

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
EĞİTİM SORUMLUSU PROF. DR. SERVET AKAR



**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA
SERUM RESOLVİN E1 DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ VE RESOLVİN E1 İLE HASTALIK
AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FERDA TAŞOVA
(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR – 2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
EĞİTİM SORUMLUSU PROF. DR. SERVET AKAR



**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA
SERUM RESOLVİN E1 DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ VE RESOLVİN E1 İLE HASTALIK
AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FERDA TAŞOVA
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. CEM ÇEKİÇ

İZMİR – 2015

TEZ ONAYI

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

FERDA TAŞOVA

İTHAF

Tüm sevdiklerime...

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında çalışmamın iskeletini oluştururken ve her aşamasında desteğini esirgemeyen, bana her konuda yol gösteren tez danışmanım sayın Uzm. Dr. Cem ÇEKİÇ'e,

Gastroenteroloji eğitimimde, engin tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Belkıs ÜNSAL'a

Çalışmam sırasında çalışmaya dahil edeceğim hastaları belirlememde bana yardımcı olan, poliklinikte beraber çalıştığımız ve engin bilgilerinden aydınlandığım, Doç. Dr. Elif SARITAŞ YÜKSEL'e, poliklinikte çalıştığım sürede tanıştığım ve bana her konuda yardımcı olan Gastroenteroloji poliklinik hemşiremiz Aysel ALTAY'a,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi, deneyim, disiplin ve mesleki prensiplerinden yararlandığım İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Servet AKAR'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında mesleğimin onurlu töresini öğreten, dürüstlüğü ve araştırmacı ruhuyla çok şey öğrendiğim Sayın Doç. Dr. Bülent SÖZMEN'e,

Asistanlığım süresince bilgi, tecrübe ve ağabeyliği ile sürekli yol gösteren Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım hemşirelerimize,

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her türlü desteklerini esirgemeyen ve yanımda olduklarını bildiğim annem Aysel GÜLER, babam Sabahattin GÜLER ve kardeşlerim Kübra CAN ve Arif GÜLER'e

Her mutlulukta ve zorlukta yanımda olduğunu bildiğim yol arkadaşım Ali Osman TAŞOVA'ya

Teşekkürü bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyoloji.....	3
2.2.Etiyoloji.....	4
2.2.1.Genetik Faktörler.....	4
2.2.2.Çevresel Risk Faktörleri.....	4
2.3.Patogenez.....	5
2.4.Semptomlar ve Klinik Bulgular.....	7
2.4.1.Ülseratif Kolit Semptomları ve Klinik Özellikleri.....	7
2.4.2.Crohn Hastalığı Semptomları ve Klinik Özellikleri.....	8
2.5.Tanı.....	9
2.5.1.Gayta Tetkiki.....	9
2.5.2.Laboratuvar.....	9
2.5.3.Endoskopi.....	10
2.5.4.Radyoloji.....	11
2.6.Ayırıcı Tanı.....	12
2.7.Tedavi.....	12
2.8.Lipid Mediatorler.....	13
2.8.1.Resolvin E1 Metabolizması ve Üretimi.....	16
2.8.2.Resolvin E1 ve İBH dışı Hastalıklar.....	17
2.8.3.Resolvin E1 ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı.....	18
3.MATERYEL METOD	20

3.1. Hasta Seçimi.....	20
3.2. Çalışma Tasarımı.....	20
3.3. Laboratuvar Analizi.....	20
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	21
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	29
6. ÖZET	32
7.ABSTRACT.....	34
8.KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
ÜK	Ülseratif Kolit
CH	Crohn Hastalığı
ECCO	Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu
CRP	C-reaktif protein
İL	İnterlökin
EPA	Eikosapentaenoik asit
DHA	Dokosaheksaenoik asit
ANCA	Antinötrofil sitoplazmik antikor
TLR	Toll like reseptor
NOD	Nucleotide-binding oligomerization domain
Th	T hepler
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PUFA	Çoklu doymamış yağ asidi
RvE1	Resolvin E1
MR	Manyetik rezonans
PMN	Polimorfonükleer lökosit
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor
NFkB	Nükleer Faktör kappa B
TNF	Tümör nekroz faktör
PUFA	Çoklu doymamış yağ asidi
COX	Siklooksijenaz
LOX	Lipooksijenaz
TNBS	Trinitrobenzen sülfonik asit
ASA	Sülfasalazin-Meselamin
AZA	Azatiopürin

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Mayo Skorlaması

Tablo 2: ÜK ve CH'da Kolonoskopi Bulguları

Tablo 3: Demografik Veriler

Tablo 4: Hastalık özellikleri

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

Tablo 6: Aktif ve remisyon gruplarında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

Tablo 7: Resolvin E1 ile CRP, PMS, Hastalık Yaşı ve Yaş arasındaki ilişki

Tablo 8: Resolvin E1 ile Cinsiyet, Lokalizasyon ve Tedavi arasındaki ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Omega-3 PUFA'ların anti-inflamatuvar etkileri ile ilgili olası mekanizmalar

Şekil 2: EPA Metabolizması

Şekil 3: Resolvin ve Protektinler

Şekil 4: : İnflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

Şekil 5: Hasta ve Kontrolü ROC Eğrisi

Şekil 6: Aktif ve Remisyonadaki Ülseratif kolit Hastaları için ROC Eğrisi

Şekil 7: Metastatik hastalarda NLR'ye göre GSK eğrisi

1-GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olarak bilinen, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immun yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemleri olan bir grup inflamatuvar hastalıktır. Her ne kadar Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı aynı hastalık grubu içerisinde yer alan hastalıklar olsalar da esasen etiyoloji, klinik seyir ve tedavi yöntemleri açısından oldukça farklı iki hastalık olarak değerlendirilebilirler. Her iki hastalıkta da temel amaç hastalığı remisyon döneminde tutmak ve hastaları olası komplikasyonlardan uzak tutmaktır.

İnflamatuvar Barsak Hastalığında güncel tedavi ECCO (Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu) tarafından yayınlanan rehberlerde de belirtildiği üzere intestinal inflamasyonun dolayısıyla mukozal lezyonların tedavisi üzerine yoğunlaşmaktadır (1,2). Tedavinin asıl hedefi mukozal lezyonların iyileştirilmesi olarak görülse de klinik pratikte intestinal mukozanın değerlendirilmesinde kullanılan endoskopik yöntemlerin maliyeti, ulaşılabilirliği, hasta isteksizliği ve özellikle kimi zaman Crohn Hastalığında ince barsak tutulumlarının endoskopik ve radyolojik olarak değerlendirilmesine ait zorluklar nedeni ile hastalık yönetiminde bir takım güçlükler oluşturmaktadır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar İnflamatuvar Barsak Hastalığının takibinde intestinal inflamasyonu ve mukozal lezyonların şiddetini tanımlayabilecek C-reaktif protein (CRP), orosomukoid, interlölin-6 (IL-6), elastaz, fekal laktoferrin ve fekal kalprotektin gibi birçok biyokimyasal veya serolojik belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır (3). Tüm çabalara rağmen inflamasyonu veya mukozal lezyon şiddetini tanımlayabilecek basit, ucuz, hızlı, invaziv olmayan ve güvenilirliği yüksek bir inflamatuvar belirteç üzerinde bir fikir birliğine varılamamıştır. Bugün için İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nın klinik izleminde en sık kullanılan inflamatuvar belirteç CRP'dir. Ancak CRP'nin İBH dışında da birçok akut faz durumunda artış göstermesi, bireyler arasında farklılık oluşturan CRP gen polimorfizmi ve Ülseratif Kolit gibi sadece mukoza ile sınırlı bir hastalıkta inflamasyonun gerçek düzeyini gösterememesi gibi olumsuzluklar İBH'nin izleminde bu inflamatuvar belirtecin kullanımını kısıtlamaktadır (4).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nın klinik değerlendirmesinin yapıldığı çeşitli indeksler vardır. Ülseratif Kolit'te Truelove-Witts, Rachmilewitz ve Mayo Skorlaması ile hastalığın aktivitesi çeşitli parametreler bakılarak değerlendirilebilir. Mayo Skorlaması; defekasyon sıklığı, rektal kanama, endoskopik değerlendirme ve klinisyenin global değerlendirmesi olmak üzere dört parametreden oluşmaktadır. Parsiyel Mayo Skorlamasında endoskopik değerlendirme yoktur. Yapılan bir çalışmada rektal kanama, defakasyon sıklığı ve klinisyenin global değerlendirmesi ile yapılan parsiyel mayo skorunun, Ülseratif Kolitli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemede, endoskopik değerlendirmenin de yapıldığı tam skorlu mayo skorlaması ile eşdeğer olduğu görülmüştür(5).

Resolvinler insan vücudu tarafından üretilen bileşiklerdir. Omega-3 yağ asitleri , eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'ten Cox-2 yolağı ile üretilirler. Resolvinler inflamatuvar hücrelerin üretimini ve inflamasyon bölgesine göçünü engellemektedir. Resolvin E1 resolvin gruplarından biridir (6).

Bu araştırmada Ülseratif Kolitli hastalarda serum Resolvin E1 düzeylerinin belirlenmesi ve bu hastalarda bakılan serum CRP düzeyleri ve parsiyel mayo skorlaması ile hastalık aktivitesi belirlenerek, serum Resolvin E1 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmaktadır.

2- GENEL BİLGİLER

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı olarak adlandırılan, gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Etiyolojide çevresel faktörler, infeksiyöz ajanlar, genetik ve immün bozukluk gösterilse de etyopatogenez kesin olarak bilinmemektedir (7). İBH'nın patogenezinde genetik duyarlı kişilerde çeşitli çevresel faktörler ya da antijenlere karşı abartılı bir immün yanıt varlığı ileri sürülmektedir (8). Ülseratif Kolit inflamatuvar cevabın, mukoza ve submukozada olduğu, kramp tarzında karın ağrısı atakları ve kanlı ishallerle seyreden bir tablodur. Crohn Hastalığı ise mukozadan serozaya kadar tüm intestinal duvarı etkileyen, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, ishal atakları ile seyreden bir hastalıktır.

2.1. Epidemiyoloji

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığının rastlanma sıklığı coğrafik bölgelere göre büyük farklılıklar gösterir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika insidans ve prevalansın en yüksek olduğu yerlerdir. Norveç'te yıllık insidans CH için 5.8/100000, ÜK için 12.8/100000 iken, bu oran Kanada'da 14.3/100000 ve 14.6/100000 olarak bildirilmiştir(9,10). Türkiye için oranlar, İBH derneği veri tabanına göre ÜK için 4.1/100000 ve CH için 2.6/100000'dir (11).

Coğrafi olarak kuzey Avrupa ülkelerinde, ırk olarak beyaz ırkta sık görülür. Etnik köken olarak da Yahudilerde fazla görülmektedir. Her iki hastalık da çoğunlukla genç yaş grubunun hastalığıdır. İBH en çok 20-29 yaşları arasında ortaya çıkar. 60-80 yaşları arasında ikinci bir pik yapar. Her iki cinsiyet için de dağılım kabaca eşit oranlardadır (12). İBH, ekonomik durumu ve eğitim düzeyi yüksek kişilerde ve şehirde yaşayan insanlarda daha sık görülmektedir (13, 14).

2.2. Etiyoloji

Tedavi ve genetik alanındaki büyük ilerlemelere rağmen, İBH'nın etyopatogenezi henüz tam olarak çözülememiştir. İnflamatuvar barsak hastalığının özgün neden veya

nedenleri bilinmemekle birlikte patolojik bulgular antijenik uyarıya karşı süregen immünolojik cevabın olduğunu göstermektedir (15).

Son zamanlarda hastalığın normal flora ortamında mukoza epitel bariyerinin bozulması sonucu mukozal immün sistemin uygunsuz ve süregen biçimde aktive olmasıyla geliştiği düşünülmektedir. Uygunsuz cevabın oluşmasında muhtemelen hem mukoza epitelinin bakterilere karşı engelleme işlevinin bozulması hem de mukozal immün sistemin cevabının bozulması rol oynamaktadır (16).

İnflamatuvar barsak hastalığının genetik ve ailevi özellikleri, infeksiyon ajanlarıyla ilişkisini araştıran çalışmalar, immünolojik ve iltihabi tepkilerin oluşumuyla ilgili çalışmalar hem hastalığın patogenezinin anlaşılmasında yardımcı olmakta hem de yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli katkı sağlamaktadır (15-17).

2.2.1. Genetik Faktörler

İBH patogenezinde genetik faktörlerin önemli olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. Hastaların birinci derece akrabalarında CH gelişme riski 35 kat, ÜK gelişme riski 15 kat artmıştır. Monozigotik ikizlerde hastalık rastlanma oranı dizigotik ikizlere oranla daha fazladır (18). Akrabalar arasında hastalığın tipi ve davranışı büyük oranda benzerlik gösterir (19). CH ile yapılan çalışmalarda 16. Kromozomda genetik geçiş lokusu bulunmuştur. Buradaki sorumlu genin sitoplazmik bir protein olan NOD2 veya CARD 15'i kodlayan gen olduğu saptanmıştır. NOD2 mutasyonu için homozigotlarda CH riski 20 kat artmaktadır. Fakat CH'nın sadece %20'sinde NOD2 mutasyonu saptanmıştır. Bu da CH'da başka genlerde de mutasyonlar olabileceğini göstermektedir (20). HLA DR2 Ülseratif Kolit ile HLA DR1/DQw5 ve DRB30301 Crohn Hastalığı ile ilişkili görünmektedir. CH'da birinci derece akrabalarında P400'e intestinal permeabilite artmıştır. ÜK hastalarının %70'inde antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif saptanır. CH'da bu oran %50'den azdır. ANCA'nın İBH patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (18).

2.2.2. Çevresel Risk Faktörleri

Sigara içmeyenlerde ÜK gelişme riski içenlere göre daha fazladır. Sigarayı bırakmak ÜK gelişimini provake edebilir. Buna karşın CH sigara içenlerde daha çok görülür. Sigara içen CH'da hastalık daha şiddetli seyreder ve cerrahi sonrası nüks daha

fazladır (21). Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve antibiyotik kullanımı ÜK'de alevlenmeye neden olabilir. Oral kontraseptif kullanımı ile İBH arasındaki ilişki araştırılmış fakat güçlü bir bağ bulunamamıştır. Appendektominin ÜK'ten koruyucu olduğu gösterilmiştir. Lenfoid dokudan zengin olan appendixte B lenfositler, kolonosit hücre çatısında bulunan tropomiyosine karşı antikolar üretirler. Appendektomi bu durumu engeller (22). Diyet antijenlerinin İBH'da rolü olduğunu düşündüren çok sayıda çalışma mevcuttur. İBH olan bireylerde gıda antijenlerine karşı gelişmiş antikolar bulunmuştur. Balık, kahve, margarin, rafine şeker ile ilişki araştırılmış ve rafine şeker ile özellikle CH gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Hastalığın gelişmiş ülkelerde, kentlerde yaşayanlarda ve sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerde daha sık görülmesi hijyenin hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnfeksiyöz ajanlardan, M. tuberculosis, lysteria monositogenes ve kızamık virüsü hastalık gelişiminde etken olarak öne sürülmüş fakat bu organizmalar ile hastalık gelişimi arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Anne sütü ile beslenmenin İBH gelişimine karşı koruyucu olduğu veya anne sütü alan bebeklerde İBH gelişim riskinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (23).

2.3. Patogeneze

Epitel Hücreleri: Barsak epitel hücreleri, antijenleri immun sisteme ulaştırmayı engelleyen ilk hücresel basamaktır. Epitelyum hücreleri üzerinde salgısal IgA, glikoproteinler, fosfolipidlerin oluşturduğu örtü sayesinde mikroorganizmalar hücre membranlarına bağlanamaz ve mukoza kimyasal hasardan korunur (24). İnce barsaktaki özelleşmiş hücreler olan Paneth hücreleri, bakterilerin membranında lizise neden olan defansin grubu antimikrobiyal proteinleri sentez ederler (25). ÜK ve CH'da mukozada geçirgenlik artmıştır. Geçirgenlik artışı klinik bulgular ortaya çıkmadan önce de saptanabilir. Geçirgenliği artmış epitelden immun alana geçen antijenler inflamatuvar süreci başlatır (26).

Doğal İmmün Yanıt: Epitel hücreleri, natural killer hücreler, makrofajlar, fibroblastlar doğal immün yanıtta rol alır. Doğal immün yanıt antijen sunan hücreler olan dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından hızla başlatılır. Gastrointestinal epitelyum hücrelerinde, dentritik hücrelerde ve lamina propriadaki immün hücrelerde eksprese olan ve TLR (toll lilke reseptors) adı verilen reseptörler uyarıldıklarında doğal ve edinsel immün yanıtı uyarır. TLR uyarıldığında NFkB aktive olur ve inflamatuvar

sitokin salınımı başlar (27). İBH olan bireylerde, intestinal epitelde TLR-9 artmıştır ve bu reseptör bakteri DNA'sı ile uyarıldığında nötrofiller için kemotaktik olan IL-8 salınımına neden olur. İntestinal epitelyum hücrelerinde var olan diğer reseptör ailesine NOD (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain) adı verilir. NOD1 ve NOD2 reseptörleri, gram pozitif ve gram negatif bakterilere duyarlıdır. CH'da CARD15 gen mutasyonu ile bu proteinler Th1 yönünde inflamasyona neden olurlar (27, 28).

Edinsel İmmün Yanıt: CD4 T hücreleri spesifik immün cevabı düzenler ve T hepler 1(Th1) ve T hepler 2(Th2) olmak üzere ikiye ayrılır. Th1 hücreleri, hücrel immun cevabı düzenler ve IL-2, interferon (INF) gama salgırlar. Th2 hücreleri ise humoral cevabı düzenler ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve TGF-beta salgırlar. Crohn hastalığında mukozada Th1 lenfositler esas olarak birikirken ülseratif kolite Th2 hücreler baskındır (29, 30). CH'da mukozal bariyerin bozulması ile antijenler epiteli geçer ve dentritik hücreler gibi antijen sunan hücreleri aktive ederler. Aktive antijen sunan hücreler, Th1 hücreleri aktifleştirir. Th1 hücrelerden salgılanan INF-gama makrofajları uyararak inflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, IL-1, IL-6 salgılatır. Uyarılan makrofaj ve Th1 hücreleri sitokinleri salgılayarak inflamasyonun sürekliliğine neden olur. ÜK'de, T hücre cevabı Th2 baskındır. Kolonik rezeksiyondan elde edilen dokulardan izole edilen lamina propria mononükleer hücre profili, ÜK'li hastalarda Th2 ilişkili sitokinlerin arttığını göstermiştir (31, 32).

Bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın her iki İBH tablosu için de patogeneizde merkezi rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar vardır. CH'da IL-6 düzeyi ile inflamatuvar aktivitenin paralellik gösterdiği bilinmektedir. Steroid ile remisyon sağlanmış CH'da yüksek IL-6 düzeyleri relaps için belirleyicidir (33). ÜK'li hastalarda, inflamatuvar aktivite ile IL-6 üretimi arasında uyumluluk vardır (34). Her iki hastalıkta da serum IL-6 reseptör düzeyleri, aktif hastalıkta inaktif hastalığa göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (35). IL-6, karaciğerden C-reaktif protein gibi akut faz rektanlarının üretimini indükleyen ana sitokindir (36). Artmış mukozal geçirgenliğe bağlı olarak, intestinal bakteriyel floranın antijenleri mukozal immün sistemi sürekli aktive eder. Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) aracılığıyla intestinal makrofajlar ve CD4+ T hücrelerden IL-6 ve IL-6 reseptör üretimi artar (37).

2.4. Semptomlar ve Klinik Bulgular

2.4.1. Ülseratif Kolit Semptomları ve Klinik Özellikleri:

Ülseratif Kolit, remisyon ve nüksler ile seyreder. Hastalık rektum mukozasından başlayarak proksimal kolon mukozasına doğru, arada sağlam mukoza bırakmaksızın devam eder. Rektum tutulumu daima mevcuttur. Sadece rektum tutulumuna ‘ülseratif proktit’, splenik fleksura distalindeki mukozanın tutulumuna ‘sol kolit’, splenik fleksuranın daha proksimalinin tutulumuna ‘yaygın kolit(pankolit)’ adı verilir. Klinik olarak kanlı dışkılama, diyare, kilo kaybı ve karın ağrısı görülür (38). Semptomlar ve fizik muayene bulguları kolitin şiddeti ve tutulumu ile ilişkilidir. Şiddetli hastalıkta dehidratasyon ve ateş görülür. Kan kaybına bağlı halsizlik ve solukluk olur. Ekstraintestinal tutulumda iritis, üveit, eritema nodosum görülebilir. Klinik şiddetin belirlenmesi için Truelove-Witts kriterleri, Mayo klinik ve Montreal sınıflamaları kullanılabilir (39-41).

İlk ataktan sonra hastaların %40-65’i kronik intermittan hastalık formunda devam eder. Bu form relapslar ve remisyonlar ile seyreder. Hastaların %5-10’unda kronik devamlı hastalık izlenir. %10 hastada ise ilk atak kolektomi gerektirecek kadar şiddetlidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, sigara içiminin bırakılması, araya giren infeksiyonlar ve tedaviye uyumsuzluk relapslara neden olabilir. Perforasyon, striktür, toksik megakolon, kanama ve malignite gelişimi ÜK’in lokal komplikasyonlarıdır (42,43).

Tablo 1: Mayo Skorlaması

Gayta sıklığı

- 0=Normal sıklıkta defekasyon
- 1=Normalden 1-2 fazla defekasyon
- 2=Normalden 3-4 fazla defekasyon
- 3=Normalden 5 veya > defekasyon

Rektal kanama

- 0=Kan yok
- 1=Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi
- 2=Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi
- 3= Sadece kan gelmesi

Endoskopi bulguları

- 0 =Normal veya inaktif hastalık
- 1=Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite)
- 2=Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar)
- 3=Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)

Klinisyenin global değerlendirmesi

- 0=Normal
- 1=Hafif aktiviteli hastalık
- 2=Orta aktiviteli hastalık
- 3=Ağır aktiviteli hastalık

2.4.2. Crohn Hastalığı Semptomları ve Klinik Özellikleri:

CH, tüm gastrointestinal sistemin ve barsak dışı organların tutulumu ile karakterizedir. Yerleşim yerine göre ileoçekal, ince barsak, kalın barsak ve diğer tutulumlar olarak sınıflanır. Klinik davranışa göre ise inflamatuvar ve fibrostenotik ve penetran hastalık olmak üzere 3 gruba ayrılır. İleoçekal bölge, %40 tutulum oranı ile başlangıçtaki en sık tutulum yeridir. Semptomlar ishal ve karın ağrısıdır. Akut apandisit taklit eden kliniği nedeni ile appendektomi sonrası tanı konulması nadir değildir. Fibrostenotik hastalıkta tekrarlayan ince barsak obstrüksiyonları gelişir (44). Sağ alt kadranda inflamatuvar kitle palpe edilebilir. Bu kitle, inflame barsak, mezenter ve

büyümüş lenf nodlarına bağlıdır. Bu bölgenin ciddi inflamasyonu duvar kalınlaşmasına, mikroperforasyonlarla fissüre ve komşu barsak, cilt, mesane ya da mezenterdeki bir apse ile fistülizasyona neden olabilir (45).

İnce barsağa sınırlı hastalık %20 oranında görülür. Sindirim ve emilim yüzeyinin kaybı malabsorpsiyon ve steatoreye neden olur. Hipoalbuminemi, hipokalsemi, nefrolitiyazis, koagulopati gelişebilir (45). Osteopeni, Vitamin B12 malabsorpsiyonuna bağlı megaloblastik anemi, niasin eksikliğine bağlı pellegra görülebilir (46, 47). Kolon tutulum oranı %20-25'dir. İshal, kanlı dışkılama, karın ağrısı, ateş ve halsizlik görülür. Perianal hastalık ya da obstrüksiyonlar cerrahi gerektirir. Daha az oranda olmakla birlikte özofagus, mide, duodenum tutulabilir (48). Kolestatik karaciğer hastalığı, akut pankreatit, oral ülserler, episklerit, eritema nodosum gelişebilir. Crohn hastalığında klinik aktiviteyi belirlemek için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi kullanılır. Bu indeks belirlenirken hastanın bir hafta içindeki toplam dışkılama sayısı, karın ağrısı, genel iyilik hali, ekstra-intestinal belirtiler, lomotil ihtiyacı, batında anormal kitle varlığı, hematokrit ve kilo kaybı gibi parametrelerden yararlanır (49).

2.5. Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanısı öykü, gayta incelemesi, laboratuvar testleri, rektosigmoidoskopi ya da kolonoskopik inceleme ve rektum veya kolon biyopsisi örneklerinin histolojik değerlendirilmesi ile konur (50).

2.5.1. Gayta Tetkiki

Mikroskopik incelemede inflamatuvar hücreler, eritrositler ve eozinofiller görülebilir. Taze gayta özellikle ülkemizde amebiasis yönünden değerlendirilmelidir. Shigella ve Salmonella türlerine yönelik rutin kültürlerle birlikte Campylobacter ve Yersinia türlerine, Clostridium difficile'ye yönelik spesifik kültürler yapılmalıdır. Olanak varsa Clostridium difficile toksini araştırılmalıdır (50).

2.5.2. Laboratuvar

Laboratuvardan hem hastalığa sekonder hematolojik ve biyokimyasal bozuklukları tespit etmede, hem de hastalık aktivitesinin tahmininde yararlanır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında hemogramda lokosit sayısında artış ön plandadır. Genelde formülde nötrofil hakimiyeti ve sola kayma vardır. Crohn hastalığında yüksek

ateş ve sola kaymalı bir lökositoz komplikasyonun habercisi olabilir. Hastalığın aktif dönemlerinde trombositoz görülebilir.

Anemi, ağır ataklarda hipokalemi, gama globulin yüksekliği ve %25-50 oranında hipoalbuminemi görülür. Israrcı karaciğer enzim yüksekliklerinde primer sklerozan kolanjit yönünden ileri tetkikler yapılmalıdır. C-reaktif protein ve orosomukoid genelde İBH'da artan akut faz reaktanlarındandır. Orosomukoid özellikle CH 'nın aktivitesini belirlenmesinde kullanılır. Özellikle tedaviye cevap veren olgularda CRP seviyeleri anlamlı olarak azalmaktadır (51). CRP karaciğerden, IL-6, TNF-alfa ve IL-1 beta stimülasyonu ile üretilir. CRP, bakteriyel komponentler ve apoptozis sırasında üretilen nükleer materyal için opsonin görevi görür. Fekal kalprotektin, alfa-1 antitripsin ve laktoferrin fekal permeabilite markerları olarak kullanılabilir. (52).

IL-6, IL-2, TNF-alfa seviyeleri ile aktivasyon arasında ilişki bildirilmiştir. Özellikle ÜK'de p-ANCA ve CH'da ASCA pozitif saptanabilir (51).

2.5.3. Endoskopi

İnflamatuvar bağırsak hastalığında kolonoskopik muayene tanı, ayırıcı tanı, hastalığın tutulum yeri, aktivitesi, displazi ve kanser gelişmesinin saptanması gibi tanısal amaçların yanısıra polipektomi veya striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılır.

Ülseratif kolitte hastalık rektumdan başlar, atlama sahaları olmadan proksimale doğru ilerler. İlk bulgu, mukozanın normal vasküler paterninin kaybı, ödemli ve eritemli görünümün ortaya çıkmasıdır. Bunu granülaritenin gelişmesi ve mukus ve cerahatten ibaret bir eksudanın yer yer yüzeyi örtmesi izler. Endoskopun teması ile mukozaya kolayca kanar. Daha ciddi hastalıkta yüzeysel küçük ülserasyonlar belirir, lümende spontan kan ve eksudasyon bulunur, haustral yapı silinir. Genellikle silindirik şekilli psödopolipler de görülebilir. Bütün bu anormallikler rektumdan başlar ve proksimale doğru arada sağlam bir bölge bırakmaksızın devam eder.

Crohn hastalığında ise ilk kolonoskopik bulgu normal görünümlü mukozada multipl, birkaç mm'lik, etrafında ödemli dokudan halo bulunan, ayrı ayrı küçük aftöz ülserlerdir. Yuvarlak veya bazen 1 cm'den büyük yıldızvari ya da lineer ilserler

meydana gelebilir. Barsağın eksenine paralel ve dik yerleşimli ülserler nonülser mukozal adacıklarını çevreleyerek kaldırım taşı görünümünü ortaya çıkarırlar. Tutulum bölgelerinde ülserli ve ülserli olmayan değişik uzunlukta stenozlar gelişebilir (50,53).

Tablo 2: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı'nda Kolonoskopi Bulguları.

	ÜK	CH
Erken Dönem Bulgusu	Ödem Sınırları belirsiz eritem Rektum tutulumu	Aftöz ülserler Rektum tutulumu nadir Perianal hastalık
Ara Dönem Bulgusu	Granuler yapı Dokunmayla kanama	Lineer ülserler Kaldırım taşı görünümü Lezyonlar arası normal mukozal
Geç Dönem	Ayrı ayrı ülserler Pürülan eksuda Haustra kaybı	Dokunmakla kanayan birleşen ülser Striktür Mukozal köprüleşmesi

2.5.4. Radyoloji

Endoskopik muayenelerin yaygınlaşması ile sindirim kanalının radyolojik görüntülenmesi azalmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanısında ve komplikasyonların belirlenmesinde endoskopiye yardımcıdır. Düz karın grafisi toksik megakolonu gösterebilir. Crohn Hastalığında tıkanmada hava sıvı seviyesi görülür. Pnömooperitoneum ise bağırsak perforasyonunda görülür. Ülseratif kolitin başlangıcında radyoloji normal olabilir, fakat ilerlemiş şekilde lümen daralma, tubuler görünüm, barsağın kısalması, haustraların kaybolması ve kolonun düzleşmesi görülür. Mukozal nodüller görünebilir, ÜK'in % 15-20'sinde terminal ileum genişlemiş ve irregülerdir (Backwash ileiti). Hafif CH'nda çok sayıda aftöz ülserasyonlar görülür ki bunlar büyür,

derinleşir ve birbirleriyle birleşerek kaldırım taşı görünümü yaparlar. Baryum incelemesi fistülleri ve striktürleri endoskopiden daha iyi gösterir. İnce bağırsak grafisinde mukozada değişiklikler, striktür ve bağırsak luplarının fiksasyonu görülür. Bu bulgular ileumda daha belirgindir. Terminal ileum, CH'ında ekseriyetle daralmış ve ülseredir. Duvar kalınlaşmıştır ve fistül görülebilir. Antrum ve duodenum ülserasyonları CH'ında proksimal tutulmayı gösterir. Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi apse tanısında faydalıdır. MR, BT enterografi ve kapsül endoskopi İBH tanı ve takibinde kullanılan diğer radyolojik yöntemlerdir (54).

2.6. Ayırıcı Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanı ve ayırıcı tanısı, tedavi planlarını belirlemede önemlidir. Günümüzde bu hastalıkların tanısına göre yeni tedavi seçeneklerini uygulama imkanı vardır. Fakat CH'ı ve ÜK'i kesin olarak birbirinden ayırt etmemizi sağlayacak altın standart test yoktur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar enfeksiyöz kolitler, divertiküler hastalıklar, iskemik kolit, Behçet hastalığı, vaskülitler, lenfoma, ilaçlara bağlı kolit, irritabl barsak sendromu, adenokarsinom'dur.

Klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmelere rağmen CH ve ÜK'li hastaların yaklaşık % 10'u yanlış sınıflanır ve % 10'u sınıflandırılmaz, indetermine kolit olarak adlandırılır (55, 56). Crohn hastalığı ile ÜK'li hastalar arasında klinik ayırımın zorluğu primer olarak izole kolon tutulumlu hastalardır, çünkü ince bağırsak tutulumu sadece CH'ında olur (57).

2.7. Tedavi

Aminosalisilatlar (sistemik ve topikal), antibiyotikler, sistemik steroidler, lokal steroidler, immünmodülatörler (azatiyopürin ve 6-merkaptopürin), metotreksat, siklosporin, biyolojik ajanlar (influximab, adalimumab), mikofenolat mofetil İBH tedavisinde kullanılacak ajanlardır. Tedavi, hastalığın tutulum yeri, hastalık şiddeti, hastalık davranışı, barsak dışı tutulumlar ve ilaç yan etkilerine göre planlanmalıdır (58).

Aminosalisilatlar, ÜK'de remisyon indüksiyonu ve idame için kullanılırken, CH'da kolonik tutulumda kullanılabilirler. İnce barsak tutulumu olan CH'da pH bağımlı salınımlı meselazin kullanılabilir (58). Aminosalisilatlar, siklooksijenazı, B lenfositleri ve birkaç sitokini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterirler (59). Antibiyotikler: metronidazol, siprofloksasin ve son zamanlarda rifaksimim aktif CH'nın tedavisinde

kullanılabilmektedir. Antibiyotikler özellikle perianal hastalık tedavisinde daha etkili olarak kullanılırlar. Sistemik ve sistemik olmayan steroidler aktif ÜK ve CH'da kullanılabilen ajanlardır. Sistemik olmayan steroid olan budezonid, hafif-orta şiddetli ileal hastalık ve proksimal kolon tutulumu olan hastalarda remisyona indüksiyonu için etkili ve güvenilir bir ajandır. Distal aktif ülseratif kolitte lokal formları kullanılabılır (58).

Azatiyopürin ve 6-merkaptopürin, hem ÜK hem de CH'da steroid azaltıcı tedavi olarak ve remisyonda kullanılırlar. Siklosporin ve takrolimus, şiddetli ya da refrakter ÜK'de etkili olabilir (58). Biyolojik ajanlardan infliximab her iki hastalıkta, adalimumab sadece CH'da kullanılan anti-TNF ajandır. Anti-TNF ajanlar orta-şiddetli ülseratif kolit ve CH'da, eşlik eden tedavilerden bağımsız olarak etkili olabilir. Aynı zamanda fistülizan CH'da da etkilidir. Potansiyel yan etkiler ve maliyet üzerinde durulması gereken noktalardır (60).

2.8. Lipid Mediatörler

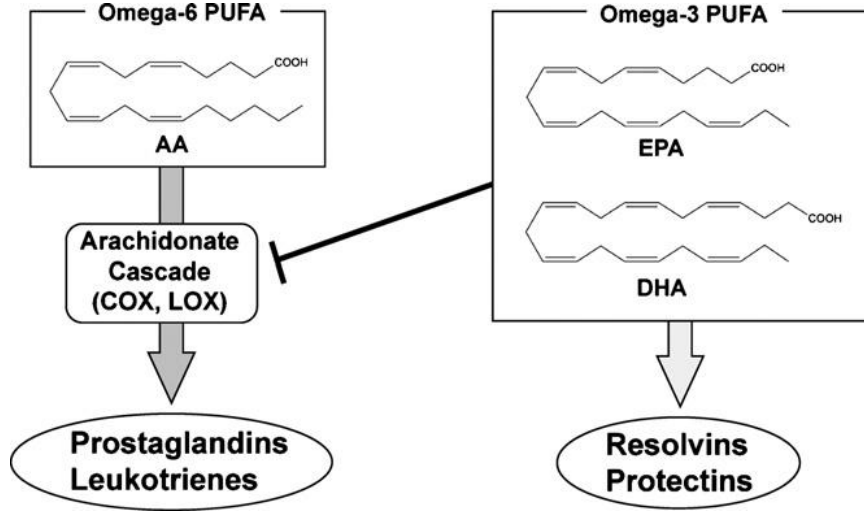
İnflamasyon, travma veya mikrobiyal invazyonlara karşı bir savunma yanıtıdır. Bu yanıt uyarını ortadan kaldırmak ve doku hasarını gidermek için tasarlanmıştır. Ancak aşırı inflamatuvar yanıt lokal doku hasarı ve yenilenme yaparak önemli ve kronik doku hasarına yol açabilir. Bu nedenle sağlıklı bireylerde akut inflamasyonun kendini sınırlama ve aktif sonlandırma programı vardır.

İnflamasyon astım, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, kalp-damar hastalığı, diyabet, obezite, Alzheimer ve kanser gibi birçok hastalığa eşlik etmektedir (61, 62). Son zamanlarda akut inflamatuvar yanıtta lipid mediatörlerle ilgili yapılan çalışmalarda, omega-3 PUFA derive mediatörlerin (ResolvinE1 gibi E seri resolvinler, D seri resolvinler ve protektinler) inflamatuvar eksuda içinden salındığı görülmüştür. Yeni tanımlanan bu kimyasal mediatörlerin inflamasyonu çözümü ve antiinflamatuvar etkileri olduğu görülmektedir (63, 64, 65).

Resolvinler, bir takım enzimatik reaksiyonlar ile insan vücudu tarafından omega-3 yağ asitleri eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'ten yapılan sterospesifik küçük bileşiklerdir. Bu moleküller özellikle aspirin varlığında COX-2 yolu ile üretilirler. Deneysel kanıtlar, resolvinlerin inflamasyon sahasında inflamatuvar

hücrelerin ve kimyasalların üretimini ve taşınmasını inhibe ederek hücrel inflamasyonu azalttığını göstermiştir (66).

Şekil 1:Omega-3 PUFA'ların anti-inflamatuvar etkileri ile ilgili olası mekanizmalar.

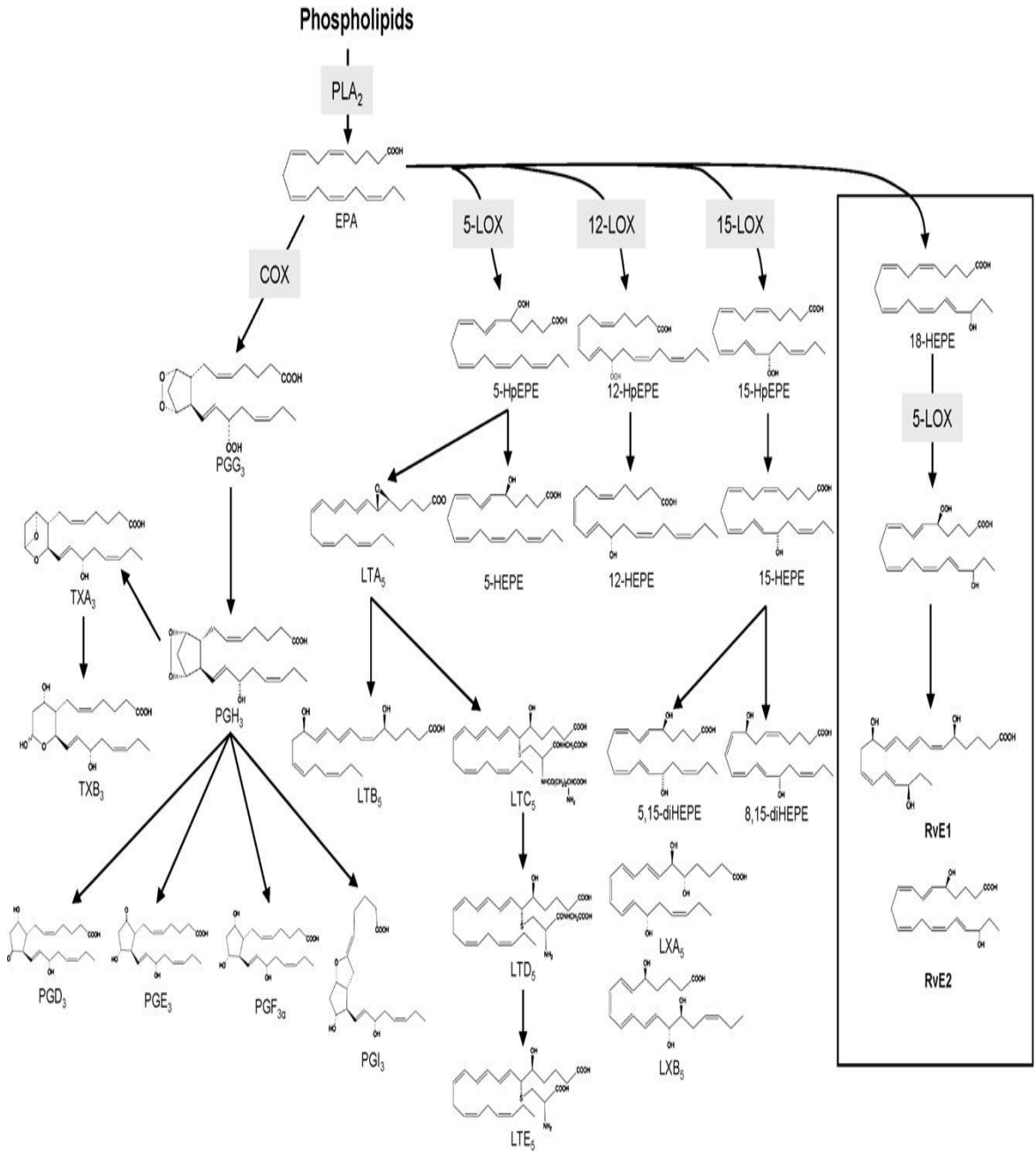


E seri Resolvinler: Resolvin E1 ve Resolvin E2 ihtiva etmektedir. Bu moleküllerin fare deneylerinde yapılan in vivo çalışmalarda inflamatuvar eksudada enzimatik reaksiyonlar ile EPA'dan oluştuğu gösterilmiştir (67).

D seri Resolvinler: Resolvin D1, Resolvin D2, Resolvin D3 ve Resolvin D4 ihtiva etmektedir. Bir takım enzimatik reaksiyonlar ile DHA'dan oluşurlar (68).

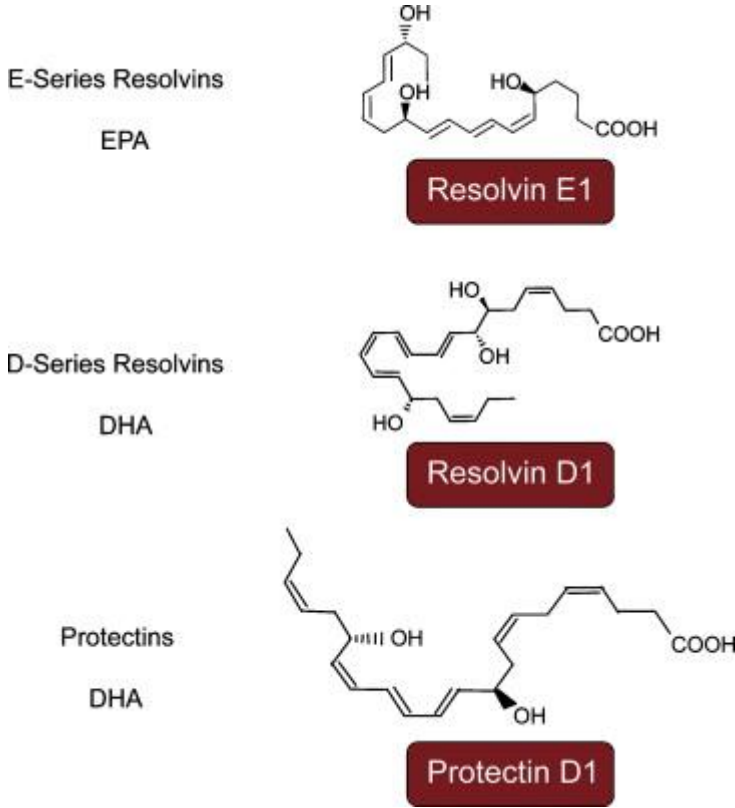
Protektinler: D seri resolvinlere ek olarak protektin D1 biyosentetik bir ara madde olan 17-hidroksi-DHA'dan oluşturulur. Protektin D1 farenin inflamatuvar sıvılarında ve akciğer dokusunda, periferal insan kanı ve astımlı hastaların soluk havasında ve sağlıklı insanlarda mevcuttur. Protektin D1 ana bileşeni olan DHA'dan daha güçlü bir etkinliğe sahiptir (69).

Şekil 2:EPA Metabolizması



Fosfolipidlere gelen uyarı sonrası EPA salınır. COX ve LOX yolları ile bir takım reaksiyonlar sonrası 3 seri prostoglandin ve 5 seri lökotrien oluşur. Alternatif yol, COX-2 (aspirin tedavisi ile ilişkili) veya CYP monooksijenaz EPA'yı 18-HEPE'ye dönüştürebilir (18-HEPE resolvin ön prekürsürüdür). Resolvin E1 bir epoksidlenme ve bunu takiben hidroliz ile oluşur. Resolvin E2 ise hidroperoksi grubunun indirgenmesi ile oluşur (70).

Şekil 3: Resolvin ve Protektinler



2.8.1. Resolvin E1 Metabolizması ve Üretimi

İnflamatuvar Eksudada Resolvin E1'in Tanımlanması: Her gün bir gram omega 3 alan hastalarda enfarktüs sonrası ani ölümlerde % 45 azalma ve total mortalitede % 21 azalma olduğu görülmüştür. GISSI protokolü kontrolünde, çalışma gruplarının her kolundaki hastalara önleyici koruma amaçlı aspirin almaları söylenmiştir (71).

Başlangıçta, RvE1 akut inflamasyon modeli olarak farenin dorsal hava kesesinde tespit edilmiştir(68). Aspirin ve EPA tedavisi ile inhalasyon hava kesesi eksudasında nötrofil sayısı % 25–60 oranında azalmıştır. Likit kromatografisi ve ardından kütle spektrometrisi ile yapılan eksuda analizlerinde trihidroksi(5, 12, 18-triHEPE), monohidroksi(18-HEPE) ve 5-HEPE yağ asitlerinin EPA'dan türetildiği görülmüştür.

Resolvin E1 farelere intravenöz olarak verildiğinde(100 ng/fare), hava kesesinde PMN infiltrasyonu için güçlü bir inhibitör olduğu görülmüştür (72).

Resolvin E1'in aspirin bağımlı ve aspirin bağımsız biyosentetik yolları vardır.

Resolvin E1 aspirin bağımlı biyosentetik yolu: Resolvin E1'in biyosentetik yolağı, inflamatuvar eksudadan elde edilen Resolvin E1'in insan hücrelerinde ve enzimlerinde in vitro incelenmesiyle bulunmuştur (67). İnsan umblikal veni ve mikrovasküler endotelial hücreleri interlökin 1 ve aspirin ilişkili 18-HEPE ve 15-HEPE ile muamele edildiğinde bu hücrelerin COX-2 ekspresyonu ettiği görülmektedir(14). Birlikte ele alındığında, endotelial hücreler aspirin ile muamele edildiğinde, COX-2 enzimi üzerinden EPA'dan 18-HEPE ve 15-HEPE oluşturduğu, bu moleküllerin de insan PMN hücrelerinde 5-lypoxigenase (5-LOX) enzimi ile biyoaktif RvE1 ve 15-epi-LXA5' e dönüştürüldüğü görülmüştür (67).

Resolvin E1 aspirin bağımsız biyosentetik yolu: Buna ek olarak aspirin bağımlı COX-2 yolağından bağımsız olarak Resolvin E1 formasyonu başka yollar ile başlatılabilir. Mikroorganizmalarda bu yolağın sitokrom P450 monooksijenaz enzimi üzerinden olduğu görülmüştür (73). Bu yollardaki bir takım mekanizmalar, özellikle probiyotik mikrofloradan zengin olan gastrointestinal dokularda Resolvin E1 üretimine katkıda bulunmaktadır. Bundan başka doku ve organlarda da bu durum söz konusu olabilir.

Resolvin E1'in anti-inflamatuvar ve inflamasyon çözümlenmesindeki özellikleri: İnflamatuvar hastalıkların çeşitli hayvan modellerinde, Resolvin E1'in lökosit aracılı doku zedelenmesi ve aşırı proinflamatuvar gen ifadelerine karşı güçlü bir koruma etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu anlamda Resolvin E1'in in vivo ve in vitro ortamlarda hedef hücrelerdeki etkileri incelenmiştir. Resolvin E1'in hedef hücreleri nötrofiller, dendritik hücreler, makrofajlar, trombositler ve adhezyon molekülleridir. Birkaç hastalık modelinde Resolvin E1 etkileri gösterilmiştir. Bunlar; astım, retinopati, periodontal hastalık ve inflamatuvar barsak hastalığıdır (70).

2.8.2. Resolvin E1 ve İBH Dışı Hastalıklar

Periodontal hastalık modeli: Periodontal hastalık, PMN ilişkili doku zedelenmesini takiben oluşan kronik immun lezyon gelişimi ile karakterize lokal inflamatuvar bir hastalıktır. Resolvin E1 lokal agresif periodontit hastalarında PMN ile

uyarılan TNF-alfa aracılığıyla superoksit jenerasyonunu bloke etmiştir (31). Periodontal hastalığın bir tavşan modelinde; RvE1'in topikal uygulanması, periodontal inflamasyonu azalttığı ve infalamasyon kaynaklı osteoklast aktivasyonu ve kemik kaybından koruduğu gösterilmiştir (74, 75).

Astım Modeli: RvE1, alerjik solunum yolu inflamasyonunu ve aşırı duyarlılığı azaltır (76, 77). Astım hastalığı, patogeneğinde lipid mediatörler ve sitokinlerin salınımından sorumlu olan eozinofil ve T-lenfosit infiltrasyonu ile karakterize hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (78, 79). Bir astımlı fare modelinde, hava yollarına inflamatuvar hücre alımını inhibe ettiği, hava yolu aşırı duyarlılığını iyileştirdiği ve IL-23, IL-6, IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı görülmüştür. RvE1 İnterferon gama ve lökotrien A4 üretimini artırır (76). Interferon gama, lökositlerde CD95 (fas) reseptör ekspresyonunu sağlayarak lökositlerin apoptozis hızını artırır ve infalamasyon çözülmesine katkıda bulunur (80). Lökotrien A4, hava yollarında güçlü bir infalamasyon çözümleyici etkisine ek olarak, lökositlerde lökotrien B4 ilişkili cevabı bloke eder (81, 82).

Hipoksi Kaynaklı Retinopati Modeli: Oküler neovaskülarizasyon tüm yaş gruplarında körlüğün bir nedenidir. Örneğin çocuklarda prematür retinopati, çalışma çağındaki yetişkinlerde diabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi. Prensip olarak, gözde yıkıcı anjiogenez, ya neovaskülarizasyonun doğrudan önlenmesi ya da hipoksik uyarıcıyı azaltmak için damar kaybını kontrol etmek suretiyle iyileştirilebilir. Hipoksi kaynaklı retinopati çökeltileri oksijen kaynaklı damar kaybı ile yenidoğan fare gözünde modellenmiştir. Bu sistem retinal damar kaybının, yaralanma sonrası damar büyümesinin ve pataolojik anjiogenezin değerlendirmesine olanak sağlamaktadır. Omega-3 PUFA'dan zengin yağ-1 transgenik fareler retinopatiden korunmuştur. Resolvin E1 uygulaması, damar kaybı ve yaralanması sonrası hipoksik durmu azaltarak ve yeni damar oluşumunu artırarak patolojik neovaskülarizasyonu engeller (83).

2.8.3. Resolvin E1 ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalıkları; kronik ve relapslarla seyreden, normalde zararsız olan bakteriyel antijenlere karşı oluşan anormal cevap sonucu mukozal hasara sebep olan anormal sitokin üretimi ve inflamatuvar süreç ile karakterize inflamatuvar hastalıklardır (84, 85). İnflamatuvar barsak hastalığı, lökositoz ve proinflamatuvar gen

ekspresyonu ile bağlantılı kolon inflamasyonu ile karakterize edilir. RvE1; 2, 4, 6-trinitrobenzen sülfonik asit tarafından uyarılan ciddi inflamatuvar bağırsak hastalıklarına karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (86). Resolvin E1 ile farelerin tedavisi sağkalım oranları, sürekli vücut ağırlıkları ve geliştirilmiş histoloji skorlarını artırmıştır. Resolvin E1 serum anti-TNBS IgG seviyelerini azaltır, mukozal dokuda lökosit sayısını azaltır ve inflame kolon dokusunda TNF-alfa, IL-12, uyarılabilir nitrik oksit sentaz ve COX-2 gibi proinflamatuvar gen ekspresyonunu azaltır.

Hiroyuki Seki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; omega-3 EPA'dan üretilen Resolvin E1 hem in vivo hem de in vitro ortamlarda güçlü bir antiinflamatuvar olduğu ve inflamasyon resolüsyonu yaptığı görülmüştür. Sadece EPA'dan üretilen lipid mediatörler değil aynı zamanda DHA'dan üretilen Resolvin D1 ve Protectin D1 de bu özelliklere sahiptir. Bu özellikler omega-3 EPA'nın insan sağlığı ve hastalıklar üzerindeki faydalı etkilerini açıklıyor olabilir (87).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 1 Mayıs 2015 ile 31 Temmuz 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, endoskopik ve histopatolojik olarak ÜK tanısı alan 51 hasta ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 30 sağlıklı kontrol grubu hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar poliklinik muayenesi sırasında değerlendirildi ve uygun kriterleri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ülseratif Kolitli hasta grubuna, 18 yaş üstü hastalar alındı. Ülseratif Kolit nedeniyle kolektomi operasyon öyküsü olan hastalar, gebe ve emziren kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Sağlıklı kontrol grubuna 18 yaş üstü hastalar alındı. Akut bir infeksiyon hali ve/veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Tasarımı

Ülseratif Kolit'li hastalardan muayene sırasında serum CRP ve eş zamanlı serum Resolvin E1 düzeyleri çalışıldı. Hastaların hastalık aktivitesini değerlendiren Parsiyel Mayo Skorlaması ile klinik bir değerlendirme yapıldı. Çalışma sonunda serum CRP ve parsiyel mayo skorlaması ile ölçülen hastalık aktivitesi ile serum resolvin E1 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.3. Laboratuvar Analizi

Hasta ve kontrol grubundaki her bir hastadan 8-10 ml venöz kan alınıp, steril koşullarda 15 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma anına kadar derin dondurucuda -20°C'de temiz ve kuru eppendorf tüplerde saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Resolvin E1 antikoruna ile kaplı kuyucuklara hasta serumu, standart solusyonu pipetlendi. Her kuyucuğa resolvin E1-HRP konjugatı eklenerek bir saat 37°C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELİSA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik elisa cihazında Human Resolvin E1 elisa kiti (MyBiosource, San Diego, CA, USA, katalog no: MBS744335, lot no:20150401) kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlere ait frekans ve yüzdeler, sürekli değişkenlere ait ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri betimleyici istatistikler olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare veya Fisher'in kesinlik testi, sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile sınıandı. İki bağımsız örnek ortalamasının karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi, ikiden fazla bağımsız örneğin ortalamasının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. İnflamatuvar belirteçler için ROC analizi gerçekleştirildi. Çalışmada güven düzeyi %95 olarak belirlendi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi).

Bu çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi etik kurulu tarafından onay verilmiştir (Tarih:08.04.2015 sayı:87). Çalışmaya alınan hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Araştırmada kullanılan MyBiosource marka Resolvin E1 kitleri çalışmayı yapan araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya 51 ülseratif kolitli hasta ve 30 sağlıklı kontrol hasta olmak üzere toplam 81 hasta dahil edildi.

Tablo 3: Demografik Veriler

	HASTA (n=51)		KONTROL (n=30)		P
YAŞ (Ortalama, SS)	43.0	16.1	32.4	9.0	0.003
CİNSİYET (n, %)					
ERKEK	32	62.7	11	36.7	0.023
BAYAN	19	37.3	19	63.3	

Hasta grubunda yer alan 51 olgunun ortalama yaşı 43 ± 16.1 , kontrol grubunda yer alan 30 olgunun ortalama yaşı 32.4 ± 9 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların yaş ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.003$).

Hasta grubunda 32 (%62.7) erkek ve 19 (%37.3) kadın olgu yer almaktaydı. Kontrol grubunda ise 11 (%36.7) erkek ve 19 (%63.3) kadın olgu yer almaktaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.023$).

Tablo 4: Hastalık özellikleri

	TOPLAM (n=51)		AKTİF (n=15)		REMİSYON (n=36)	
HASTALIK YASI (Medyan, Min-Maks)	5	1-20	3	1-10	5	1-20
PMS (Medyan, Min-Maks)	1.0	0-8	5.0	3-8	0	0-2
LOKALİZASYON (n, %)						
PROKTİT	13	25.5	3	20.0	10	27.8
SOL KOLİT	15	29.4	5	33.3	10	27.8
EKSTENSİF KOLİT	23	45.1	7	46.7	16	44.4
TEDAVİ (n, %)						
ASA	30	58.8	8	53.3	22	61.1
AZA	1	2.0	0	0.0	1	2.8
ANTİTNF	5	9.8	1	6.7	4	11.1
STERİD	4	7.8	2	13.3	2	5.6
ASA+AZA	9	17.6	3	20.0	6	16.7
AZA+ANTİTNF	1	2.0	1	6.7	0	0.0
ASA+AZA+ANTİTNF	1	2.0	0	0.0	1	2.8

Hasta grubunda 15 (%29.4) olguda aktif hastalık mevcutken, 36 (%70.6) olgu remisyondaydı.

Toplam hastaların medyan hastalık yaşı 5 (1-20) yıl, aktif hastaların medyan hastalık yaşı 3 (1-10) yıl ve remisyondaki hastaların medyan hastalık yaşı 5 (1-20) yıl olarak hesaplandı.

Toplam hastaların medyan parsiyel mayo skoru 1 (1-8), aktif hastaların medyan parsiyel mayo skoru 5 (3-8) ve remisyondaki hastaların medyan parsiyel mayo skoru 0 (0-2) olarak hesaplandı.

Tüm hastaların 13 (%25.5)'ünde hastalık proktit yerleşimli, 15 (%29.4)'ünde sol kolit yerleşimli ve 23 (%45.1)'ünde ekstensif kolit yerleşimliydi. Aktif hastaların 3 (%20)'ünde hastalık proktit yerleşimli, 5 (%33.3)'ünde sol kolit yerleşimli ve 7 (%46.7)'sinde ekstensif kolit yerleşimliydi. Remisyondaki hastaların 10 (%27.8)'unda hastalık proktit yerleşimli, 10 (%27.8)'unda sol kolit yerleşimli ve 16 (%44.4)'sında ekstensif kolit yerleşimliydi.

Tüm hastaların 30 (%58.8)'u ASA, 1 (%2)'i AZA, 5 (%9.8)'i Anti-TNF, 4 (%7.8)'ü Steroid, 9 (%17.6)'u ASA+AZA, 1 (%2)'i AZA+Anti-TNF ve 1 (%2)'i ASA+AZA+Anti-TNF tedavi almaktaydı. Aktif hastaların 8 (%53.3)'i ASA, 1 (%6.7)'i Anti-TNF, 2 (%13.3)'si Steroid, 3 (%20)'ü ASA+AZA, 1 (%6.7)'i AZA+Anti-TNF tedavi almaktaydı. Remisyondaki hastaların 22 (%61.1)'si ASA, 1 (%2.8)'i AZA, 4 (%11.1)'ü Anti-TNF, 2 (%5.6)'si Steroid, 6 (%16.7)'sı ASA+AZA ve 1 (%2.8)'i ASA+AZA+Anti-TNF tedavi almaktaydı.

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

	HASTA (n=51)		KONTROL (n=30)		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	1.1	2.2	0.7	2.1	0.003
RESOLVIN E1	3126.8	1413.6	2758.7	1065.2	0.187

Hasta grubunda ortalama CRP 1.1 ± 2.2 ve kontrol grubunda ortalama CRP 0.7 ± 2.1 olarak hesaplandı. İki grup ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.003$).

Hasta grubunda ortalama Resolvin E1 3126.8 ± 1413.6 ve kontrol grubunda ortalama Resolvin E1 2758.7 ± 1065.2 olarak hesaplandı. İki grup ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0.187$).

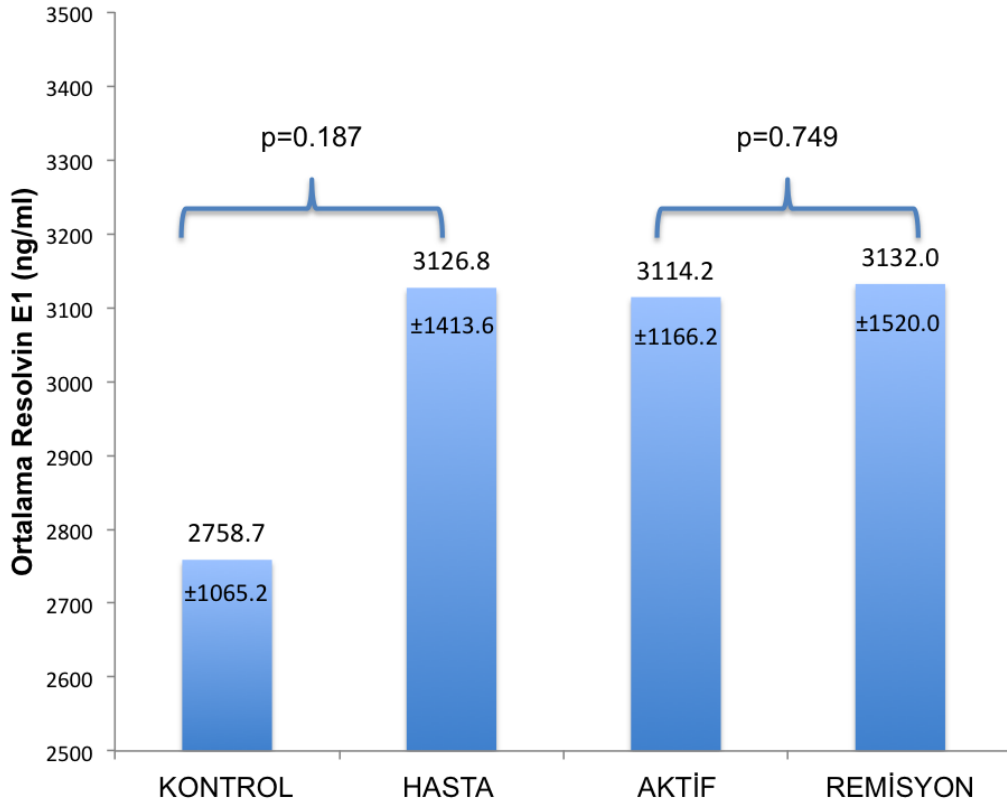
Tablo 6: Aktif ve remisyon gruplarında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

	AKTİF (n=15)		REMİSYON (n=36)		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	2.7	3.7	0.5	0.5	0.002
RESOLVIN E1	3114.2	1166.2	3132.0	1520.0	0.749

.Aktif grubunda ortalama CRP 2.7 ± 3.7 ve remisyon grubunda ortalama CRP 0.5 ± 0.5 olarak hesaplandı. İki grup ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.002$).

Aktif grubunda ortalama Resolvin E1 3114.8 ± 1166.2 ve remisyon grubunda ortalama Resolvin E1 3132 ± 1520 olarak hesaplandı. İki grup ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0.749$).

Şekil 4: İnflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması



Tablo 7: Resolvin E1 ile CRP, PMS, Hastalık Yaşı ve Yaş arasındaki ilişki

	RESOLVIN E1	
	R	P
CRP	0.303	0.031
PMS	-0.207	0.146
HASTALIK YASI	0.110	0.442
YAS	0.102	0.477

Hasta grubunda, Resolvin E1 ile CRP arasında düşük dereceli pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.303$, $p=0.031$). Resolvin E1 ile PMS arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=-0.207$, $p=0.146$). Resolvin E1 ile hastalık yaşı arasında anlamlı ilişki

bulunmamıştır ($r=0.110$, $p=0.442$).Resolvin E1 ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r=0.102$, $p=0.447$).

Tablo 8: Resolvin E1 ile Cinsiyet, Lokalizasyon ve Tedavi arasındaki ilişki

	RESOLVIN E1			p
	N	Ortalama	SS	
CİNSİYET				
ERKEK	32	3087.4	1324.6	0.922
BAYAN	19	3193.0	1587.9	
LOKALİZASYON				
PROKTİT	13	3069.6	1738.2	0.593
SOL KOLİT	15	3172.4	1048.7	
EKSTENSİF KOLİT	23	3129.3	1479.9	
TEDAVİ				
ASA	30	3338.3	1652.3	NA
AZA	1	1952.0	.	
ANTİTNF	5	2625.4	774.9	
STERİD	4	2973.3	1100.5	
ASA+AZA	9	2839.1	1008.9	
AZA+ANTİTNF	1	4289.0	.	
ASA+AZA+ANTİTNF	1	2504.0	.	
TEDAVİ				
ASA	30	3338.3	1652.3	0.358
DİGER	21	2824.6	934.8	

Hasta grubunda;

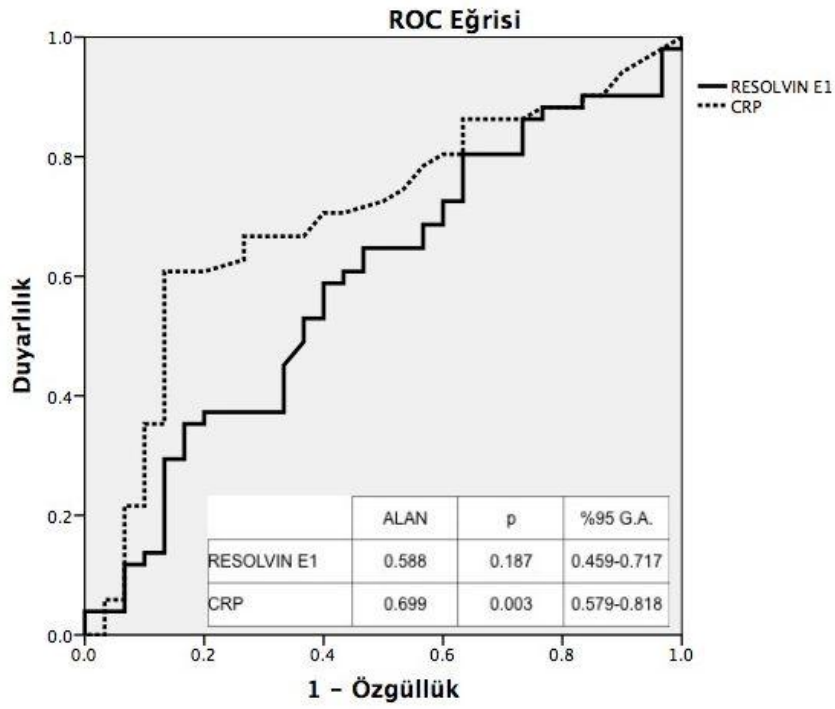
Ortalama Resolvin E1 erkeklerde 3087.4 ± 1324.6 ve kadınlarda 3193.0 ± 1587.9 olarak hesaplanmıştır. İki grup ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p=0.922$).

Ortalama Resolvin E1 proktit tutulumlu hastalarda 3069.6 ± 1738.2 , sol kolit tutulumlu hastalarda 3172.4 ± 1048.7 ve ekstensif kolit tutulumlu hastalarda

3129.3±1479.9 olarak hesaplanmıştır. Grup ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (p=0.593).

Ortalama Resolvin E1 ASA kullanan hastalarda 3338.3±1652.3 ve diğer tedavi alan hastalarda 2824.6±934.8 olarak hesaplanmıştır. İki grup ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (p=0.358).

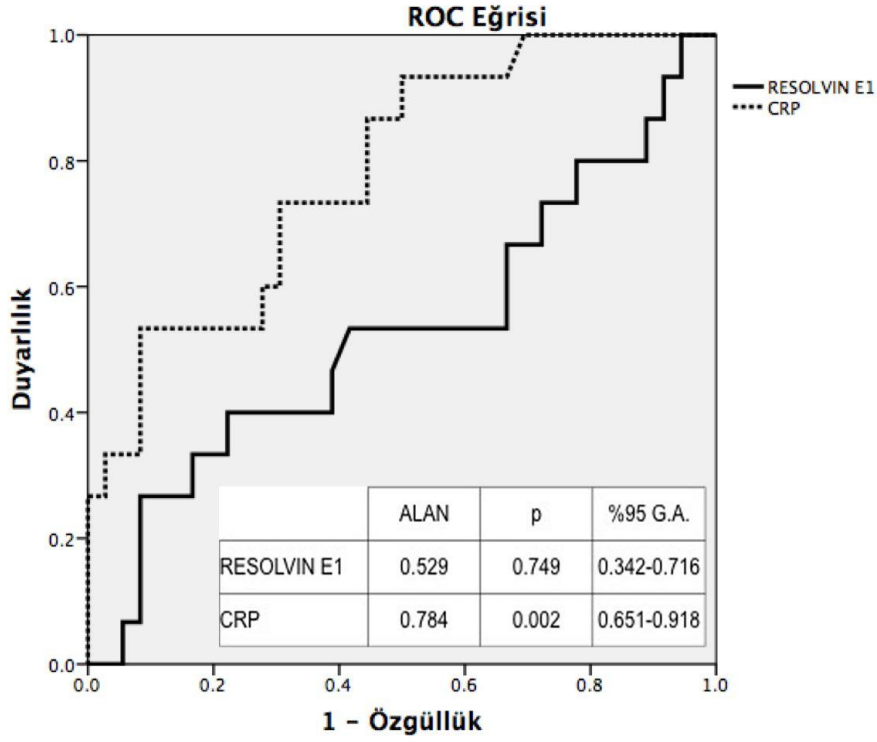
Şekil 5: Hasta ve Kontrolü ROC Eğrisi



Resolvin E1 için yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0.588 (p=0.187) olarak hesaplanmıştır. Resolvin E1'in, Ülseratif Kolit hastalığı için uygun bir inflamatuvar belirteç olduğu yönünde yeterli kanıt bulunamamıştır.

CRP için yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0.699 (p=0.003) olarak hesaplanmıştır. CRP'nin, Ülseratif Kolit hastalığı için uygun bir inflamatuvar belirteç olduğu saptanmıştır.

Şekil 6: Aktif ve Remisyonadaki Ülseratif kolit Hastaları için ROC Eğrisi



Resolvin E1 için yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0.529 ($p=0.749$) olarak hesaplanmıştır. Resolvin E1'in, Aktif Ülseratif Kolit hastalığı için uygun bir inflamatuvar belirteç olduğu yönünde yeterli kanıt bulunamamıştır.

CRP için yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0.784 ($p=0.002$) olarak hesaplanmıştır. CRP'nin, Aktif Ülseratif Kolit hastalığı için uygun bir inflamatuvar belirteç olduğu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İBH'nın takip ve tedavisinde son yıllarda meydana gelen değişiklikler genellikle hastalığın patogeneğinde yer alan mekanizmaların daha fazla anlaşılabilir olmasına dayanmaktadır. Özellikle her iki hastalık gelişimi için de söz konusu olan inflamasyonun temelini oluşturan sitokinlerin tanımlanması tedavi stratejilerini de etkilemiştir. TNF alfanın tanımlanması ve anti-TNF tedavilerin yaygınlaşması bu değişimlere örnek verilebilir (88,89). İBH'nın tanı, tedavi ve izleminde önemli bir rehber olan ECCO klavuzlarında da belirtildiği gibi İBH'da tedavinin amacı hastalığın semptomlarını kontrol etmek değil altta yatan inflamasyonun önlenmesini sağlamaktır. Klinik pratikte de bu durum mukozal iyileşme olarak tanımlanabilir (90,91). Mukozal iyileşmenin değerlendirilmesinde endoskopik prosedürler oldukça yeterli bilgiler vermesine rağmen endoskopinin invaziv ve pahalı bir işlem olması araştırmacıları inflamasyonun şiddetini belirlemede daha kolay ve non-invaziv yöntemler geliştirmeye sevk etmiştir. Bu amaçla İBH'da inflamasyonun şiddetini belirlemek için pek çok sayıda biyokimyasal ve serolojik belirteçler üzerinde çalışılmıştır(92,93). Bu gün için İBH'da hastalık aktivitesini ve inflamasyonun şiddetini belirlemede en yaygın olarak kullanılan inflamatuvar belirteç CRP dir. CRP büyük oranda karaciğerden sentezlenen ve inflamasyon alanında üretilen TNF-alfa, IL-1 β ve IL-6 tarafından yapımı uyarılan bir akut faz reaktanıdır (94). CRP'nin İBH'da hastalığın klinik aktivitesi, endoskopik lezyonların şiddeti ve inflamasyonun derecesi ile oldukça uyumlu bir belirteç olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (95). Ancak CRP gen polimorfizminin bireyler arasında farklılık göstermesi, tüm akut faz durumlarında serum düzeyinin artması gibi olumsuz faktörler CRP'nin İBH takibinde kullanımını kısıtlandıran faktörlerdir. Özellikle CH ön planda olmakla beraber CRP'nin İBH'da hastalık aktivitesi ile her zaman uyumlu olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (96).

Resolvin E1, bir takım enzimatik reaksiyonlar ile insan vücudu tarafından omega-3 yağ asitleri(eikosapentaenoik asit)'nden yapılan sterospesifik küçük bir bileşiktir. Bu molekül özellikle aspirin varlığında COX-2 yolu ile üretilir. Deneysel kanıtlar, resolvinlerin inflamasyon sahasında inflamatuvar hücrelerin ve kimyasalların üretimini ve taşınmasını inhibe ederek hücrel inflamasyonu azalttığını göstermiştir (66). Astım, retinopati, periodontal hastalık ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların çeşitli hayvan modellerinde, Resolvin E1'in lökosit aracılı doku

zedelenmesi ve aşırı proinflatuvar gen ifadelerine karşı güçlü bir koruma etkisi olduğu gösterilmiştir (87).

Literatürde Resolvin E1 ile birçok hastalık modeli üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Makoto Arita ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; farelerde peritonit ve kolit modelleri oluşturularak Resolvin E1'in hastalık üzerine etkileri incelenmiştir. Kolit modelinde farelere intrarektal 2, 4, 6 trinitrobenzen sülfonik asit verilerek farelerde çekum ve kolonda kolit oluşturulmuş olup bir grup fareye TNBS verilmeden önce -8,-1 ve 0. günlerde RvE1 1,0 mikrogram dozunda uygulanmıştır. Yapılan icellemelerde RvE1'in TNBS ile indüklenen koliti önemli ölçüde azalttığı görülmektedir. RvE1 ile tedavi edilen farelerin, tedavi edilmeyen farelere göre hayatta kalma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve tedavi edilen grupta anti-TNBS Ig G düzeyleri yüksek bulunmuştur. Tedavi edilenlerde TNF-alfa, IL-12, indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve COX-2 düzeylerinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür (97).

Tsukasa Ishida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; farelerin steril içme suyuna dekstran sülfat sodyum (%3,5 luk) katılarak farelerde kolit oluşturulmuştur. Öncesinde Resolvin E1 ile fareler tedavi edilmiştir. Farelerde oluşturulan kolitin klinik değerlendirmesi vücut ağırlığı, dışkı kıvamı, rektal kanama ve genel görünüm ile yapılmıştır. İnflamasyon ve epitel hasarının derecesi mikroskopik inceleme ile değerlendirilmiştir. Resolvin E1 tedavisinin TNF alfa ve IL-12 gibi proinflatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ettiği ve chemR23 aracılığıyla TNF-alfanın indüklediği NF-kB'nın nükleer transkripsiyonunu inhibe ettiği görülmektedir. Sonuç olarak Resolvin E1'in DSS'nin indüklediği koliti önemli ölçüde önlediği görülmektedir (97).

Literatürdeki çalışmalardan Resolvin E1'in inflamasyon çözülmesi sürecinde önemli bir rol aldığını gözlemledik. Biz bu çalışmalardan yola çıkarak Resolvin E1'in ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemede yeni bir biyobelirteç olarak bakılabilir mi sorusuna yanıt aradık. Ülseratif Kolitli hastalarda Resolvin E1 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla yaptığımız çalışmada hastalarımızda hastalık aktivitesini serum CRP ve Parsiyel mayo skorlaması ile belirledik. Belirlediğimiz hastalık aktivitesi ile hastalarda ve sağlıklı kontrollerde baktığımız serum Resolvin E1 düzeylerini karşılaştırdık.

Bizim çalışmamızın sonuçları incelendiğinde; hasta ve kontrol grubunda bakılan RvE1 düzeylerinde, iki grup ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık

saptanmadı ($p=0,187$). Ülseratif Kolitli hastalarda aktif ve remisyon gruplarında bakılan RvE1 düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,749$).

Hasta grubunda, Resolvin E1 ile CRP arasında düşük dereceli pozitif anlamlı ilişki bulundu ($p=0.031$). Resolvin E1 ile yaş, parsiyel mayo skorlaması ve hastalık yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Hasta grubunda, kadın ve erkeklerde bakılan ortalama Resolvin E1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Resolvin E1 düzeyleri ile hastalık lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı. Tedavi grupları ASA alanlar ve diğerleri olarak gruplandırıldı ve bu gruplar ile Resolvin E1 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Resolvin E1 için yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0.529 ($p=0.749$) olarak hesaplandı. Sonuç olarak Resolvin E1'in, Ülseratif Kolit hastalığında hastalık aktivitesini belirlemek için uygun bir inflamatuvar belirteç olduğu yönünde yeterli kanıt bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda bir takım eksiklikler olabilir. Hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz parsiyel mayo skorlamasında kolon mukozasının hastalık aktivitesini gösteren endoskopik kriterlerin olmaması bunlardan biridir. Serum Resolvin E1 düzeylerinin yanısıra kolon mukozasında doku Resolvin E1 düzeyleri bakılarak çalışmaya katkı sağlanabilirdi. Bir diğer konuda asetilsalisilik asit ve glukortikoidler gibi prostoglandin sentez metabolizmasına etki eden ilaçların çalışmaya dahil edilen hastalar tarafından kullanılıyor olabileceğidir. Bu ilaçların kullanımının Resolvin E1 düzeylerine nasıl bir etki göstereceği tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak literatürdeki bilgiler ile beraber bizim çalışmamızdan elde edilen veriler bir araya getirildiğinde; Resolvin E1'in antiinflamatuvar özellikte bir endojen lipid mediatör olduğu ve inflamasyon çözülmesinde rol aldığını söylemek mümkündür. Ancak Resolvin E1'in İBH'da hastalık aktivitesi ile ilişkisi, CRP veya TNF-alfa gibi hastalık şiddeti ve inflamasyonun derecesini gösteren değerli belirteçler kadar güçlü olmayabilir. Bu konuda daha çok sayıda hasta ve sağlıklı kontrol içeren başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Amaç: Ülseratif Kolitli hastalarda serum Resolvin E1 düzeylerinin belirlenmesi ve bu hastalarda bakılan serum CRP düzeyleri ve parsiyel mayo skorlaması ile hastalık aktivitesi belirlenerek, serum Resolvin E1 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Materyel Method: Çalışmaya 1 Mayıs 2015 ile 31 Temmuz 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, endoskopik ve histopatolojik olarak ÜK tanısı alan 51 hasta ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 30 sağlıklı kontrol grubu hasta dahil edildi. Ülseratif Kolit'li hastalardan muayene sırasında serum CRP ve eş zamanlı serum Resolvin E1 düzeyleri çalışıldı. Hastalık aktivitesini gösteren Parsiyel Mayo Skorlaması ile klinik bir değerlendirme yapıldı. Çalışma sonunda serum CRP ve parsiyel mayo skorlaması ile ölçülen hastalık aktivitesi ile serum resolvin E1 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda bakılan RvE1 düzeylerinde, iki grup ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,187$). Ülseratif Kolitli hastalarda aktif ve remisyon gruplarında bakılan RvE1 düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,749$). Hasta grubunda, Resolvin E1 ile CRP arasında düşük dereceli pozitif anlamlı ilişki bulundu($p=0.031$). Resolvin E1 ile yaş, parsiyel mayo skorlaması ve hastalık yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hasta grubunda, kadın ve erkeklerde bakılan ortalama Resolvin E1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı($p=0.922$). Resolvin E1 düzeyleri ile hastalık lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı($p=0.593$). Tedavi grupları ASA alanlar ve diğerleri olarak gruplandırıldı ve bu gruplar ile Resolvin E1 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı($p=0.358$). Resolvin E1 için hasta ve kontrol ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0.588 ($p=0.187$) olarak hesaplanmıştır. Resolvin E1 için yapılan aktif ve remisyon ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0.529 ($p=0.749$) olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak Resolvin E1'in, Ülseratif Kolit hastalığında hastalık aktivitesini belirlemek için uygun bir inflamatuvar belirteç olduğu yönünde yeterli kanıt bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Ülseratif Kolit, hastalık aktivitesi, serum Resolvin E1 düzeyi, parsiyel mayo skorlaması.

7. ABSTRACT

Aim: The aim of the present study is to determine of serum Resolvin E1 levels in patients with ulcerative colitis and determine the relationship between disease activity. Disease activity is specified with serum CRP levels and the score of partial mayo scoring.

Material and Method: 51 patients included the study which diagnosed endoscopic and histopathological ulcerative colitis at Gastroenterology Department and 30 control patients included the study at Internal Medicine Department at Izmir Katip Celebi University School of Medicine, Atatürk Training and Research Hospital between 1 May 2015 and 31 July 2015 dates. During the examination of patients with ulcerative colitis was attempted serum CRP and concurrent serum Resolvin E1 levels. Clinical evaluation was performed with partial mayo scoring that indicates disease activity. At the end of the study, we evaluated the association between serum Resolvin E1 levels and disease activity which determined serum CRP with partial mayo scoring.

Results: Patients and control group examined in RvE1 levels, there were no statistically significant differences between the groups average ($p = 0.187$). The Resolvin E1 levels in ulcerative colitis patients, there were no statistically significant differences between active and remission group average ($p=0,749$). In the patient group, we found a low grade positive correlation between CRP and Resolvin E1 ($p = 0.031$). Resolvin E1 levels, there was no significant correlation between age, partial mayo scoring and disease age. In the patient group viewed in Resolvin E1 women and men, there was no statistically significant difference between ($p=0.922$). There was no statistically significant association between the disease localization and Resolvin E1 levels ($p = 0.593$). Treatment groups were classified as ASA received and others. There was no statistically significant difference between the Resolvin E1 level with the groups ($p = 0.358$). The result of ROC analysing for patient and control group, area under the curve was calculated 0588 ($p = 0.187$). The result of ROC analysing for active and remission group, area under the curve was calculated 0.529 ($p=0.749$).

Concluison: As a result, we couldn't found enough evidence that Resolvin E1 determinate the disease activity in ulcerative colitis patients as a proper inflammatory marker.

Key words: Ulcerative Colitis, Disease Activity, Serum Resolvin E1 Level, Partial Mayo Scoring.

8- KAYNAKLAR

1. A. Dignass, G. Van Assche, J. O. Lindsay, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*(2010) 4,28-62
2. S.P.L Travis , E.F. Stange, M.Lemann, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*(2008)2,24-62.
3. D. Desai, W.A. Faubion, W.J. Sandborn. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther* 25,247-255.
4. Vermeire S, G Van Assche, P Rutgeerts. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-431.
5. James D. Lewis, Shokun Chuai, Lisa Nessel, et al: Use of the non-invasive components of the mayo score to assess clinical response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* . 2008 December ; 14(12): 1660–1666
6. Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al: "Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. (2002)1197-1204.
7. Knigge KL. İnflammatory bowel disease. *Clin Cornerstone* 2002;4:49-57.
8. Podolsky DK. İnflammatory bowel disease. *N Eng J Med*. 2002;347:417-29.
9. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. *Scand J Gastroenterol*.1990;25:890-6.
10. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. *Scand J Gastroenterol*.1989;24:1265-70.
11. Tözün N, Dağlı Ü, Mantzaris G. Dağlı Ü ve İBH Çalışma Grubu. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. *Falk Symposium 159. IBD 2007- Achievements in research and clinical practice*.2007;3-12.
12. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, et al. İnflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9.
13. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100:143-9.
14. Boggild H, Tuchsén F, Orhede E. Occupation, employment status and chronic inflammatory bowel disease in Denmark. *Int J Epidemiol*. 1996;25:630-7.
15. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, et al. İnflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: Pathogenesis and therapeutic implications? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:27-32.

16. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med.* 2002;347:417-29.
17. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unslected population of monozygotic and dizygotic twins: A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-6.
18. Feagan B, Rishmond SY. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Lichenstein GR, ed. *The clinician's guide to inflammatory bowel disease.* USA; Slack:2003 p.1-6.
19. Satsangi J, Grootsholten C, Hold H, et al. Cilinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38(5):738-41.
20. LesageS, ZoualiH, Cezard JP, et al. CARD 15/NOD 2 gene mutational analysis and genotyp-phenotyp correlation in 612 patient with inflammatory bowel diease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57.
21. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(8):855-62. Tsao, H., M.B. Atkins, and A.J. Sober, Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med,* 2004. 351(10): p. 998-1012.
22. Ekbohm A, Montgomery SM. Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old an new hypotheses. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):497-508. Goldman, Ausiello and Unal, *Cecil Medicine* 2011, 214:p.1526-1529.
23. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504-17.
24. Diagnass AU, Baumgard DC, Sturm A. Review article: the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 4:9-17
25. Elphick DA, Mahida YR. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut* 2005;54(12):1802-9.
26. Baumgard DC, Carding SR. İnflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369(9573):1627-40.
27. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(3):390-400.
28. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. Nod2 dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307(5710):731-4.
29. Mosman TR, Cofmann RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different fonctional poperties. *Ann Rev Immunol* 1989;7:145-73.
30. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparet CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease: Crohn's disease LP cells manifests increased secretion of INF-gamma, wheras ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-70.

31. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an typical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490-1497.
32. Mehmet Yücesoy. İnflamatuvar barsak hastalıklarında etyoloji ve patogenez. *Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci* 2005, 1(34):4-9.
33. Reinisch W, Gasche C, Tilinger W, et al. Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8):2156-64.
34. Ishiguro Y. Mucosal proinflammatory cytokine production correlates with endoscopic activity of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1999;34:66-74.
35. Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, et al. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut*. 1995;36:45-49.
36. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994;368(6469):339-42.
37. Atreya R, Naurath MF. Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28(3):187-96.
38. Miner PB. Clinical features , course, laboratory findings, and complications in ulcerative colitis. In: Kirsner JB, eds. *Inflammatory Bowel Disease*; 5th ed. Philadelphia, W.B, Saunders Comp. 2000.p.299.
39. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;ii:1041-8.
40. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
41. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
42. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia; Saunders Elseiver: 2006. P.2499-548.
43. Langholz E, Munkholm P, Davidsen et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107(1):3-11.
44. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients of Crohn's disease: Relationship between clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818.
45. Orhan Sezgin. İnflamatuvar barsak hastalıklarının klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(34):1-15.
46. Roux C, Abitbol V, Chaussade S, et al. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Osteoporosis Int* 1995;5:156.

47. Abu-Qurshin R, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Crohn's disease with Pellegra and increased excretion of 5-hydroxyindolacetic acid. *Am J Med Sci* 1997;313:11.
48. Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med.* 1997;50(2):S2-7.
49. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976 Mar;70(3):439-44.
50. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease. Vol 2. 6 th ed.* WB Saunders Company, Philadelphia.1998; 1765-61.
51. Buğra Tolga Konduk, Saadettin Hülügü. İnflamatuvar barsak hastalıklarında tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(34): 16-53.
52. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-5.
53. Kaymakoğlu S, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları; Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A (edt). *Gastroenterohepatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.*2001; 189-11.
54. Sands BE. Crohn disease. In: Feldman M, Lawrence SF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology / diagnosis / management. 7 th edition.* Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2005-2038.
55. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology.* 1987; 92: 181-5.
56. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology* 1984; 86: 449-52.
57. Lawrance IC, Hall A, Leong R, et al. A comparative study of goblet cell and pancreatic exocrine autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Vol. 11, Num.10, 890-7.
58. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 21;14(3):354-77.
59. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid new evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 1: 2-9.
60. Ferrante M, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Optimizing biologic therapies for inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease). *Curr Gastroenterol Rep.* 2009 Dec;11(6):504-8.
61. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420(6917):846-52.
62. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N et al. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004;291(5):585-90.

63. Serhan CN, Clish CB, Brannon J et al. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000;192(8):1197–204.
64. Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002;196(8):1025–37.
65. Hong S, Gronert K, Devchand PR et al. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003;278(17):14677–87.
66. Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al. (2002). "Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals". *J. Exp. Med.* 196 (8): 1025–37. doi:10.1084/jem.20020760. PMC 2194036. PMID 12391014. Retrieved 2007-11-02.
67. C.N. Serhan, C.B. Clish, J. Brannon et al. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing, *J. Exp. Med.* 192 (2000) 1197–1204.
68. S. Hong, K. Gronert, P.R. Devchand et al. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation, *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 14677–14687.
69. C.N. Serhan, K. Gotlinger, S. Hong, et al., Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes, *J. Immunol.* 176 (2006) 1848–1859.
70. Hiroyuki Sekia,b, Yukako Tania, Makoto Arita. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1.
71. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354(9177):447–55.
72. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005;201(5):713–22.
73. Arita M, Clish CB, Serhan CN. The contributions of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338(1):149–57.
74. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J* 2006;20(2):401–3.

75. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007;179(10):7021–9.
76. Haworth O, Cernadas M, Yang R, Serhan CN, Levy BD. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A(4) to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 2008.
77. Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367(2):509–15.
78. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402(6760 Suppl.):B2–4.
79. . Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007;357(18):1841–54.
80. De Rose V, Cappello P, Sorbello V, et al. IFN-gamma inhibits the proliferation of allergen-activated T lymphocytes from atopic, asthmatic patients by inducing Fas/FasL-mediated apoptosis. *J Leukoc Biol* 2004;76(2):423–32.
81. Levy BD, Fokin VV, Clark JM et al. Polyisoprenyl phosphate (PIPP) signaling regulates phospholipase D activity: a ‘stop’ signaling switch for aspirin-triggered lipoxin A4. *FASEB J* 1999;13(8):903–11.
82. . Levy BD, De Sanctis GT, Devchand PR, et al. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat Med* 2002;8(9):1018–23.
83. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13(7):868–73.
84. Blumberg RS, Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *JAMA* 2001;285(5):643–7.
85. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347(6):417–29.
86. Arita M, Yoshida M, Hong S, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(21):7671–6.
87. Hiroyuki Sekia,b, Yukako Tania, Makoto Arita. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1.
88. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the Accent 1 randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-1549.
89. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-1035

90. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Mucosal healing and anti TNFs in IBD. *Curr Drug Targets*. 2010 Feb;11(2):227-33.
91. Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;4(2):167-80. Review.
92. Andres C, Descos L, Landais P, et al. Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut* 1981;22: 571-4.
93. Saiki T, Mitsuyama K, Toyonaga A, et al. Detection of pro and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 616-22.
94. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-5.
95. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11: 707-12.
96. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, et al. Clinically active Crohn's disease in presence of low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol* 2006;41: 306-11.
97. Makoto Arita, Masaru Yoshida, Song Hong, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Gastroenterology Div, Department of Med.* 90089-1661.
98. Tsukasa Ishida, Masaru Yoshida, Makoto Arita, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from eicosapentaenoic acid, prevents dextran sulfate sodium induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1);87-95.