



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
NÖROPEPTİT DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. S. Zeynep GÖK SARGIN

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
NÖROPEPTİT DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. S. Zeynep GÖK SARGIN

**Tez Danışmanları:
Prof.Dr. Bülent YILDIRIM
Doç.Dr. Nuray ERİN**

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2011.01.0103.014 Proje No ile desteklemiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ender TERZİOĞLU ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım Prof.Dr. Bülent YILDIRIM'a ve Doç.Dr. Nuray ERİN'e, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. G.Özlem ELPEK'e teşekkür ederim.

Gastroenteroloji rotasyonum sırasında bilgi ve becerilerinden yararlandığım başta Uz.Dr. Erhan ALKAN olmak üzere diğer uzmanlarıma, ilgi ve yardımları için gastroenteroloji poliklinik hemşireleri, sekreterleri ve personellerine teşekkür ederim. Ayrıca çalışmanın gerçekleştirildiği SBAUM çalışanlarından Uzman Biolog Özlem DUYMUŐ ve Nilüfer EKİNCİ'ye teşekkür ederim.

Doğduğum günden bu yana maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem Hamide GÖK, babam Osman GÖK ve kardeşlerime şükranlarımı sunarım.

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Fatih Sargın ve kızımız Elif Naz Sargın'a...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ülseratif Kolit	5
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Risk faktörleri	6
2.1.2.1. Etnik yatkınlık	6
2.1.2.2. Genetik faktörler	6
2.1.2.3. Sigara kullanımı	7
2.1.2.4. Apendektomi	7
2.1.2.5. Diyet	8
2.1.2.6. Oral kontraseptifler	9
2.1.2.7. Perinatal ve çocukluk çağı faktörleri	9
2.1.2.8. Hijyen	10
2.1.2.9. Obesite	10
2.1.2.10. Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ)	10
2.1.2.11. Bağırsak flora değişikliği	11
2.1.3. Patogenez	11
2.1.4. Klinik tipleri	15
3. HASTALAR ve YÖNTEM	49
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	49
3.2. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Ölçümlerin Yapılması	52
3.3. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	54
4.1. ÜK Hastalarında SP Düzeyindeki Değişiklikler	54
4.2. ÜK Hastalarında VIP Düzeyindeki Değişiklikler	59
4.3. ÜK Hastalarında CGRP Düzeyindeki Değişiklikler	64
4.4. Patolojik Değerlendirme	69
4.5. Neprilisin (CD10)* Düzeyi	70
4.6. ESR ve CRP Düzeyi	73

5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	80
7. ÖZET	81
8. ABSTRACT	83
9. KAYNAKLAR	85

KISALTMALAR DİZİNİ

APC	Antijen Sunan Hücreler
ASCA	Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikorları
BT	Bilgisayarlı tomografi
CALLA	Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen
CGRP	Kalsitonin Geni İlişkili Peptit
CH	Crohn Hastalığı
CLR	Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör
CRP	C-Reaktif Protein
dsDNA	Double –Stranded DNA
EİT	Ekstraintestinal tutulum
EN	Eritema Nodosum
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESS	Enterik Sinir Sistemi
GALT	Sindirim Sistemiyle İlişkili Lenfoid Doku
GPCRs	G Proteinine Bağlı Reseptör
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IPAA	İleal Poş-Anal Anastomoz
KRK	Kolorektal Kanser
NEP	Neutral Endopeptidaz / Neprilisin
NK	Nörokinin
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

OKS	Oral Kontraseptif
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
P-ANCA	Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar
PG	Pyoderma Gangrenozum
PPT	Preprotaşikin
PRRs	Pattern Recognition Receptors
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
RAMP	Reseptör Aktivitesini Modifiye Eden Protein
SP	Substance P
SSS	Santral Sinir Sistemi
TLR	Toll-Like receptors
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
ÜK	Ülseratif Kolit
VIP	Vazoaktif İntestinal Peptit
β-APP	Beta-Amyloid Peptidi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri	16
2.2. Ülseratif kolit hastalık aktivite indeksi	17
2.3. Hastalık aktivitesinin endoskopik ve histolojik değerlendirmesi	18
2.4. Ülseratif kolitte başlangıç semptomları	19
2.5. Ülseratif koliti taklit eden hastalıklar	20
2.6. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında ayırıcı tanı	22
2.7. Ülseratif kolitte ekstraintestinal bulgular, sıklığı ve bağırsak yangısı ile ilişkisi	30
3.1. Çalışmaya katılan hastalar	50
4.1. Ülseratif kolitte nöronal Substance P düzeyi	57
4.2. Ülseratif kolitte nöron dışı Substance P düzeyi	58
4.3. Ülseratif kolitte Substance P düzeyinin yaş, cinsiyet, ESR ve CRP'ye göre değişimi	59
4.4. Ülseratif kolitte nöronal Vazoaktif İntestinal Peptit düzeyi	62
4.5. Ülseratif kolitte nöron dışı Vazoaktif İntestinal Peptit düzeyi	63
4.6. Ülseratif kolitte Vazoaktif İntestinal Peptit düzeyinin yaş, cinsiyet, ESR ve CRP'ye göre değişimi	64
4.7. Ülseratif kolitte nöronal Kalsitonin Geni İlişkili Peptit düzeyi	66
4.8. Ülseratif kolitte nöron dışı Kalsitonin Geni İlişkili Peptit düzeyi	67
4.9. Ülseratif kolitte Kalsitonin Geni İlişkili Peptit düzeyinin yaş, cinsiyet, ESR ve CRP'ye göre değişimi	68
4.10. Ülseratif kolitte histopatolojik GEBOES evrelemesi	69
4.11. Ülseratif kolitte CD-10 düzeyi	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ÜK'in endoskopik görünümü	24
2.2. ÜK histopatolojisi	26
4.1. Ülseratif kolit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Substance P (SP) düzeyleri	55
4.2. Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen Substance P (SP) düzeyleri	55
4.3. Ülseratif Kolit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Vazoaktif Intestinal Peptit (VIP) düzeyleri	60
4.4. ÜK hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen Vazoaktif Intestinal Peptit (VIP) düzeyleri	61
4.5. Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi - tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) düzeyleri	65
4.6. Ülseratif Kolit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde Neprilizin (NEP, CD-10) düzeyi	70
4.7. Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde Neprilizin (NEP, CD-10) düzeyi	71
4.8. Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında tedavi öncesi - tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri	73

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH), idyopatik inflamatuvar bağırsak hastalığını (İBH) oluşturan iki önemli hastalık grubudur. Günümüzde ülkemizde ve daha önce düşük prevalanslı olarak bildirilen bölgelerde İBH'lı olgu sayısı giderek artmaktadır. Yaklaşık bir asırlık bilinirliklerine rağmen, İBH'nın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. İBH olgularında genetik yük, çevresel faktörler ve mukozal immün yanıtın karmaşık bir etkileşimi söz konusudur. İmmün yanıt hem doğal, hem de edinsel immün sistemin aktif olarak olaya katıldığı inflamasyonla sonuçlanan bir süreçtir. Bu süreç başladıktan sonra kronik, tekrarlayıcı bir hal kazanır, denetlenemez, kontrol edilemez, hafifletilemez ve doku hasarına neden olur. Temelde yatan mekanizmanın ve buna neden olan faktörlerin belirlenmesi, yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır (1).

ÜK genellikle kolon mukozasında şiddeti ve süresi değişken, ardışık alevlenmeler ve remisyonlar ile karakterize inflamatuvar, ülseratif bir süreçtir (2). İlk atak ve sonraki alevlenmelerin tetikleyici mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda enterik sinir sistemi (ESS) İBH patofizyolojisinde tanımlanmıştır. Hem santral sinir sistemi (SSS) hem de ESS intestinal inflamasyonu nöropeptid salgılayarak düzenlerler. Nöropeptidler sinir sisteminden salgılanan, interselüler sinyal molekülü olarak görev yapan peptidlerdir (3). İmmün sistem ile nöroendokrin sistem, sitokin ve nöropeptid salınımını yoluyla “nöro-immün diyalog” oluşturarak iletişim kurar. Bağırsak gibi nöropeptid reseptörlerinin yoğun olduğu organlar nöropeptidlerin etkilerine duyarlıdır. Nöropeptidler immünglobulin üretimi, lenfosit aktivasyonu, kemotaksis, fagositoz, nötrofil lizozomal salınımı gibi bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını etkiler (4). Substance P (SP), vasoaktif intestinal peptid (VIP), calcitonin-gene related peptide (CGRP ya da kalsitonin-jeni ilişkili peptid), İBH'da önemli olduğu düşünülen ve duyuşal sinirlerden salınan nöropeptidlerdir.

SP, Chang ve Leeman tarafından sığır hipofizinden elde edilen 11 aminoasitten oluşan bir peptiddir (5). SSS ve periferde yaygın olarak bulunur. Bağırsak, vücutta SP'nin en çok bulunduğu organlardan biridir, myenterik ve submukozal pleksus yanı sıra dorsal kök gangliyon, intrinsek ve ekstrinsek duyuşal nöronlardan eksprese edilir ve bu nöronların bir kısmı kapsaisine duyarlıdır (6,7,8). Monositler, lamina propriadaki

makrofajlar, eozinofiller ve lenfositler gibi immün hücreler de SP eksprese eder (9-12). SP etkilerine, G-protein reseptör süperfamilyasına ait 3 reseptör aracılık eder bunlar: nörokinin (NK) -1, -2 ve -3'dür. NK-1 reseptörüne, SP yüksek afinite ile bağlanır. NK-1 reseptörleri gastrointestinal sistemde ve kolonun birçok hücresinde bol miktarda eksprese edilir (13). SP, gastrointestinal sistemde düz kas kasılması, epitelyal iyon taşıma, vasküler permeabilite ve immün fonksiyonu düzenler (13,14). Ayrıca SP'nin; inflamasyonda, angiogenezde, infeksiyonda, intestinal mukoza immunitesinde ve strese rol oynadığı gösterilmiştir (15). Bu sonuçlar SP'nin, inflamasyon patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

CGRP 37 aminoasitten oluşan bir nöropeptiddir. CGRP reseptörleri santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve enterik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur (16). CGRP en kuvvetli vazodilatatör etkiye sahip peptiddir (17) ve bu etkinin NO sentaza bağımlı olduğu gösterilmiştir (18). CGRP kan akımını ve mukus yapımını arttırarak, bikarbonat sekresyonu, lokal büyüme (growth) faktör salınımını düzenleyerek mukozayı koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir (19). Ayrıca yakın dönemde yapılan çalışmalar CGRP'nin antiinflamatuvar etkisi olduğunu göstermektedir (20).

VIP 28 aminoasitten oluşur. Yaklaşık 40 yıl önce Said ve Mutt tarafından, vazodilatör peptid olarak akciğer ve gastrointestinal sistemden izole edilmiştir (21), bunun dışında santral ve periferik sinir sisteminde de bulunmaktadır (22). Bağırsakta VIP innervasyon kaynağı büyük ölçüde myenterik ve submüköz ganglionik pleksuslarda intrinsek enterik VIP içeren nöronlar ve ekstrinsek parasempatik otonomik sinirler ve duyu lifleridir. Mast hücresi, granülosit, lenfosit gibi immunomodülatör hücrelerden de üretilir (4,22). VIP üç reseptör üzerinden etkisini gösterir. Bunlar VPAC-1, VPAC-2 ve PAC-1 dir. VPAC-1 ve VPAC-2 reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanırken PAC1 reseptörüne düşük affinite ile bağlanır. Her üç reseptör, sekretin reseptör ailesinden grup II G-proteine bağlı reseptörlerine (GPCRs) aittir (23). VIP gastrointestinal sistemde motiliteyi düzenler, mukozal su ve elektrolit sekresyonunu uyarır, sirküler düz kas tabakasında peristaltik refleksi inhibe eder, intestinal kan akımını kontrol eder ve bağışıklık sistemi üzerine inhibe edici etkisi vardır (3,4). Myenterik plexustaki sinir uçlarından nitrik oksit (NO) sentez kaskadı ile salınır (24). VIP'in antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir (3,4). İmmün fonksiyonlar üzerine inhibe edici etkisini; Th-2 sitokinlerinin üretimini arttırarak ve Th-1 cevabını inhibe ederek yapar (25). Bunun yanında lökosit migrasyonunu (25), lenfosit migrasyonunu (26), NK hücre aktivitesini

(27) inhibe eder. VIP ayrıca intestinal lamina propriadaki lenfositler tarafından IgA üretimini düzenler (28,29).

SP, CGRP ve VIP yukarıda da anlatıldığı gibi kapsaisine duyarlı duysal sinir sonlanımlarında da önemli miktarda bulunmaktadır. Deneysel modellerde kapsaisine duyarlı sinirlerin inaktivasyonunun intestinal inflamasyonu arttırdığı bulunmuştur. Duyusal sinirlerin inaktivasyonu nöropeptitlerin kaybı ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla deneysel modeller duysal sinirlerden salınan nöropeptitlerin İBH'ye karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (19).

Nöropeptitlerin İBH'lerdeki rolünü hastalarda inceleyen çalışmalar bulunmaktadır, fakat bu çalışmaların sonuçlarının birbirleri ile tutarsız olduğu gözlenmiştir. Örneğin, doku örneklerinde yapılan çalışmalarda SP ve SP içeren sinir liflerinin ÜK hastalarında artmış olduğu gözlenmiştir (2,8, 30-34). Benzer şekilde, Goode ve ark.'nın yaptığı çalışmada ÜK hastalarında artmış SP düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). ÜK biyopsilerinde SP reseptörlerinden NK1 ve NK2 düzeylerinin arteriyoller, venüller, lenf nodülleri, enterik nöronlar, submukozal kan damarları, lamina propriadaki inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinde yükseldiği bildirilmiştir (13,35). Bununla birlikte ÜK hastalarında, endoskopik biyopsi örneklerinde yapılan çalışmada ağır inflamasyonun bulunduğu lezyonlarda SP ve VIP'in azaldığı ancak CGRP'nin değişmediği gözlenmiştir. Benzer şekilde Kimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aktif ÜK hastalarında ciddi inflamatuvar lezyonlarda SP ve VIP sinir düzeylerinde düşme gözlenmiştir (36,37). ÜK hastalarında radyoimmunoassay yöntemiyle yapılan başka bir çalışmada rektal ve kolonik mukozada kontrol grubuna göre SP ve CGRP düzeylerinin değişmediği, VIP düzeyinde ise ciddi düşme olduğu gösterilmiştir (4). Benzer şekilde Jönsson ve arkadaşları ÜK hastalarında mukosal VIP bağlanma kapasitesinde azalma olduğunu bildirmiştir (38). Buna karşın VIP ekspresyonunun ÜK hastalarında değişmediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2,39).

Yukarıda anlatıldığı gibi söz konusu peptitler hem nöronal, hem de nöron dışı hücrelerde bulunabilir ve lokalizasyonlarına göre fonksiyonları da değişebilir. Deneysel modellerde kapsaisine duyarlı duysal sinirlerden bu peptitlerin salınmasının mukozayı koruyucu olduğu gösterilmiştir (19). Ters olarak immun hücrelerden salınan SP gibi peptitlerin bazıları inflamasyonu tetikleyebilir ve bu konunun aydınlığa kavuşturulması gerekmektedir. Son olarak nöropeptitlerin aktivitelerini modüle eden enzimlerdeki değişikliklerin peptid düzeyini ve hastalık seyrini etkileyebilir ve bu olasılık çalışmalarda

yeterince değerlendirilmemiştir. Örneğin deney hayvanlarında oluşturulan kimyasal kolitte nöropeptitlerin hidrolizinden sorumlu olan neutral endopeptidaz (NEP) eksikliğinin kolitin şiddetini arttırdığı görölmüştür (40,41). Peptitlerin özellikle SP'nin etkisini düzenleyen diğer faktörlerden biri SP'yi parçalayan enzimlerin aktivitesinin düzeyidir. NEP (diğer isimleriyle Neprilisin, CD10) bir hücre yüzey enzimidir, nöropeptidlerin parçalanmasında ve etkilerinin sona ermesinde görevlidir. NEP intestinal sistemde yaygın olarak bulunmaktadır. SP tarafından regüle edilen enterosit, endotel hücreleri, nöronlar ve monositlerde bulunur. NEP'in İBH olgularında rolünü hasta popülasyonunda inceleyen çok az çalışma vardır Michalski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sadece protein düzeyi değerlendirilmiş, enzim aktivitesine bakılmamıştır. Cerrahi rezeksiyon sonrası alınan örneklerde yapılan bu çalışmada NEP protein düzeyinde bir farklılık bulunmamıştır. Dolayısıyla çalışmada hastalık seyri ve tedavi ile ilişkili veri bulunmamaktadır (42).

Sonuç olarak nöropeptitlerin ve nöropeptitleri parçalayan enzimlerin ÜK patagenezindeki rolü iyi bilinmemektedir. Bu çalışma ile şimdiye kadar ayrıntılı çalışılmamış olan ÜK tanısı almış hastalarda enzim aktivitesi ve peptit düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası hem lezyonlu hem de lezyonsuz alanda çalışılması, bu hastaların lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerindeki peptid düzeyindeki değişikliklerin nöronal dokuda mı, nöron dışı dokuda mı olduğunun belirlenmesi (43), NEP aktivitesi ve protein düzeyinde NEP'in bir arada değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit

2.1.1. Epidemiyoloji

İlk olarak 1859 yılında Samuel Wilks tarafından tanımlanan ÜK'in insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere bağlı olarak büyük oranda farklılık göstermektedir. En yüksek insidans ve prevalans oranları Skandinavya, İngiltere ve ABD'den bildirilmekteyken 1980'lerin ortalarından 1990'lara Avrupa, Pasifik ülkeleri, Orta Doğu ve Latin Amerika'da insidans ve prevalansda artış olmuştur (44). Birçok çalışmada çeşitli coğrafi bölgelerde İBH epidemiyolojisi değerlendirilmiştir. Kuzey Amerika'da, ÜK için insidans 2.2 - 19.2 / 100.000 iken, prevalans oranları 100.000 kişide 37 ile 249 arasında değişir (45,46). Yaklaşık 9 milyon katılımcının olduğu büyük bir çalışmada ABD'de erişkinlerde ÜK prevalansı 100.000 kişide 238 olarak saptanmıştır (47). ÜK insidans ve prevalansı Asya ve Ortadoğu'da daha düşük görünmektedir. Hastalığın yaygınlığı Batı'dan Doğu'ya, Kuzey'den Güney'e doğru azalma eğilimindedir, Batı-Doğu farkı, Batılı yaşam tarzı farklılığına bağlanabilir (48). Kuzey enlemlerde yaşayanlarda daha sık görülmesinin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen, farklılık güneş ışığına maruziyete, infeksiyöz ajanlarla karşılaşmaya ve fiziksel aktivite değişikliği ile açıklanabilir (44).

İBH, kentsel alanlarda yaşayanlarda ve yüksek sosyoekonomik düzeyde olanlarda daha sıktır. Bunun nedeni için spekülasyonlar yapılsa da net değildir ancak allerjik ve otoimmün hastalıklar için hijyen hipotezine uymaktadır (44,49).

İBH'nın alevlenmelerinin mevsimsel değişiklik (bahar aylarında artış) gösterdiği bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, ilişki eğer varsa, zayıftır ve uyumsuz veriler de yayınlanmıştır (50,51).

Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ancak, hastalık başlangıcında yaş dağılımı bimodal olup, en fazla insidans adolesan ve genç erişkinde (15-30 yaş) görülürken, daha küçük pik beşinci ve altıncı (55-65 yaş) dekadlar arasındadır. Kadın erkek oranı eşittir (44).

2.1.2. Risk faktörleri

İBH'da risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir çünkü risk faktörlerinin tanımlanması ile altta yatan patolojik mekanizma daha iyi anlaşılacaktır. Patogenezde en popüler model hastalığın çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığı yönündedir. Buna göre, genetik olarak hastalığa yatkın kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle tetik çekilerek, kronik inflamasyon ve doku hasarına yol açan anormal immün yanıt gelişmektedir (44).

2.1.2.1. Etnik yatkınlık

Yahudilerde İBH insidansı daha yüksek görülmüştür (48). Avrupa-Amerika doğumlu Yahudilerde, Asya-Afrika doğumlu Yahudilere göre İBH görülme oranı fazladır (52). Beyazlarda zencilere kıyasla risk artmıştır (53).

2.1.2.2. Genetik faktörler

İBH'da ve dolayısıyla ÜK hastalarında ailevi yığılım daha başlangıçtan beri klinisyenlerin dikkatini çekmiştir. Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalar pozitif aile öyküsünü doğrulamıştır (45). İBH olgularının %5-20'sinde pozitif aile öyküsü bulunmaktadır (54). Aile öyküsü CH'da ÜK olgularına göre daha belirgin olarak saptanmıştır, ayrıca CH'da hastalığın lokalizasyonu ve klinik seyir şiddeti için ailesel benzerlik olabilir (55,56). ÜK olgularının birinci derece akrabalarında ÜK olasılığı %5.7-15.5, İBH olasılığı %6.6-15.8 olarak belirlenmiştir (1). Akrabalar arasında hastalığın tipi, davranış paterni ve ekstraintestinal semptomlar büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (1,57). İkizlerle yapılan çalışmalar da genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde (%10) hastalık rastlanma olasılığı dizigotik ikizlerden (%5) daha fazladır. Burada da dikkati çeken, monozigotik ikizlerde CH rastlanma olasılığının ÜK'ten yaklaşık 3 kat fazla olmasıdır (58,59).

HLA çalışmaları DR2 ile ÜK ve DR1-DQ5 alleli kombinasyonu ile CH arasında bir ilişki göstermiştir (60). Bu gözlemler iki hastalık için farklı genetik yatkınlıklar göstermektedir. Genetik çalışmalarda İBH ile ilişkili iki şüpheli lokus tanımlanmıştır. Kromozom 16'da IBD1 ve kromozom 12 de IBD2. IBD1 asıl olarak CH ile, IBD2 hem ÜK, hem de CH ile ilişkilendirilmiştir (44). İki farklı çalışma grubu 2001'de IBD1 ile ilişkili NOD2 (veya CARD15) geni tanımlamıştır (60). NOD2/CARD15 gen mutasyonları CH'da normal popülasyondan daha sık görülmektedir (44). NOD2/CARD15 mutasyonu

olan bireylerde endojen bağırsak bakterilerine yetersiz yanıt oluşacağı ve bu şekilde kronik intestinal inflamasyonun gelişeceği öne sürülmektedir (61,62).

2.1.2.3. Sigara kullanımı

Sigaranın ÜK ve CH üzerinde farklı etkileri vardır. Sigaranın ÜK riskini azalttığı çok sayıda çalışmayla doğrulanmıştır (63,64).

ÜK geliştirme riski sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşüktür; aksine, sigarayı bırakanların hiç sigara içmemiş olanlara göre, hastalığa yakalanma riski daha fazladır (64). Sigara içen ÜK olgularında klinik daha hafif seyrederek ve sigarayı bırakma alevlenmeyi tetikleyebilir (65). Refrakter ÜK tanılı eski sigara içicilerden seçilmiş bir gruba düşük doz sigaranın yeniden başlatılmasının belirti ve semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (66). ÜK olgularında sigaranın olumlu etkisi; kolon mukus üretiminde artış, kolon epitel hücre apoptozisinin engellenmesine, dolayısıyla intestinal bariyer fonksiyonunda düzelme, IL-8 düzeyinde azalma ve IL-10 düzeyinde artma ile ilişkilendirilmiştir. Burada mekanizma vagal sinir liflerinde bulunan nikotinik reseptörlerinin aktivasyonunun anti inflamatuvar etki göstermesidir (67).

Buna karşın CH'da sigara olumsuz bir çevresel faktördür, sigara bağımlıları CH için daha şiddetli bir seyir, daha fazla immunsupresif tedaviye gereksinim ve cerrahi sonrası daha hızlı rekürrens gösterirler (68). Ayrıca bir çalışmada sigara içen crohn hastalarının 1 yıldan uzun süre sigarayı bırakmasının alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (69).

2.1.2.4. Apendektomi

Apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Appendiks gastrointestinal lenfoid dokudan zengin bir bölgedir. Burada B lenfosit priming ve gelişimi olmaktadır. ÜK olgularında lamina propriadaki B lenfositlerin tropomyosine yönelik antikorlar oluşturduğu bilinmektedir. Dolayısıyla appendektomi yapılan kişilerde kolonosit hücre çatısında bulunan tropomyosine yönelik antikor oluşumu engellenmektedir (70).

17 çalışmayı, 3600 ÜK olgusu ve 4600 kontrol olgusu içeren bir metaanalizde appendektominin ÜK gelişme riskini %69 azalttığı gösterilmiştir (71). Vaka kontrollü ve kohort çalışmalarının çoğundan elde edilen sonuçlara göre appendektomi ÜK için koruyucu bir faktördür (72-75). Apendektominin koruyucu etkisi gerçek appendisit

endikasyonu ile yapılan operasyonlardan sonra belirgin olmaktadır. Eğer operasyonda appendiks normal olarak saptanır ise bu olumlu etki görülmemektedir. Örneğin, 1964 ve 1993 yılları arasında ameliyat edilen 212.963 hastayı içeren bir kohort çalışmasında, bir inflamatuvar durum (apandisit veya lenfadenit) için (nonspesifik karın ağrısı için değil) 20 yaşından önce ameliyat edilen olguların ÜK yakalanma riski yaklaşık yüzde 55 oranında azaldığı gösterilmiştir (74).

Neonatal apendektominin “genetik” sıçan modelinde hastalığın gelişimi üzerine profilaktik faydalı etkisi gösterilmiştir (76). Bu koruyucu etki mekanizması bilinmemektedir.

Apendektomi yalnızca ÜK gelişimini azaltmakla kalmayıp klinik seyrini de etkilediğini ileri süren olgu sunumları vardır (45).

Buna karşılık, bazı çalışmalar CH riskinin apendektomi sonrası artmış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak, bir meta-analiz risk artışının yeni başlangıçlı CH’da kesin tanıya ulaşmada zorluk nedeniyle olduğunu ileri sürmüştür (77).

2.1.2.5. Diyet

Gıda antijenlerinin İBH’daki inflamatuvar reaksiyon için bir tetikleyici olabileceği şeklinde spekülasyonlar olsa da İBH gelişimi için risk faktörü olabilecek özel diyetler deneyen çalışmalar tutarsız olmuştur. İBH nedeni olarak diyetin etkileri belirsiz olmasına rağmen ilgili veriler “Batı” tarzı diyet (kızarmış ve şekerli besinler) ile beslenmenin ÜK ve CH yakalanma riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Diyet faktörlerinin İBH gelişimi için risk olma nedeni immünolojik yanittir. İnek sütü, rafine şeker, azalmış sebze tüketimi ve yüksek yağ alımı İBH için diyet risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (44).

Bebeklerde inek sütü proteinine aşırı duyarlılık, özellikle ÜK nedeni olarak öne sürülmüştür (78).

Anne sütü hem ÜK hem CH için koruyucu olduğu varsayılmaktadır ancak bu konudaki çalışmalar çelişkilidir (78-81). Genel olarak bebeklik döneminde anne sütünün eksikliği ile CH gelişme riski arasında ÜK’e göre daha güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (81).

Rafine şeker alımı ile İBH, özellikle CH arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (45,82,83).

Düşük sebze, meyve ve lif tüketimi ile ÜK ve CH gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur (84).

Toplam yağ, hayvansal yağ, çoklu doymamış yağ asitleri ve süt proteini artırılmış diyet alımı CH insidansında artış (83,84) ve ÜK gelişimi ve relapları (85,86) ile koreledir.

Omega-3 yağ asitlerinden zengin, omega-6 yağ asitlerinden fakir beslenme CH gelişme riski için koruyucu olduğu bulunmuştur (84).

Populasyona dayalı, olgu kontrollü çalışmada çikolata ve kola tüketimi İBH için olası risk faktörü olduğu gösterilmiştir (87).

2.1.2.6. Oral kontraseptifler

Oral kontraseptif (OKS) ve İBH arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili veriler vardır. Örneğin bir toplum bazlı vaka-kontrol çalışmasında OKS kullananlarda kullanmayanlara göre ÜK ve CH riski artmıştır (88). Bir meta-analizde OKS kullanımı ile ÜK ve CH gelişimi arasında ılımlı bir birliktelik bulunmuştur (89). Ancak, diğer vaka-kontrol çalışmalarında OKS kullanımı ile ÜK veya CH arasında bir ilişki bulunamamıştır (90,91). Bu tartışmalı sonuçlar östrojen formülündeki farklılıklara bağlı olabilir. OKS'lerin İBH gelişim riski için rolü, mikrovasküler sistem üzerine trombotik etki olabilir. Belirsizlik dikkate alındığında, İBH olan hastalarda OKS devam etmek mantıklıdır ancak, konvansiyonel ilaç tedavisine rağmen semptomatik kalan kişilerde, OKS kesilmesi düşünülmelidir (44).

2.1.2.7. Perinatal ve çocukluk çağı faktörleri

İBH ile erken çocukluk çağında hijyen ve perinatal infeksiyonlar arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Perinatal infeksiyonlar, anne yada infantta, İBH gelişimini etkileyebilmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada perinatal sağlık sorunlarının (anne veya çocukta infeksiyon veya ciddi hastalık) İBH gelişimini 4 kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada düşük sosyoekonomik seviyede ailelerin çocuklarında daha sonra İBH gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (92). Sık çocukluk çağı infeksiyonları veya daha fazla antibiyotik kullanma İBH için risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (44).

Diğer taraftan, çalışmaların bir kısmında infeksiyona maruz kalmamanın İBH için risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. CH (ÜK için değil) kaynamış su içen, iyi hijyenik koşullarda yaşayan çocuklarda daha siktir (93).

2.1.2.8. Hijyen

İBH gelişmiş ülkelerde gelişmemiş olanlara oranla daha siktir. Bu hastalıklara aynı zamanda kentsel alanlarda yaşayanlarda kırsal alanlarda yaşayanlara oranla daha sık rastlanmaktadır. Bu epidemiyolojik bulgular gelişmişliğin yanında hijyen şartlarının da üst düzeyde olması ile İBH gelişiminde hijyenin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hijyen hipotezine göre; aşırı sanitasyon tedbirleri çevresel antijenler ile karşılaşmayı sınırlamakta, mukozal immün sistemin olgunlaşmasında ve immün toleransın gelişmesine engel olmaktadır. Sonuçta daha geç yaşta bu antijenlerle karşılaşma uygunsuz bir immün yanıt gelişmesine sebep olmaktadır (70,81).

2.1.2.9. Obesite

İBH oranlarının artması ile obezite arasında bir ilişki olup olmadığı çalışılmamıştır. Bununla birlikte, obesite, C-reaktif proteinin (CRP) yüksek seviyeleri ile kronik düşük dereceli inflamasyon ile sonuçlanabilir (94). Bazı çalışmalar obezitenin İBH seyrini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Crohn hastalarında yapılan bir çalışmada, obez hastalarda obez olmayanlara kıyasla anoperineal komplikasyonlar daha erken meydana gelmiş olup obez hastaların hastalık aktivasyonu ve hospitalizasyon ihtiyacı daha fazla görülmüştür (95). İBH olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, aşırı kilolu veya obez olan çocukların İBH komplikasyonlarına bağlı cerrahi gereksinimi daha yüksek bulunmuştur (96).

2.1.2.10. Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Birçok çalışma NSAİİ'in İBH gelişim riskini arttırdığını (97), ve alta yatan İBH'ni alevlendirdiğini (98,99) göstermektedir. Ancak düşük dozlarda verilen NSAİİ'in İBH geliştirmede mutlak riski çok artırmadığı görülmüştür (100,101).

NSAİİ'lar intestinal permeabiliteyi arttırarak, mukus yapısını değiştirerek ve araşidonik asit metabolizmasında COX yolunu inhibe edip, bu metabolizmayı lipooksijenaz ve dolayısıyla LT-B4 yolağına çevirdikleri, bu şekilde inflamasyonu arttırdıkları düşünülmektedir (70). NSAİİ kullanımı ve İBH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran, 76.795 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada; 18 yıl takipte, ayda en az 15 gün NSAİİ kullananlarda kullanmayanlara göre İBH riskinin arttığı görülmüştür (97). İBH olan hastalarda COX-2 selektif inhibitörleri ile deneyimler sınırlıdır. Teorik olarak COX-2 aktivitesinin epitel proliferasyonu ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri vardır, dolayısıyla COX-2 inhibisyonu İBH olan hastalarda zararlı olabilir (102). Ancak,

mevcut çalıřmalar çoĐu hastada hastalık alevlenmesi olmadan en azından kısa süreli tedaviyi tolere edebildiĐini dūřündürmektedir (103,104).

2.1.2.11. Bağırsak flora değişikliği

Bazı mikroorganizmaların oluşturdukları klinik tabloların İBH'a benzer klinik özellikler göstermesi infeksiyon ajanlarının etyopatogeneizde rolü olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir. Bu görüşü destekleyen önemli bir bulgu da "germ free" havyan modellerinde intestinal inflamasyonun gelişmemesidir (105,106).

Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotikler ve probiyotiklerin intestinal inflamasyonu hafiflettiği yönünde veriler vardır (107). Bununla birlikte antibiyotik kullanımı ile İBH gelişme riskinin arttığını gösteren vaka kontrollü çalışmalar da vardır (108,109).

İnsan organizması sağlıklı şartlarda bile proksimal ince bağırsaklardan kolona doğru artacak şekilde büyük oranda bakteri barındırmaktadır. İBH'nin patogeneziinde mukozal düzeyde flora bakterileri ve bunlara yönelik immün yanıt arasında dinamik dengenin önemli rol oynadığı dūřünölmektedir (110).

Sağlıklı bireyler ile İBH olguları arasında bazı farklar bulunmaktadır. Örneğin, İBH olgularında Bacteriodes, Eubacterium ve Lactobasillus gibi anaeroblar azalmış, Pectinatus, Sutterella, Clostridia, Fusobacterium, M.paratuberculosis, Verrucomicrobium, Helicobacter hepaticus, M. paramyxovirus, Listeria monocytogenes gibi patojenler artmış, gram pozitif bir bakteri grubu olan Firmicutes'ler azalmıştır (111,112). Azalan bakteri gruplarından Bacteriodes fragilis'in Helicobacter hepaticus'a bağlı intestinal inflamasyonu azalttığı deneysel modellerde gösterilmiştir (113). Benzer çok sayıda alışma CH ile Mycobacterium paratuberculosis ve Paramyxovirus arasında bir ilişki öne sürmüş fakat bu halen kanıtlanabilmiş değildir (114-116).

Birçok gözlemsel çalışma akut gastroenterit ve İBH gelişimi arasında bir ilişki ileri sürmüşlerdir (75,117-119). 13.148 hastanın katıldığı bir kohort çalışmasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Salmonella veya Campylobacter gastroenteriti ile İBH gelişme riski artmış olup, 15 yıl boyunca izlenen hastalardaki bu risk artışı enfeksiyon sonrası ilk yıl içerisinde en yüksek olarak bulunmuştur (118).

2.1.3. Patogenez

İBH patogenezi immun yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Bununla ilgili iki temel neden ortaya konulmuştur (110,120).

1. Bağırsak bakterileri veya bunların intestinal lümende bulunan ürünlerine karşı doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin bozulması,
2. Mukozal bariyer fonksiyonlarındaki intrinsek değişikliklerden dolayı bağırsaktaki organizmalar için uygunsuz immün yanıt.

Mukozal immün sistem; Gerekli besinlerin emilmesi sürecinde, insan bağırsağında zararsız gıda antijenlerini enfeksiyöz veya toksik maddelerden ayırım gerekir. Bu ajanlardan konağı korumak için bağırsak, doğal ve edinsel immün sisteme dayanan efektif bir bariyeri kullanır. Mukozal immün sistemin ilk defans basamağını epitelyal bariyer oluşturmaktadır (1).

Epitel hücrelerinden sekrete edilen mukus, immün hücrelerden sekrete edilen salgısal IgA, treofil peptidler, glikoproteinler, fosfolipidler, glikokaliks epitelyum üzerinde bir örtü oluşturur, mikroorganizmaların hücre membranlarına bağlanmasını engeller, diğer taraftan mukozayı kimyasal hasara karşı da korur (121,122). Bu bariyerdeki değişiklikler İBH patogenezinde önemli faktörler olabilir. İntestinal mukusta değişiklikler, mukus içinde bakteri sayısının fazlalığı ve artmış bağırsak permeabilitesi, İBH ile ilişkili bulunmuştur (123-125).

Doğal immün sistem; epitel hücrelerine bağlanan stereotipik mikrobiyal ürünlerin veya fagositler'in (nötrofil ve makrofajlar) bağlandığı desen tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors= PRRs) ile yabancı antijene maruziyette ilk yanıtı oluşturan natural killer hücreler ve bunların ürünlerinden oluşmaktadır (81).

İmmün sistem kendinden olmayanı tanıma üzerine kurgulanmıştır. Lümendeki antijenlerin tanınması epitelyal düzeyde başlar. İBH'da normal floraya karşı mukozal tolerans kırılmıştır (126). Epitel hücrelerinin anormal antijen sunumu ve / veya intraepitelyal lenfositler ile etkileşim İBH ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (127). Dentritik hücreler ve makrofajlar antijen sunan hücreler olarak doğal immün yanıtı başlatırlar. Doğal immün yanıt hazırda olan bir yanıttır, hemen başlar, sadece kendinden olmayanlara yöneliktir (121).

Doğal immün sistemin stratejisi, birçok mikroorganizmada sunulan, iyi korunmuş çok da az miktarda olan bazı moleküllerin tanınması üzerine yoğunlaşma şeklinde

kurulmuştur. PRR'lar lipopolisakkaritler, peptidoglikanlar gibi birçok bakteriyel yapıyı tanıyabilir. PRR grubunun içinde "Toll-like receptors" TLR önemli bir aileyi oluşturur. TLR tüm gastrointestinal mukoza epitelinde, dendritik hücrelerde, myofibroblastlarda ve lamina propriadaki immün hücrelerde eksprese olurlar (128). Bugün bilinen 11 TLR vardır. Bunların bazıları (TLR 1,2,4,5,9) hücre membranında, bazıları (TLR 3,7,8) ise intraselüler organanelerde bulunmaktadır (129). TLR'ler NF-Kb sinyal yolağı aktivasyonunu düzenleyerek bazı inflamatuvar sitokin ve hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunu kontrol eder (81,111). ÜK olgularında CH'dan farklı olarak intestinal epitel hücrelerinde TLR4 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (130). İBH olgularında intestinal epitel hücrelerinde artmış TLR9 ekspresyonu da saptanmıştır, bu reseptör direkt olarak bakteri DNA'sı ile uyarılır ve IL-8 sekresyonu artışına neden olur. IL-8 nötrofiller için kemoatraktan olarak kabul edilmektedir (81).

Edinsel immün sistem; B ve T-lenfositlerden oluşur. Edinsel immün sistem MHC molekülleri ile ilişkili olarak "profesyonel" antijen sunan hücreler (APC) tarafından sunulan yabancı antijenlere karşı cevap için tasarlanmıştır. Doğal immün yanıt edinsel immün yanıtın aktivasyonu için bir ön şart olmasına karşın, edinsel immün yanıt İBH'da daha belirgin doku hasarına yol açar (110). Edinsel immün yanıt doğal immün yanıtın aksine daha geç olarak ortaya çıkar, antijen spektrumu daha geniştir (121).

Humoral ve hücrel immünite edinsel immün sistemi oluşturur. Humoral immünite bağırsakta büyük ölçüde IgA sınıfı antikor salgılayan B hücrelerine aracılık eder. Hücrel immünite CD4+ yardımcı T-hücreleri, CD8+ sitotoksik T-hücre ve regülatuar T-hücrelerinden oluşur. CD4+ T hücreleri MHC sınıf II molekülleri aracılığı ile, CD8+ T hücreleri, tüm hücre yüzeylerinde bulunan MHC sınıf I molekülleri aracılığı ile sunulan peptidlere yönelirler. Genel olarak MHC sınıf II moleküller, yalnızca dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve B hücreler gibi profesyonel antijen sunan hücreler üzerinde eksprese olurlar (111).

CD4 + yardımcı T-hücreleri fonksiyonel olarak Th1, Th17 ve Th2 hücrelerine ayrılır. Bu farklılaşmada belirleyici olan sitokinlerdir (131).

Th1 hücreleri ağırlıklı olarak IFN-gama, TNF-alfa, IL -2 ve hücre-aracılı bağışıklığı uyaran IL-12 salgırlar. IL-12, Th1 hücre üretimi için kritik olup, APC'ler tarafından salgılanır. Th1 hücre sitokinleri CH patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (111) ve bu çalışmalar CH için anti-TNF-antikorları ile terapötik stratejileri geliştirmiştir (131).

Th17 hücreleri yardımcı T hücreleri ailesinden olup, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde kritik bir role sahiptirler ve otoimmünitede merkezi rol oynayabilirler. Th17 hücreleri ağırlıklı olarak IL-17, IL-6 ve G-CSF salgılar, IL-23, Th17 üretimi için önemlidir (13,111). IL-23 reseptör reseptör mutasyonlarının İBH'e yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (132).

Th2 hücreleri ise IL-4 tarafından B hücre farklılaşması düzenlenip, IL-5 ve IL-13 salgılar.

ÜK Th2 inflamatuvar cevap ile ilişkilendirilmiştir (3,111,126).

Th1, Th17, ve Th2 hücrelerinin aktivitelerini kontrol eden ve immün yanıtı süprese eden Th hücre grubu mevcuttur. Bu hücelere T regülatör (Treg) hücreler (Th3, Tr1, CD4+ CD25+) adı verilir. Bu hücreler IL-10 ve TGF-beta aracılığı ile inflamasyonu kontrol ederler (110,111).

Toplu olarak bu hücreler sindirim sistemiyle ilişkili lenfoid doku (GALT) olarak bilinir ve epitel hücreleri arasında, lamina propria boyunca ayrıık lenfoid foliküllerde bulunur. Epitel hücreleri, profesyonel APC'ler ve GALT içindeki lökositler yabancı antijenlere karşı yanıtları düzenleyen sitokin salgırlarlar. GALT disfonksiyonunun, İBH'nı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (133).

İBH'da bir dizi T hücre defekti saptanmıştır. Örneğin, T hücre apoptozuna karşı bir direnç mevcuttur ve CH'da daha belirgindir. T hücre siklusunun ÜK olgularında normale göre yavaşladığı saptanmıştır (134). İBH olan hastaların aktif lezyonlarında izole lenfoid hücreler ve anormal T-hücre aktivasyonu gösterilmiştir (135).

İBH olan hastalarda dolaşımında artmış B hücreleri ve otoantikorlar, anormal B hücre regülasyonunun hastalığın patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (1). Bu antikorlar ÜK olgularında CH göre daha fazla bulunur. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (P-ANCA) İBH olgularında tespit edilmiştir. Ancak, henüz hiçbir çalışma antikor üretiminin İBH patogenezinde doğrudan rolü olduğunu göstermemiştir ve ANCA titresi hastalık aktivitesi ile ilişkili görülmemiştir (136). Serum antikor ölçümü, CH ile ÜK ayrımı için yararlı olabilir. Bir çalışmada, İBH'lilerde anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) negatifliği ve P-ANCA pozitifliği ÜK için; ASCA pozitifliği ve P-ANCA negatifliği CH için daha spesifik olduğu gösterilmiştir (137).

İBH'da nötrofiller gibi bazı inflamatuvar hücreler hastalıklı mukoza içinde bulunmuştur. Bu hücreler lamina propriada genellikle mevcut değildir ve bu nedenle vasküler alandan alınması gerekir. İnflamasyonda vasküler permeabilite artarken, kan

akımı yavaşlar. Daha sonra lökositler endotelial yüzeyde, yol boyunca geçici olarak yapışarak yuvarlanırlar. Bu prosese yuvarlanma “rolling” denir. Lökositler hücreler arasından geçerek bazal membranı aşip ekstravasküler alana geçmeden (diapedez) önce, endotelial yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Yuvarlanma lökosit adezyonu ve transmigrasyonda olduğu gibi endotel yüzeyleri ve lökositler üzerindeki anahtar kilit benzeri adezyon moleküllerinin, bağlanması ile meydana gelir. İBH olan hastalardan elde edilen hücrelerde, mononükleer hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunda ve lökositlerin endotelial hücrelere bağlanmasında artış tanımlanmıştır (138,139).

Sitokin aracılığı ile endotelde artmış adezyon molekülleri inflamasyon alanına nötrofillerin ve monositlerin toplanmasına neden olur. Bu hücrelerden salgılanan lökotrienler, tromboksan, platelet aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen metabolitleri doku hasarını ve epitel permeabilitesini daha da artırır (140,141).

2.1.4. Klinik tipleri

ÜK farklı klinik tabloları olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyri ve klinik tablosunun saptanması, uygulanacak olan tıbbi veya cerrahi tedavilerin planlanması ve farklı subgrup hastaların takip stratejilerini belirlemesi için gereklidir. ÜK’in şiddeti genellikle hastalığın kolondaki yayılımına paralellik gösterir. ÜK ‘te rektum tutulumu daima mevcuttur, sadece rektumu tutabileceği gibi, rektumdan başlayarak kolonun proksimaline doğru yayılarak değişik uzunlukta kolon segmentlerini tutabilir. Hastalık kolonu arada sağlam mukoza bölgeleri olmaksızın (skip area) etkiler. Nadir olgularda rektum endoskopide korunmuş olarak gözlenebilir, ancak bu durum genellikle lavman veya suppozituar şeklinde rektuma uygulanan topikal tedaviler sonrası oluşur. Normal görülen rektumdan alınan biyopsiler ÜK’in tipik histolojik değişikliklerini gösterir. ÜK; kolonda hastalığın tutulum yerine göre sınıflandırılır (142).

Ülseratif proktit rektuma sınırlı hastalığı ifade eder.

Ülseratif proktosigmoidit rektum ve sigmoid kolon ile sınırlıdır.

Sol taraf veya distal ülseratif kolit rektumdan splenik fleksura distaline kadar kolon segmentlerini kapsar.

Yaygın (ekstansif) kolit splenik fleksuranın proksimalindeki kolon segmentlerini de kapsar.

Pankolit hepatik fleksuranın proksimali veya tüm kolon (çekum hariç) tutulur.

Pankolitli hastaların pek az bir kısmında ileoçekal valvde meydana gelen deformasyon sonucu kolon içeriği terminal ileuma reflü olarak “**backwash ileit**” denen inflamasyona neden olabilir.

ÜK klinik seyrine ve klinik özelliklerine göre kronik intermittan, kronik devamlı ve akut fulminan olmak üzere üçe ayrılır. İlk atağı takiben hastaların %40-65’i intermitan bir seyir; %5-10’u kronik devamlı bir seyir izler. Yaklaşık %10 hastada ise sonunda kolektomi gerektiren şiddetli bir ilk atak tablosu bulunur. ÜK’in en sık izlenen kronik intermitan formunda hastalık, haftalar, aylar süren ataklar ile seyrederek. Ataklar arasında hastadan hastaya değişen uzunlukta remisyon dönemleri görülür. Az sayıda hasta hiç remisyonla girmeden sürekli hastalığın semptomları ve bulguları ile kronik devamlı bir seyir izler. Remisyonu sürdürmek için sürekli steroid tedavisi gerektiren hastalar da bu gruptadır. Çok az sayıda hastada daha sonra rekürrens olmaksızın tek bir atak görülür (%1). Ancak muhtemelen bu grup hastaların bazılarında tanı hatası vardır. Muhtemelen infeksiyöz kolite sahip olan ve yanlış tanı ile ÜK sanılan hastalardır (142).

ÜK hastaları hastalığın lokalizasyonunun ve klinik seyrinin yanı sıra; ÜK şiddetine göre de sınıflandırılırlar. İlk atak esnasında hastaların %50’si hafif hastalığa, %6-19’unda şiddetli hastalığa sahiptirler (142). Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi prognoz tahmin edilmesi ve tedavi planının yapılması için yol göstericidir. Bu amaçla en sık kullanılanlar Truelove-Witts sınıflaması ve Mayo skorlama sistemi’dir (143).

Truelove-Witts kriterlerine göre hastalığın klinik şiddeti, klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılırlar (143).

Tablo 2.1. Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri (142).

Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri			
	Ağır	Orta	Hafif
Dışkılama	İshal günde 6’dan daha fazla kanlı dışkılama	Aradaki bulgular	Günde 4 den daha az dışkılama, çok az miktarda kan içerebilir
Ateş	> 37.5°C		Yok
Taşikardi	Dakikada 90’dan fazla nabız sayısı		Yok
Anemi	Hb 7.5 gr/dL’den az		Hafif
Sedimentasyon Hızı	> 30 mm/saat		< 30 mm/saat

Truelove-Witts sınıflaması klinik pratikte kullanım için güvenilir ve basit bir sınıflamadır. Yaygın kolitli hastalarda kullanım için uygun olmasına karşın sınırlı hastalığı olanlarda hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için yeterli değildir. Truelove-Witts sınıflaması hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için endoskopik bulguları dikkate almaz (142).

Sınırlı hastalığı olanlarda ve klinik araştırmalarda daha yararlı olan bir sayısal aktivite değerlendirme yöntemi Mayo skorlama sistemi (Ülseratif kolit hastalık aktivite indeksi)'dir.

Tablo 2.2. Ülseratif kolit hastalık aktivite indeksi (142).

Ülseratif kolit hastalık aktivite indeksi	
Skor	Kriter
Dışkı sayısı	0 Normal
	1 Normale göre günde 1-2 dışkılama fazla
	2 Normale göre günde 3-4 dışkılama fazla
	3 Normale göre günde 5 ve daha fazla dışkılama
Rektal kanama	0 Yok
	1 Çizgi tarzında kan
	2 Belirgin kanlı
	3 Bol kanlı
Mukozanın görünümü	0 Normal
	1 Hafif friabl
	2 Orta derecede friabl
	3 Eksüdasyon, spontan kanama
Hekimin global değerlendirmesi	0 Normal
	1 Hafif
	2 Orta
	3 Şiddetli

Bu hastalık aktivite indeksinde elde edilen skor 0-12 arasında değişir. Genel olarak 0-2 puan alanlar remisyonda kabul edilir. Eğer skor 10'dan fazla ise hastalığın şiddetli olduğunu gösterir. Başlangıç skoruna göre 3 puan veya daha fazla azalma tedaviye klinik cevap olarak kabul edilir (142).

ÜK şiddetini derecelendirmek için çok sayıda endoskopik ve histolojik sınıflandırmalar vardır.

Tablo 2.3. Hastalık aktivitesinin endoskopik ve histolojik değerlendirmesi (142).

Hastalık aktivitesinin endoskopik ve histolojik değerlendirmesi	
Skor	Kriter
Endoskopik değerlendirme	0 Normal mukoza
	1 Vasküler paternin kaybolması
	2 Granüler, friabl olmayan mukoza
	3 Dokunmakla kanayan mukoza
	4 Spontan kanama, ülserasyon
Histolojik değerlendirme	0 Normal
	1 Belirgin inflamasyon yok. Kronik hastalığın oluşturduğu yapısal değişiklikler, küçük lenfosit toplulukları, fakat akut inflamasyon, kript absesi, epitel tahribatı yok
	2 Hafif -orta derecede enflamasyon: ödem, vaskülarite, akut ve kronik inflamatuvar hücre artışı, fakat epitel sağlam.
	3 Şiddetli inflamasyon: Ağır akut ve kronik hücre infiltrasyonu mevcut. Kript abseleri, yüzey epitelinde ülserasyon, pürülan eksüda.

Endoskopik bulgular daima klinik semptomlar ile korele değildir. Böylece tedavi kararları primer olarak klinik duruma dayandırılır. Tedaviye klinik cevap şüpheli ise sigmoidoskopik mukozal görünüm takibi yararlı olabilir (142).

Hastalık aktivitesinin hafif, orta, şiddetli şeklindeki tipik sınıflamasına ek olarak iki önemli subgrup daha vardır. Bunlar fulminan kolit ve toksik megakolondur (142).

Tanı Ve Ayırıcı Tanı

Hastalığın belirlenmesi ve ayırıcı tanısında klinik, laboratuvar, endoskopi, histoloji ve radyolojik testlerden yararlanılmaktadır. Gastrointestinal dokudaki enfeksiyöz, inflamatuvar, iskemik ve neoplastik hastalıklar çoğu zaman benzer klinik tablo oluştururlar ve bu sebeple hastalığın tanısı gecikebilir. Ayırıcı tanıda özellikle yaşlı ve rektal kanamalı hastalarda malign hastalıkların atlanmamasına dikkat edilmelidir. İnfeksiyöz, radyasyon veya vasküler nedenler hatırlanması gereken diğer önemli bir grup hastalıktır (144,145).

Semptomlar

ÜK'in başlıca semptomları; kanlı ishal, mukuslu dışkılama, karın ağrısı, acil dışkılama ihtiyacı ve tenesmusdur. Bu semptomların hiçbiri ÜK için spesifik değildir. Hastalık karakteristik olarak sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Ancak bazen çok daha

akut bir başlangıç göstererek infektif bir etiyojijiyi taklit edebilir. Genellikle semptomların şiddeti ile hastalığın şiddeti koreledir. Hafif ve sınırlı tutulum olanlarda semptomlar silik veya hiç olmayabilir. Orta ve şiddetli aktiviteli ÜK'de sistemik semptomlar olabilir. Sıvı kaybına ve toksiteye bağı sistemik belirtiler; ateş, taşikardi, abdominal hassasiyet ve kilo kaybı görülür. Toksik megakolon gelişen hastalarda ilave olarak karın distansiyonu veya genaralize peritonit bulguları olabilir (144).

Tablo 2.4. Ülseratif kolitte başlangıç semptomları (144).

Ülseratif Kolitte başlangıç semptomları			
Semptom	%	Semptom	%
İshal	96	Cilt değişiklikleri	20
Dışkıda kan	89	İştahsızlık	15
Karın ağrısı	81	Oftalmopati	7
Kendini iyi hissetmeme	40	Bulantı	6
Kilo kaybı	38	Kusma	5
Artralji	28	Apseleler	4
Ateş	20	Fistül	4
		Lenfadenomegali	2

Tanı Yöntemleri

Dışkı tetkiki

Dışkı incelemesi ile benzer klinik tablolara yol açan infeksiyöz etkenlerin ekarte edilmesi mümkün olabilir. Amip düşünölen olgularda trofozoit/kist için taze dışkı incelemesi yapılmalıdır. Rutin kültür yanında Salmonella ve Shigella aranmalı eğer tанда şüphe varsa Clostridium difficile, Campylobacter ve Yersinia enfeksiyonları için özel kültür yapılmalıdır. İmmünsüpresif hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar; CMV, Herpes vs. araştırılmalıdır (143-145).

Standart laboratuvar testleri

Çoğu hastada kan kaybına bağı demir eksikliği anemisi gelişir. Anemi kan kaybı dışında, kronik inflamasyon nedeni ile gelişen kemik iliği süpresyonuna veya ilaçlara (6-merkaptopürin, sulfasalazin) bağı olarak da meydana gelebilir. Özellikle alkalen fosfataz olmak üzere kalıcı karaciğer enzim yükseklikleri primer sklerozan kolanjit birlikteliğini düşündürür. Şiddetli ataklarda serum albumin ve potasyum düzeyi düşer (144,145).

ESR ve CRP gibi akut faz reaktanları hastalık aktivitesine paralel olarak yükselirler (144,146).

Serolojik testler

p-ANCA: Myeloperoksidaz ile reaksiyona girmeyen, Double – Stranded DNA (dsDNA) ile ilişkisi olmayan Histon-1'e karşı oluşan antikolar ÜK için spesifik P-ANCA olarak kabul edilmektedir. Bu antikolar primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatitli olgularda tespit edilmiştir. Farklı laboratuvar sonuçları olmasına karşın ÜK'de %30-83 civarında pozitiflik görülmektedir. P-ANCA'nın sensitivitesi %65, spesifitesi %85 ve pozitif prediktif değeri %74'dür (144).

ASCA: Daha çok CH'da rastlanmaktadır. IgA ve IgG grubu antikolar içermektedir. ASCA (-) ve P-ANCA (+) birlikteliğinin ÜK tanısı için sensitivitesi %87, pozitif prediktif değeri ise %93'dür (137,144,147).

Tablo 2.5. Ülseratif koliti taklit eden hastalıklar (144).

Ülseratif koliti taklit eden hastalıklar	
Enfeksiyöz kolit	Bakteriyal: Campylobacter, salmonella, shigella, yersinia, E.coli 0157:H7 Amebik kolit Antibiyotiğe bağlı kolit (C. difficile)
Non-enfeksiyöz kolit	Crohn koliti İskemik kolit Radyasyon koliti Mikroskobik kolit: Kolojenöz, lenfositik kolit Eosinofilik kolit
İlaçlara bağlı kolit	NSAİİ koliti Kemoterapi (Metotreksat –İsotretionin) Altın tuzları tedavisi Penisilamin
Diğer	Divertiküler hastalıklar Soliter rektal ülser Diversiyon koliti Akut graft versus host hastalığı Kaposi sarkomu Portal kolopati Polipozis sendromu Behçet hastalığı

ÜK ve CH ayırıcı tanısı

İBH düşünölen her vakada ÜK'i CH'dan ayırt etmek bazen zor olabilmektedir. Genellikle her iki hastalık da ataklar ve remisyonlarla seyreder. ÜK'de en tipik prezentasyon, tekrarlayan kanlı diyare ataklarıdır. Tenezm, ÜK'in yaygın görölen bir özelliğidir ve hemen her zaman rektumun inflamatuvar tutulumunun göstergesidir. CH daha çeşitli şekillerde karşımıza çıkar. Kanlı diyare görölebilmekle birlikte, kansız diyare ile daha sık karşılaşılır, karın ağrısı, ateş, zayıflama, bulantı, kusma ve anoreksi belirgin olabilir.

Ekstraintestinal manifestasyonlar olarak primer sklerozan kolanjit ve pyoderma gangrenosum, ÜK hastalarında, eritema nodosum, parmaklarda çomaklaşma ve aftöz stomatit CH'da daha sık görölr. Ek olarak, fistöl, perianal hastalık ve fokal abdominal kitle (özellikle sağ alt kadranda) CH'nı düşöndürür.

Anemi ve artmış akut faz reaktanları her iki hastalıkta da yaygındır. Bununla birlikte artmış ESR ve CRP, CH'da daha sık görölr. CH'nın yaklaşık üçte ikisinde ince bağırsak veya ileokolonik hastalık bulunur. Bu nedenle, ince bağırsakların radyolojik değerlendirmesi, hastalığın değerlendirilmesi ve evrelemesinde rutin olarak kullanılır. Baryumlu incelemelerde fistöl, BT'de apse görölmesi daha çok CH'nı düşöndürür. Endoskopi, İBH şüpheli hastalarda temel inceleme yöntemidir. Rektal tutulum ÜK'de daima mevcuttur ancak t.ileum tutulumu nadirdir (back wash ileitis). ÜK'de tipik olarak mukozal friabilite, granölarite ve yüzeysel ülserasyonlar vardır. Aksine, ileoçekal tutulum CH için karakteristiktir. CH'da görölen patern kesintili ve yama tarzında olup hastalığın ileri evrelerinde derin lineer ülserler ve kaldırım taşı görünümü ortaya çıkar. Biyopside granölomların varlığı CH için spesifiktir ve ÜK'de görölmez (144).

Hastaların yaklaşık %5'inde ÜK veya CH ayırımı yapmak mümkün olmaz. Böyle hastalarda indetermine kolit olduğu düşünölr (148).

Tablo 2.6. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında ayırıcı tanı (149).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında ayırıcı tanı		
	Ülseratif kolit	Crohn
Klinik		
Rektal kanama	Yaygın	Belirsiz
Abdominal kitle	Yoktur	%10- 15
Abdominal ağrı	Genellikle sol taraf	Genellikle sağ taraf
Sigmoidoskopi	%95 anormal	Anormallik %50'den az
Perforasyon	%12	%4
Kanser gelişimi	%5-10	Çok nadir
Anal komplikasyon	Nadir	%75; fissür, fistül
Steroid tedavisine cevap	%75	%25
Cerrahi sonuçları	Çok iyi	Kötü
Morfolojik		
Tutulum	Diffüz; sol taraf baskın Mukozal ve submukozal	Fokal; sağ taraf baskın Transmural
Mukozal atrofi ve rejenerasyon	Belirgin	Minimal
Sitoplazmik müsin	Azalmış	Korunmuş
Lenfoid agregatlar	Nadir	Yaygın
Ödem	Minimal	Belirgin
Hiperemi	Yaygın olabilir	Minimal
Granülomlar	Yoktur	%60 oranında mevcut
Fissür	Yoktur	Mevcut
Kript absesi	Yaygın	Nadir
Rektal tutulum	Her zaman	%50 oranında
İleal tutulum	Minimal	%50 oranında
Lenf nodları	Reaktif hiperplazi	Granülom içerebilir
Radyolojik		
İleal tutulum	Nadir; dilate	Yaygın; daraltmış
Striktür	Yoktur	Mevcut
Sıçrama lezyon	Yoktur	Yaygın
İnternal fistül	Yoktur	Olabilir
Fissür	Yoktur	Yaygın

Endoskopi

ÜK tanısında, takibinde ve displazi gelişiminde endoskopi önemli role sahiptir. Kolonoskopi ve kolonoskopi ile birlikte biyopsi incelemesi, ÜK'te hastalığın şiddetini belirlemede ve yaygınlığını saptamada gold standarttır (150,151).

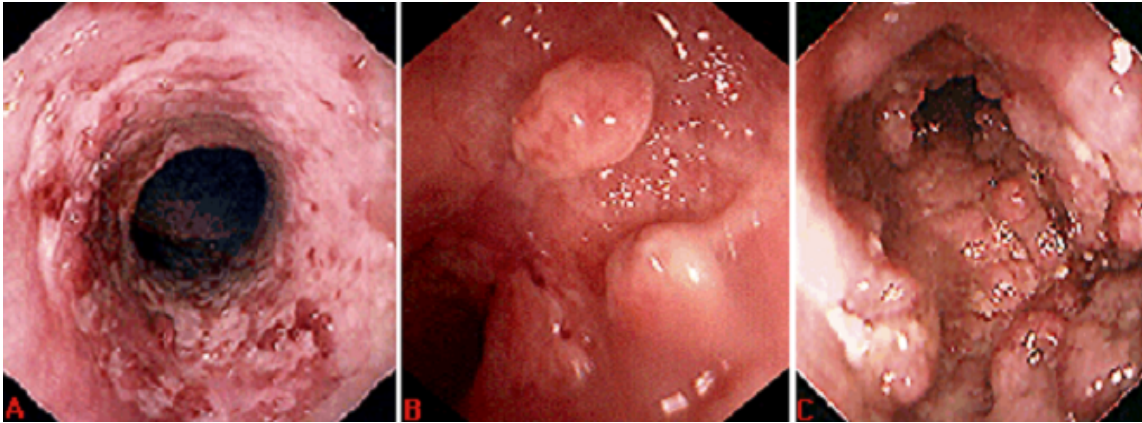
ÜK tanısı için birçok kolonoskopi endikasyonu mevcuttur. Bunlar,

- a) Crohn hastalığı, infeksiyöz ve diğer kolitlerden ayırıcı tanı,
- b) Kolonik tutulumun uzunluğunun saptanması,
- c) Perioperative kolonoskopi,
- d) Hastalık aktivitesinin saptanması,
- e) Medikal tedaviye cevabın saptanması,
- f) Displazi ve kolorektal kanser taraması.

ÜK, anal sınırdan başlayıp rektum ve kolonun proksimaline doğru arada sağlam doku bırakmadan ilerler. Tutulan kısımlara göre, ülseratif proktitis, sol kolon tipi ve pankolit olmak üzere 3 gruba ayrılır. Hastaların %45'inde rektosigmoid tutulumu, %35'inde sigmoid kolonu aşan ama tüm kolonu kapsamayan tutulum, %20'sinde ise tüm kolon (pankolit) tutulumu mevcuttur (151). Kolonoskopi ile ÜK tanısı ve değerlendirilmesinde, birçok kalsifikasyon ve skorlama kullanılmıştır. Yukarıda anlatılan mayo skorlama sistemi bunlardan biridir.

Erken endoskopik bulgular; hafif ÜK'te mukozada eritem, ödem ve anormal vasküler paternidir. Bu bulgulara, kaba granülarite, yüzeysel erozyonlar ve ülserler, temas sonrası veya minimal travma ile oluşan kanamalar eklenmesi, orta şiddette ÜK'i düşündürür. İnflamasyonun şiddetinin artması, mukozada mukopürülan eksüdasyon ile kaplı yaygın ülserasyonlar, frabilite ve spontan kanamaların varlığı, şiddetli ÜK olarak adlandırılır (150). Pankolit vakalarında kolon rezeksiyonu sonrasında, ince bağırsakların son kısmı anal kanalla birleştirilir. Burada ortaya çıkan inflamasyon, poşit olarak adlandırılır. Takip ve tedavisi ÜK gibidir (151). Flexible rektosigmoidoskopi, perforasyon riski olan fulminant kolit veya toksik megakolonda kolonoskopiye tercih edilmelidir (150). Özofagogastroduodenoskopi ve enteroskopi, indetermine kolitlerde diğer tetkiklerle ayırıcı tanı konulamıyorsa uygulanmalıdır. Malignite riski açısından ÜK'li hastalar, başlangıçtan 8-10 yıl sonra, 1-2 yılda bir defa incelenmelidir. Kolonik striktür, ÜK'te aksi ispat edilinceye kadar malign kabul edilmelidir. Her zaman hafif-orta

ÜK'te klinik iyileşme, mukozal iyileşme ile birlikte değildir. İyileşme olan vakalarda %70-80 civarında mukozal iyileşme mevcuttur. İnaktif dönemde mukoza normal görünümde olup, sadece neovasküler değişiklikler kalmaktadır. Uzun süreli ÜK'te kronik inflamasyon, mukozal atrofi, müküler hipertrofi ve haustra kaybı, sonuçta kolonda kısılma ve çapta azalma oluşturur. İnflamatuvar psödopolipler şiddetli ÜK'te bulunur, bu polipler remisyon döneminde de vardır ve tedavi ile gerilemez, genel anlamda malignite potansiyeli olmadığı kabul edilir (151).



Şekil 2.1. ÜK'in endoskopik görünümü.

- A. Mukozada yaygın ülserasyon ÜK'in en sık endoskopik bulgusudur. Mukoza düzensiz, eritamatöz ve normal vasküler işaretlerin kaybı mevcut.
- B. Psödopolipler rejeneratif inflamatuvar nodüllerdir.
- C. Psödopolipler bazen yaygın olabilir.

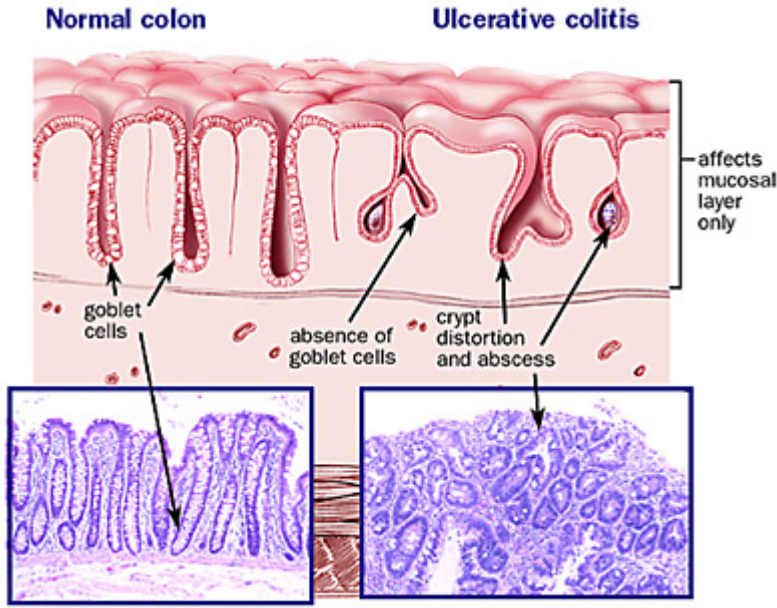
Histopatoloji

Makroskopik olarak, hafif hastalıkta mukoza hiperemik, ödemli ve granülerdir. Hastalık ilerledikçe mukoza hemorajik hale gelir ve ülserler oluşur. Bu lezyonlar yüzeysel olma eğiliminde olup, genellikle mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. Uzun süre devam eden ve ağır seyreden olgularda, kolonda psödopolipler gelişir. Uzun süren hastalıkta oluşan bir diğer lezyon da atrofik, soluk, düzleşmiş mukoza görünümüdür. Seyrek olarak ağır ve kronik olgularda kolonun çapı ve uzunluğu, mükülaris mukoza ve mükülaris proprianın kontraksiyonu sonucu küçülebilir (149).

Mikroskopik olarak akut fazda yüzeyde ülserasyon, mukozada yoğun inflamasyon ve kriptlerde değişiklikler ile karakterizedir. Kriptlerde aşırı genişleme ve dallanma, boyutlarında kısalma ve atrofi, muskularis mukozadan diffüz ayrılma ve mukozal yüzeyde villus benzeri yapılanma tipiktir. Lamina propriada inflamatuvar hücre sayısında artış görülür. Kript epitelinde nötrofil infiltrasyonu olarak adlandırılan kriptit ve kript lümenleri içerisinde nötrofil toplanması olarak bilinen kript abseleri akut fazda ortaya çıkar. Kript absesinin sonucu olarak kript yapılarında bozulma, hücrelerde sitoplazmik müsin içeriğinde ve goblet hücre sayısında azalma görülür. Kript abseleri ÜK için spesifik olmayıp CH veya diğer kolit türlerinde de görülebilir ancak çok belirgin olması ve hemen tüm kriptleri tutması ÜK lehine bir bulgu olarak yorumlanmalıdır. Mukozal inflamasyon nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri, az sayıda histiositler, dağılmış eozinofiller ve mast hücrelerinden oluşur. Lenfoid doku hiperplazisi, plazma hücrelerinin mukoza tabanında, kriptlerle muskularis mukoza arasında birikimi (bazal plazmositozis) ve mast hücrelerinin mukoza sınırında birikimi mevcuttur (152). Kan damarları dilatedir ve mukozal kapiller damarlarda trombüsler görülebilir. İnflamasyon muskularis mukozanın üstü ile sınırlı kalabilir veya submukozaya yayılabilir. Ülserler hücresel debrisle karışık nötrofiller, daha derinde belirgin makrofaj infiltrasyon zonu ve granülasyon dokusu ile çevrilidir. Ülserlerde muskuler tabakaya ve serozaya derin penetrasyon şeklinde yayılımı ancak toksik megakolon komplikasyonu geliştiği zaman görülebilir (149).

Remisyon döneminde ise başlangıçtaki vasküler dilatasyonda azalma ile birlikte kript absesi ve akut inflamasyonda gerileme görülür. Bu fazda epitelin rejenerasyonu söz konusudur. Lenfositler ve plazma hücrelerinin sayısı azalır, inflamasyon kontrol edilmeye çalışılır. Aktif fazda görülenden daha az vasküler konjesyon, kript absesi, nötrofil infiltrasyonu görülür. Müsin içeriği düzelmeye başlar (149).

Kronik iyileşme döneminde submukoza normal, inflame, hiperemik, yağ ile infiltre veya fibrotik görülebilir. Bu dönemde müsin içeriğinin yerine konulma durumuna göre mukoza makroskopik olarak normal izlenebilir. Mikroskopik olarak düzensiz şekilli, dallanmalar gösteren gland yapıları ve paneth hücre metaplazisi görülebilir (149).



Şekil 2.2. ÜK histopatolojisi (153).

Radyoloji

Radyolojik incelemelerden direkt karın grafisi, hastalığın iki önemli komplikasyonu olan toksik megakolon ve perforasyon tanısında yardımcı olur. Toksik megakolonda transvers kolon çapı 6 cm'den fazla ölçülür, ayakta çekilen grafide diyafragma altında serbest hava bulunması perforasyonu gösterir. Perforasyon genellikle sigmoid kolonda görülür. Çift kontrastlı baryum lavmanı ile mukozal değişiklikler gösterilebilir ama endoskopinin kullanıma girmesi ile daha az gereksinim duyulmaktadır. Kolonda striktür geliştiğinde endoskopun geçişine izin vermez ve baryum enema striktürün yeri, uzunluğu, çapı ve kolonun tamamı hakkında bilgi verir. Baryumlu incelemede erken dönemde; ödem, artmış sekresyon, granülarite sonucu kolon cidarının tam olarak belirginleşmemesi gözlenir. Cidarın düzensiz olması yüzeysel erozyonlar, küçük ülserasyonlar ve psödopoliplere bağlıdır, psödopolipler sayısız lümen içi dolum defektleri şeklinde gözlenirler. Ülserler en iyi tanjansiyel pozisyonda görülür ve bu pozisyonda submukozal ülserlere baryum dolması sonucu klasik olarak “collar button” şeklinde görülür. Tekrarlayan inflamasyonlar sonucu gelişen fibrozis, longitudinal retraksiyon, haustra kaybına ve kurşun boru görünümüne neden olur. Bazen fibroze bağlı konsantrik darlıklar gözlenebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), tek başına olmasa bile konvansiyonel radyolojik bulgularla birlikte değerli olabilir. Perikolonik

değişiklikleri gösterebilmesi üstünlüğüdür. BT’de normal duvar kalınlığı 3 mm’yi geçmez. Çekum lümen genişliğinin; 9 cm, transvers kolon lümen genişliğinin; 6 cm’yi geçmesi dilatasyon olarak yorumlanır. Kolon duvarındaki inflamatuvar değişiklikler, intravenöz kontrast madde kullanıldığında boyanan 2-3 katman şeklinde daha belirgin hale gelebilir. “Water halo sign” ve “fat halo sign” kolon duvarındaki boyanan katmanların kesitsel görünümünün tanımlanmasında kullanılmaktadır. Bu görünümler “target sign” olarak da bilinirler. “Water halo sign” ÜK ve CH’nın akut fazlarında izlenirken, “fat halo sign”, daha sık ÜK’te görülmek üzere kronik faz hastalık bulgusudur. Ultrasonografi tutulan segmentlerin duvar kalınlaşmasının değerlendirilmesinde kullanılabilir (154).

Komplikasyonlar

Toksik megakolon: ÜK’in en sık rastlanan ve en ciddi komplikasyonudur. Sıklığı giderek azalmakla birlikte günümüzde hastaların %2’sinden daha azında görülmektedir. Mortalite %15-20 arasında değişir. Seyri esnasında gelişen perforasyon yüksek mortalite oranı ile birlikte dir. İnflamasyon submukozanın ötesinde muskuler tabakaya ulaşırsa kolon kontraksiyon kabiliyetini yitirir ve dilate olur. Tanı için kolonik distansiyonun radyolojik olarak gösterilmesine ek olarak aşağıdaki 4 durumdan üçü olmalıdır.

- 1- 38.6°C’den yüksek ateş,
- 2- Nabız sayısının 120/dak geçmesi,
- 3- Nötrofil sayısının 10.500 mm³,
- 4- Anemi.

Tanı için; dehidratasyon, mental değişiklikler, elektrolit bozukluğu, hipotansiyondan oluşan toksisite bulgularından en az biri de bulunmalıdır. Genellikle pankolitli hastalarda gelişir. Hastalık seyrinin herhangi bir anında ortaya çıkabileceği gibi daha çok erken safhasında görülür (142). Kolonik motiliteyi azaltan ilaçlar (antikolinerjikler, narkotikler, antidiyareikler) neden olabilir. Bu hastalarda bu ilaçların kullanımı kontrendikedir. Hipokalemi ve hipomagnezemi dilatasyonu artıracığından varsa hemen düzeltilmelidir (143). Şiddetli kolit olan hastada kolonoskopi ve baryumlu grafi, toksik megakolon ve perforasyona yol açabilir, bu nedenle kontrendikedir. Tedavisinde hastanın orali kapatılarak nazogastrik tüp uygulanır. Intravenöz (IV) yolla sıvı-elektrolit dengesi sağlanır. Perforasyon sonucu peritonit gelişme ihtimaline karşı

ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır. Kortikosteroidlerin yeri ile ilgili yeterince çalışma olmamasına rağmen pek çok klinisyen tarafından parenteral 40 mg/gün ve üzerinde metilprednisolon başlanır. Yüksek dozda steroide rağmen 24-48 saat sonra ateşin devam etmesi perforasyon veya abse geliştiğini gösterir. Bu hastalarda cerrahi girişim endikedir. Perforasyon öncesi cerrahi girişim uygulananlarda mortalite %2 iken perforasyon sonrası cerrahide mortalite %44'dür (142,155).

Perforasyon: Genellikle toksik megakolonlu hastalarda gelişir, ancak şiddetli ÜK seyrinde de (daha çok ilk atakta) gelişebilir. Perforasyonların çoğu sol kolon özellikle de sigmoid kolondan gelişir. Kortikosteroid kullanan hastalarda peritonitin fizik muayene bulguları maskelenebilir (142).

Striktür: Nispeten nadir görülür. Cerrahi ile çıkarılan kolonlarda değişik derecelerde daralmaya %12 oranında rastlanmaktadır. Yaygın hastalıkta ve remisyonuz sürekli semptomatik hastalarda gözlenir. Ayrıca hastalığın geç dönemlerinde görülmeye eğilimlidir. Tipik olarak başlangıçtan 5-25 yıl sonra görülürler. En sık olarak sigmoid kolon ve rektumda gözlenirler. Striktürlerin çoğu kısadır ve tipik olarak 2-3 cm uzunluğundadır. Diyarede artış ve fekal inkontinas ilişkili semptomlardır. Uzun süreli ÜK'li hastada striktür gelişimi sıklıkla malignite gelişimi ile ilişkilidir (142).

Masif kanama: Acil kolektomi gerektiren masif kolonik hemoraji ÜK'in nadir bir komplikasyonudur (142).

Malignite gelişimi: ÜK hastalarında mukozada displazi geliştiği ve displazi ile kolorektal kanser (KRK) arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Sporadik KRK çoğunlukla adenomatöz poliplerden kaynaklandığı görülürken, ÜK tanılı olgularda, sıklıkla düz yapıda olan displastik odakların kanser odağı olduğu ortaya konmuştur(145). ÜK hastalarında KRK prevalansı 166 çalışma dikkate alındığında genel olarak %3.7 olarak raporlanmıştır (156).

KRK gelişme riskini etkileyen faktörler:

a- Kolonik tutulumun yaygınlığı: Ülseratif proktitli hastalarda risk uygun yaş grubu kontrollerine benzer iken, hastalığı proksimale doğru yayılanlarda risk artmıştır (157). 3000 ÜK hastasının takip edildiği bir çalışmada, normal popülasyona kıyasla KRK riski proktitte 1,7 kat, sol taraflı kolitte 2,8 kat ve pankolitte 14.8 kat daha fazladır (158).

b- Hastalığın süresi: ÜK'te KRK araştırıldığı bütün çalışmaların incelendiği bir metaanalizde 10. yılda kümülatif KRK insidansı %2, 20. yılda %8, 30. yılda ise %18 olarak saptandı (155). Hastalığın süresi 8 yıldan daha kısa ise KRK riski nadirdir. Daha sonraki yıllarda KRK gelişme riski her yıl yaklaşık %0.5-1 oranında artar (157,159). Pankolitli hastalarda 8. yıla kadar, sol taraf koliti olanlarda 12 yıla kadar KRK için tarama yapılması önerilmemektedir (159).

c- Hastalığın şiddeti: Daha şiddetli inflamasyonun, daha çok genetik mutasyona ve artmış kanser riskine yol açtığına dair elde güçlü veriler yoktur. Ancak daha şiddetli hastalarda kolektomi olma ihtimalinin daha yüksek olması nedeniyle KRK gelişme riski yapay olarak düşecektir (159).

d- Başlangıç yaşı: İsveç'te yapılan toplum temelli iki araştırmada erken yaşta teşhis edilen hastalarda artmış bir KRK riski olduğu gösterilmiştir (157,159). Karlen ve ark. 1547 ÜK hastasında 29 yaş altındakilerde relatif risk %3.0 (CI=%95) olmasına karşın daha yaşlı grupta relatif risk %2.0-4.2 olduğunu bulunmuştur (160). Benzer şekilde diğer çalışmada 14 yaşından daha genç ÜK hastalarında en yüksek riskin olduğu gösterilmiştir (158).

e- Primer sklerozan kolanjit: ÜK'li hastalarda primer sklerozan kolanjit (PSK) insidansı yaklaşık olarak %5'dir (142). PSK'nın KRK'ı indükleyen mekanizması bilinmemektedir. Kolondaki safra tuzu ve safra asitleri konsantrasyonundaki değişikliklerin kısmen sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (157). ÜK-PSK birlikteliğinde sadece ÜK'e göre kolon kanseri olasılığı 4 kat artmıştır (161).

f- Ailede KRK bulunması: Birinci derecede akrabaları arasında KRK bulunanlarda KRK gelişme insidansı yaklaşık olarak iki kat daha yüksektir (162).

Ekstraintestinal tutulumlar

ÜK ile ilişkili ekstraintestinal hastalıklar iki grupta incelenebilirler.

Tablo 2.7. Ülseratif kolitte ekstraintestinal bulgular, sıklığı ve bağırsak yangısı ile ilişkisi (163).

Ülseratif kolit aktivitesi ile paralel		Ülseratif kolit aktivitesinden bağımsız	
Periferik artropati (tip1)	%7-25	Primer sklerozan kolanjit	%2-7
Eritema nodozum	%3-10	Üveit	%1-3
Episklerit	%2-5	Pyoderma gangrenosum	%2-10
		Ankilozan spondilit	%2-12
		Periferik artropati (tip2)	%7-25

Birinci grupta genellikle kolonun yangısal aktivitesi ile beraber görülen artrit, eritema nodozum, aftöz stomatit gibi reaktif bulgular bulunur. İkinci grupta ise kolonun yangısal aktivitesinden bağımsız olarak davranan PSK dışında tutulduğunda, ÜK için özgül olmayan hastalıklar yer alır. Bunların dışında ÜK veya tedavisi nedeniyle oluşan metabolik ve anatomik sorunlar sonucunda anemi, tromboembolik olaylar, amiloidoz, osteoporoz, nefrolitiazis, karaciğer yağlanması gibi pek çok hastalık ekstraintestinal komplikasyonlar başlığı altında incelenebilir (163).

Ekstraintestinal tutulum (EİT) ÜK'de (%20), CH'a (%30) göre daha az görülmektedir (164). Hastaların %60-70'inde tek EİT görülürken, %30-40'ında birden fazla EİT görülmektedir. İmmün ilişkili ekstraintestinal tutulum genellikle kolonun yangısal aktivitesi ile paralellik gösterir. Patogenezleri benzer olduğu için aynı hastada birden fazla immün ilişkili EİT görülme olasılığı sıktır. ÜK'de genetik olarak yatkın bireylerde, enterik floradaki bakteriyel antijenlere karşı immün sistem aktifleşmektedir. Antijenik çapraz reaksiyonun kolon mukozasına benzer antijenik özellik gösteren bağırsak dışı organları etkilemesi, tutulumun temelinde yer alır. Bunun en iyi örneği, ÜK-PSK birlikteliğidir (163).

ÜK'li 69 kardeşin değerlendirildiği bir çalışmada ekstraintestinal tutulum konkordans hızının %88.9 olarak saptanması genetik yatkınlığın tutulum üzerindeki önemli katkısını yansıtmaktadır (57).

Eklem tutulumu: ÜK'deki eklem tutulumu spondiloartropatiler olarak bilinen ve seronegatif hastalıklar olan ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit ile benzer özellikler gösterir. Genel olarak İBH'lıların ¼'ünde eklem tutulumu görülür ve ÜK'de CH'a göre daha nadirdir (164). Seronegatif artropatilerin uzun süreli izleminde hastaların %6'sında İBH gelişmektedir (165). Oxford çalışmasında enteropatik periferik artropati iki grupta incelenir. ÜK'li olguların %35'inde tip 1, %24'ünde ise tip 2 artropati görülür. Tip 1'de (pauciartiküler) eklem bulguları genellikle akuttur ve kendiliğinden düzelir. Karakteristik olarak artrit; asimetric, pauciartiküler (<5 eklem), geçici, gezicidir ve deformite bırakmaz. Çoğu atak 4-6 hafta içinde geriler. Artrit ÜK alevlenmesi ile birlikte gelişir, eritema nodozum ve üveit sıklıkla eşlik eder. Kolektomi sonrasında ÜK'de periferik artrit bulguları geriler. Tip 2 formunda; simetrik, poliartiküler (>5 eklem), sıklıkla metakarpofalengeal, proksimal interfalengeal eklemler gibi küçük eklem tutulumu vardır. İBH'nın aktivitesinden bağımsız seyrederek diğer EİT bulguları eşlik etmez, bulgular aylar veya yıllarca devam eder, çoğunlukla deformite bırakmaz (166).

Aksiyal tutulum asemptomatik olabileceği gibi sakroileitis, inflamatuvar bel ağrısı veya ankilozan spondilit şeklinde de görülebilir. Aksiyal tutulum varlığında genellikle deri, göz ve ağız tutulumu görülmez. İBH aktivitesi ile ilişkili değildir. Kolektomi sakroileit veya spondilitin seyrini değiştirmez (163).

Hepatobiliyer bulgular: ÜK'de karaciğer bulguları immün ilişkili olabileceği gibi, tedavi nedeniyle ortaya çıkabilir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik hastaların %11-49'unda görülmektedir. Karaciğerin en sık görülen immün aracılı hastalığı PSK'dır. PSK'lı hastaların %23-90'ında İBH görülürken, ÜK'li hastaların %2-7'sinde PSK görülmektedir (164,167).

PSK-ÜK birlikteliği erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken sadece PSK, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Aile öyküsü olan bireylerde risk artar. ÜK için koruyucu etkisi bilinen sigara içmenin, PSK gelişimine karşı ek koruyucu etkisi vardır. Hastaların yarısında serum IgM seviyeleri artar, %75'inde anti nükleer antikor, %80'inde ise pANCA pozitif saptanır. PSK-ÜK birlikteliğinde HLA B8/DR3 haplotipi sadece PSK'ya göre çok sıktır. Bu haplotipte çölyak hastalığı, tirotoksikoz, lupus hepatiti, myasthenia gravis ve tip 1 diabetes mellitus da sık görülür. Bağırsak semptomları sıklıkla yıllar önce başladığından, ÜK tanısı daha önce konulurken, bazı vakalarda PSK tanısı ÜK tanısından yıllar önce konulabilir. Halsizlik, kaşıntı, karın ağrısı, sarılık gibi bulgular olabileceği

gibi, hastaların %15-70'i asemptomatiktir. Hastalık tanısı biyopsi veya kolanjiyografi ile konulabilir. PSK'nın eşlik ettiği ÜK'in özellikleri:

1. Erkek hakimiyeti belirgindir (%65),
2. Pankolonik tutulum daha sıktır (%92),
3. Rektal korunma (%52) sık görülür,
4. Back wash ileit (%51) sık görülür,
5. Bağırsak yangısal aktivitesi düşüktür, daha az immünsüpresif gerektirir,
6. Kolektomi ve ileal poş-anal anastomoz sonrasında yüksek poşit insidansı (%60-70),
7. Artmış kolon displazisi ve karsinomu riski,
8. EİT sıklığında artış (167,168).

PSK karaciğer sirozu ve yetmezliğine ilerleyebilir, kolanjiyokarsinom riski de artmıştır. Mortalitenin ana nedeni olan kolanjiyokarsinom riski İBH-PSK birlikteliğinde daha yüksektir ve yıllık insidansı %0.5-1'dir. PSK'de etkinliği gösterilmiş tek tedavi ursodeoksikolik asittir. Bu tedavi ÜK-PSK hasta grubunda KRK riskini azaltır. Bu hasta grubunda kolektominin karaciğer enzimleri, histoloji ve sağ kalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Diğer hepatobiliyer komplikasyonlar yağlı karaciğer ve otoimmün hepatittir (163).

Kutanöz bulgular: İBH olgularının tanı anında %10'unda, hastalık seyri boyunca %20'sinde deri bulguları görülmektedir. Deri bulguları reaktif olabileceği gibi nutrisyonel eksikliklere ikincil olarak da gelişebilir. ÜK'de görülen reaktif deri hastalıkları aftöz stomatit, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum ve nadir görülen Sweets sendromudur. Aftöz stomatit hastaların %10'unda ve genellikle aktif bağırsak hastalığı sırasında görülür ve kolit tedavisi ile geriler (164). Pyoderma gangrenozum (PG) ülserasyon ile giden infeksiyöz olmayan kronik bir nötrofilik dermatozdur. ÜK'lilerin %2-10'unda görülürken, erkek ve kadınlarda aynı sıklıktadır. Vücudun her yerinde gelişebilse de sıklıkla alt ekstremitenin ekstansör yüzünde görülür. Ülseratif, püstüler, büllöz ve vejetatif olmak üzere 4 alt tipi vardır. Ülseratif ve püstüler tipler İBH ile ilişkilidir. Tanı, dışlama ile konulur; infeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler, romatoid artrit, Behçet hastalığı ve malign lezyonların dışlanması gereklidir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olmayıp, yıllar önce gelişebilirler. Tedavisinde lokal veya

sistemik kortikosteroid, immünsüpresifler (siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, azatioprin, dapson) kullanılabilir. IV pulse tedavisi (3 gün) oldukça etkindir. Topikal kortikosteroidler peristomal PG'da etkindir. ÜK-PG birlikteliğinde infliksimab kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Talidomidin dirençli vakalarda kullanılabileceği bildirilmektedir. Tedaviye rağmen %35'inde rekürrens görülür. Cerrahi PG'yi artırabileceği için çok gerekli olduğunda, dikkatli ve sınırlı kullanılmalıdır. Skar bırakarak iyileşirler, kolektomiden sonra da devam edebilirler. Eritema nodozum (EN) alt ekstremitenin ön yüzünde inflamatuvar nodüller olup, İBH'nın %10'unda görülür ve ÜK'te daha siktir. Kadınlarda 3-6 kat daha siktir, 20-30 yaşlarda pik yapar. EN; infeksiyonlar (tüberküloz, streptokok, yersinia, salmonella), sarkoidoz, Behçet hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, ilaçlara (oral kontraseptifler, penisilinler, analjezikler) bağlı da ortaya çıkabilir. Etyolojisi subkutan yağ doku içinde immün kompleks birikimidir. Pyoderma gangrenozumun aksine ülserleşmez, skar bırakmaz. İBH alevlenmesi ile ilişkili olup yaygınlığı veya şiddeti ile ilişkili değildir. Tedavide aktif bağırsak hastalığı genellikle yeterli olmaktadır. 3-6 haftada skar bırakmadan iyileşir ve rekürrens nadirdir. Kortikosteroid ve immünsüpresiflere iyi yanıt alınmasına rağmen öncesinde tüberküloz dışlanmalıdır. ÜK'de nadir görülen bir deri hastalığı da Sweet's sendromudur. Ağrılı eritematöz plak veya nodüllerle seyreden nötrofilik dermatozdur. Kadınlarda daha sık görülür, ateş ve lökositoz sıklıkla eşlik eder ve steroid tedavisine yanıt verir (163,169).

Göz bulguları: İBH hastalarında oküler komplikasyon görülme insidansı %3.5 ile %11.8 arasında değişir (170). Bulgular immün nedenli (episklerit, sklerit, üveit ve korneal hastalıklar) veya tedaviye ikincil (katarakt, glokom) olabilir. Klinik bulgular bulanık görme, gözlerde yaşarma, yanma, kaşıntı, ağrı, fotofobi, konjonktival ve skleral kızarıklık, görme keskinliği kaybı ve körlük olabilir. Göz bulguları sıklıkla diğer ekstraintestinal bulgularla, özellikle de artrit ve eritema nodozum ile birlikte görülür. Bu durum, sinovyum ve üveanın benzer mikrovasküler yapısından, antijen sunumu, lökosit migrasyonu ve sitokin aktivitesindeki benzerlikten kaynaklanmaktadır (171). Episklerit; kornea altındaki episklere tabakasının inflamasyonu olup, ÜK hastalarında en sık görülen oküler komplikasyondur. Gözde akut gelişen kızarıklık, yanma, duyarlılık ile kendini gösterir. Görme kaybı, fotofobi görülmez. Oküler incelemede, fokal veya diffüz olabilir, her iki gözü de tutabilir. Episklerit ve sklerit sıklıkla ÜK alevlenmesi ile birlikte görülür. Soğuk uygulama, topikal steroidler ile birlikte kolite yönelik verilen tedavi genellikle

yeterli olmaktadır. Sklerit, görme kaybına neden olabileceği için episkleritten daha ciddi bir durumdur. Doğal ışıkta dahi skleradaki yangısal alanlar menekşe rengi görülebilir. Sklerit tedavi edilmezse retinal dekolmanı ve optik sinir ödemeine neden olabileceği için sistemik steroid, NSAİİ ve gerektiğinde immünsüpresifler ile tedavi edilmelidir. Üveit gözün vasküler tabakasının yangısıdır, önde iris ve siliyer cisim arkada ise vitreous, koroid veya retinayı içine alır. ÜK'de daha sık görülen anterior üveittir. Kronik yangıya bağlı intraokuler yapışıklıklar, sekonder glokom veya katarakta neden olabilir. Tedavide skloplejikler, topikal steroidler ile birlikte genellikle sistemik steroidler ve immünsüpresiflere ihtiyaç duyulur. Sulfasalazin/mesalazin, anterior üveit rekürrensini engellenmesinde yararlıdır (163).

Metabolik osteopati: ÜK'de osteopeni ve osteoporoz riski artmıştır. Osteoporoz prevalansı %2-30, osteopeni prevalansı ise %40-50 olarak bildirilmektedir (163). Kemik kaybı ve kırıkların, ileri yaş, kortikosteroid kullanımı ve sistemik inflamasyon ile orantılı olduğu görülmüştür (172). Özellikle 60 yaş üzerindeki hastalarda kalsiyum ve D vitamini desteği verilmesi, osteoporoz varsa bifosfonatların kullanımı, kortikosteroidlerin en düşük doz ve süre ile kullanımı, erken menapoz veya erkek hipogonadizminin hormon replasmanı ile tedavisi önerilebilir (163).

Tromboemboli: İBH'da tromboz ve tromboemboli insidansı artmıştır (173). ÜK'de venöz tromboza daha sık rastlanmaktadır. En sık bacakta derin ven trombozu görülürken, serebrovasküler sistem, portal ven, mezenterik ven ve retina venlerinin de trombozu görülebilir. İBH'da tromboz daha genç yaşlarda ve aktif, komplike, cerrahi gerektiren bağırsak hastalığı sırasında daha sık görülmektedir (163).

Üriner sistem bulguları: CH kadar olmasa da ÜK'de nefrolitiazis sıklığı artmıştır. Başlıca risk faktörleri düşük idrar volümü, düşük üriner pH, artmış okzalat, fosfat ve ürik asit ile azalmış sitrat ve magnezyum atılımıdır. Kolektomi taş oluşum riskini artırmaktadır. İBH'li olguların %20'sinde tübüler hasar nedeniyle hafif proteinüri görülmektedir. Akut faz reaktanı proteinlerin artışına ikincil olarak renal amiloidoz görülebilir (163).

Tedavi

ÜK'de tedavi tutulan bölgeye ve aktivasyonun şiddetine göre belirlenmektedir. Tedaviden önce tüm hastalarda mutlaka kolonoskopi yapılarak tüm kolon ve distal ileum değerlendirilmelidir (174). Ağır olgularda ve toksik megakolon şüphesi olan hastalarda kolonoskopi tedavi sonrasına ertelenmelidir. ÜK'de standart bir tedavi seçeneği yoktur. Tedavi hastanın klinik durumuna, endoskopik bulgulara, hastalığın yaygınlığına ve hastanın tercihinine göre belirlenmelidir (175). ÜK'de tedavinin iki amacı; (a) hastayı remisyona sokarak semptomları ortadan kaldırmak ve hayat kalitesini artırmak, (b) remisyon süresini olabildiğince uzatıp nüks ve komplikasyonları önlemektir (176).

Ülseratif proktit tedavisi: İlk seçenek topikal tedavidir. Topikal preparatların suppozituar, likit enema, köpük ve jel enema formları mevcuttur. Suppozituar formlar anal kanaldan itibaren 15-20 cm'ye, köpük formlar rektosigmoid bölgeye, likit enemalar ise splenik fleksuraya kadar olan bölgede etkilidir (175). Mesalamin 1 g/gün suppozituar hafif veya orta derecede aktif proktit için tercih edilen ilk tedavidir. Mesalamin köpük lavman ise etkili bir alternatiftir. Suppozituarlar rektumda lavmandan daha etkilidir ve daha iyi tolere edilir. Topikal steroidler; topikal mesalamini tolere edemeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Topikal mesalamin, proktit için oral mesalaminden daha etkilidir. Topikal mesalamine oral mesalamin veya topikal steroid kombinasyonu tekli tedaviden daha etkindir. Klinik ve endoskopik remisyon 2 haftaya kadar görülebilir. Kombinasyon tedavisine yanıt alınmadığı takdirde tedaviye oral steroid eklenmelidir. 40-60 mg prednisolon veya eşdeğeri kortikosteroid ile başlanarak düzelme varsa haftalık doz azaltılır ve kesilerek idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinde steroidlerin yeri yoktur (143,174,175). Ülkemizde mesalaminin 250 ve 500 mg'lık suppozituar, 4 gr'lık likit enema ve 1 gr'lık köpük formları, topikal kortikosteroid olarak ise budenosid'in 2 mg'lık enema formu bulunmaktadır (175). Tedaviye başladıktan 4 hafta sonra klinik ve endoskopik yanıt değerlendirilmelidir. Günlük 500 mg bir veya iki kez mesalamin suppozituar idame tedavide etkilidir ve doz bağımlıdır, günde iki kez 500 mg mesalamin suppozituar ile 1 yıl içindeki relaps oranı daha azdır. Remisyonda oral ve topikal mesalamin kombinasyonları tekli tedaviye göre daha etkilidir (143). Günümüzde idame tedavisine en az 2 yıl devam edilmesi önerilmektedir. Oral steroid tedavisine yanıtızlık veya steroid kesildikten sonra

reaktivasyon durumunda immunosüpresif veya immunomodülatör tedavi düşünülmelidir (175).

Sol taraf veya distal ülseratif kolit tedavisi

1- Hafif ve orta aktiviteli olguların tedavisi

Topikal mesalaminler, topikal steroid veya oral aminosalisilatlar üstündür (143,174). Sol tip ÜK'de mesalamin likit enema formunun köpük formundan daha etkili olduğu gösterilmiştir (177). Bu nedenle distal tutulum gösterenlerde köpük, inen kolon tutulum olan olgularda ise likit enema formu tercih edilmelidir. Hafif olgularda gece tek doz topikal mesalamin uygulaması genellikle yeterli olur. Oral ve topikal aminosalisilat kombinasyonu bu formların tek başına verilmesinden daha etkilidir. Oral aminosalisilat tabletlerinin(mesalamin, sulfasalazin) bölünmüş dozlar halinde kullanılması zorunluluğu hasta uyumunu güçleştirmektedir. Sulfasalazin için 4-6 gr/gün dörde bölünmüş, mesalamin için 2-4.8 gr/gün üçe bölünmüş dozlar etkilidir. Son zamanlarda multimatrix teknolojisi ile üretilmiş 1.2 gr mesalamin içeren preparatların (MMX mesalamin) günde bir kez 2.4-4.8 gr/gün verilmesinin etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (178,179). Bu ilaçlar genellikle 2-4 hafta içinde etki gösterirler ve %40-80 hastada etkilidir (143). Mesalazin sulfasalazine göre endoskopik iyileşme ve tolere edilebilmesi yönünden üstündür (170). Kombine oral ve topikal tedaviye başladıktan 4-6 hafta sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir. Maksimum dozlara rağmen kombinasyon tedavisine yanıt alamayan hastalara 40-60 mg/gün oral prednizolon tedavisi eklenir. Bu tedaviye de yanıt vermeyen veya steroid dozu azaltıldığında reaktif olan olgularda immunosüpresif veya immunomodülatör tedavi düşünülmelidir (143). Tam yanıt alınan hastalarda idame tedavisine geçilir. Mesalamin enema 2-4 gr ile her gün, gün aşırı veya üç günde bir şeklinde doz bağımlı olarak remisyonda kullanılabilir. Remisyonda oral ve topikal mesalamin kombinasyonları (1.6 gr/gün oral mesalamin + 4 gr mesalamin lavman/haftada iki kez) tekli tedaviye göre daha etkilidir. Sulfasalazin 2 gr/gün distal hastalığın remisyonda etkin dozdur (143).

2-Ağır aktiviteli (şiddetli hastalık aktivitesi olan) olguların tedavisi:

Hasta hastaneye alınarak tedaviye parenteral 40-60 mg/gün prednisolon ile başlanır. Tedaviye genellikle 7-14 gün içinde yanıt alınır. Klinik düzelme elde edildikten sonra steroid dozu azaltılır. Daha yüksek dozlarda verilen steroidin ek yarar sağlamadığı, daha

düşük dozlarda verilen steroidin ise yeterince etkili olmadığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (180). Aminosalisilatlar tedavi başlangıcında steroidlere ek olarak verilebileceği gibi, klinik iyileşme sağlandıktan sonra da başlanabilir. Steroid dozu azaltıldığında reaktivasyon durumunda steroidde bağımlılık düşünülmelidir. Bu durumda tedaviye diğer immunosupresif (azatiopurin 2-2.5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopurin 1-1.5 mg/kg/gün) veya immunomodülatör (siklosporin veya infliksimab) ilaçlar eklenmelidir. Şiddetli sol tipte ÜK tedavisinde kullanılabilecek diğer ilaçlar metotreksat, mikofenolat mofetil ve takrolimustur. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Pankolitte daha sık uygulanan bu yönteme nadiren sol tipte ihtiyaç duyulmaktadır. Remisyon sağlanan olgularda idame tedavisi olarak öncelikle oral aminosalisilatlar tercih edilmelidir. Steroide bağımlı hastalarda idame tedavisi için azatiopurin tercih edilir. Remisyonun idamesinde steroidlerin yeri yoktur (175).

Hafif-orta şiddette ekstensif ya da pankolit tedavisi: Her iki durumda da tedavi yöntemi aynı olup, semptomların ciddiyetine ve klinik duruma göre düzenlenir. Tedaviye ilk seçenek ilaçlar olan oral aminosalisilatlar (mesalamin 4 gr/gün veya sulfasalazin 4-6 gr/gün) ile başlanır. Oral tedaviye topikal mesalamin eklenmesi etkinliği artırmaktadır. Aminosalisilatlara yanıt alınan olgularda idame tedavisinde mesalamin veya sulfasalazin ile devam edilir. Sulfasalazin relaps sıklığını doz bağımlı olarak (2-4 gr/gün) azaltır. Mesalamin dozu 2 gr/gün'e kadar düşürülebilir. Aminosalisilatlara yanıt alınamayan olgularda ise oral steroid tedavisi (40-60 mg/gün) başlanır. Steroid tedavisi ile klinik iyileşme görüldükten sonra haftalık 5-10 mg azaltılarak 20 mg/güne indirilmesi, 20 mg'lık dozda bir ay devam edilmesi ve daha sonra haftalık 5 mg azaltılarak kesilmesi önerilir. Steroide yanıt alınan, fakat doz azatlımı veya kesilmesi ile semptomları tekrarlayan hastalarda remisyon tedavisinde aminosalisilat ile birlikte 1.5-2.5 mg/gün azatiopürin veya 1-1.5 mg/gün merkaptopurin verilir (143-175).

Şiddetli ve refrakter ÜK tedavisi: Bazı hastalar kolon tutulumunun yaygınlığından bağımsız olarak maksimal dozda oral steroid, oral aminosalisilat veya topikal tedaviler kullanılmasına rağmen semptomatik kalmaktadırlar. Maksimal dozda oral steroide 30 günde, parenteral steroide 7-10 günde klinik yanıt alınmaması; steroid refrakter ÜK olarak tanımlanır. Şiddetli ÜK hastalarında daha önceden steroid alıp almadığına bakılmaksızın 60 mg/gün IV prednizolon uygulanmalıdır. Yüksek ateş,

peritonit bulguları veya yüksek CRP seviyeleri varlığında siprofloksasin ve metronidazol kombinasyonu şeklinde geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Ancak toksik olmayan hastalarda antibiyotik kullanımının yararı gösterilmemiştir. C.difficile enfeksiyonu dışlanmalıdır. Daha önce immünsüpresif tedavi alanlarda CMV süperenfeksiyonu görülebilir ve sigmoidoskopik biyopsi ve viral kültürde üretilerek tanı konur, tedavide gansiklovir uygundur. Hospitalize şiddetli olgularda venöz tromboemboli riski arttığı için profilaktik heparin başlanmalıdır. 3-5 gün içinde IV verilen steroide rağmen klinik iyileşme olmayan hastalar kurtarıcı kolektomi yada kurtarıcı medikal tedavi adaydırlar (145,181). Kontrol edilemeyen rektal kanama veya sepsisi düşündüren toksik megakolon varlığında cerrahi girişim ön planda düşünülmelidir.

IV steroide yanıt vermeyen hastalarda medikal tedavi olarak siklosporin, infliksimab veya takrolimus uygundur. Yapılmış kontrollü çalışmalarda IV siklosporin kullanımının cerrahiden kurtarıcı bir tedavi olduğu gösterilmiştir (182,183). Siklosporin, yavaş başlangıçlı (yaklaşık 6 ay) purin analogları ile tedaviye kısa vadeli bir “köprü” olarak kullanılır. Siklosporin tedavisi 4 mg/kg/gün dozunda devamlı infüzyon şeklinde önerilir ancak 2 mg/kg dozunda da benzer etkinlik ve daha az toksisite görülmüştür (184). Siklosporin başlanan hastalar monitörize edilmeli ve iki gün sonra plazma seviyesi ölçülmeye başlanmalıdır. 4-5 gün içinde yanıt alınan hastalarda siklosporinin oral dozu 8 mg/kg/gün 12 saat ara ile devam edilmeli, birlikte kullanılan steroid dozu azaltılarak kesilmeli ve uzun dönem tedavisi için 6-merkaptopürin veya azatiopürin eklenmelidir. Pürin analoglarının etkisi uzun dönemde ortaya çıkacağı için oral siklosporin tedavisi, birlikte 3-4 ay daha verilmelidir. Siklosporinin ciddi yan etkileri olan nefrotoksisite, enfeksiyon (pnömonitis carini) ve nöbet (hipokolesterolemi ve hipomagnezemi ile ilişkili) açısından dikkat edilmelidir. Persistan ateş, yüksek CRP düzeyi, hipoalbuminemi ve derin kolonik ülserler siklosporine yanıt almakta başarısızlığa neden olur (143).

Şiddetli ve refrakter ÜK’te infliksimab kullanımı IV steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda cerrahi için kurtarıcı olabilir ancak uzun dönem etkinliği bilinmemektedir. İnfliksimab %25’i fare %75’i insan antikorundan oluşan kimerik monoklonal bir TNF- α antikordur. İnfliksimab hem ÜK hem CH’da kullanılan ve onaylanmış tek monoklonal antikordur, ayrıca şiddetli ve refrakter ÜK’te etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiş tek biyolojik ajandır. Çok merkezli randomize çalışmalardan önemli ikisi olan ACT1 ve ACT2 çalışmalarının her ikisinde de

infliksımab, orta-şiddetli ÜK'i olan hastalarda hem etkinlik hem de yan etkiler açısından değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da hastalar 0., 2. ve 6. haftalarda ve daha sonra da her 8 haftada bir plasebo, 5 mg/kg veya 10 mg/kg infliksımab alacak şekilde randomize edilmiştir. ACT1 çalışmasında, 8. haftanın sonunda 5 mg/kg dozunda tedavi alan 121 hastanın 84'ünde (%69,4), 10 mg/kg dozunda tedavi alan 122 hastanın 75'inde (%61,5) ve plasebo alan 121 hastanın %37,2'sinde klinik yanıt oluşmuştur (p<0.001). ACT2 çalışmasında ise 8. haftada 5 mg/kg infliksımab alan 121 hastanın 78'inde (%64,5), 10 mg/kg infliksımab alan 120 hastanın 83'ünde (%69,2) ve plasebo alan 123 hastanın 36'sında (%29,3) klinik yanıt görülmüştür (p<0.001) ve bu çalışmalara katılan 484 hastada; 8 pnömoni, 1 tüberküloz ve 1 histoplazmoz (daha sonra ölen) yanı sıra 4 neoplazi (muhtemelen önceden vardı) ve 3 nöropati (2 optik nevrit, 1 multifokal motor) gelişmiştir (185). İnfliksımab tedavisi oral steroide refrakter ÜK'te acil hastaneye yatış endikasyonu yoksa 5 mg/kg dozunda başlanabilir. Şiddetli refrakter ÜK'te infliksımab ve siklosporin tedavilerini karşılaştıran bir çalışma yoktur. Takrolimus siklosporin benzeri bir mekanizma üzerinden etki eden, başka bir kalsinörin inhibitörüdür. Şiddetli ÜK hastalarında takrolimus ile yapılan sadece bir randomize kontrollü çalışmaya rastlanmıştır ve bu çalışmada plasebo grubuna göre klinik yanıt alınmış ancak remisyon elde edilememiştir (186). Takrolimus ile ilgili optimal doz, akut ve idame tedavi süresi veya takip aralıkları ile ilgili yeterince bilgi yoktur.

Cerrahi tedavi: CH'da yaşam boyu cerrahi girişim gerekliliği %90'lara ulaşırken ÜK'li olguların %30-40'ı cerrahi tedavi gerektirmektedir. CH'daki cerrahi uygulamalarda bağırsak koruyucu, rezeksiyonsuz stratejilerin (sınırlı rezeksiyonlar, striktüroplasti) tersine, ÜK'de kolon ve rektumun totale yakın rezeksiyonlarını içeren köklü geniş uygulamalar söz konusudur. Yine CH'dan farklı olarak ÜK'te cerrahi tedavi küratif olabilmektedir. ÜK'teki cerrahi endikasyon; tüm medikal yaklaşımlara rağmen kontrol altına alınamayan hastalığın şiddeti ile uygulanacak cerrahinin potansiyel avantaj ve dezavantajları arasındaki dengeyle ilişkilidir (187). Acil veya elektif koşullarda cerrahi endikasyonlar farklı özellikler gösterir.

1- ÜK'te acil cerrahi endikasyonları: ÜK'te toksik kolit veya fulminan kolit, toksik megakolon (%6-13), massif kanama (%10), perforasyon (%4-10) acil cerrahi endikasyonlardır. Maksimal IV medikal tedaviye yanıt alınamayan fulminan kolit ve

toksik megakolonda acil cerrahi girişim endikedir. Burada gelecekteki restoratif prosedür için rektumu koruyan subtotal kolektomi tercih edilmelidir, rektumu da çıkarmayı içeren proktokolektomiden kaçınılmalıdır. Kolektomiden sonra olguların çoğunda hastalıklı rektumda belirgin bir düzelme görülebilmektedir. Masif kanamalı olgularda kanamanın çoğu kolondan geliyorsa rektum yerinde bırakılabilir ancak şiddetli kanama rektumdan kaynaklanıyorsa zorunlu olarak proktokolektomi yapılmalıdır. Kolonik perforasyonda da benzer yaklaşımda bulunulur (143,187).

2- ÜK'te elektif cerrahi endikasyonları: Maksimal doz medikal konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık, rekürren akut ataklar, medikal tedavi komplikasyonları, ÜK aktivitesi ile paralel ekstraintestinal manifestasyonlar (progresif pyoderma gangrenozum), steroid bağımlılığı, kolorektal kanser riski, displazi, displaziye eşlik eden mukozal lezyon, darlık elektif cerrahi endikasyonlarıdır. Ülseratif kolit esas olarak mukozayı tutan bir hastalık olduğundan ÜK'li olguda kolonda bir darlık saptandığında aksi gösterilene kadar malignite gibi ele alınmalıdır. Displazi derecesi ne olursa olsun ÜK'li olguda saptandığında hemen proktokolektomi gündeme alınmalıdır (143,187).

Poşit: Teknik zorluklarına ve %40'lara varan morbiditesine rağmen, kalıcı ileostomiden kaçınmaya olanak veren ÜK'li hastalarda tercih edilen bir cerrahi yöntem ileal poş-anal anastomoz (IPAA)'dur. Poşit ileal poşun nonspesifik inflamasyonu olup ÜK'nin en sık geç komplikasyonudur. IPAA yapılan hastalarda takipte %60'a kadar görülebilir. Sporadik form antibiyotiklerle kolayca tedavi edilebilirken kronik form (%5-10) tekrarlama ve tedaviye yanıt vermeme eğilimindedir. Poşit nedeni tam anlaşılamamışsa da etyopatogeneizde bakterilerin aşırı çoğalmasının rolü olduğu bilinmektedir. Bu görüşün destek kazanmasının nedeni antibiyotik tedavisi ile poşitin gerilemesidir. Hastalar artmış dışkılama sayısı, rektal kanama, abdominal kramp, tenezmus, gayta inkontinansı, ateş ve ekstraintestinal bulgularla prezente olabilir. Tanı; klinik özelliklerin yanında endoskopik ve histolojik bulgularla desteklenir. Semptomlar her zaman endoskopik ve histolojik bulgularla korele değildir. Poşit gelişimi için risk faktörleri; yaygın ya da şiddetli ÜK, kadın cinsiyet, backwash ileit, genç yaşta tanı alma, NSAİİ tüketimi, ekstraintestinal belirtiler varlığı, PSK, P-ANCA pozitifliği ile IL-1 reseptör antagonisti geni ve TNF gen polimorfizmleridir. Sigara poşit gelişim riski için koruyucudur. Tedavide günde üç kez 400 mg veya 20 mg/kg/gün metranidazol veya günde iki kez 500 mg siprofloksasin etkilidir. Poş içinde displazi veya adenokanser

gelişmesi çok nadir olmakla birlikte kolektomi öncesi uzun süreli ÜK varlığı, kronik poşit, PSK, kolektomi materyalinde displazi veya adenokanser risk faktörleridir (143,188).

Tarama Ve Prognoz

ÜK hastalarında KRK riski armıştır. Risk; kolitin süresi anatomik yaygınlığı ve zaman içindeki mikroskopik inflamasyon derecesi ile artar. 10 yıldan sonra KRK riski yıllık %0.5-1 artar (157,159). Tarama programlarının çıkış noktası, ÜK olgularında displazi ile KRK arasındaki güçlü ilişkidir. Mayo Klinikten yayımlanan bir çalışmada tarama kolonoskopilerinin KRK'e karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (190). KRK için yüksek riskli ÜK olgularında en etkin tarama yöntemi kolonoskopidir. Ancak bu yöntemle riskli lezyonların erken evrede yakalanması her zaman mümkün olmayabilir. Kolit ilişkili olmayan KRK ile karşılaştırıldığında, ÜK ilişkili KRK; sıklıkla multiple, geniş infiltratif, anaplastik, kolon boyu uniform dağılır ve düz yapıda displastik odaklardan kaynaklanır (143). Kolonoskopide, düz veya hafif-orta derecede düzensiz mukozayı makroskopik olarak tanıyamak mümkün olmayabilir. Bu nedenlerle İBH ile ilişkili KRK varlığına yönelik yapılan taramalarda, kolondan belirli mesafelerle çok sayıda biyopsiler alınması standartlaşmıştır. Tüm kolon boyunca her 10 cm'den ve anormal görünümlü alanlardan (polip, psödopolip, polipoid lezyon, düzensizlikler, darlıklar, ülserasyonlar veya nodülarite) alınan biyopsilerde saptanan displazi adacıklarının %87.9'unun önceden makroskopik olarak kolonoskopist tarafından saptanabildiği raporlanmıştır (191). Kromoendoskopi ve magnifiye endoskopi ile yapılan taramada konvansiyonel kolonoskopiye göre daha yüksek oranda intraepitelyal neoplaziler veya erken evre kanser yakalandığı bildirilmiştir (192). Yüksek dereceli displazi varlığı kesin kolektomi endikasyonudur. Bununla beraber düşük dereceli displazi olgularında artmış kanser riski olduğu kesindir ve bu nedenle öneri hemen kolektomidir ancak kolektomi yapılamayan hastaların tarama aralığı 6 ay-1 yılı geçmemelidir. Kolonoskopik taramada negatif displazi sonucu sonrası tarama aralıkları genellikle 1 veya 2 yılı geçmeyecek şekilde düzenlenmektedir. Olası displazik bulgular söz konusu ise tarama aralığı sıklaştırılmalıdır (143,189).

ÜK hastalığı kişiden kişiye değişen remisyon dönemleri ve relapslar ile seyretmektedir. ÜK tanısı aldıktan 25 yıl sonra bile olguların %90'ında hastalık atakları

görülebilmektedir. İlk ataktan 1 yıl sonra relaps, olguların %30'unda, daha sonraki yılda ise %20 düzeyindedir (193).

İlk atakta hastalığın şiddeti ve yaygınlığı önemli prognostik faktörlerdir. Örneğin; sol kolona sınırlı hastalığı olanların prognozu, yaygın hastalığı olanlara göre daha iyidir. Hastalığın yaygınlığı zamanla ilerleyebilir. İlk atak esnasında şiddetli hastalığı olanlarda ilk ataktan sonraki 2 yıl içinde kolektomi oranı %50'ye ulaşır. Pankolitli hastalarda da ilk atağı takiben 5 yıl içinde kolektomi oranı %50'ye ulaşır. Bu oranların aksine hafif hastalığı olanlarda veya sadece proktiti olan hastalarda ilk atağı takiben 10 yıl içinde kolektomi oranı %10'dan azdır (142). Kolektomi ihtimali teşhisin ilk yılında en yüksektir. Bir çalışmada kolektomi oranı ilk yıl içinde %10, ikinci yılında %3, takip eden her yılda %1 olup, tüm kolektomi oranı 10. yılda %24, 25. yılda %30 olarak bildirilmiştir (193). İlk atak ileri yaşlarda ortaya çıktığında, ÜK'in genelde daha ağır seyrettiği görülmektedir. Tersine ÜK'li hastalarda kümülatif rezeksiyon oranları ve relaps riski yaş arttıkça azalır (142,189). Kronik bir hastalık olmasına rağmen olguların %90'ı çalışma kapasitelerini, işlerini sürdürürler ve üretken bir hayat yaşarlar ancak birçok olguda akut alevlenme dönemlerinde yaşam kalitesi etkilenmektedir. Aynı yaş populasyon ile karşılaştırıldığında yaşam süresinin ÜK olgularında KRK riskine rağmen çok farklı olmadığı görülmektedir (189). Bununla birlikte bir çalışmada yaşlılarda ve yaygın koliti olanlarda daha belirgin olarak, ilk iki yıl içerisinde postoperatif komplikasyonlar ve komorbiditeler ile ilişkili artmış mortalite bildirilmiştir (194).

Enterik sinir sistemi ve nöropeptidler

ESS; SSS'den bağımsız çalışabilen, "bağırsağın beyni" olarak adlandırılan, gastrointestinal sistem nöronlarından oluşur, motiliteyi, ekzokrin-endokrin sekresyonları ve gastrointestinal mikrosirkülasyonu kontrol eder, aynı zamanda immün ve inflamatuvar süreçlerin regülasyonuna katılır (195).

ESS, ekstresek ve intresek komponentlerden oluşur. Ekstresek innervasyon parasempatik sinir sisteminin pregangliyonik nöronları, sempatik innervasyonun postgangliyonik lifleri ve duyuşal nöronlardan oluşur. Parasempatik innervasyon vagus aracılığıyla üst gastrointestinal sistemin motor ve sekretomotor fonksiyonunu etkiler. Prevertebral gangliyonlarından gelen sempatik adrenerjik lifler; VIP içeren sekretomotor nöronları, presinaptik kolinerjik sinir uçlarını, submukozal kan damarları ve

gastrointestinal sfinkterleri innerve eder. İntrensek komponent ise, myenterik ve submüköz pleksuslar halinde düzenlenen yaklaşık 100 milyon nörondan oluşur. Myenterik pleksus (Auerbach pleksusu), tüm bağırsak boyunca longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında uzanır ve kas tabakaları için motor innervasyon ile bazı mukozal sekretomotor innervasyonu sağlar. Submüköz pleksus (Meissner ve pleksus) muskularis mukozayı, intestinal endokrin hücreleri, glandüler epitel ve submukozal kan damarları innerve eder (195,196).

Fonksiyonel olarak ESS içindeki nöronlar motor, duyuşal ve internöron olarak üçe ayrılır. Motor nöronlar düz kas kasılması ve gland sekresyonunu stimüle veya inhibe ederler. İnternöronlar myenterik pleksus ve submüköz pleksusları dolayısıyla motor ve duyuşal nöronları birbirine bağlar. Mekanik, kimyasal ve termal uyarılara cevap veren primer duyuşal nöronlar vardır. Bağırsakta, duyuşal nöronların tetiklediği koruyucu mekanizmalar kan akımı, sekresyon, motilite ve bağışıklık fonksiyonu değişiklikleridir (196).

Nöropeptitler iletişim için nöronlar tarafından kullanılan küçük moleküllerdir. Bununla birlikte, doku büyümesi ve farklılaşması, inflamasyon, immünmodülasyon ve tümör büyümesi üzerindeki etkileri vardır. Sinir sisteminin tüm bölümlerinde (beyin, omurilik, gastrointestinal sistem, otonom ve duyuşal ganglionlarda) bulunurlar. Nöropeptidler, nöronların hücre gövdesinden üretilir, stimülasyon sonrası salgılanarak spesifik reseptörlerini etkilerler. Daha az olsa da dokulardaki lokal hücreler de nöropeptid üretebilirler. Lezyonlar veya diğer manipülasyonlar hücrelerdeki nöropeptid seviyelerini arttırmırlar. Nöropeptitler dokulardan kan dolaşımına serbest bırakılabilirler (197).

SP, CGRP ve VIP; İBH dahil olmak üzere inflamatuvar durumlarda tartışılan nöropeptidlerdir.

Substance P

SP, Von Euler ve Gaddum tarafından 1931 yılında keşfedilmiştir. Sığır hipofizinden izolasyonu ve substans P olarak adının konması ise 1970-1971 yıllarında Chang ve Leeman tarafından gerçekleştirilmiştir (5).

SP, 11 aminoasitten oluşan bir peptit olup, taşıkinin ailesinin bir üyesidir. Taşikinin ailesinin diğer üyeleri; nörokinin A, nörokinin B, nöropeptid K ve nöropeptid- γ 'dır. Phe-

X-Gly-Leu-Met-NH₂ dizisi bu ailenin taşıdığı ortak karboksi terminalidir (14). Bu peptitler öncü proteinler olan, iki farklı gen tarafından kodlanan, preprotaşikinlerden kaynaklanır. Bu genlerden preprotaşikin A (PPT-A), SP ve nörokinin A'yı kodlar, preprotaşikin B (PPT-B) ise sadece nörokinin B'yi kodlar (6).

SP, SSS ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Medulla spinaliste ağrı ve ağrılı uyaran nörotransmisyonuna katılır ayrıca miksiyon gibi otonomik refleksleri düzenler. SP ayrıca kardiyovasküler ve solunum fonksiyonları düzenler ve kusma refleksini aktive etmektedir. Periferik sinir sisteminde, primer duyuşal nöronlarda ve intrinsek nöronlarda (gastrointestinal sistem, solunum yolların ve genitoüriner sistem) bulunur, vazoregülasyon ve nörojenik inflamasyonda yer alır (14). SP immunomodülatör aktivitesi ile İBH patofizyolojisinde anahtar rol oynar (3). SP nöronal kökenli bir peptit olmakla beraber, çeşitli çalışmalar, monositler, makrofajlar, eozinofiller, lenfositler ve dendritik hücreler gibi inflamatuvar hücreler ve keratosit, trombosit tarafından non-nöronal SP üretimini ortaya koymuştur (9-12, 198-200).

SP'nin major kaynağı olan primer duyuşal nöronlar kapsaisine duyarlıdır ve sistemik yüksek doz kapsaisin tedavisi duyuşal nöronlardaki SP düzeyini tüketir ancak dokulardaki SP düzeyinin ancak yaklaşık %50'sini düşürür (43).

SP lenfosit proliferasyonu ve immünglobulin üretimini artırır, lenfositler, monositler, makrofajlar ve mast hücrelerinin sitokin salınımını artırır. SP'nin indüklediği sitokinler, serbest oksijen radikalleri, arasıdonik asit türevleri ve histamin gibi inflamatuvar mediatörler doku hasarını arttırarak, daha fazla lökosit göçünü uyarır. Ayrıca lokal vazodilatasyon aracılığıyla vasküler permeabiliteyi artırır, lökosit kemotaksisi, lökosit-endotelyal adhezyonunu, lökosit ekstravazasyonunu ve migrasyonunu uyararak **inflamatuvar yanıtı artırır**. Proinflamatuvar etkilerinin yanında SP doku onarımında da görev alır ve düz kas hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri üzerinde mitojenik etkisi vardır (14,201).

ESS, peptiderjik nörotransmitterlerden zengin nöronlardan oluşmaktadır. SP bağırsakta, kapsaisine duyarlı duyuşal nöronlar, enterik nöronlar yanı sıra enteroendokrin hücrelerde bulunmuştur (6,10,14).

SP etkilerine, G-protein reseptör süperfamilyasına ait 3 reseptör aracılık eder bunlar: NK -1, -2 ve -3'dür. SP, NK-1 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır (3,13). NK-1 reseptörleri ince ve kalın bağırsakta, sinir hücreleri, düz kas hücreleri, immün sistem hücreleri, glandüler hücreler, endotel ve epitel hücreleri gibi birçok hücrede

lokalize olmuşlardır. İntestinal inflamasyonda proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve TNF- α , NK-1 reseptör ekspresyonunu, transkripsiyon nükleer faktörü κ B (NF- κ B) mekanizması üzerinden artırır. NK-2 reseptörleri sirküler kaslarda ve muskularis mukozada yerleşmiş olup sirküler kas kasılması ile ilişkilidir. NK-3 reseptörleri baskın olarak gastrointestinal sistemde SP'nin bağlandığı myenterik ve submukozal sinir pleksuslarında nöronlardan eksprese olur ve kas kasılmasını uyarır ya da inhibe eder (3,201).

SP, gastrointestinal sistemde düz kas kasılması, epitelyal iyon taşıma, vasküler permeabilite ve immun fonksiyonu düzenler (13,14). İBH dışında C.difficile, T.spiralis, S.mansoni N.brasiliensis ve salmonella'ya bağlı intestinal infeksiyonlarda SP düzeyi yüksek bulunmuştur (14,201). Gastroözofageal reflü hastalığında özofagustaki asit SP salınımına yol açarak NK-1 reseptörü üzerinden alt özofageal sfinkter kasılmasını inhibe eder (202). Taşikininler duodenal kontraksiyon ve bikarbonat sekresyonunu uyarır, pankreas kanlanmasını ve sekresyonunu artırırlar (203).

SP kemik iliğinde eritroid ve myeloid seri öncüllerini uyarak hematopoezden sorumlu tutulmuştur. Solunum sisteminde NK-2 reseptör aracılığı ile bronkokonstriksiyon ve NK-1 reseptör aracılığı ile proinflamatuvar etkileri vardır. Astım, viral akciğer infeksiyonları, sarkoidoz, sigara içicilerinde ve non- produktif öksürükte rol almaktadır. Ayrıca eklem inflamasyonunda rolü olduğu gösterilmiş olup, romatoid artritli hastaların serum ve snovyal sıvılarında SP miktarı artmıştır (14,204).

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)

CGRP 37 aminoasitten oluşan 1982 yılında moleküler biyolojik teknikler aracılığıyla, kalsitonin genine alternatif doku spesifik işlemde üretilen bir nöropeptittir. CGRP'in insan formu ilk olarak medüller tiroid kanseri olan hastaların tiroid dokusundan izole edilmiştir (205).

CGRP etkisini G protein bağlı reseptör olan CLR (kalsitonin reseptör benzeri reseptör) ve RAMP1 (reseptör aktivitesini modifiye eden protein) üzerinden gösterir (16).

CGRP immün sistem organları, merkezi ve periferik sinir sistemi boyunca dağılır, gastrointestinal, solunum, endokrin ve kardiyovasküler sistemler dahil olmak üzere

dokularda biyolojik etkilerini gösterir. Periferde özellikle kan damarları ile ilişkili olan kapsaisine duyarlı, duyuşal C lifleri ve A δ liflerinde, **SP ile birlikte bulunur** (205).

Gastrointestinal sistemde kapsaisin duyarlı duyuşal sinirlerin inaktivasyonu ile CGRP düzeyi azalmakta ve gastrik ülser patogeneğinde rol oynamaktadır. CGRP'in bu koruyucu etkisi kolonda da görülmüştür (19). Enterik sinir sisteminde CGRP, ekstrensek innervasyonu sağlayan dorsal kök ganglionlarda ve vagal duyuşal sinirlerde SP ile birlikte eksprese olur. CGRP sentezleyen intrensek nöronlar ise myenterik ve submüköz pleksuslarda lokalizedir ve bu nöronlar kapsaisine duyarlı değildir. Deneysel modellerde CGRP içeren duyuşal nöronların intestinal inflamasyonu ve yara iyileşmesini değiştirdiği görülmüştür (206).

CGRP en kuvvetli vazodilatör etkiye sahip peptiddir (17) ve bu etkinin endotel bağımsız intraselüler cAMP artışı ve endotelyal NO sentaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (205). CGRP kan akımını ve mukus yapımını arttırarak, bikarbonat sekresyonu, lokal büyüme (growth) faktör salınımını düzenleyerek **mukozayı koruyucu etki** gösterebileceği bildirilmiştir (19).

Serebral, koronal ve periferik damarlarda potent vazodilatör ayrıca pozitif inotropik/kronotropik etkisi subaraknoidal kanama, migren, anjina, kalp yetmezliği, raynaud fenomeni gibi birçok patolojide terapötik yaklaşımları doğurmuştur. Ayrıca diğer kalsitonin ailesi üyesi olan amilin ile birlikte insüline doku duyarlılığını düşürür ve diyabet tedavisinde CGRP antagonistlerini gündeme getirmiştir (207).

Vazoaktif intestinal peptid

VIP sekretin-glukagon ailesine ait 28 aminoasitten oluşan bir nöropeptiddir. 1968 yılında, ciddi akciğer hasarı olan veya masif pulmoner emboli hastalarında sıklıkla sistemik hipotansiyon ve şok gelişmesini gözlemleyen, Sami I. Said akciğer ekstrelerinden bir vazodilatör peptid izole etmiştir. 1970'de Viktor Mutt ile birlikte üst bağırsak ve akciğerin aynı embriyonik kökten kaynaklandığı gerekçesiyle akciğer yerine duodenal ekstrelerden VIP adlı bir vazodilatör, hipotansif peptid izole edilmiştir. Birkaç yıl sonra, VIP santral ve periferik sinir sisteminde tespit edilmiştir ve o zamandan beri kalp, akciğer, tiroid, böbrek, bağışıklık sistemi, üriner sistem ve genital organlar dahil birçok organ ve dokularda geniş dağılıma sahip bir nörotransmitter ya da nöromodülatör olarak tanınmaktadır (22).

Bağırsakta VIP innervasyon kaynağı büyük ölçüde myenterik ve submüköz pleksuslarda intrinsek enterik VIP içeren nöronlar ve ekstrinsek parasempatik otonomik sinirler ve duyu lifleridir. Bağırsakta VIP sadece nöronlar tarafından değil, aynı zamanda inflamatuvar hücreler tarafından da üretildiği bilinmektedir (4,22,208,209).

VIP üç reseptör üzerinden etkisini gösterir. Bunlar VPAC-1, VPAC-2 ve PAC-1 dir. VPAC-1 ve VPAC-2 reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanırken PAC1 reseptörüne düşük affinite ile bağlanır. Her üç reseptör, sekretin reseptör ailesinden grup II G-proteine bağlı reseptörlerine (GPCRs) aittir (23). VPAC-1 reseptörü SSS'de özellikle serebral korteks ve hipokampusda yaygın olarak bulunur, periferik dokularda ise karaciğer, akciğer, bağırsak ve T lenfositlerde dağılır (210). Selektif VPAC-1 reseptör agonistleri (211) ve antagonistleri (212) tanımlanmıştır. VPAC-2 reseptörleri SSS'de talamus, suprakiazmatik nukleus, daha az miktarda hipokampus, spinal kord ve dorsal kök ganglionlarında bulunmaktadır. Pankreas, iskelet kası, kalp, böbrek, yağ dokusu, testis, ve mide gibi çeşitli periferik dokularda da mevcuttur. PAC-1 reseptörleri en fazla SSS'de ve adrenal medullada tespit edilmiştir (210).

VIP gastrointestinal sistemde motiliteyi düzenler, mukozal su ve elektrolit sekresyonunu uyarır, sirküler düz kas tabakasında peristaltik refleksi inhibe eder, intestinal kan akımını kontrol eder ve bağışıklık sistemi üzerine inhibe edici etkisi vardır (3,4). Myenterik plexustaki sinir uçlarından nitrik oksit (NO) sentez kaskadı ile salınır (24). VIP SP'nin aksine **antiinflamatuvar etki göstermektedir** (3,4). İmmun fonksiyonlar üzerine inhibe edici etkisini; Th-2 sitokinlerinin üretimini arttırarak ve Th-1 cevabını inhibe ederek yapar (25). Bunun yanında lökosit migrasyonunu (25), lenfosit migrasyonunu (26), NK hücre aktivitesini (27) inhibe eder. VIP ayrıca intestinal lamina propriadaki lenfositler tarafından IgA üretimini düzenler (28,29). Ayrıca mitojenik, trofik ve doku onarıcı etkileri vardır (213).

VIP'in vücuttaki geniş dağılım ile korele olarak sistemik vazodilatasyon, kardiyak output artışı, bronkodilatasyon, hiperglisemi, düz kas gevşemesi, büyümenin desteklenmesi, hormon regülasyonu, analjezi, hipertermi, öğrenme ve davranış, kemik metabolizması, gastrointestinal sistem ve gastrik motilite üzerinde farklı etkileri vardır (22).

Neutral endopeptidaz (Neprilisin, CD10)

Neutral endopeptidaz diğler isimleriyle neprilisin, CD10 (common acute lymphoblastic leukemia antigen: CALLA), enkefalinaz bir hücre yüzey enzimidir ve biyoaktif peptidlerin parçalanmasında ve etkilerinin sona ermesinde görevlidir (214). NEP, enkefalinler, SP, bradikinin, nörotensin, oksitosin, anjiyotensin 1 ve 2, atriyal natriüretik faktör ve endotelin gibi birçok peptidin aminoasitlerindeki hidrofobik kısımlarındaki bağları hidrolize eder (215).

NEP, SP'yi Gln6-Phe7, Phe7-Phe8 ve Gly9-Leu bölgelerinden hidrolize ederek biyolojik aktivitesini sonlandırır (214). NEP intestinal sistemde yaygın olarak bulunmaktadır. SP tarafından regüle edilen enterosit, endotel hücreleri, nöronlar ve monositlerde bulunur (216). Neprilisin birçok kanserde anahtar rol oynar. Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde NEP downregülasyonunun küçük hücreli akciğler kanseri ile ilişkili olabileceğı saptanmıştır (214). Prostat kanserinde mitojenik peptidler tarafından tetiklenen androjen bağımsız tümör progresyonuna NEP katkıda bulunur (217). Kanser gelişimi üzerine etkilerinin yanı sıra SSS'de de önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Spesifik olarak Alzheimer hastalığında biriken nörotoksik beta-amyloid peptidi (β -APP) parçaladığı ve nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (218). Neprilisin akciğerde yaygın olarak bulunur ve akciğler kanseri yanında astım patolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir. NEP inhibitörleri verilmesi SP hidrolizini engelleyerek havayolu nörojenik inflamasyonu artırmaktadır (14,40,198).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine karın ağrısı, kanlı-mukuslu ishal gibi şikayetlerle başvuran 18-75 yaş grubu hastalardan alt endoskopi ile ülseratif kolit tanısı konan hastalar çalışmaya alındı. Kontrol grubu farklı nedenlerle alt endoskopi yapılan (demir eksikliği anemisi, malignite tarama, gastrointestinal kanama v.b.) ve kolonoskopik görünümü normal olan polikliniğe başvuran hastalardan seçildi. Malignitesi olan kişiler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya endoskopi sonucu ülseratif kolit aktivasyonu ile uyumlu olan 74 hasta ve normal olan 28 hasta alındı. Ülseratif kolit hastalarının 27'si yeni tanı iken (Daha önceden ÜK tanısı olup, en az bir yıldır tedavi almayan hastalar da yeni tanı grubuna dahil edilmiştir), 47'si tedavi altında iken aktive olmuştu. Ülseratif kolit ile uyumlu endoskopik görünümü olan hastalara ÜK'in konvansiyonel tedavisi olan 5-ASA preparatları ve/veya metilprednizolon ve/veya azatiopürin verildi. Tedavi başladıktan en az 3 ay sonra klinik olarak remisyona girdiği düşünülen 33 hastaya remisyon kontrolü için endoskopik değerlendirme yapıldı ve histopatolojik olarak doğrulandı. Endoskopik incelemeler video endoskop ile iki gastroenterolog tarafından yapıldı. Endoskopik işlemler midazolam ve propofol ile sedasyon sonrasında yapıldı. Endoskopi ile rektumdan terminal ileuma kadar tüm kolon değerlendirildi.

Etik kurul izni 01,03,2011 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Etik Kurulu'ndan alındı. Hem hasta, hem kontrol grubundaki katılımcılara araştırma ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onam alındı.

Hasta bilgileri **Tablo 3.1**'de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar rutin poliklinik muayenesine gelen ve kolonoskopi planlanan hastalardan seçildi. Bu hastalarda ayrıca rutin tam kan, biyokimya ve dışkı testleri değerlendirildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya katılan hastalar.

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cinsiyet	Tutulum	Ülseratif Kolit Öyküsü
1	D. O	38	K	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
2	A. M	31	K	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
3	S. A	23	K	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
4	M. T	50	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
5	H. B	21	K	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
6	N. K	35	K	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
7	M. A	54	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
8	B. K	32	K	Distal Tip	Yeni tanı
9	F. M. Ç	48	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
10	M. Z	57	E	Distal Tip	Yeni tanı
11	Ş. B	45	E	Distal Tip	Yeni tanı
12	K. E. Ö	32	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
13	B. O	52	E	Distal Tip	Yeni tanı
14	B. A. C	37	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
15	S. K	43	E	Distal Tip	Yeni tanı
16	Ö. G	44	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
17	A. S	27	K	Distal Tip	Yeni tanı
18	Y. I	38	E	Distal Tip	Yeni tanı
19	A. Ç	53	E	Distal Tip	Yeni tanı
20	F. Ç	70	E	Distal Tip	Yeni tanı
21	A. C	56	E	Distal Tip	Yeni tanı
22	N. K. S	33	E	Distal Tip	Yeni tanı
23	F. O	45	K	Distal Tip	Yeni tanı
24	K. A	28	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
25	D. A. Y	40	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
26	N. U	64	E	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
27	Y. S	40	E	Distal Tip	Yeni tanı
28	N. A	44	K	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
29	İ. Y	23	K	Distal Tip	Yeni tanı
30	E. Ö	43	K	Distal Tip	Tedavi altında aktivasyon
31	Ş. K	62	E	Distal Tip	Yeni tanı
32	H. Ş	26	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
33	T. T	70	K	Pankolit	Yeni tanı
34	İ.H. A	21	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
35	E. Y. T	38	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
36	F. A	52	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
37	B. Ç	53	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
38	A. Ç	65	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
39	K. T	38	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
40	G. O	19	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
41	F. T	31	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
42	H. U	65	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
43	Z. A	39	K	Pankolit	Yeni tanı
44	A. S	46	K	Pankolit	Yeni tanı
45	B. A. A	39	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
46	H. A	22	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
47	O. Y	38	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
48	A. Y	49	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
49	S. A	40	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
50	F. B	20	E	Pankolit	Yeni tanı
51	A. Ç	46	E	Pankolit	Yeni tanı
52	M. K	69	E	Pankolit	Yeni tanı
53	H. S	42	E	Pankolit	Yeni tanı

Tablo 3.1 (Devam). Çalışmaya katılan hastalar.

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cinsiyet	Tutulmuş	Ülseratif Kolit Öyküsü
54	S. D	24	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
55	F. A	43	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
56	L. T	47	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
57	Ö. A	40	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
58	S. Ö	42	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
59	İ. Ö	35	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
60	F. A	29	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
61	M. Y	65	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
62	A. A	40	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
63	F. K	36	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
64	Z. A	29	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
65	N. Y	65	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
66	N. K. Y	56	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
67	S. K	26	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
68	R. U. B	25	E	Pankolit	Yeni tanı
69	M. Ç	48	E	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
70	M. S	26	E	Pankolit	Yeni tanı
71	S. A	54	K	Pankolit	Yeni tanı
72	D. A. Y	28	E	Pankolit	Yeni tanı
73	T. K	23	E	Pankolit	Yeni tanı
74	G. A	38	K	Pankolit	Tedavi altında aktivasyon
N-1	R. Ç	63	E	Normal	
N-2	E. Z	52	K	Normal	
N-3	T. E	39	K	Normal	
N-4	E. Y	54	K	Normal	
N-5	E. K	32	K	Normal	
N-6	F. S	50	K	Normal	
N-7	S. Ö	34	K	Normal	
N-8	İ. G	64	K	Normal	
N-9	S. İ	69	E	Normal	
N-10	P. E	46	K	Normal	
N-11	A. İ	70	E	Normal	
N-12	N. G	80	K	Normal	
N-13	R. Ö	55	E	Normal	
N-14	N. B	42	K	Normal	
N-15	U. Y	69	K	Normal	
N-16	M. K	54	K	Normal	
N-17	M. İ	24	E	Normal	
N-18	S. Ö	35	K	Normal	
N-19	N. Y	41	K	Normal	
N-20	F. K	73	K	Normal	
N-21	F. S	51	K	Normal	
N-22	A. K	65	E	Normal	
N-23	D. Ö	46	K	Normal	
N-24	R. T	57	E	Normal	
N-25	A. E	69	E	Normal	
N-26	G. T	31	K	Normal	
N-27	V. B	21	E	Normal	
N-28	B. K	35	E	Normal	

3.2. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Ölçümlerin Yapılması

Endoskopi sırasında hastaların makroskopik olarak aktif ülseratif kolit görünümündeki mukozadan ve lezyonsuz kabul edilen alanlardan 3'er adet biyopsi alındı. Biyopsi materyalleri ependorf tüplere alınıp sıvı nitrojende donduruldu, ayrıca eş bölgelerden 2'şer biyopsi materyali formaline alınarak, immunohistokimya yöntemi ile hem lezyonlu hem lezyonsuz bölgelerde NEP boyamaları ve patolojik grade'leme için Patoloji ABD'na gönderildi. Daha sonra sıvı nitrojende dondurulan örnekler -80°C'de dondurucuya alındı.

-80°C'den alınan dokular hassas terazi ile ayrı ayrı tartıldı. Dokular tekrar ependorf tüplerine alındı ve tüplerin içine 1 ml PBS "Fosfat Buffer Salin" eklenerek makasla parçalandı. 9000 devirde 4 dakika santrifüj edilerek üzerindeki PBS atıldı. Dokuların üzerine 1 ml %2'lik asetik asit eklendi ve 95°C'de 10 dk. bekletildi ve santrifüj edildi. Üst kısım 1.ekstraksiyon yazan tüplere alınarak +4°C'de 1 gece beklemek üzere kaldırıldı. Kalan dokunun üzerine yine 1 ml %2'lik asetik asit eklenerek 95°C'de 45 dk. bekletildi ve santrifüj edildi. Üst kısım 2. ekstraksiyon yazan tüplere alınarak +4°C'de 1 gece beklemek üzere kaldırıldı. 1 gün sonra bu ekstraksiyonların sıvıları speed vacum cihazında uçuruldu. Kristalize ekstraktlar elde edildi ve 200 µl EIA buffer ile sulandırıldı. Elde edilen örneklerden 100 µl kullanılarak EIA yöntemi ile Cayman catno: 1800-364-9897 kiti kullanılarak SP miktarı, bachen- pennisula laborotiries LLC catno: 823513 kiti kullanılarak VIP miktarı, phoenix catno: 601068 kiti kullanılarak CGRP miktarı ölçüldü.

Neprilizin ölçümü için dokular hassas terazi ile tartıldıktan sonra 200 µl lizis buffer ile sulandırıldı. Sonikasyon cihazı ile homojenize edildi. 9000 rpm'de 4 dk. santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası süpernatant kullanıldı. Standart için 8 tüp ayrıldı ve ilk tüpe 200 µl TrisHCl + 4 µl DAG, diğer 7 tüpe 100 µl TrisHCl eklendi. Standartlar eşit pipetajlama yaparak dilüe edildi ve sırasıyla 90 µl alınıp 96 kuyucuklu pleytlere koyuldu. Örneklerden 25 µl ikişer kuyucuğa koyuldu. 1. kuyucuğa 3500 µl TrisHCl +70 µl enalapril'den oluşan solüsyon1A'dan 75 µl, 2. kuyucuğa 1785 µl solüsyon1+140 µl fosforamidon (inhibitör) den oluşan solüsyon 2A'dan 75 µl koyuldu ve 30 dk. 37°C'de inkübe edildi. Sonra 3500 µl TrisHCl + 70 µl DAPGN'dan oluşan solüsyon1B'den 75 µl tüm kuyucuklara eklenerek 1,5 sa 37°C'de inkübe edildikten sonra BİOTEC FX800 flourometri cihazında eksitasyon: 342 nm, emisyon: 562 nm dalga boylarında okuma

yapıldı. Pozitif kontrol olarak neprilizin aktivitesinin yüksek olduğu böbrek dokusu kullanıldı.

İmmunohistokimyasal inceleme için doku örneklerinin tamamından hazırlanan parafin bloklardan 4 µm kalınlığındaki kesitler alınarak, 60°C ısıdaki etüvde 5 dakika bekletildikten sonra, boyanmanın optimize bir biçimde yapılmasına olanak veren kapalı sistem otomatik immünohistokimyasal boyama cihazında (Ventana, Roche, USA), CD-10 primer antikoru (anti-CD10, Clone: 2A1H5E1, Thermo Fisher Scientific Inc, UK) kullanılarak boyandı, ayrıca K aktivite derecelendirmesi için Geboes evreleme sistemi kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler INSTAT programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygun olan parametrik değerler için Student's t-testi testi kullanıldı. Grup içi varyasyonlar gruplar arasında farklılık gösterdiğinde Welch t-testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca hasta içi değerler karėılařtırılırken (tedavi öncesi ve tedavi sonrası karėılařtırılması gibi) paired t-testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

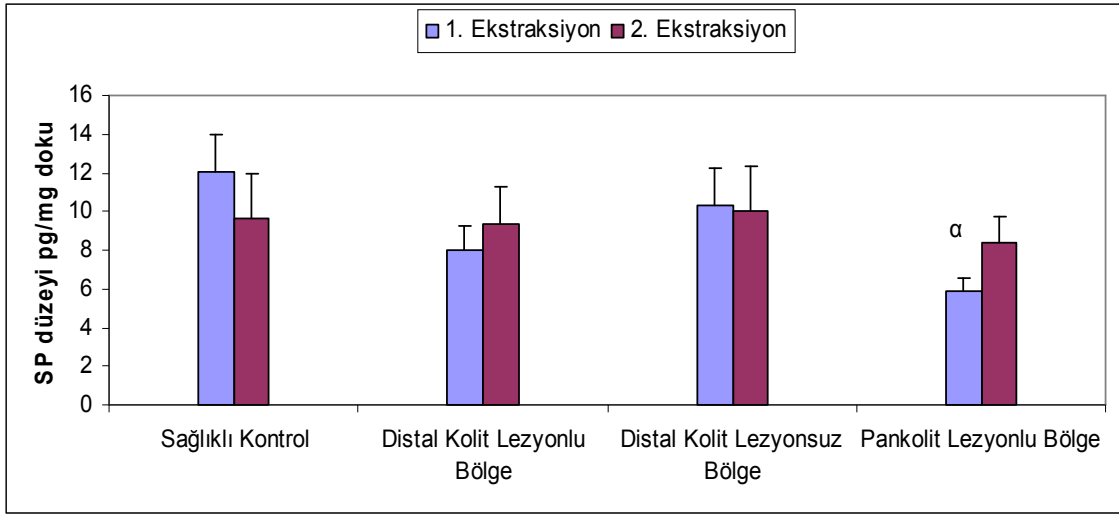
4.1. ÜK Hastalarında SP Düzeyindeki Değişiklikler (Tablo 4.1, 42 ve 4.3)

İntestinal sistemde proinflamatuvar etkinliği olduğu düşünülen SP'nin (3) ÜK hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda kolonoskopi sonucu ÜK aktivasyonu olan hastaların mukozal lezyonlarından alınan biyopsi örneklerinde 2 basamaklı ekstraksiyon yapılarak ELISA yöntemi ile doku SP miktarları ölçüldü. 1. ekstraksiyonda daha çok nöron kaynaklı SP miktarını ortaya çıkarırken 2. ekstraksiyonda ise nöron dışı SP miktarını yansıttığı gösterilmiştir (219). Ayrıca kolonoskopi sonucu herhangi bir patolojiye rastlanmayan kişilerden sağlıklı dokular kontrol grubu olarak alındı.

Beklentilerin aksine, pankolitli hastaların doku örneklerinde nöronal SP düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük olarak bulundu ($p=0,0019$). Ancak nöron dışı SP düzeylerinde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.1).

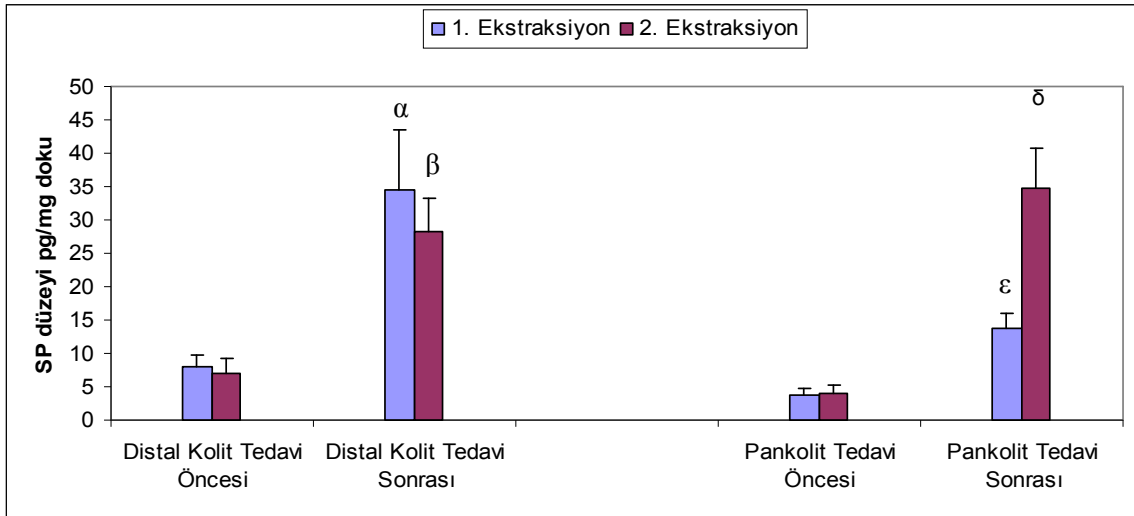
Benzer şekilde, pankolit hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası remisyon dönemleri karşılaştırıldığında remisyon döneminde nöronal ve nöron dışı SP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır ($p=0,0125$, $p=0,0337$) (Şekil 4.2).

Pankolit hastalarında aktivasyon döneminde SP düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen bu fark distal kolit hastalarında görülmemiştir. Kolonoskopi sonucuna göre distal tip tutulumu olan hastalarda lezyonlu bölge SP düzeyinin lezyonsuz bölge ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Şekil 4.1). Ayrıca distal tip kolitli hastaların lezyonsuz bölgesi ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ve lezyonlu bölgeleriyle pankolit aktivasyon dönemleri karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak distal tip hastalarda da pankolitliler gibi tedavi sonrası remisyon döneminde nöronal ve nöron dışı SP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüştür ($p=0,0079$, $p=0,0225$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Ülseratif kolit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Substance P (SP) düzeyleri. (Veriler, ortalama + standart hata olarak verilmiştir).

α : Pankolitli hastalarda nöronal SP düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (p=0,0019) {Mann-Whitney Test}



Şekil 4.2. Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen Substance P (SP) düzeyleri (Veriler, ortalama + standart hata olarak verilmiştir).

α : Distal kolitli hastalarda nöronal SP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,0079) {Paired t Test}

β : Distal kolitli hastalarda nöron dışı SP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,0225) {Paired t Test}

ε : Pankolitli hastalarda nöronal SP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,0011) {Paired t Test}

δ : Pankolitli hastalarda nöron dışı SP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,0337) {Paired t Test}

Bulgular birleştirildiğinde tüm ÜK hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöronal SP düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmış ($p=0,0027$) ancak nöron dışı SP düzeyinde fark görülmemiştir. Tedavi sonrası remisyon döneminde de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm ÜK hastalarında nöron dışı SP düzeyi anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur ($p=0,0034$). Tüm ÜK hastalarında tedavi sonrası remisyon döneminde tedavi öncesi aktivasyon dönemi ile karşılaştırıldığında nöronal ve nöron dışı SP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0003$, $p=0,0001$). Bu sonuçlar SP'nin proinflamatuvar etkisi ile çelişmektedir.

Tedavi altında aktive olan hastalar ile yeni tanı alan hastalar arasında kıyaslama yapıldığında ise nöronal SP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken nöron dışı SP düzeyi yeni tanı alan hastalarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0306$).

Hastaların demografik özelliklerine göre yapılan grupta cinsiyetin SP üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterildi. Benzer şekilde 40 yaş sınır alınarak yapılan grupta da genç ve ileri yaş hasta grupları arasında SP düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.3.).

Hastalar laboratuvar değerlerine göre tekrar sınıflandırıldığında ise inflamasyon göstergeleri ESR ve CRP değerleri normal sınırlarda ve yüksek olan hastalar arasında SP düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3.).

Tablo 4.1. Ülseratif kolitte nöronal Substance P düzeyi.

NÖRONAL SP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	7,958	7,233	Paired t Test	P=0,2330
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	10,307	10,800		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	7,979	7,644	Paired t Test	P=0,0079*
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	34,399	65,495		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	7,958	7,233	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,0851
Sağlıklı Kontrol	28	12,073	10,029		
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	34,399	65,495	Mann-Whitney Test	P=0,0963
Sağlıklı Kontrol	28	12,073	10,029		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	10,307	10,800	Unpaired t Test	P=0,5265
Sağlıklı Kontrol	28	12,073	10,029		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	7,958	7,233	Mann-Whitney Test	P=0,5602
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	5,877	4,412		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	3,829	3,108	Paired t Test	P=0,0011*
Pankolit Tedavi Sonrası	15	13,786	8,794		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	5,877	4,412	Mann-Whitney Test	P=0,0019*
Sağlıklı Kontrol	28	12,073	10,029		
Pankolit Tedavi Sonrası	15	13,786	8,794	Unpaired t Test	P=0,2384
Sağlıklı Kontrol	28	12,073	10,029		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Lezyonlu Bölge	74	8,697	17,453	Mann-Whitney Test	P=0,0027*
Sağlıklı Kontrol	28	12,073	10,029		
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Öncesi	33	10,416	25,218	Paired t Test	P=0,0003*
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Sonrası	33	25,967	48,747		
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Sonrası	33	25,967	48,747	Mann-Whitney Test	P=0,0668
Sağlıklı Kontrol	28	12,073	10,029		
Tedavi Altında Aktive Olan Hastalar	47	9,606	21,612	Mann-Whitney Test	P=0,6211
Yeni Tanı Hastalar	27	7,182	6,127		

Tablo 4.2. Ülseratif kolitte nöron dışı Substance P düzeyi.

NÖRON DIŞI SP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	9,313	10,625	Paired t Test	P=0,8531
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	10,022	12,776		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	7,062	9,191	Paired t Test	P=0,0225*
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	28,367	37,739		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	9,313	10,625	Mann-Whitney Test	P=0,5597
Sağlıklı Kontrol	28	9,645	11,836		
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	28,367	37,739	Mann-Whitney Test	P=0,0131*
Sağlıklı Kontrol	28	9,645	11,836		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	10,022	12,776	Mann-Whitney Test	P=0,3179
Sağlıklı Kontrol	28	9,645	11,836		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	9,313	10,625	Mann-Whitney Test	P=0,6726
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	8,379	9,002		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	3,994	5,227	Paired t Test	P=0,0337*
Pankolit Tedavi Sonrası	15	34,797	49,776		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	8,379	9,002	Mann-Whitney Test	P=8105
Sağlıklı Kontrol	28	9,645	11,836		
Pankolit Tedavi Sonrası	15	34,797	49,776	Unpaired t Test	P=0,0195*
Sağlıklı Kontrol	28	9,645	11,836		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Lezyonlu Bölge	74	8,768	9,645	Mann-Whitney Test	P=0,6571
Sağlıklı Kontrol	28	9,645	11,836		
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Öncesi	33	5,667	7,697	Paired t Test	P<0,0001*
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Sonrası	33	31,381	43,181		
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Sonrası	33	31,381	43,181	Mann-Whitney Test	P=0,0034*
Sağlıklı Kontrol	28	9,645	11,836		
Tedavi Altında Aktive Olan Hastalar	47	6,793	8,627	Mann-Whitney Test	P=0,0306*
Yeni Tanı Hastalar	27	12,060	10,504		

Tablo 4.3. Ülseratif kolitte Substance P düzeyinin yaş, cinsiyet, ESR ve CRP'ye göre değişimi.

NÖRONAL SP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
40 Yaş Altı	40	6,259	5,246	Mann-Whitney Test	P=0,3811
40 Yaş Üstü	34	11,578	25,047		
Kadın	30	11,365	6,438	Mann-Whitney Test	P=0,6135
Erkek	44	6,898	26,417		
ESR Yüksek (>20 mm/h)	48	8,721	21,152	Mann-Whitney Test	P=0,0677
ESR Normal (≤ 20 mm/h)	26	8,652	6,600		
CRP Yüksek (>0,5)	45	6,083	5,693	Mann-Whitney Test	P=0,0510
CRP Normal (≤0,5)	29	12,804	26,847		
NÖRON DIŞI SP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
40 Yaş Altı	40	8,065	9,360	Mann-Whitney Test	P=0,4626
40 Yaş Üstü	34	9,600	10,063		
Kadın	30	9,007	8,808	Mann-Whitney Test	P=0,4837
Erkek	44	8,607	10,278		
ESR Yüksek (>20 mm/h)	48	7,748	9,167	Mann-Whitney Test	P=0,1647
ESR Normal (≤ 20 mm/h)	26	10,686	10,418		
CRP Yüksek (>0,5)	45	7,155	8,807	Mann-Whitney Test	P=0,1010
CRP Normal (≤0,5)	29	11,303	10,509		

4.2. ÜK Hastalarında VIP Düzeyindeki Değişiklikler (Tablo 4.4, 4.5 ve 4.6)

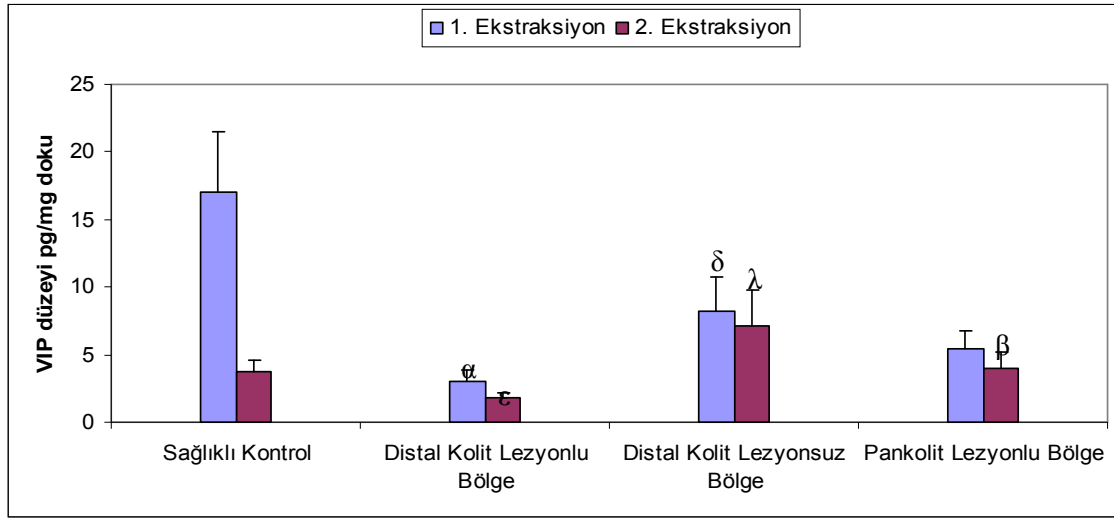
SP'nin aksine intestinal sistemde antiinflamatuvar etkinliği olduğu düşünülen VIP'in (3) ÜK hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. SP için uygulanan yöntemle benzer şekilde kolonoskopi sonucu ÜK aktivasyonu olan hastaların mukozal lezyonlarından alınan biyopsi örneklerinde 2 basamaklı ekstraksiyon yapılarak ELISA yöntemi ile doku VIP miktarları ölçüldü. 1. ekstraksiyonda daha çok nöron kaynaklı VIP miktarını ortaya çıkarırken 2. ekstraksiyonda ise nöron dışı VIP miktarını yansıttığı gösterilmiştir (219). Ayrıca

kolonoskopi sonucu herhangi bir patolojiye rastlanmayan kişilerden sağlıklı dokular kontrol grubu olarak alındı.

Distal tutulumlu kolit hastalarında lezyonlu bölge ile normal mukozadan alınan biopsilerde yapılan karşılaştırmada nöronal ve nöron dışı VIP düzeyinin lezyonlu bölgede istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,0013$, $p=0,0196$). Distal kolit hastalarının lezyonsuz bölgelerinde VIP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre fark göstermemektedir (Şekil 4.3).

Pankolit şeklinde tutulumu olan hastalarla distal tutulumlu hastaların aktif bölgelerinden alınan biopsilerin karşılaştırmasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmada nöronal VIP düzeyinin tüm kolitli hastalarda ve distal kolit – pankolit alt gruplarında anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,0005$, $p=0,0005$, $p=0,0053$). Benzer şekilde nöron dışı VIP düzeyi distal kolit hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük ($p=0,0479$) saptanırken pankolit hastalarında bu fark gözlenmemiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Ülseratif Kolit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Vazoaktif Intestinal Peptit (VIP) düzeyleri (Veriler, ortalama + standart hata olarak verilmiştir).

α : Distal kolitli hastalarda nöronal VIP düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,0005$) {Mann-Whitney Test}

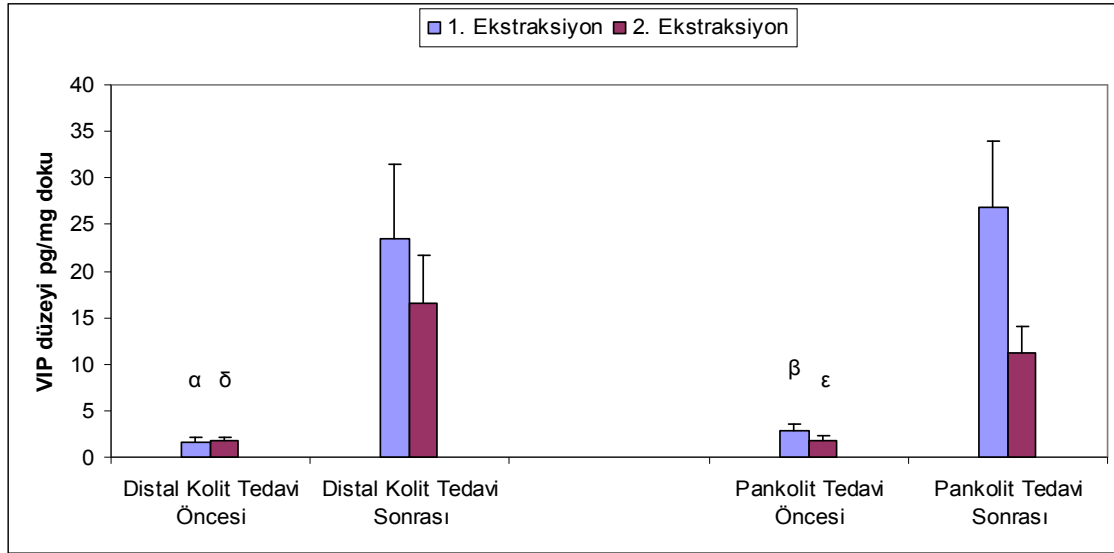
β : Pankolitli hastalarda nöronal VIP düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,0053$) {Mann-Whitney Test}

ε : Distal kolitli hastalarda nöron dışı VIP düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,0479$) {Unpaired t Test (Welch Correction)}

δ : Distal kolitli hastalarda lezyonsuz bölge nöronal VIP düzeyi lezyonlu bölgeye göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,0013$) {Paired t Test}

λ : Distal kolitli hastalarda lezyonsuz bölge nöron dışı VIP düzeyi lezyonlu bölgeye göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,0196$) {Paired t Test}

Tedavi öncesi aktif dönemle remisyon dönemi karşılaştırmalarında tüm kolit hastaları ve distal kolit-pankolit alt gruplarında nöronal ve nöron dışı VIP düzeylerinde remisyon döneminde belirgin artış saptanmıştır (Şekil 4.4). Remisyon döneminin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasında ise nöronal VIP düzeyinde fark görülmezken nöron dışı VIP düzeyi sağlıklı kontrollerde daha düşük saptanmıştır.



Şekil 4.4. ÜK hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP) düzeyleri (Veriler, ortalama + standart hata olarak verilmiştir).

α : Distal kolitli hastalarda nöronal VIP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,007) {Paired t Test}

δ : Distal kolitli hastalarda nöron dışı VIP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,033) {Paired t Test}

β : Pankolitli hastalarda nöronal VIP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,0226) {Paired t Test}

ϵ : Pankolitli hastalarda nöron dışı VIP düzeyi tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,0063) {Paired t Test}

Bu durum VIP düzeyinde azalmanın ÜK gibi inflamatuvar gastrointestinal patolojilere neden olabileceğini ve tedavi ile birlikte azalan inflamasyonda VIP'in antiinflamatuvar etkisinin katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Tedavi altında aktive olan hastalar ile yeni tanı alan hastalar arasında kıyaslama yapıldığında ise nöronal veya nöron dışı VIP düzeyleri arasında fark yoktur.

Hastaların demografik özelliklerine göre yapılan gruplamada cinsiyetin VIP üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterildi benzer şekilde 40 yaş sınır alınarak yapılan gruplamada da genç ve ileri yaş hasta grupları arasında VIP düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Hastalar laboratuvar değerlerine göre tekrar sınıflandırıldığında ise inflamasyon göstergeleri ESR ve CRP değerleri normal sınırlarda ve yüksek olan hastalar arasında VIP düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.4. Ülseratif kolitte nöronal Vazoaktif İntestinal Peptid düzeyi.

NÖRONAL VIP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	3,032	4,269	Paired t Test	P=0,0013*
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	8,212	13,718		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	1,577	2,313	Paired t Test	P=0,0007*
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	23,431	46,993		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	3,032	4,269	Mann-Whitney Test	P=0,0005*
Sağlıklı Kontrol	28	17,014	30,425		
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	23,431	46,993	Mann-Whitney Test	P=0,3989
Sağlıklı Kontrol	28	17,014	30,425		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	8,212	13,718	Mann-Whitney Test	P=0,1155
Sağlıklı Kontrol	28	17,014	30,425		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	3,032	4,269	Mann-Whitney Test	P=0,5602
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	5,467	8,729		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	2,831	2,784	Paired t Test	P=0,0226*
Pankolit Tedavi Sonrası	15	26,871	38,646		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	5,467	8,729	Mann-Whitney Test	P=0,0053*
Sağlıklı Kontrol	28	17,014	30,425		
Pankolit Tedavi Sonrası	15	26,871	38,646	Mann-Whitney Test	P=0,0407*
Sağlıklı Kontrol	28	17,014	30,425		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Lezyonlu Bölge	74	4,452	7,273	Mann-Whitney Test	P=0,0005*
Sağlıklı Kontrol	28	17,014	30,425		
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Öncesi	33	2,147	2,576	Paired t Test	P<0,0001*
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Sonrası	33	25,043	42,630		
Distal Kolit + Pankolit Tedavi Sonrası	33	25,043	42,630	Mann-Whitney Test	P=0,0843
Sağlıklı Kontrol	28	17,014	30,425		
Tedavi Altında Aktive Olan Hastalar	47	2,839	3,769	Mann-Whitney Test	P=0,6517
Yeni Tanı Hastalar	27	7,307	10,555		

Tablo 4.5. Ülseratif kolitte nöron dışı Vazoaktif İntestinal Peptit düzeyi.

NÖRON DIŞI VIP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	1,811	1,938	Paired t Test	P=0,0196*
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	7,134	14,477		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	1,706	2,047	Paired t Test	P=0,033*
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	16,605	27,057		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	1,811	1,938	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,0479*
Sağlıklı Kontrol	28	3,726	4,486		
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	16,605	27,057	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,0695
Sağlıklı Kontrol	28	3,726	4,486		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	7,134	14,477	Mann-Whitney Test	P=0,7432
Sağlıklı Kontrol	28	3,726	4,486		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	1,811	1,938	Mann-Whitney Test	P=0,8327
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	3,981	8,098		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	1,810	2,099	Paired t Test	P=0,0063*
Pankolit Tedavi Sonrası	15	11,202	10,735		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	3,981	8,098	Mann-Whitney Test	P=0,0864
Sağlıklı Kontrol	28	3,726	4,486		
Pankolit Tedavi Sonrası	15	11,202	10,735	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,0203*
Sağlıklı Kontrol	28	3,726	4,486		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Lezyonlu Bölge	74	3,077	6,369	Mann-Whitney Test	P=0,0349*
Sağlıklı Kontrol	28	3,726	4,486		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Öncesi	33	1,753	2,039	Paired t Test	P=0,0006*
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	14,072	20,914		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	14,072	20,914	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,0101*
Sağlıklı Kontrol	28	3,726	4,486		
Tedavi Altında Aktive Olan Hastalar	47	1,988	2,811	Mann-Whitney Test	P=0,4152
Yeni Tanı Hastalar	27	5,003	9,743		

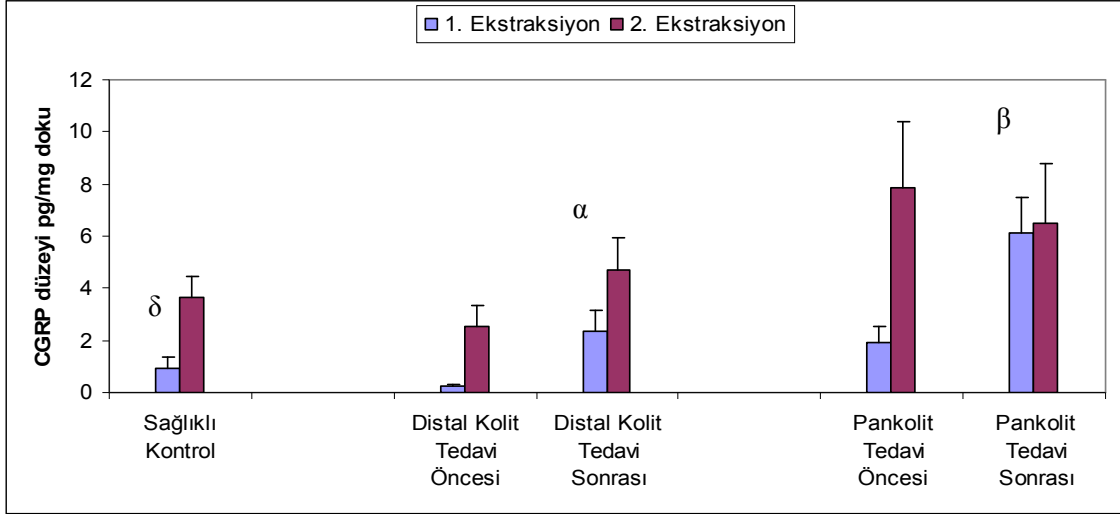
Tablo 4.6. Ülseratif kolitte Vazoaktif İntestinal Peptit düzeyinin yaş, cinsiyet, ESR ve CRP'ye göre değişimi.

NÖRONAL VIP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
40 Yaş Altı	40	4,643	8,524	Mann-Whitney Test	P=0,6431
40 Yaş Üstü	34	4,227	5,568		
Kadın	30	6,441	9,621	Mann-Whitney Test	P=0,4624
Erkek	44	3,111	4,812		
ESR Yüksek (>20 mm/h)	48	3,722	6,961	Mann-Whitney Test	P=0,1199
ESR Normal (≤ 20 mm/h)	26	5,825	7,786		
CRP Yüksek (>0,5)	45	4,028	6,524	Mann-Whitney Test	P=0,9264
CRP Normal (≤0,5)	29	5,119	8,401		
NÖRON DIŞI VIP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
40 Yaş Altı	40	3,170	6,323	Mann-Whitney Test	P=0,5492
40 Yaş Üstü	34	2,967	6,519		
Kadın	30	2,938	6,594	Mann-Whitney Test	P=0,9542
Erkek	44	3,170	6,290		
ESR Yüksek (>20 mm/h)	48	2,478	5,658	Mann-Whitney Test	P=0,1052
ESR Normal (≤ 20 mm/h)	26	4,204	7,524		
CRP Yüksek (>0,5)	45	3,785	7,922	Mann-Whitney Test	0,9310
CRP Normal (≤0,5)	29	1,965	2,152		

4.3. ÜK Hastalarında CGRP Düzeyindeki Değişiklikler (Tablo 4.7, 4.8 ve 4.9)

Enterik sinir sisteminde CGRP'nin SP ile birlikte eksprese olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda nöron dışı CGRP düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermezken, nöronal CGRP düzeyleri tedavi sonrası dönemde SP ile korele olarak istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Tedavi sonrası dönemde bakılan nöronal CGRP düzeyi distal ve pankolitli hastaların aktif dönemlerine (p=0,011, p=0,0077) ve sağlıklı kontrollere (p=0,0004) göre yüksek saptanmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Ülseratif Kolit hastalarında tedavi öncesi - tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) düzeyleri (Veriler, ortalama + standart hata olarak verilmiştir).

α : Distal kolit hastalarında nöronal CGRP düzeyleri tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,011$) {Paired t Test}

β : Pankolit hastalarında nöronal CGRP düzeyleri tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,0077$) {Paired t Test}

δ : Sağlıklı kontrollerde nöronal CGRP düzeyleri distal kolit tedavi sonrası ($p=0,048$) ve pankolitli hastaların tedavi sonrası ($p<0,0001$) dönemlerine göre daha düşük saptandı {Mann-Whitney Test}

Hastaların demografik özelliklerine göre yapılan gruplamada cinsiyetin CGRP üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterildi, benzer şekilde 40 yaş sınır alınarak yapılan gruplamada da genç ve ileri yaş hasta grupları arasında CGRP düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.9).

Hastalar laboratuvar değerlerine göre tekrar sınıflandırıldığında ise inflamasyon göstergeleri ESR ve CRP değerleri normal sınırlarda ve yüksek olan hastalar arasında CGRP düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.7. Ülseratif kolitte nöronal Kalsitonin Geni İlişkili Peptit düzeyi.

NÖRONAL CGRP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	1,010	4,558	Paired t Test	P=0,3199
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	0,5973	1,679		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	0,2175	0,3865	Paired t Test	P=0,0110*
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	2,367	3,577		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	1,010	4,558	Mann-Whitney Test	P=0,3577
Sağlıklı Kontrol	28	0,9315	2,090		
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	2,367	3,577	Mann-Whitney Test	P=0,0480*
Sağlıklı Kontrol	28	0,9315	2,090		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	0,5973	1,679	Mann-Whitney Test	P=0,9299
Sağlıklı Kontrol	28	0,9315	2,090		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	1,010	4,558	Mann-Whitney Test	P=0,2603
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	0,8105	1,673		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	1,922	2,430	Paired t Test	P=0,0077*
Pankolit Tedavi Sonrası	15	6,100	5,430		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	0,8105	1,673	Mann-Whitney Test	P=0,9265
Sağlıklı Kontrol	28	0,9315	2,090		
Pankolit Tedavi Sonrası	15	6,100	5,430	Mann-Whitney Test	P<0,0001*
Sağlıklı Kontrol	28	0,9315	2,090		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Lezyonlu Bölge	74	0,8937		Mann-Whitney Test	P=0,6973
Sağlıklı Kontrol	28	0,9315	2,090		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Öncesi	33	1,745	4,575	Paired t Test	P=0,0011*
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	4,622	5,425		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	4,622	5,425	Mann-Whitney Test	P=0,0004*
Sağlıklı Kontrol	28	0,9315	2,090		
Tedavi Altında Aktive Olan Hastalar	47	1,255	3,934	Mann-Whitney Test	P=0,8650
Yeni Tanı Hastalar	27	0,2541	0,4417		

Tablo 4.8. Ülseratif kolitte nöron dışı Kalsitonin Geni İlişkili Peptit düzeyi.

NÖRON DIŞI CGRP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	2,004	2,856	Paired t Test	P=0,9158
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	4,985	16,434		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	2,566	3,310	Paired t Test	P=0,1616
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	4,716	5,136		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	2,004	2,856	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,1032
Sağlıklı Kontrol	28	3,636	4,315		
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	4,716	5,136	Unpaired t Test	P=0,4568
Sağlıklı Kontrol	28	3,636	4,315		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	4,985	16,434	Mann-Whitney Test	P=0,2096
Sağlıklı Kontrol	28	3,636	4,315		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	2,004	2,856	Mann-Whitney Test	P=0,6805
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	3,939	8,606		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	7,885	13,458	Paired t Test	P=0,7490
Pankolit Tedavi Sonrası	15	6,522	2,254		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	3,939	8,606	Mann-Whitney Test	P=0,2076
Sağlıklı Kontrol	28	3,636	4,315		
Pankolit Tedavi Sonrası	15	6,522	2,254	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,2460
Sağlıklı Kontrol	28	3,636	4,315		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Lezyonlu Bölge	74	3,133	6,857	Mann-Whitney Test	P=0,1014
Sağlıklı Kontrol	28	3,636	4,315		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Öncesi	33	4,983	9,607	Paired t Test	P=0,4890
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	5,562	6,990		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	5,562	6,990	Unpaired t Test (Welch Correction)	P=0,2013
Sağlıklı Kontrol	28	3,636	4,315		
Tedavi Altında Aktive Olan Hastalar	47	3,908	8,192	Mann-Whitney Test	P=0,0208*
Yeni Tanı Hastalar	27	1,762	3,112		

Tablo 4.9. Ülseratif kolitte Kalsitonin Geni İlişkili Peptit düzeyinin yaş, cinsiyet, ESR ve CRP'ye göre değişimi.

NÖRONAL CGRP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
40 Yaş Altı	40	1,314	4,249	Mann-Whitney Test	P=0,2395
40 Yaş Üstü	34	0,3965	0,7250		
Kadın	30	1,767	4,855	Mann-Whitney Test	P=0,3011
Erkek	44	0,3047	0,7024		
ESR Yüksek (>20 mm/h)	48	0,7714	1,591	Mann-Whitney Test	P=0,2097
ESR Normal (\leq 20 mm/h)	26	1,124	4,997		
CRP Yüksek (>0,5)	45	0,7006	1,590	Mann-Whitney Test	P=0,5221
CRP Normal (\leq 0,5)	29	1,197	4,733		
NÖRON DIŞI CGRP DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
40 Yaş Altı	40	2,228	3,155	Mann-Whitney Test	P=0,5870
40 Yaş Üstü	34	4,202	9,505		
Kadın	30	4,289	9,935	Mann-Whitney Test	P=0,8361
Erkek	44	2,353	3,485		
ESR Yüksek (>20 mm/h)	48	3,688	8,083	Mann-Whitney Test	P=0,1437
ESR Normal (\leq 20 mm/h)	26	2,089	3,486		
CRP Yüksek (>0,5)	45	2,539	3,267	Mann-Whitney Test	P=0,3604
CRP Normal (\leq 0,5)	29	4,066	10,256		

4.4. Patolojik Değerlendirme (Tablo 4.10)

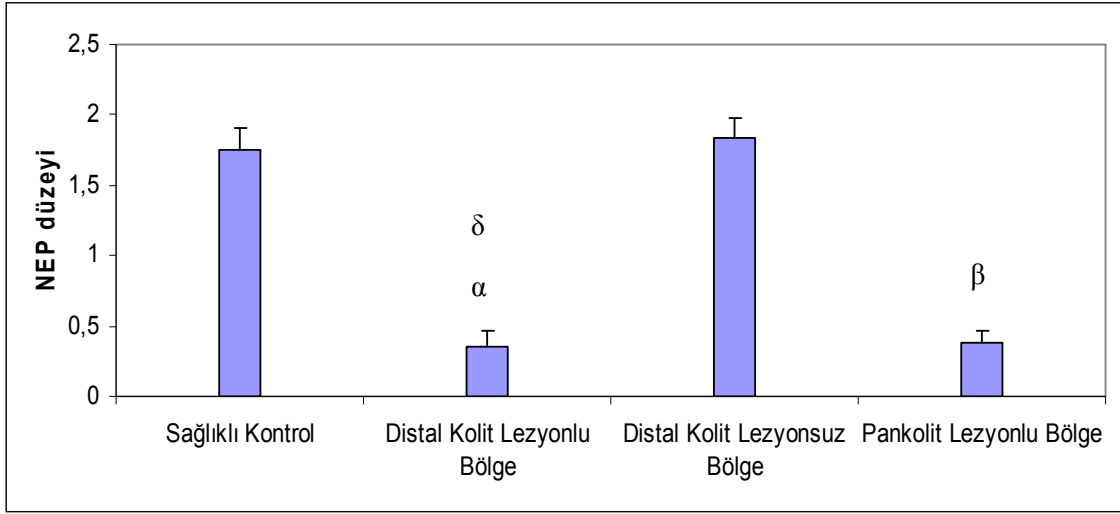
Ülseratif kolit hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan biopsi örnekleri histopatolojik olarak Geboes Evreleme Sistemine göre değerlendirilmiştir. Kolonoskopik olarak aktif görünümde olan mukozadan alınan biyopsilerin patolojik evresi lezyonsuz mukoza ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.10. Ülseratif kolitte histopatolojik GEBOES evrelemesi.

PATOLOJİK GRADE					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	4,516	0,8896	Paired t Test	P<0,0001*
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	2,172	1,416		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	4,444	0,7048	Paired t Test	P<0,0001*
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	1,556	0,7838		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	4,516	0,8896	Mann-Whitney Test	P<0,0001*
Sağlıklı Kontrol	28	1,500	0,9230		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	2,172	1,416	Mann-Whitney Test	P=0,1722
Sağlıklı Kontrol	28	1,500	0,9230		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	4,516	0,8896	Mann-Whitney Test	P=0,7666
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	4,535	0,6672		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	4,400	0,6325	Paired t Test	P<0,0001*
Pankolit Tedavi Sonrası	15	1,667	0,4880		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	4,535	0,6672	Mann-Whitney Test	P<0,0001*
Sağlıklı Kontrol	28	1,500	0,9230		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Tedavi Öncesi	33	4,424	0,6629	Paired t Test	P<0,0001*
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Tedavi Sonrası	33	1,606	0,6586		

4.5. Neprilisin (CD10)* Düzeyi (Tablo 4.11)

Histopatolojik örneklerin CD-10 ile boyanması sonrası ise lezyonlu bölgelerde CD-10 düzeyinin lezyonsuz bölge, tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Ayrıca lezyonlu bölgelerde CD-10 ile genellikle fokal boyanma gözlenirken diğer gruplarda diffuz boyanma paterni görülmüştür.

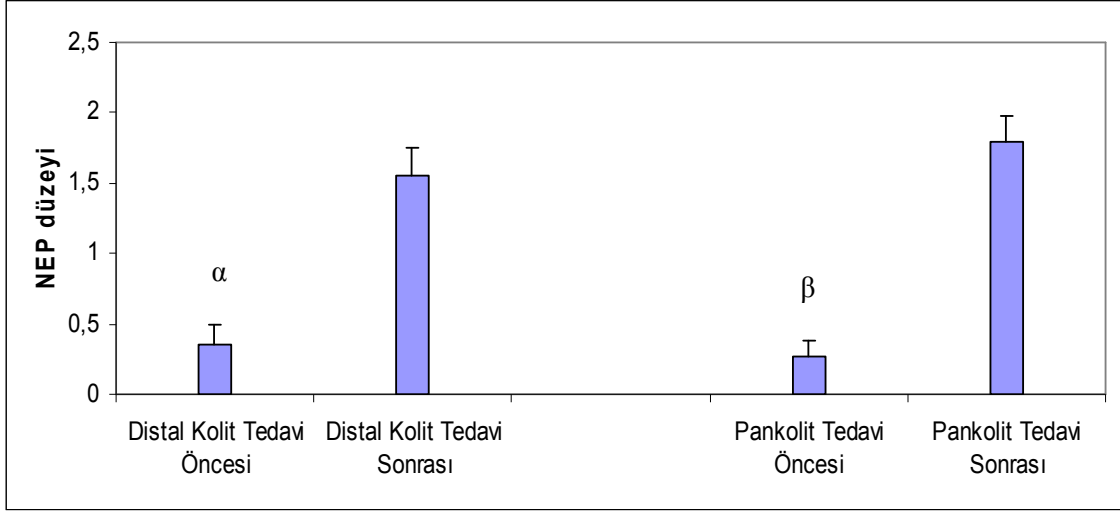


Şekil 4.6. Ülseratif Kolit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde Neprilizin (NEP, CD-10) düzeyi (Veriler, ortalama + standart hata olarak verilmiştir).

α : Distal kolit hastalarında lezyonlu bölgede NEP düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,0001$) {Mann-Whitney Test}

δ : Distal kolit hastalarında lezyonlu bölgede NEP düzeyi lezyonsuz bölgeye göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,0001$) {Paired t Test}

β : Pankolitli hastalarda NEP düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,0001$) {Mann-Whitney Test}



Şekil 4.7. Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde Neprilizin (NEP, CD-10) düzeyi.

α : Distal kolit hastalarında tedavi öncesi dönemde NEP düzeyi tedavi sonrasına göre daha düşük bulunmuştur (p=0,0002) {Paired t Test}

β : Pankolitli hastalarda tedavi öncesi dönemde NEP düzeyi tedavi sonrasına göre daha düşük bulunmuştur (p=0,0001) {Paired t Test}

Tablo 4.11. Ülseratif kolitte CD-10 düzeyi.

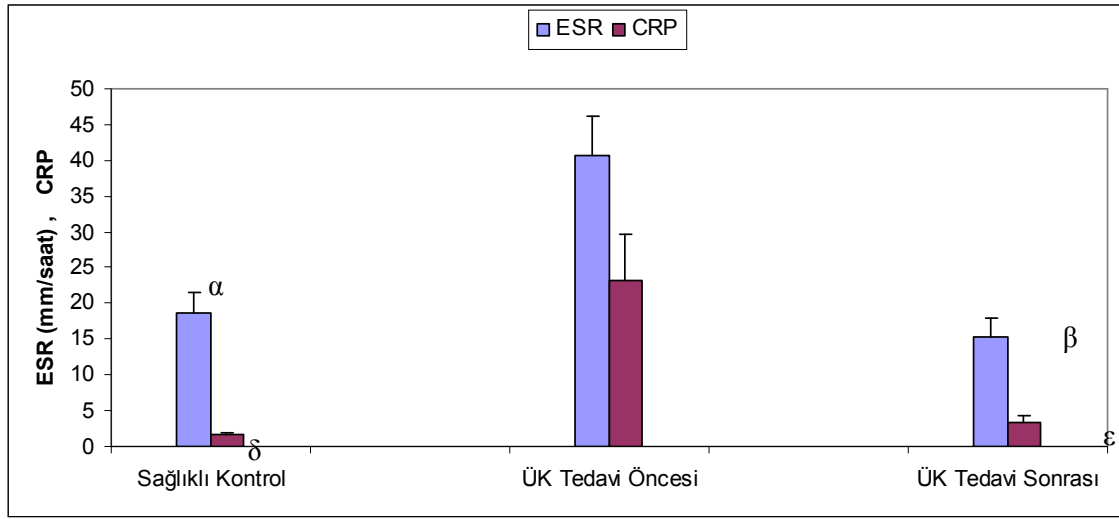
CD 10 DÜZEYİ					
GRUP	n	ORTALAMA	SD	İSTATİSTİKSEL TEST	P DEĞERİ
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	0,3548	0,6082	Paired t Test	P<0,0001*
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	1,833	0,7915		
Distal Kolit Tedavi Öncesi	18	0,3529	0,6063	Paired t Test	P=0,0002*
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	1,556	0,8556		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	0,3548	0,6082	Mann-Whitney Test	P<0,0001*
Sağlıklı Kontrol	28	1,750	0,8444		
Distal Kolit Tedavi Sonrası	18	1,556	0,8556	Unpaired t Test	P=0,4523
Sağlıklı Kontrol	28	1,750	0,8444		
Distal Kolit Lezyonsuz Bölge	31	1,833	0,7915	Mann-Whitney Test	P=0,7596
Sağlıklı Kontrol	28	1,750	0,8444		
Distal Kolit Lezyonlu Bölge	31	0,3548	0,6082	Mann-Whitney Test	P=0,7966
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	0,3810	0,5824		
Pankolit Tedavi Öncesi	15	0,2667	0,4577	Paired t Test	P=0,0001*
Pankolit Tedavi Sonrası	15	1,800	0,6761		
Pankolit Lezyonlu Bölge	43	0,3810	0,5824	Mann-Whitney Test	P<0,0001*
Sağlıklı Kontrol	28	1,750	0,8444		
Pankolit Tedavi Sonrası	15	1,733	0,7037	Unpaired t Test	P=0,9483
Sağlıklı Kontrol	28	1,750	0,8444		
Tüm Kolit Hastaları (Distal Kolit + Pankolit) Lezyonlu Bölge	74	0,3699	0,5894	Mann-Whitney Test	P<0,0001*
Sağlıklı Kontrol	28	1,750	0,8444		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Öncesi	33	0,3030	0,5294	Paired t Test	P<0,0001*
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	1,636	0,7833		
Tüm Kolit Hastaları Tedavi Sonrası	33	1,636	0,7833	Mann-Whitney Test	P=6146
Sağlıklı Kontrol	28	1,750	0,8444		
Tedavi Altında Aktive Olan Hastalar	47	0,3830	0,5731	Mann-Whitney Test	P=0,6312
Yeni Tanı Hastalar	27	0,3333	0,6202		

Florometrik olarak belirlenen Neprilisin aktivitesi ölçümlerinde çok düşük düzeyde aktivite gözlenmiştir. Neprilisin ekspresyonunun olmasına rağmen aktivitenin ölçülememesi endojen neprilisin inhibitörlerinin varlığını akla getirmektedir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

4.6. ESR ve CRP Düzeyi

Klinik uygulamada inflamasyon göstergesi olarak kullanılan ESR ve CRP düzeyleri hastaların aktif hastalık dönemi ile tedavi sonrası remisyon dönemlerinde çalışıldı. Her iki gösterge de remisyon dönemlerinde anlamlı derecede daha düşük düzeyde saptandı (ESR için $p=0,0002$, CRP için $p=0,0003$).

Benzer şekilde sağlıklı kontrol grubunda çalışılan ESR ve CRP düzeyleri bu göstergelerin inflamasyonla artışını doğrular şekilde hasta gruba göre daha düşüktü (ESR için $p=0,0009$, CRP için $p=0,0001$).



Şekil 4.8. Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında tedavi öncesi - tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollerde ölçülen Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri (Veriler, ortalama + standart hata olarak verilmiştir) (CRP düzeyi laboratuvar değerlerinin on katı olarak grafiğe aktarılmıştır).

α : Sağlıklı kontrollerde ESR düzeyi ÜK hastalarının tedavi öncesi dönemine göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,0009$) {Unpaired t Test}

β : ÜK hastalarında tedavi sonrası dönemde bakılan ESR düzeyi tedavi öncesi döneme göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,0002$) {Paired t Test}

δ : Sağlıklı kontrollerde CRP düzeyi ÜK hastalarının tedavi öncesi dönemine göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,0001$) {Mann-Whitney Test}

ε : ÜK hastalarında tedavi sonrası dönemde bakılan CRP düzeyi tedavi öncesi döneme göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,0003$) {Paired t Test}

5. TARTIŞMA

ÜK genellikle kolon mukozasında şiddeti ve süresi değişken, ardışık alevlenmeler ve remisyonlar ile karakterize inflamatuvar, ülseratif bir süreçtir (2). İnflamasyon, hücrel ve humoral mekanizmaların içinde olduğu kompleks bir olaydır. İnflamasyonda nöropeptitlerin rolü ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Nöropeptitlerin GIS'de yaygın olarak bulunduğu ve birçok hastalıkta rol aldığı bilinmektedir (3,14,23,201-204).

Biz çalışmamızda ÜK hastalarında SP, VIP, CGRP düzeylerindeki ve SP'yi parçalayan neprilisin miktarındaki değişimini araştırdık. Çalışmamızda kolonoskopi sonucu ÜK tespit edilen hastalardan (aktivasyon döneminde ve tedavi sonrası remisyon döneminde) ve sağlıklı kontrollerden alınan kolon doku örneklerinde ELISA yöntemi ile SP, VIP, CGRP düzeylerine baktık. Nöron kaynaklı ve nöron dışı kaynaklı SP, VIP, CGRP düzeylerini ölçebilmek amacıyla 2 basamaklı ekstraksiyon yaptık. Ayrıca kolon mukozasında SP'yi parçalayan neprilisin enzim aktivitelerini çalıştık.

Yaptığımız çalışmada ilginç olarak pankolit hastalarında (pankolit=43) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöronal SP düzeyi anlamlı olarak daha düşük, izlendi. Bu fark distal tip tutulumu olan hastalarda gösterilememiştir. Nöronlardan ve nöron dışı immün hücrelerden salınan SP'nin İBH'da önemli rolü olduğu daha önce doku düzeyinde gösterilmiştir. Literatürdeki bu konuda çalışmalar çok daha az hasta sayısı ile yapılmış olup, sadece sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre SP ve SP içeren sinir liflerinin ÜK hastalarında artmış olduğu gözlenmiştir (2,8, 30-34, 220). Bununla birlikte ÜK hastalarında radyoimmunoassay yöntemiyle yapılan başka bir çalışmada kolonik mukozada kontrol grubuna göre SP düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir (4).

Bizim çalışmamıza benzer olarak Renzi ve arkadaşlarının ÜK hastalarında, kolonoskopik biyopsi örneklerinde yapılan çalışmada ciddi inflame lezyonlarda SP'nin azaldığı gözlenmiştir. Yine bizim çalışmamızı destekler biçimde Kimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aktif ÜK hastalarında ciddi inflamatuvar lezyonlarda SP düzeylerinde düşme gözlenmiştir (36,37).

Çalışmamızda ÜK hastalarının bir kısmında (n=33) tedavi sonrası remisyon döneminde tedavi öncesi aktivasyon dönemi ile karşılaştırıldığında nöronal ve nöron dışı SP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İlginç olarak tedavi sonrası remisyon

döneminde alınan biyopsi örnekleriyle, sağlıklı kontrol mukoza karşılaştırıldığında tedavi sonrası nöron dışı SP düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiş, nöronal SP düzeyinde anlamlı olarak fark görülmemiştir. Bu sonuçlar antiinflamatuvar tedavinin kolonik mukozada SP düzeyini artırdığını göstermektedir, aktif alanda sağlıklı kontrolle yapılan karşılaştırmada da daha düşük bulduğumuz SP'nin proinflamatuvar özelliğiyle çelişmektedir.

Proinflamatuvar etkilerinin yanında SP doku onarımında da görev alır, düz kas hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve snovya hücreleri üzerinde mitojenik etkisi olup, inflamatuvar cevapların kronikleşmesinde de katkısı vardır (14,46,201). SP'nin doku onarımında yer alması kronik, relapslarla seyreden ÜK hastalarında aktivasyon döneminde daha düşük olup, tedavi sonrası artmasını açıklayabilir.

Bu çelişkili sonuçlar nöronal ve nöron dışı kaynaklı SP düzeyleriyle ilişkili olabilir. Örneğin nöronal SP'nin mukozayı koruyucu etkisi ve nöron dışı kaynaklı SP'nin proinflamatuvar etkisi olabilir. Şimdiye kadar SP'nin kaynağına göre etkisi detaylı olarak araştırılmamıştır.

ÜK aktivasyonu tanısı ile kolonoskopik biyopsi örneği aldığımız hastaları yeni tanı (tedavi almamış) ve tedavi altında aktive olan hastalar diye 2 gruba ayırarak yaptığımız karşılaştırmada yeni tanı hasta grubunda antiinflamatuvar tedavi altında aktif olan gruba göre nöron dışı SP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu daha önceki SP sonuçlarımızla çelişmektedir, muhtemelen eski tanı hastaların daha önce kullanmış olduğu tedavinin yeterliliğini, uygunluğunu, süresini ve tedaviye uyumu gözden geçirmek gerekecektir.

Literatürde ÜK ile ilgili yapılan çalışmalarda prospektif olarak hastaların takip edildiği tek bir çalışmaya rastladık. Japonya'da Yamamoto ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada 56 ÜK hastasında radyoimmunoassay yöntemiyle rektal mukozalarında SP düzeyi ölçülmüş, aktif mukozada sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, remisyon döneminde ise düştüğü gözlenmiştir (221).

Çalışmamızda distal tip tutulumu olan ÜK hastalarında (n=31) durumun daha farklı olduğunu gözledik. Spesifik olarak lezyonlu bölge ile lezyonsuz bölge arasında yapılan karşılaştırmada kolonik mukozada SP düzeyinde anlamlı bir fark görülmedi. Literatürde distal tip tutulumu olan hastalarda yapılmış benzer bir çalışmaya rastlanmadık.

VIP gastrointestinal sistemde motiliteyi düzenler, mukozal su ve elektrolit sekresyonunu uyarır, sirküler düz kas tabakasında peristaltik refleksi inhibe eder,

intestinal kan akımını kontrol eder ve bağışıklık sistemi üzerine inhibe edici etkisi vardır, sonuç olarak VIP'in antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir (3,4). Ayrıca VIP'in SP gibi mitojenik, trofik ve doku onarıcı etkileri de vardır (213).

Daha önce İBH'da VIP ile ilgili yapılmış doku düzeyindeki bazı çalışmalar VIP'in bilinen antiinflamatuvar etkisiyle örtüşmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda ÜK hastalarının inflame kolonik mukozalarında VIP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (4,32,36-38,209).

Yaptığımız çalışmada nöronal VIP düzeyinin sağlıklı kontrollerde tüm ÜK hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gördük. Makroskopik doku hasarı ile VIP düzeyindeki azalmanın korele olduğu, distal tip tutulumu olan hastaların lezyonlu ve lezyonsuz bölgeleri karşılaştırıldığında da göze çarpmaktadır. Distal tutulumlu kolit hastalarında lezyonlu bölge ile normal mukozadan alınan biopsilerde yapılan karşılaştırmada nöronal ve nöron dışı VIP düzeyinin lezyonlu bölgede belirgin daha düşük olduğunu gördük. VIP düzeyinde ÜK hastalarının lezyonlu-lezyonsuz bölge karşılaştırması ile ilgili tek bir çalışmaya rastladık. Neunlist ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada aktif distal kolit hastalarının total kolektomi sonrası cerrahi spesmenlerinin makroskopik olarak lezyonlu ve lezyonsuz mukozasının sağlıklı kontrollerle yapıldığı karşılaştırmada VIP ekspresyonunun değişmediği görülmüştür (39). Yine vento ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmada VIP düzeyinin değişmediği görülmüştür (2). Beklentilerin aksine Tomita ve O'Morain'in çalışmalarında aktif mukozada VIP düzeyinde artış saptanmıştır (222,223). Bu çalışmalar bizim sonuçlarımızla örtüşmemektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesi aktif dönemle antiinflamatuvar tedavi sonrası remisyon dönemini karşılaştırdığımızda nöronal ve nöron dışı VIP düzeylerinde remisyon döneminde belirgin artış saptadık. Gastrointestinal sistemde antiinflamatuvar etkisi olduğu bilinen VIP'in aktif mukozada düşük, remisyon döneminde yüksek olması koruyucu etki gösterdiğini desteklemektedir.

İlginç olarak tedavi sonrası remisyon döneminde alınan biyopsi örnekleriyle, sağlıklı kontrol mukozayı karşılaştırdığımızda tedavi sonrası nöron dışı VIP düzeyinin SP ile korele olarak daha yüksek olduğunu izledik. Bu sonuçlar antiinflamatuvar tedavinin kolonik mukozada SP gibi VIP düzeyini de artırdığını göstermektedir.

Bunun yanında VIP düzeyinin aktif dokuda azalması tüketildiği için de olabilir ki bu ihtimal inflamatuvar sürecin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir.

VIP'in antiinflamatuvar etki mekanizması genel bilgiler kısmında anlatılmıştır. VIP, İBH yanında septik şok, artrit, multipl skleroz, otoimmün diyabet gibi akut ve kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar için umut verici bir aday, alternatif bir tedavi olarak önerilmiştir (224). Bizim sonuçlarımız da VIP ve analoglarının İBH'nın tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

CGRP periferde özellikle kan damarları ile ilişkili olan kapsaisine duyarlı, duysal C lifleri ve Aδ liflerinde, SP ile birlikte bulunur ve vazodilatör etkisiyle kan akımını, mukus yapımını arttırarak, bikarbonat sekresyonu, lokal büyüme (growth) faktör salınımını düzenleyerek mukozayı koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir (17,19,205). Deneysel modellerde CGRP içeren duysal nöronların intestinal inflamasyonu ve yara iyileşmesini değiştirdiği görülmüştür (206). CGRP düzeyi ÜK hastalarında kolonik mukozada daha önce incelenmiştir. Bu çalışmalarda CGRP düzeyinin aktif kolitte değişmediği izlenmiştir. Buna karşın 38 aktif ÜK hastasının alındığı çok yeni bir çalışmada alınan endoskopik biyopsi örneklerinde hastalığın aktivitesiyle CGRP ekspresyonunun negatif korelasyon gösterdiği görülmüş, ÜK hastalarında CGRP düzeyinin bir marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (225).

Bizim çalışmamızda aktif ÜK ile sağlıklı kontrollerde, distal tutulumlu ÜK hastaları lezyonlu lezyonsuz bölge arasında anlamlı bir fark görmedik. Ancak nöronal CGRP düzeylerini tedavi sonrası dönemde SP ile korele olarak daha yüksek bulduk. Tedavi sonrası remisyon döneminde nöronal CGRP düzeyi ÜK hastalarının aktif dönemlerine ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptadık. Bu sonuçlar CGRP'nin mukozal koruyucu etkinliğini desteklemektedir. Daha önce yapılmış CGRP düzeyinde aynı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası remisyon dönemlerini karşılaştıran prospektif bir çalışmaya rastlamadık.

NEP (diğer isimleriyle Neprilisin, CD10) bir hücre yüzey enzimidir, intestinal sistemde yaygındır, SP'nin parçalanmasında ve etkilerinin sona ermesinde görevlidir. NEP'in İBH olgularında rolünü hasta popülasyonunda inceleyen çalışma çok azdır ve çalışmalarda sadece protein düzeyi değerlendirilmiş, enzim aktivitesine bakılmamıştır. Michalski ve arkadaşlarının cerrahi rezeksiyon sonrası alınan örneklerde yaptıkları çalışmada NEP düzeyinde bir farklılık bulunmamıştır (42). Lloyd ve arkadaşlarının yeni bir çalışmada normal enterik mukozada homojen pozitif NEP boyanması saptanırken, aktif mukozada değişken NEP boyanma kaybı bulundu (226). Bizim çalışmamızda da Lloyd'un sonuçlarıyla örtüşen bulgular izlenmiştir. Lezyonlu bölgelerde NEP düzeyinin

lezyonsuz bölge, tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Ayrıca lezyonlu bölgelerde NEP ile genellikle fokal boyanma gözlenirken diğer gruplarda diffuz boyanma paterni görülmüştür.

NEP inflamatuvar peptitlerin hidrolizinde yer almaktadır. Ayrıca SP'nin NEP ile hidrolizi sonucu ortaya çıkan fragmanların anti-inflamatuvar etkisi olduğuna inanılmaktadır. Dolayısıyla NEP düzeyinin inflame mukozada daha düşük olması inflamasyonun tetiklenmesinde ya da artmasında rol oynayabilir. Tedavi sonrası remisyon döneminde artması ve sağlıklı kontrollerde yine daha yüksek olması bu hipotezi desteklemektedir. Ayrıca tedavi sonrası SP de artmıştır. Bu durum NEP substratı olan SP'nin NEP düzeyini de arttırabileceğini düşündürmektedir.

ÜK hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan biopsi örnekleri histopatolojik olarak Geboes Evreleme Sistemine göre derecelendirilmiştir. Endoskopik olarak aktif görünümde olan mukozadan alınan biyopsilerin patolojik evresi belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır ve tedavi sonrası remisyon döneminde belirgin olarak düşmüştür. Bu sonuçlar endoskopik olarak değerlendirmelerimizi patolojik olarak konfirme etmektedir. İlginç olarak pankolit hastalarının endoskopik görünümü olarak lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsi örneklerinde patolojik evrenin benzer olduğunu gördük. Bu sonuç splenik fleksuradan sonra tutulum yeri farketmeksizin backwach ileit, pankolit ve yaygın ekstansif kolit tedavilerinin benzer olmasını desteklemektedir.

ÜK hastalığında kadın erkek oranının benzer olduğunu bilmekteyiz (44). Ancak bizim çalışmamızda erkek hastalar daha fazlaydı. Daha önce 278 ÜK hastalarının retrospektif değerlendirildiği büyük bir çalışmada da bizim hasta gruplarımıza benzer olarak hafif bir erkek cinsiyet üstünlüğü izlenmiştir (227). Bununla birlikte çalışmamızda cinsiyetin nöropeptid düzeyleri ve enzim aktiviteleri üzerinde farklılık göstermediğini gördük. Literatürde kolonik mukozada cinsiyetin nöropeptit düzeylerini etkilediğine dair çalışmaya rastlamadık.

ÜK herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ancak, hastalık başlangıcında yaş dağılımı bimodal olup en fazla insidans adolesan ve genç erişkinde (15-30 yaş) görülürken, daha küçük pik beşinci ve altıncı (55-65 yaş) dekadlar arasındadır (44). Bizim hastalarımızda 40 yaş sınır alınarak yapılan gruplamada da genç ve 40 yaş üstü hasta sayısı birbirine çok yakın izlendi. Ayrıca yaş gruplarına göre nöropeptit düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Bununla birlikte anemi, malignite tetkik vb. nedenlerle kolonoskopi yapılan sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması hasta grubuna göre daha yüksekti.

Daha önceki yapılan çalışmalarda kolon tutulumuna göre distal tipin daha yaygın görüldüğünü bilmekteyiz ancak bizim çalışmamızda ilginç olarak pankolitli hasta sayısı daha fazlaydı bu farklılık sonuçları etkilemiş olabilir.

İnflamasyon göstergeleri olan ESR ve CRP düzeylerinin aktivasyon döneminde remisyon dönemine ve sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu izledik bu kriterler tek başına aktivasyon göstergesi olmasa da klinik olarak şüphede kalınan durumlarda destekleyici olabilir. Bu konu ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde CRP düzeyinin hastalık aktivitesiyle daha fazla korele olduğu izlenmiştir (228,229).

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada ÜK hastalarında nöropeptitlerin ve bir peptidaz olan neprilisin rolünü araştırdık. Kolonoskopi ile ÜK, pankolit tanısı alan hastaların lezyonlu bölgelerindeki nöronal SP düzeyinin sağlıklı dokuya göre baskılandığını, tedavi sonrası remisyon döneminde ise tüm ÜK hastalarında tedavi öncesi aktivasyon dönemi ile karşılaştırıldığında nöronal ve nöron dışı SP düzeyinin anlamlı olarak arttığını, yine sağlıklı kontrol grubuna göre tedavi sonrası nöron dışı SP düzeyinin daha yüksek olduğunu belirledik. SP'yi parçalayan CD10 düzeyinin lezyonlu bölgelerde lezyonsuz bölge, tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollere göre baskılandığını izledik Nöronal VIP düzeyini sağlıklı kontrollerde tüm ÜK hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gördük. Distal tip tutulumu olan hastaların lezyonsuz bölgelerinde de lezyonlu bölgeyle karşılaştırmasında nöronal ve nöron dışı VIP düzeyini belirgin yüksek saptadık. Tedavi öncesi aktif döneme göre tedavi sonrası remisyon döneminde nöronal ve nöron dışı VIP düzeylerinde belirgin artış saptadık. Tedavi sonrası remisyon döneminde nöronal CGRP düzeyini ÜK hastalarının aktif dönemlerine ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptadık. Aldığımız doku örneklerini histopatolojik Geboes evreleme sistemini kullanarak evreleyip endoskopik değerlendirmelerimizi teyit ettik.

Sonuç olarak SP, VIP, CGRP ve CD10 düzeylerinde tedavi sonrası remisyon dönemlerinde artış saptadık. Bu artışlar ÜK patofizyolojisinde mukozal koruyucu etkinlikleri olduğunu düşündürmekte ve yeni tedavi yöntemlerini gündeme getirmektedir. Bu çalışma literatür incelendiğinde ÜK hastalarında nöropeptit ve peptidazların değerlendirildiği en geniş hasta katılımlı, en kapsamlı ve prospektif olan bir çalışmadır.

7. ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA HASTALIK AKTİVİTESİ İLE NÖROPEPTİT DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Ülseratif Kolit (ÜK) genellikle kolon mukozasında şiddeti ve süresi değişken, ardışık alevlenmeler ve remisyonlar ile karakterize inflamatuvar, ülseratif bir süreçtir, ilk atak ve sonraki alevlenmelerin tetikleyici mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İntestinal mukozadaki peptiderjik nöronların inflamasyonda rolü önemlidir. Substance P (SP) ve duyuşal nöronlardan birlikte eksprese olan Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) bu inflamasyonda dual etki gösterirken, Vazoaktif intestinal peptid (VIP) antiinflamatuvar etki gösterir. Bu peptitler enterik nöronlardan salındığı gibi intestinal inflamatuvar hücreler tarafından da üretilir. Neprilisin (NEP), SP'yi parçalayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Bu konuda daha önce detaylı araştırma yapılmamıştır ayrıca antiinflamatuvar tedavinin bu peptid düzeylerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada ÜK hastalarında SP, VIP, CGRP ve NEP düzeylerinin, inflame mukozada ve tedavi sonrasında remisyon dönemindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine karın ağrısı, kanlı-mukuslu ishal gibi şikayetlerle başvuran 18-75 yaş grubu hastalardan alt endoskopi ile ülseratif kolit tanısı konan 74 hasta alındı. Kontrol grubu farklı nedenlerle (malignite tetkik, demir eksikliği anemisi) alt endoskopi yapılan ve mikroskopik olarak normal olan hastalardan seçildi ve 28 kişi çalışmaya dahil edildi. Ülseratif kolit ile uyumlu endoskopik görünümü olan hastalara ÜK'in konvansiyonel tedavisi olan 5-ASA preparatları ve/veya metilprednisolon ve/veya azatiopürin verildi. Tedavi başladıktan en az 3 ay sonra klinik olarak remisyona girdiği düşünölen 33 hastaya remisyon kontrolü için endoskopik değerlendirme yapıldı ve biyopsileri alınarak histopatolojik olarak doğrulandı. ÜK tedavi öncesi aktivasyon dönemi ve tedavi sonrası remisyon döneminde ayrıca sağlıklı kontrollerde SP, VIP ve CGRP düzeyi ELISA yöntemi kullanılarak tespit edildi. Ayrıca dokularda immunhistokimyasal olarak NEP düzeyleri incelendi. Geboes evreleme sistemi kullanılarak hastalıklı ve sağlıklı dokuların evrelemesi yapıldı.

Çalışmada ÜK, pankolit tanısı alan hastaların lezyonlu bölgelerindeki nöronal SP düzeyinin sağlıklı dokuya göre baskılandığını, tedavi sonrası remisyon döneminde ise tüm ÜK hastalarında tedavi öncesi aktivasyon dönemi ile karşılaştırıldığında nöronal ve nöron dışı SP düzeyinin anlamlı olarak arttığını, yine sağlıklı kontrol grubuna göre tedavi sonrası nöron dışı SP düzeyinin daha yüksek olduğunu belirledik. SP'yi parçalayan NEP düzeyinin lezyonlu bölgelerde lezyonsuz bölge, tedavi sonrası ve sağlıklı kontrollere göre baskılandığını izledik.

Nöronal VIP düzeyini sağlıklı kontrollerde tüm ÜK hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gördük. Distal tip tutulumu olan hastaların lezyonsuz bölgelerinde de lezyonlu bölgeyle karşılaştırmasında nöronal ve nöron dışı VIP düzeyini belirgin yüksek saptadık. Tedavi öncesi aktif döneme göre tedavi sonrası remisyon döneminde nöronal ve nöron dışı VIP düzeylerinde belirgin artış saptadık.

Tedavi sonrası remisyon döneminde nöronal CGRP düzeyini ÜK hastalarının aktif dönemlerine ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptadık.

Aldığımız doku örneklerini histopatolojik Geboes evreleme sistemini kullanarak evreleyip endoskopik değerlendirmelerimizi teyit ettik.

Sonuç olarak SP, VIP, CGRP ve NEP düzeylerinde tedavi sonrası remisyon dönemlerinde artış saptadık. Antiinflamatuvar tedavinin nöronal SP ve CGRP düzeylerini iyileşmiş mukozada artırdığını gördük. SP'nin doku iyileşmesine de birlikte eksprese edildiği CGRP gibi katkısı vardır. VIP'in antiinflamatuvar etkisi iyi bilinmektedir, aktif mukozada artması ve tedavi sonrası düzeylerinin düşmesi antiinflamatuvar etkisini desteklemektedir. Antiinflamatuvar tedavinin iyileştirici etkisinin bir parçası olarak VIP düzeylerini artırması olabilir. Bu sonuçlar daha önceki bulgularla birleştirildiğinde İBH patofizyolojisinde VIP, CGRP ve SP ile peptitleri hidrolize eden NEP düzeylerindeki azalmanın rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif Kolit, Aktivasyon, Remisyon, Substance P, Vazoaktif İntestinal Peptit, Kalsitonin gen ilişkili peptid, Neprilisin.

8. ABSTRACT

THE EFFECTS OF DISEASE ACTIVITIES ON NEUROPEPTIDE LEVELS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Ulcerative colitis (UC) is a chronic relapsing inflammatory bowel disease. The mechanisms triggering the initial attack and relapses, however, are not well understood. Intestinal mucosa is heavily innervated with peptidergic neurons. Substance P (SP) and Calcitonin gene-related peptide (CGRP), which are largely co-expressed in sensory neurons, have dual role in mucosal healing and inflammation while VIP has anti-inflammatory effects. Differential effects of these peptides might be related to their localization such that neuronal peptides might have protective effects while non-neuronal ones participate in inflammation. Up to our knowledge changes in neuronal and non-neuronal levels of SP, CGRP and VIP in UC is not studied in detail previously. Furthermore the effects of anti-inflammatory treatment on these peptides is not known. In this research, we aimed to determine changes in SP, CGRP and VIP levels in patients with UC and the effects of anti-inflammatory treatment on these possible changes. Neprilysin (NEP) is a membrane-associated neutral peptidase, also known as CD10 and has peptidase activity on SP and CGRP. We here also determined the changes in NEP levels before and after treatment in patients with UC.

Biopsies of involved mucosa from 74 patients with UC were obtained. Patients who underwent colonoscopy because of possible malignancy or iron deficiency anemia and had no visible and microscopic pathology was used as control (n=28). Biopsies were also obtained from 33 of UC who were in clinical remission 3 months after treatment. Study was approved by Committee of Ethics at Faculty of Medicine, Akdeniz University, and informed consents were obtained from patients. Changes in neuronal and non-neuronal peptide levels were determined using two-step acetic acid extraction of colonic mucosa followed by ELISA. CD10 immunohistochemistry was performed on tissue from the cases in the department of pathology. Tissues from all patients were assessed histologically using the grading scale developed by Geboes.

Both neuronal and non-neuronal SP levels were increased in patients with UC after treatment. Interestingly, non-neuronal SP levels were increased after treatment when compared to healthy tissues. Besides, we found that neuronal SP levels in the inflamed mucosa of the pancolitis were repressed compared to uninvolved mucosa. Similarly, only neuronal CGRP levels were increased in treated patients.

We found that NEP immunostaining in healthy and non-inflamed enteric mucosa was uniformly positive while expression was variable it was lost in the active colitis.

Neuronal VIP levels were significantly lower in colonic mucosa of patients with UC compared to healthy control group. We also observed that VIP levels were lower in inflamed mucosa compared to non-inflamed mucosa in distal colitis. Furthermore in patients who are in remission neuronal and non-neuronal VIP levels were increased.

In conclusion we found that SP, CGRP, VIP and NEP levels increased in patients treated with effective medication (corticosteroids and/or non-steroid anti-inflammatory/immunosuppressive drugs). Anti-inflammatory treatment increased CGRP and SP levels especially in the neuronal compartment of healed mucosa. Both CGRP and SP may increase healing process. Similarly VIP has a well-known anti-inflammatory effects. Since SP, CGRP and VIP levels markedly increased in healed mucosa, it is likely that these neuropeptides have protective effects in UC. Similarly the level of NEP, a peptidase which hydrolysis SP and CGRP to bioactive fragments increased in healthy and healed mucosa. Our results in conjunction with previously published data demonstrates that decreased levels of VIP, CGRP and SP levels as well as NEP expression is involved in pathophysiology of inflammatory bowel diseases.

Key words: Ulcerative Colitis, Activation, Remission, Substance P, Vasoactive Intestinal Peptide, Calcitonin Gene Related Peptide, CD10.

9. KAYNAKLAR

- 1- Tezel A. Ülseratif kolit etyoloji ve patogenezi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2009; 2(1): 7-12.
- 2- Vento P, Kiviluoto T, Keranen U. Quantitative comparison of growth-associated protein-43 and substance P in ulcerative colitis. J Histochem Cytochem 2001; 49: 749-58.
- 3- Gross KJ, Pothoulakis C. Role of neuropeptides in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2007; 13(7): 918-32.
- 4- Surrenti C, Renzi D, Garcea MR. Colonic vasoactive intestinal polypeptide in ulcerative colitis. J Physiol Paris 1993; 87: 307-11.
- 5- Chang MM, Leeman SE. Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. J Biol Chem 1970; 245: 4784-90.
- 6- Holzer P, Holzer-Petsche U. Tachykinins in the gut. Part II. Roles in neural excitation, secretion and inflammation. Pharmacol Ther 1997; 73: 219-63.
- 7- Liu L, Shang F, Markus I. Roles of substance P receptors in human colon circular muscle: alterations in diverticular disease. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 627-35.
- 8- Goode T, O'Connell J, Anton P. Neurokinin-1 receptor expression in inflammatory bowel disease: molecular quantitation and localisation. Gut 2000; 47: 387-96.
- 9- Ho WZ, Lai JP, Zhu XH. Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor. J Immunol 1997; 159: 5654-60.
- 10- Castagliuolo I, Keates AC, Qiu B. Increased substance P responses in dorsal root ganglia and intestinal macrophages during Clostridium difficile toxin A enteritis in rats. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 4788-93.
- 11- Weinstock JV, Blum A, Walder J. Eosinophils from granulomas in murine Schistosomiasis mansoni produce substance P. J Immunol 1988; 141: 961-6.
- 12- Lai JP, Douglas SD, Ho WZ. Human lymphocytes express substance P and its receptor. J Neuroimmunol 1998; 86: 80-6.
- 13- Renzi D, Pellegrini B, Tonelli F. Substance P (neurokinin-1) and neurokinin A (neurokinin-2) receptor gene and protein expression in the healthy and inflamed human intestine. Am J Pathol 2000; 157: 1511-22.
- 14- O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. J Cell Physiol 2004; 201(2): 167-80.
- 15- Katsanos GS, Anogeianaki A, Orso C, Tete S, Salini V, Antinolfi PL, Sabatino G. Impact of substance P on cellular immunity. J Biol Regul Homeost Agents 2008; 22(2): 93-8.

- 16- Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, Muff R, Fischer JA, Foord SM. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54(2): 233-46.
- 17- Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313(5997): 54-6.
- 18- Holzer P, Wachter C, Heinemann A, Jovic M, Lippe IT, Herbert MK. Sensory nerves, nitric oxide and NANC vasodilatation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1995; 329(1): 67-79.
- 19- Reinshagen M, Flämig G, Ernst S, Geerling I, Wong H, Walsh JH, Eysselein VE, Adler G. Calcitonin gene-related peptide mediates the protective effect of sensory nerves in a model of colonic injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286(2): 657-61.
- 20- Huang J, Stohl LL, Zhou X, Ding W, Granstein RD. Calcitonin gene-related peptide inhibits chemokine production by human dermal microvascular endothelial cells. *Brain Behav Immun* 2011; 25(4): 787-99. Epub 2011 Feb 18.
- 21- Said SI, Mutt V. Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature* 1970; 225: 863-4.
- 22- Delgado M, Pozo D, Ganea D. The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 249-90.
- 23- Chorny A, Gonzalez-Rey E, Varela N, Robledo G, Delgado M. Signaling mechanisms of vasoactive intestinal peptide in inflammatory conditions. *Regul Pept* 2006; 137(1-2): 67-74. Epub 2006 Sep 1.
- 24- Li CG, Rand MJ. Nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide mediate non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory transmission to smooth muscle of the rat gastric fundus. *Eur J Pharmacol* 1990; 191: 303-9.
- 25- Newman R, Cuan N, Hampartzoumian T. Vasoactive intestinal peptide impairs leucocyte migration but fails to modify experimental murine colitis. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 411-20.
- 26- Schratzberger P, Geiseler A, Dunzendorfer S. Similar involvement of VIP receptor type I and type II in lymphocyte chemotaxis. *J Neuroimmunol* 1998; 87: 73-81.
- 27- Sirianni MC, Annibale B, Tagliaferri F. Modulation of human natural killer activity by vasoactive intestinal peptide (VIP) family. VIP, glucagon and GHRF specifically inhibit NK activity. *Regul Pept* 1992; 38: 79-87.
- 28- Boirivant M, Fais S, Annibale B. Vasoactive intestinal polypeptide modulates the in vitro immunoglobulin A production by intestinal lamina propria lymphocytes. *Gastroenterology* 1994; 106: 576-82.
- 29- Kimata H, Fujimoto M. Vasoactive intestinal peptide specifically induces human IgA1 and IgA2 production. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2262-5.

- 30- Goldin E, Karmeli F, Selinger Z. Colonic substance P levels are increased in ulcerative colitis and decreased in chronic severe constipation. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 754-7.
- 31- Bernstein CN, Robert ME, Eysselein VE. Rectal substance P concentrations are increased in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 908-13.
- 32- Koch TR, Carney JA, Go VL. Distribution and quantitation of gut neuropeptides in normal intestine and inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 369-76.
- 33- Watanabe T, Kubota Y, Muto T. Substance P containing nerve fibers in ulcerative colitis. *Int J Colorect Dis* 1998; 13: 61-7.
- 34- Keränen U, Kiviluoto T, Järvinen H, Bäck N, Kivilaakso E, Soinila S. Changes in substance P-immunoreactive innervation of human colon associated with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2250-8.
- 35- Mantyh CR, Gates TS, Zimmerman RP. Receptor binding sites for substance P, but not substance K or neuromedin K, are expressed in high concentrations by arterioles, venules, and lymph nodules in surgical specimens obtained from patients with ulcerative colitis and Crohn disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3235-39.
- 36- Renzi D, Mantellini P, Calabro A. Substance P and vasoactive intestinal polypeptide but not calcitonin gene-related peptide concentrations are reduced in patients with moderate and severe ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 62-70.
- 37- Kimura M, Masuda T, Hiwatashi N. Changes in neuropeptide containing nerves in human colonic mucosa with inflammatory bowel disease. *Pathol Int* 1994; 44: 624-34.
- 38- Jönsson M, Norrgård O, Hansson M, Forsgren S. Decrease in binding for the neuropeptide VIP in response to marked inflammation of the mucosa in ulcerative colitis. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1107: 280-9.
- 39- Neunlist M, Aubert P, Toquet C, Oreshkova T, Barouk J, Lehur PA, Schemann M, Galmiche JP. Changes in chemical coding of myenteric neurones in ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52(1): 84-90.
- 40- Sturiale S, Barbara G, Qiu B. Neutral endopeptidase terminates colitis by degrading substance P. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11653-8.
- 41- Kirkwood KS, Bunnett NW, Maa J. Deletion of neutral endopeptidase exacerbates intestinal inflammation induced by *Clostridium difficile* toxin A. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G544-51.
- 42- Michalski CW, Autschbach F, Selvaggi F, Shi X, Di Mola FF, Roggo A, et al. Increase in substance P precursor mRNA in noninflamed small-bowel sections in patients with Crohn's disease. *Am J Surg* 2007; 193(4): 476-81.
- 43- Erin N, Ulusoy O. Differentiation of neuronal from non-neuronal Substance P. *Regul Pept* 2009; 152(1-3): 108-13.

- 44- Dağlı Ü. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genetik. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2009; 2(1): 1-6.
- 45- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1504-17.
- 46- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1): 46.
- 47- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12): 1424.
- 48- Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35(3): 154-67.
- 49- Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3(5): 394-400.
- 50- Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126(3): 665.
- 51- Auslander JN, Lieberman DA, Sonnenberg A. Lack of seasonal variation in the endoscopic diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10): 2233.
- 52- Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(1): 98.
- 53- Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29(10): 913.
- 54- Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 338-47.
- 55- Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111(3): 597.
- 56- Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111(3): 573.
- 57- Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical Patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38(5): 738-41.
- 58- Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-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.

- 59- Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1075-81.
- 60- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 603.
- 61- Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124(4): 993.
- 62- Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, Ogunbiyi O, Nuñez G, Keshav S. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125(1): 47.
- 63- Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34(12): 1841.
- 64- Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 2113-6.
- 65- Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007; 13(46): 6134-9.
- 66- Calabrese E, Yanai H, Shuster D, Rubin DT, Hanauer SB. Low-dose smoking resumption in ex-smokers with refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012; 6(7): 756-62. Epub 2012 Jan 15.
- 67- Colombel JF, Watson AJ, Neurath MF. The 10 remaining mysteries of inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57(4): 429-33.
- 68- Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(8): 855-62.
- 69- Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120(5): 1093.
- 70- Ekbohm A, Montgomery SM. Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old and new hypotheses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(3): 497-508.
- 71- Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(4): 277-86.
- 72- Sandler RS. Appendectomy and ulcerative colitis. *Lancet* 1998; 352(9143): 1797-8.
- 73- Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106(5): 1251.

- 74- Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 808.
- 75- López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(12): 1464.
- 76- Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, Bhan AK. Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant mice. *J Exp Med* 1996; 184(2): 707.
- 77- Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11): 2925.
- 78- Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(7): 838.
- 79- Koletzko S, Griffiths A, Corey M, Smith C, Sherman P. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ* 1991; 302(6792): 1580.
- 80- Thompson NP, Montgomery SM, Wadsworth ME, Pounder RE, Wakefield AJ. Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1): 25.
- 81- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369(9573): 1627-40.
- 82- Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, Elmi G, Bazzocchi G, Pipitone E, Lanfranchi GA. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(1): 47.
- 83- Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(2): 154.
- 84- Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(9): 2016.
- 85- Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53(10): 1479.
- 86- Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4): 1008-13.

- 87- Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(3): 243-9.
- 88- Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994; 140(3): 268-78.
- 89- Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37(5): 668-73.
- 90- Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97(6): 1442.
- 91- Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990; 99(4): 1032.
- 92- Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack M. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990; 132(6): 1111.
- 93- Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RF. Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1998; 43(4): 494-8.
- 94- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4): 972.
- 95- Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002; 21(1): 51.
- 96- Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, Del Rosario F, Kim SC, et al, on behalf of the ImproveCareNow Collaborative for Pediatric IBD. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010.
- 97- Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156(5): 350.
- 98- Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8): 1949.
- 99- Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(2): 196.
- 100- Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8): 1946.

- 101- Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(6): 751.
- 102- O'Brien J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8): 1859.
- 103- Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(2): 203.
- 104- Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 910.
- 105- Guarner F, Malagelada JR. Role of bacteria in experimental colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(5): 793-804.
- 106- Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180(6): 2359.
- 107- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1620-33.
- 108- Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004; 53(2): 246-50.
- 109- Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(12): 2133.
- 110- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 448(7152): 427-34.
- 111- Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 390-400.
- 112- Seksik P, Sokol H, Lepage P, Vasquez N, Manichanh C, Mangin I, et al. Review article: the role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 3: 11-8.
- 113- Kullberg MC. Immunology: soothing intestinal sugars. *Nature* 2008; 453(7195): 602-4.
- 114- Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9): 607.
- 115- Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999; 116(4): 796.
- 116- Jones P, Fine P, Piracha S. Crohn's disease and measles. *Lancet* 1997; 349(9050): 473.

- 117- Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135(3): 781.
- 118- Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009; 137(2): 495.
- 119- García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1588.
- 120- Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(6): 458.
- 121- Dignass AU, Baumgart DC, Sturm A. Review article: the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease--immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 9-17.
- 122- Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis* 2001 Feb.
- 123- Podolsky DK, Isselbacher KJ. Composition of human colonic mucin. Selective alteration in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1983; 72(1): 142.
- 124- Schultz C, Van Den Berg FM, Ten Kate FW, Tytgat GN, Dankert J. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology* 1999; 117(5): 1089.
- 125- Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, Waldhöer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 341(8858): 1437.
- 126- Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(13): 1972-80.
- 127- Mayer L, Eisenhardt D, Salomon P, Bauer W, Plous R, Piccinini L. Expression of class II molecules on intestinal epithelial cells in humans. Differences between normal and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100(1): 3.
- 128- Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 50-65.
- 129- Levin A, Shibolet O. Toll-like receptors in inflammatory bowel disease-stepping into uncharted territory. *World J Gastroenterol* 2008; 14(33): 5149-53.
- 130- Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8(4): 171-8.
- 131- Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(33): 5154-61.

- 132- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314(5804): 1461.
- 133- Chandran P, Sathaporn S, Robins A, Eremin O. Inflammatory bowel disease: dysfunction of GALT and gut bacterial flora (I). *Surgeon* 2003; 1(2): 63-75.
- 134- Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(9): 2058-69. Epub 2007 Jun 11.
- 135- Matsuura T, West GA, Youngman KR, Klein JS, Fiocchi C. Immune activation genes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104(2): 448.
- 136- Roozendaal C, Pogány K, Hummel EJ, Horst G, Dijkstra G, Nelis GF, et al. Titres of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity. *QJM* 1999; 92(11): 651.
- 137- Rummelle FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4): 822.
- 138- Koizumi M, King N, Lobb R, Benjamin C, Podolsky DK. Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; 103(3): 840.
- 139- Salmi M, Granfors K, MacDermott R, Jalkanen S. Aberrant binding of lamina propria lymphocytes to vascular endothelium in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 1994; 106(3): 596.
- 140- Pravda J. Radical induction theory of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(16): 2371-84.
- 141- Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? *Dig Dis Sci* 2007; 52(9):2015-21. Epub 2007 Apr 3.
- 142- Nak SG. Ülseratif Kolitin Klinik Özellikleri, Doğal Seyir ve Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 13-21
- 143- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3): 501-23; quiz 524. Epub 2010 Jan 12.
- 144- Dolar ME. Ülseratif Kolit Tanı ve Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 22-9.
- 145- Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 76(9): 1323-30.
- 146- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory

- bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008; 57(11): 1518-23. Epub 2008 Jun 19.
- 147- Saibeni S, Folli C, de Franchis R, Borsi G, Vecchi M. Diagnostic role and clinical correlates of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2003; 35(12): 862-8.
- 148- Geboes K. Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis--how important is it to differentiate? *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64(2): 197-200.
- 149- Yerçi Ö, Aytaç B. Ülseratif kolitte histopatolojik değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 41-6.
- 150- Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(4): 558-65.
- 151- Göral V. Ülseratif kolitte endoskopik bulgular. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 34-40.
- 152- Cross SS, Harrison RF. Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *J Clin Pathol* 2002; 55(1): 51-7.
- 153- Johns Hopkins Medicine Gastroenterology & Hepatology web site.
- 154- Savcı G, Dusak A. Ülseratif kolitte radyoloji. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 30-3.
- 155- Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 584-91.
- 156- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4): 526-35.
- 157- Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25): 3937-47.
- 158- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-33.
- 159- Sharan R, Schoen RE. Cancer in inflammatory bowel disease. An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(1): 237-54.
- 160- Karlén P, Löfberg R, Broström O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4): 1047-52.

- 161- Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(1): 48-54.
- 162- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(25): 1669-74.
- 163- Zeybel M, Yüceyar H. Ülseratif kolitte ekstraintestinal tutulumlar. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 73-80.
- 164- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23(1): 29-34.
- 165- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995; 22(12): 2279-84.
- 166- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42(3): 387-91.
- 167- Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 331-7.
- 168- Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54(1): 91-6.
- 169- Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81(959): 580-5.
- 170- Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003; 48(6): 663-76.
- 171- Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(2): 135-9.
- 172- van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1591-7.
- 173- Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53(4): 542-8.
- 174- Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24-62. Epub 2008 Jan 18.
- 175- Torun E, Özbakır Ö. Hafif ve orta şiddette sol taraf ve yaygın ülseratif kolit tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 47-52.

- 176- Zhang Z, Kennedy H. Ulcerative colitis: current medical therapy and strategies for improving medication adherence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(1): 1-8.
- 177- Cortot A, Maetz D, Degoutte E, Delette O, Meunier P, Tan G, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(12): 3106-14.
- 178- Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(1): 1-8.
- 179- Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57(7): 893-902. Epub 2008 Feb 13.
- 180- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(1): 103-10. Epub 2006 Dec 4.
- 181- Konduk BT, Hülügü S. Şiddetli ve refrakter ülseratif kolit tedavisi ve yeni biyolojik tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 53-61.
- 182- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330(26): 1841-5.
- 183- D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120(6): 1323-9.
- 184- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125(4): 1025-31.
- 185- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462.
- 186- Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(9): 1255-62. Epub 2006 Feb 16.
- 187- Zorluoğlu A. Ülseratif kolitte cerrahi tedavi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 62-6.
- 188- Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(8): 1087-96.
- 189- Üstündağ Y. Ülseratif kolitte tarama (kolonoskopik sürveyans) ve prognoz. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 67-72.

- 190- Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130(7): 1941-9.
- 191- Blonski W, Kundu R, Lewis J, Aberra F, Osterman M, Lichtenstein GR. Is dysplasia visible during surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(6): 698-703.
- 192- Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005; 37(12): 1186-92.
- 193- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107(1): 3-11.
- 194- Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1576-82.
- 195- Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1106-15.
- 196- Altaf MA, Sood MR. The nervous system and gastrointestinal function. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14(2): 87-95.
- 197- Hökfelt T, Broberger C, Xu ZQ, Sergeev V, Ubink R, Diez M. Neuropeptides--an overview. *Neuropharmacology* 2000; 39(8): 1337-56.
- 198- Joos GF, Germonpré PR, Pauwels RA. Role of tachykinins in asthma. *Allergy* 2000; 55(4): 321-37.
- 199- Watanabe M, Nakayasu K, Iwatsu M, Kanai A. Endogenous substance P in corneal epithelial cells and keratocytes. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46(6): 616-20.
- 200- Jones S, Tucker KL, Sage T, Kaiser WJ, Barrett NE, Lowry PJ, et al. Peripheral tachykinins and the neurokinin receptor NK1 are required for platelet thrombus formation. *Blood* 2008; 111(2): 605-12. Epub 2007 Sep 25.
- 201- Koon HW, Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 23-40.
- 202- Blackshaw LA, Dent J. Lower oesophageal sphincter responses to noxious oesophageal chemical stimuli in the ferret: involvement of tachykinin receptors. *J Auton Nerv Syst* 1997; 66(3): 189-200.
- 203- Pawlik WW, Konturek SJ, Gustaw P, Czarnobilski K, Sendur R, Jaworek J, Yanaihara N. Role of tachykinins in the control of pancreatic secretion and circulation. *J Physiol Pharmacol* 1992; 43(1): 43-57.
- 204- Marshall KW, Chiu B, Inman RD. Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. *Arthritis Rheum* 1990; 33(1): 87-90.

- 205- Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* 2004; 84(3): 903-34.
- 206- Eysselein VE, Reinshagen M, Patel A, Davis W, Nast C, Sternini C. Calcitonin gene-related peptide in inflammatory bowel disease and experimentally induced colitis. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 657: 319-27.
- 207- Feuerstein G, Willette R, Aiyar N. Clinical perspectives of calcitonin gene related peptide pharmacology. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73(7): 1070-4.
- 208- Belai A, Boulos PB, Robson T, Burnstock G. Neurochemical coding in the small intestine of patients with Crohn's disease. *Gut* 1997; 40(6): 767-74.
- 209- Todorovic V, Janic B, Koko V, Micev M, Nikolic JA, Ratkovic M, et al. Colonic vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in ulcerative colitis--a radioimmunoassay and immunohistochemical study. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(9): 483-8.
- 210- Harmar AJ, Arimura A, Gozes I, Journot L, Laburthe M, Pisegna JR, et al. International Union of Pharmacology. XVIII. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol Rev* 1998; 50(2): 265-70.
- 211- Gourlet P, Vandermeers A, Vertongen P, Rathe J, De Neef P, Cnudde J, Waelbroeck M, Robberecht P. Development of high affinity selective VIP1 receptor agonists. *Peptides* 1997; 18(10): 1539-45.
- 212- Gourlet P, De Neef P, Cnudde J, Waelbroeck M, Robberecht P. In vitro properties of a high affinity selective antagonist of the VIP1 receptor. *Peptides* 1997; 18(10): 1555-60.
- 213- Jönsson M, Norrgård O, Forsgren S. Epithelial expression of vasoactive intestinal peptide in ulcerative colitis: down-regulation in markedly inflamed colon. *Dig Dis Sci* 2012; 57(2): 303-10. Epub 2011 Dec 6.
- 214- Okamoto A, Lovett M, Payan DG, Bunnett NW. Interactions between neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) and the substance P (NK1) receptor expressed in mammalian cells. *Biochem J* 1994; 299 (Pt 3):683-93.
- 215- Shipp MA, Tarr GE, Chen CY, Switzer SN, Hersh LB, Stein H, Sunday ME, Reinherz EL. CD10/neutral endopeptidase 24.11 hydrolyzes bombesin-like peptides and regulates the growth of small cell carcinomas of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(23): 10662-6.
- 216- Bunnett NW, Wu V, Sternini C, Klinger J, Shimomaya E, Payan D, Kobayashi R, Walsh JH. Distribution and abundance of neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in the alimentary tract of the rat. *Am J Physiol* 1993; 264(3 Pt 1): G497-508.
- 217- Papandreou CN, Usmani B, Geng Y, Bogenrieder T, Freeman R, Wilk S, et al. Neutral endopeptidase 24.11 loss in metastatic human prostate cancer contributes to androgen-independent progression. *Nat Med* 1998; 4(1): 50-7.

- 218- Howell S, Nalbantoglu J, Crine P. Neutral endopeptidase can hydrolyze beta-amyloid (1-40) but shows no effect on beta-amyloid precursor protein metabolism. *Peptides* 1995; 16(4): 647-52.
- 219- Erin N, Zik B, Sarigül M, Tütüncü S. The effects of chronic low-dose capsaicin treatment on substance P levels. *Regul Pept* 2009;153 (1-3): 83-7. doi: 10.1016/j.regpep.2008.10.007. Epub 2008 Nov 5.
- 220- Mazumdar S, Das KM. Immunocytochemical localization of vasoactive intestinal peptide and substance P in the colon from normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(2): 176-81.
- 221- Yamamoto H, Morise K, Kusugami K, Furusawa A, Konagaya T, Nishio Y, et al. Abnormal neuropeptide concentration in rectal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 1996; 31(4): 525-32.
- 222- Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S, Fukuzawa M. Peptidergic nerves in the colon of patients with ulcerative colitis. *Hepato gastroenterology* 2000; 47(32): 400-4.
- 223- O'Morain C, Bishop AE, McGregor GP, Levi AJ, Bloom SR, Polak JM, Peters TJ. Vasoactive intestinal peptide concentrations and immunocytochemical studies in rectal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1984; 25(1): 57-61.
- 224- Delgado M, Abad C, Martinez C, Juarranz MG, Arranz A, Gomariz RP, Leceta J. Vasoactive intestinal peptide in the immune system: potential therapeutic role in inflammatory and autoimmune diseases. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80(1): 16-24. Epub 2001 Oct 17.
- 225- Li FJ, Zou YY, Cui Y, Yin Y, Guo G, Lu FG. Calcitonin gene-related peptide is a promising marker in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58(3): 686-93. doi: 10.1007/s10620-012-2406-y. Epub 2012 Sep 26.
- 226- Lloyd JM, Owens SR. CD10 immunohistochemistry stains enteric mucosa, but negative staining is unreliable in the setting of active enteritis. *Mod Pathol* 2011; 24(12): 1627-32. doi: 10.1038/modpathol.2011.122. Epub 2011 Jul 29.
- 227- Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46(3): 336.
- 228- Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52(9): 2063-8. Epub 2007 Apr 11.
- 229- Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, Mariotti S. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10(1): 41-5.