semin Pediatr Surg.* 1994 Feb;3(1):8-14.
- 103. Yantiss RK, Odze RD.** Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology.* 2006 Jan;48(2):116-32
- 104. Podolsky DK.** Inflammatory bowel disease (1). *N Engl J Med.* 1991;325(13):928-37.
- 105. Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, Saunders DR, Rubin CE.** Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology.* 1981;80(1):66-71.
- 106. Petri M, Poulsen SS, Christensen K, Jarnum S.** The incidence of granulomas in serial sections of rectal biopsies from patients with Crohn's disease. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1982; 90(3): 145-7.
- 107. Chambers TJ, Morson BC.** Large bowel biopsy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Invest Cell Pathol.* 1980;3(2):159-73.
- 108. Caprilli R, Latella G, Vernia P, Frieri G.** Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(5):1258-62.

- 109. Goldblum JR, Appelman HD.** Appendiceal involvement in ulcerative colitis. *Mod Pathol.* 1992;5(6):607-10.
- 110. Geboes K, De Hertogh G.** Indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2003 Sep;9(5):324-31.
- 111. Fenoglio C, Preiser M.** *Gastrointestinal Pathology, 2nd Edition,* Lippincott-Raven. 1999 631-712:767-75:795-807:845-9.
- 112. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Jewell D.** Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(4):297-304.
- 113. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF.** Crohn's disease and cancer. *N Engl J Med.* 1973;289(21):1099-103.
- 114. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN.** Malignancy in Crohn's disease. *Gut.* 1980;21(12):1024-9.
- 115. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al.** Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterol.* 2006;130(4):1039-46.
- 116. Branco BC, Harpaz N, Sachar DB, Greenstein AJ, Tabrizian P, Bauer J, et al.** Colorectal carcinoma in indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1076-81.
- 117. Bansal P, Sonnenberg A.** Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(1):44-8.
- 118. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al.** Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterol.* 2007;133(4):1099-105.

- 119. D’Inca R, Cardin R, Benazzato L Angriman I, Martines D, Sturniolo GC.** Oxidative DNA damage in the mucosa of ulcerative colitis increases with disease duration and dysplasia. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(1):1023-27.
- 120. Roncucci L, Mora E, Mariani F, Bursi S, Pezzi A, Rossi G, et al.** Myeloperoxidase-positive cell infiltration in colorectal carcinogenesis as indicator of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2291-7.
- 121. Nishikawa M, Oshitani N, Matsumoto T, Nishigami T, Arakawa T, Inoue M.** Accumulation of mitochondrial DNA mutation with colorectal carcinogenesis in ulcerative colitis. *Br J Cancer.* 2005;93(3):331-7.
- 122. Baretton GB, Aust DE.** Intraepitheliale neoplasie/dysplasie-diagnose bei colitis ulcerosa. *Pathologe.* 2008;29(2):280-5.
- 123. Westbrook AM, Wei B, Braun J, Schiestl RH.** Intestinal mucosal inflammation leads to systemic genotoxicity in mice. *Cancer Res.* 2009;69(11):4827-34.
- 124. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al.** Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* 1983;14(11):931-68.
- 125. Marx A, Wandrey T, Simon P, Wewer A, Grob T, Reichelt U, et al.** Combined alpha-methylacyl coenzyme A racemase/p53 analysis to identify dysplasia in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol.* 2009;40(2):166-73.
- 126. Medlicott SA, Jewell LD, Price L, Fedorak RN, Sherbaniuk RW, Urbanski SJ.** Conservative management of small adenomata in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):2094-8.
- 127. Fogt F, Urbanski SJ, Sanders ME, Furth EE, Zimmerman RL, Deren JJ, et al.** Distinction between dysplasia-associated lesion or mass (DALM) and adenoma in patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol.* 2000;31(3):288-91.

- 128. Risques RA, Lai LA, Brentnall TA, Li L, Feng Z, Gallaher J, et al.** Ulcerative colitis is a disease of accelerated colon aging: evidence from telomere attrition and DNA damage. *Gastroenterol.* 2008;135(2):410-8.
- 129. Chang CL, Marra G, Chauhan D, Ha H T, Chang DK, Ricciardiello L, et al.** Oxidative stress inactivates the human DNA mismatch repair system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;283(1):148-54.
- 130. Fujiwara I, Yashiro M, Kubo N, Maeda K, Hirakawa K.** Ulcerative colitis-associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(9):1387-94.
- 131. Fujii S, Tominaga K, Kitajima K, Takeda J, Kusaka T, Fujita M, et al.** Methylation of the oestrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in longstanding and extensive ulcerative colitis. *Gut.* 2005;54(9):1287-92.
- 132. Aust DE, Willenbacher RF, Ferrell L, Chang CG, Moore DH 2nd, Molinaro-Clark A.** Chromosomal aberrations in ulcerative colitis-related and sporadic colorectal cancers by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol.* 2000;31(1):109-14.
- 133. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, Chang CG, Molinaro-Clark A, Baretton GB.** The APC/beta-catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: a mutational analysis. *Cancer.* 2002;94(5):1421-7.
- 134. Risques RA, Rabinovitch PS, Brentnall A.** Cancer surveillance in inflammatory bowel disease: new molecular approaches. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(4):382-90.
- 135. Wakil S J.** Fatty acid synthase, a proficient multifunctional enzyme. *Biochemistry.* 1989;28(11):4523-30.
- 136. Semenkovich CF.** Regulation of fatty acid synthase (FAS). *Prog. Lipid Res.* 1997;36(1):43-53.

137. Chalbos D, Escot C, Joyeux C, Tissot-Carayon MJ, Pages A, Rochefort H. Expression of the progestin-induced fatty acid synthase in benign mastopathies and breast cancer as measured by RNA in situ hybridization. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82(7):602-6.

138. Jayakumar A, Tai MH, Huang WY, al-Feel W, Hsu M, Abu-Elheiga L, et al. Human fatty acid synthase: properties and molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995 92(19):8695-9.

139. Kusakabe T, Maeda M, Hoshi N, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, et al. Fatty acid synthase is expressed mainly in adult hormone-sensitive cells or cells with high lipid metabolism and in proliferating fetal cells. *J Histochem Cytochem.* 2000;48(5):613-22.

140. Shurbaji MS, Kalbfleisch JH, Thurmond TS. Immunohistochemical detection of a fatty acid synthase (OA-519) is a predictor of progression of prostate cancer. *Hum Pathol.* 1996;27(9):917-21.

141. Rashid A, Pizer ES, Moga M, Milgraum LZ, Zahurak M, Pasternack GR, et al. Elevated expression of fatty acid synthase and fatty acid synthetic activity in colorectal neoplasia. *Am J Pathol* 1997;150(1):201-9.

142. Ajuwon KM, Spurlock ME. Palmitate activates the NF- κ B transcription factor and induces IL-6 and TNF expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr.* 2005;135(8):1841-6.

143. Chakravarthy MV, Zhu Y, Yin L, Coleman T, Pappan KL, Marshall CA, et al. Inactivation of hypothalamic FAS protects mice from diet-induced obesity and inflammation. *J Lipid Res.* 2009;50(4):630-41.

144. Ottey KA, Wood LC, Grunfeld C, Elias PM, Feingold KR. Cutaneous permeability barrier disruption increases fatty acid synthetic enzyme activity in the epidermis of hairless mice. *J Invest Dermatol.* 1995;104(3):401-4.

145. Uchiyama N, Yamamoto A, Kameda K, Yamaguchi H, Ito M. The activity of fatty acid synthase of epidermal keratinocytes is regulated in the lower stratum spinosum and the stratum basale by local inflammation rather than by circulating hormones. *J Dermatol Sci.* 2000;24(2):134-41.