

164849

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA  
PLAZMA SİTOKİN DÜZEYLERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Vedat GÖRAL

Dr. Tahirhan ÇELENK

DİYARBAKIR-2005

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>32</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>40</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>41</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük katkıları olan engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Sn. Rektör Prof. Dr. Fikri Canoruç, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu, Prof. Dr. Bünyamin Işıkoğlu, Prof. Dr. Vedat Göral, Prof. Dr. Halil Değertekin, Prof. Dr. M.Emin Yılmaz, Prof. Dr. Orhan Ayyıldız, Prof. Dr. Orhan Yazanel, Doç. Dr. Mithat Bahçeci, Doç. Dr. Mehmet Dursun, Doç. Dr. Abdurrahman Işıkoğlu, Doç. Dr. Kendal Yalçın, Yrd. Doç. Dr. Alpaslan Tuzcu, Yrd. Doç. Dr. Dede Şit, Yrd. Doç. Dr. Şerif Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Kadim Bayan, Yrd. Doç. Dr. Ramazan Danış'a ve rotasyonlarım esnasında yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Naime Canoruç, Prof. Dr. Nizamettin Toprak, Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel, Prof. Dr. Celal Ayaz'a içten teşekkür ederim.

Tezimin planlama ve yürütülmesinde bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen saygı değer hocam Prof. Dr. Vedat Göral'a ayrıca teşekkür ederim. Yine tezimin istatistiksel çalışmalarında bana yardımcı olan Prof. Dr. Ömer Satıcı hocama da teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili anne ve babama, tezimin hazırlanmasında anlayış ve desteğini esirgemeyen eşime teşekkürü borç bilirim. Yine tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen çok değerli arkadaşım Ziraat mühendisi Yılmaz Otman'a ve araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Engin Atay, Dr. Semir Paşa ve Dr. Bülent Çetin'e ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve Dahiliye kliniklerinde çalışan personele içten teşekkür ederim.

Dr. Tahirhan ÇELENK

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve bölgemizde bir sağlık sorunu olmaya devam eden ülseratif kolit hastalığı, rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda ama arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Hastalık aslında sindirim kanalına özgü değil, birçok barsak dışı tutulumları ile sistemik hastalıktır. Hawkins 1909 yılında, hastalığı ve doğal seyrini çok iyi tariflemiştir.

Bugün ülseratif kolit tanısı, modern kolonoskopik aletlerin kullanıma girmesi ve alınan biyopsilerle kolay hale gelmiştir. Bu çağdaş metodlar kullanılarak bilgilerimiz önemli derecede artmıştır.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniklere başvuran ve yapılan tetkiklerle ülseratif kolit tanısı konulan hastalarda yapılmıştır. Hastanemizin Güneydoğu Anadolu bölgesinde referans hastane olması yönüyle çalışma ayrıca önem kazanmaktadır. Yine bu çalışma bölgemizde kolitis ülseroza ve sitokinlerle yapılan ilk çalışma olup, bölgemizdeki kolitis ülseroza vakalarının klinik, laboratuvar, yaş, cins, lokalizasyon parametrelerinin araştırılması ve bu hastalık ile sitokinler arasındaki ilişkinin araştırılması idi. Ayrıca sitokinlerle hastalığın tipi, tutulum, yaş ve cins faktörleri ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

# GENEL BİLGİLER

## ÜLSERATİF KOLİT

Ülseratif kolit, rektum ve kolonu etkileyebilen inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Hastalığın nedeni, etyopatogenezi ve kronik seyrini belirleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir.

## TARİHÇESİ

Hastalık ilk olarak Samuel Wilks tarafından 1859'da basilli dizanteriden ayrı olduğu ortaya konup 'Basit idiyopatik kolit' olarak adlandırılmıştır(1). Aynı yıl Bankes; dilate, incelmış ve şiddetli yaygın inflamasyon gösteren kolon hastalığı olarak tarifleyip idiyopatik kolit adını vermiştir(2). 1909'da Hawkins, hastalığı ve doğal seyrini çok iyi tariflemiştir. Hastalığı intermittan yada kronik olabileceğini ve bazen ilk atakta mortal olabileceğini ifade etmiştir. Aynı yıl Londra hastahanesinde bu şekilde 300 vaka yayınlanmış idi(3). Ülseratif kolit için muhtemelen ilk detaylı tanımlama Sir Arthur Hurst tarafından yapılmıştır(4,5). Yine de Hurst, hastalığı primer infektif dizanteri olarak kabul edip diğer faktörlerin sekonder olaya etki ettiğini farz etmiştir(6). Ülseratif kolit ve dizanterinin sigmoidoskopik görünümünün benzerliği, ülseratif kolitli bazı hastaların feçesinde dizanterik organizmaların izole edilmesi ve ülseratif kolit tedavisinde polivalan anti dizanterik serumun etkili olabilmesi nedeniyle bu çeşit bir düşünce tarzında bulunmuştur. Bu durum ve ülseratif kolitlerin serumunda artmış shigella aglutinasyon titreleri, ülseratif kolit ile dizanteri arasında epidemiyolojik bir ilişkiyi akla getirmiştir(7,8).

## EPİDEMİYOLOJİ

Dünyanın her yerinde görülmekle birlikte sık görüldüğü bölgeler vardır. İnfektif kolitin sık görüldüğü yerlerde tanı zor olmakla birlikte, gelişen teknik olanaklar ve haberleşme ağı tanıyı kolaylaştırır(9). Yüksek insidans bölgeleri Britanya, USA, kuzey Avrupa ve Avusturalya'dır. Beyazlar arasında insidans yılda 3-15/100.000 ve prevalans 80-120/100.000'dir. Düşük insidans bölgeleri Asya, Japonya ve Güney Amerika'dır. Düşük insidans bölgelerinde insidans, yüksek olanlara göre 100 kat azdır.

**Yaş ve Cins:**

Ülseratif kolit primer olarak gençleri etkiler (20-40 yaş), ama her yaşta görülebilir. Bir çok çalışma ileri yaşlarda bir pik daha yaptığını düşündürür. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte bazı çalışmalar cinsiyet ayrımını göstermemiştir.

**Etnik Dağılım:**

USA'da Yahudiler, Yahudi olmayanlara göre daha eğilimlidir. İsrail Askenazi Yahudilerde, Sefardik yahudilerden daha yüksek insidans mevcuttur. Baltimore'de yahudiler arasında insidans 13/100.000 iken, yahudi olmayan beyazlarda 3-8/100.000'dir.

**Şehir ve Kırsal Ayırım:**

Minor varyasyon olmakla birlikte bu sabit değildir ve muhtemelen bariz bir farklılık yoktur.

**Sosyoekonomik Faktörler:**

Ülseratif kolit insidansı toplumda iyi eğitim görmüş ve yüksek ücretliler arasında hafifçe yüksektir. Bu en azından Danimarka ve USA'da böyledir. Ama farklılık olsa bile bariz değildir.

**GENETİK**

Ülseratif kolit için aile insidansı yıllardır bilinmektedir. Veriler farklılık arzetmekle birlikte ülseratif kolitli bireylerin %10 ile %20'sinde ailede en az bir birey daha etkilenmiştir(10).

Ailesel birliktelik genelde birinci derece akrabalarda görülür. Etkilenen aile üyelerinde ya ülseratif kolit yada Crohn hastalığı olmakla birlikte genellikle ülseratif kolit bulunur(11,12).

İkizlerde yapılan çalışmalar genetik ve çevresel etkileşimi açıklamada yardımcıdır. Çünkü bunlar hem genetik olarak benzerdir hem de çevre koşulları aynıdır. Crohn hastalığı için monozigot ikizlerde %30-67 konkordans var iken, dizigotlarda bu %4'dür. Ülseratif kolit içinse monozigotlarda konkordans %13 ve dizigotlarda %2'dir. Bundan dolayı genetik, minor rol oynar ve Crohn'da daha baskındır(13). 2, 3, 6, 7 ve 12'inci kromozomlarda bulunan genler ülseratif kolit eğilimi yarattıkları kabul edilmektedir. Özellikle 12. kromozomdaki lokusun, önem arzettiği birçok farklı merkez tarafından ortaya konmuştur(14). Bu lokusların bazıları Crohn hastalığı tarafından da paylaşılmaktadır ve bu durumda inflamatuvar bağırsak hastalığına yatkınlık yaratan gen havuzu fikrini ortaya koymuştur.

Hastalığın gidişatını etkileyen genler de vardır. HLA-DR2 (DRB1\*1502) özellikle Japon ve Yahudilerde hastalığa eğilim yarattığı düşünülmektedir. Birçok merkez şiddetli

hastalık ile HLA-DR1 (DRB1\*0103) arasında ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu allel, şiddetli kolit atağı sırasında akut reaktif artropati gelişenlerin % 35’de bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda HLA-DR3, DQ2 haplotipi kadınlarda, extensive kolit ile ilişkili olabileceği söylenmiştir.

Yahudiler arasında p-ANCA, HLA-DR2’nin DRB\*1502 alleli için markır iken, yahudi olmayan Kafkaslarda ise antikor HLA-DR3’ün DQ2-TNF-alfa2 haplotipiyle ilişkilidir.

## ETYOLOJİ

Tam olarak bilinmemektedir. Major hipotezler infeksiyon, diyet bileşenlerine allerji, bakteri yada self antijenlere immün cevap ve psikosomatik teoridir.

### **İnfeksiyon:**

Birçok girişime rağmen ülseratif kolitli hastaların devamlı olarak spesifik bir organizma tespit edilememiştir. Enfektif ajanın tanımlanmasındaki başarısızlık ve normal kolondaki E. colinin türlerinin sürekli değişmesi, mukozal hasara uğratan enzim yada maddeler salgılayan spesifik türleri akla getirmiştir(15). Cooke ve arkadaşları, ülseratif kolitli hastalardan izole edilen E.coli türlerinin normal kolonda izole edilenlere göre daha fazla hemolizin ve nekrotoksin salgıladığı görmüşlerdir(16). Yakın zamandaki tamamen remisyonadaki hastalardaki E.colinin , sağlıklı bireylere göre daha çok adhesin salgıladığı gösterilmiştir(17). Kolitik hastalardaki E.colinin kolon epiteline daha fazla penetre olma potansiyeli taşıdığı ve hasara yol açtığı belirtilmiştir. E.coliye karşı yüksek effektivitesi olan tobramisin üzerinde çalışılmıştır. Aktif ülseratif kolit tedavisinde tobramisinin plasebodan bariz olarak üstün olduğu görülmüştür(18).

### **Yiyecek allerjisi:**

Andresen, ülseratif kolitin süt allerjisine bağlı olabileceğini ilk belirtendir ve 1942 hastaların 2/3’ de besin allerjisi olduğu ve bunların %84’de de süte karşı allerji olduğunu savunmuştur (19).

Truelove, ülseratif kolit tanısı alıp sütün olmadığı diyete cevap veren hastalara tekrar süt vermiş ve takibinde kısa sürede rölaps geliştiği görülmüştür(20,21). Bir çok çalışma bu hastalarda süt proteinlere karşı artmış serum antikor düzeyleri saptanmış, ama hiçbirinde İmmunglobulin E gösterilmemiştir. Diyet proteinlere karşı cilt testleri yardımcı değildir. Antikor titresinin yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır.

İki klinik gözlem diet alerjisinin muhtemel olmadığını düşündürmektedir. Birincisi ülseratif kolitin şiddetli atağının sonucu hastanın oral yada İV beslenmesinden

etkilenmemektedir(22). İkincisi tecrübeler göstermiştir ki ileostomi ile kolon fonksiyon dışı bırakılsa da ülseratif kolit hafiflememektedir.

Bundan dolayı süt ya da herhangi bir diğer yiyecek hastalık etyolojisinde primer rol oynadığına dair çok az kanıt vardır(21).

### **Çevresel Faktörler:**

Diyet ve infeksiyöz ajanlara ek olarak ülseratif kolit etyolojisinde sigara ve oral kontraseptiflerin yardımcı faktörler olduğu düşünülmektedir.

Çalışmalar ülseratif kolitin sigara içmeyenler arasında içenlere göre, daha yaygın olduğu göstermiştir. Ülseratif kolitin sigara içmeyenlerdeki relatif riski 2-6 arasındadır. Sigara bırakanlarda özellikle ilk iki yılda riskin yüksek olduğu anlaşılmıştır. Ağır sigara içicilerde, hafif içicilere göre içicilik bırakıldıktan sonra risk daha yüksektir(23).

Sigara içiciliğın koruyucu etkisi kafa karıştırıcıdır. Çünkü sigara Crohn hastalığı riskini artırmaktadır. Mekanizma açık değildir. Sigaranın kolon mukozasında mukus üretimine etkisi olabilir. Çünkü sigara içmeyen ülseratif kolitlerde kontrol grubuna göre daha az mukoz glikoprotein sentezlemektedir. Fakat sigara içen ülseratif kolitler kontrol grubu kadar sentezleyebilmektedirler(24). Sigara ayrıca kolonik mukoza kan akımını da değiştirebilmektedir ve chromium-51 ethylenediamineteraacetic acid (<sup>51</sup>Cr-EDTA) ile ölçüldüğü gibi mukozal permeabiliteyi azaltır(25-26). Yine de intestinal inflamasyon üzerine sigaranın etkileri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Oral kontraseptif kullanımının öncelikle Crohn hastalarının sık kullanılmış olduğu rapor edilmiştir. Prospektif bir çalışmada, ülseratif kolitli hastalarda da hafif bir artış görülmüştür. Ama bu ilişki zayıftır ve sosyal sınıf ile sigara içimi arasından korrektlenince aşıkâr değildir(27).

### **İMMÜNPAİOGENEZ VE SİİOKİNLER**

Ülseratif kolitteki inflamasyon patogeneğinde immunolojik mekanizmalar rol oynar ve hem humoral hem de sellüler mekanizmalar devreye girmektedirler. Bu konudaki sıkıntı bunun inflamatuvar cevaba sekonder artmış antijenik uyarıma uygun bir cevap mı, spesifik etyolojik ajana karşı verilmiş bir cevap mı, yoksa altta yatan mukozal immun regulasyondaki defektin bir göstergesi olup olmadığı bilinmemesidir. Bu ileri sürülen mekanizmalar ülseratif kolitteki predominant olarak sol kolonun tutulduğu konusunda çok az bilgi vermektedir. Yine de sol kolon birçok açıdan sağ kolondan farklılık gösterir (permeabilite, iyon transportu, mukus içeriğı ve immunolojik epitoplâr).



### **Humoral Cevaplar:**

İnflame kolonun histolojik incelenmesi plazma hücrelerinde artışı gösterir ve kantitatif immünohistokimyasal çalışmalar göstermiştir ki en fazla artış İmmünglobulin G salgılayanlarda olmaktadır. En çok İmmünglobulin G1 ve G3 subsınıfında artış olur ki Crohn hastalığında da ise İmmünglobulin G2 'de artış olmaktadır (28,29).

Bu subsınıflar kompleman fiksasyonunda etkindir ve ülseratif kolitte de antijen-antikor kompleks formasyonu sonucu olarak kompleman aktivasyonu olduğuna dair yeterli derecede kanıtlar vardır(30).

İmmünglobulin G sentezinin çoğunluğu poliklonal stimülasyon gösterir. Ülseratif kolitli hastalar bazen diyet, bakteri yada kendi antijenlerine karşı immünglobulin G1 subtipinde antikorlar taşır. Enterobakteriyel antijenler ile kolonik epitelyal epitoplara arasındaki cross-reaksiyon (çapraz) önemli bir tetikleyici olay olabilir.

Ülseratif kolit, otoimmün bir hastalık olarak bilinir. Diğer otoimmün hastalıklarla artmış birliktelik mevcuttur (örneğin; tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, pernisiyoz anemi) ve kolon epiteline olduğu gibi lenfositler ve ribonükleik aside karşı da antikorlar bulunabilir ve düşük düzeyde düz kas, gastrik parietal hücre ve tiroid antikorları da olabilir(31). Epitelyal hücre ile ilişkili komponentlere karşı antikorlar (ECACs=Epithelial Cell-Associated Components) 40 kd(kilo dalton)'luk epitelyal antijenler olarak kabul edilir(32). Bu antijen normal kolon epiteline bulunur ve enterobakteriyel antijenlerle çapraz reaksiyon veren goblet hücrelerinin lipopolisakkarit antijenlerinden farklıdır. Das ve arkadaşları, bu 40 kd'luk moleküle karşı antikorları, ülseratif kolitlerin inflame kolonik mukozalarında göstermişler ve bu dolaşan antikorları RIA(Radyo immuno assay) ile tespit edilebilir. Bu 40-kd'lık proteine karşı antikor ülseratif kolite özgüdür ve Crohn yada diğer inflamatuvar durumlarda bulunmaz. Bu antijen kolon, cilt ve safra kesesinde bulunur ki zaten bu alanlarda ülseratif kolitin ekstraintestinal manifestasyon bölgeleridir(33).

Hastaların % 65-85'de görülen diğer bir antikor da, p-ANCA(perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor)'dur ki lamina propriada da sentezlenir ve immünglobulin G1 subtipindedir. p-ANCA titresi hastalık aktivitesinden etkilenmez ama uzun süreli remisyon veya en az 10 yıl önce kolektomi yapılmış olanlarda azalabilir. Yine de bu bulgu hakkında çelişkiler vardır.

p-ANCA'nın hangi antijene karşı oluştuğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Nükleer histon ve nonhiston proteinler gibi birkaç antijen üzerinde durulmuştur. En son bilgilere göre bu antijen, myeloid hücrelere spesifik olan 50-kd'lık nükleer zarf proteinidir(34,35).

## **Selüler Cevaplar:**

### ***T Hücreler:***

T hücreler üzerindeki çalışmalar, özellikle T hücre fonksiyonu sözkonusu olunca kafa karıştırıcı sonuçlara yol açmıştır. Araştırmacılar T hücre subtip dağılımının (CD4,CD8) ülseratif kolit ve Crohn hastalarında , kontrol grubu ile karşılaştırıldığında benzer olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular periferel kan için doğru iken izole edilmiş lamina propria hücrelerinde CD8 (supressör sitotoksit) T hücrelerde olası artış Crohn hastalarında gösterilmiştir(36). Hem kan hem de lamina propriadaki lenfositlerin otolog kolonik epitel hücrelere karşı sitotoksik olduğu rapor edilmiş, ama mekanizma tam olarak ortaya konmamıştır(37). T hücrelerinin supressör fonksiyonu daha çok ilgi uyandırmaktadır. Çünkü ülseratif kolitteki spesifik antijenlere karşı geliştirilen immün cevapların çoğunun immün sistemi kontrol yada supresse etmekte başarısızlıktan kaynaklanmaktadır. Çoğu rapor, aktif hastalık sırasında azalmış supressör aktivite belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda ülseratif kolit yada Crohn hastaların enterobakteriyel ve mikobakteriyel antijenlere karşı supresyon defekti gösterdiği ortaya konmuştur(38). Bu fenomen baskın olarak CD8 hücreler aracılığıyla.

Bu defektler hasta remisyonda iken de mevcuttur ve PPD ile cilt testine zayıf cevap ile de korele edilmiştir.

Fonksiyonel durumlarda bağımsız olarak hem periferel hem de mukozal T hücreleri aktivasyonun fenotipik bulgularını ortaya koyar. Erken aktivasyon markırlarının ekspresyonu (4F2,OKT9) artar iken, geç markırlarda (İL-2R, HLA-DR) ise hafif bir artış olur(39,40).

### ***İntraepitelyal Lenfositler:***

İnsan barsağındaki intraepitelyal lenfositlerin (İELs) çoğunluğu (>%90) T hücrelerdir(CD3+) ve çoğunluğu (>%80) CD8(+)'dır. Ülseratif kolitli hastanın inflame bağırsağında absolut İELs sayısı normal yada azalmıştır ve CD4/CD8 oranı değişmemiştir. Yine de, gama-delta T hücre reseptörünü kullanan hücre oranı artmıştır. Bunların popülasyonu sağlıklı bireylerde %5 yada daha az iken, ülseratif kolitlilerde %30-40'a çıkabilir(41). Yine de gama-delta hücrelerin fonksiyon ve önemi bilinmemektedir. İELs'nin de fonksiyonu bilinmemektedir(42,43).

### ***Monosit Ve Makrofajlar:***

Aktif hastalıklı vakalarda dolaşımda monositoz vardır ve hücreler kemotaksis, fagositoz ve respiratuvar patlama aktivitesi yönünden stimule haldedir. Bu durum mukozal makrofajlar için de geçerlidir, ek olarak B hücrelerinde immünglobulin sentezinde yer almasıdır(44). Aktif ülseratif kolitte, Crohn hastalığında da olduğu gibi düşük affiniteli Fc gama R(368+,CD14) gösteren ve RFD9 ekspresse eden hücre popülasyonu bulunur. Her ne

kadar 368+ makrofajlar intestinal infeksiyonlarda görülse de, 368+ ve RFD9+ popülasyonu ülseratif kolit ve Crohn hastalığında tektir. CD14(+) makrofajlar (368+) lipopolisakkaritlere sensitiftir ve bu durum hastalığın patogeneziyle ilgili. RFD9(+) hücreler lamina propria derinliklerinde demetler halindedir. Fakat bu hücrelerin fonksiyon ve orjinleri bilinmemektedir. RFD9 basit bir aktivasyon markırı değildir ve bu hücreler spesifik lokal stimuluslara cevap olarak ortaya çıkar(45).

### ***T hücre ve Makrofajlar Aktivasyonunun Sonuçları:***

İmmün hücrelerin aktivasyonu aşırı miktarda sitokin ve inflamatuvar mediatör salınımına yol açar ki, bu doku hasarına aracılık eder ve daha fazla inflamasyona yol açar. Aktif ülseratif kolit hastaların inflame kolonundaki makrofajlar İL-1beta (İnterlökin-1beta), TNF-alfa (Tümör Nekrotizan Faktör-alfa) ve İL-6(İnterlökin-6) sentezler ki, bunlar ateş ve akut faz cevabının stimülasyonuna yol açar(46).

Sağlıklı mukozadan izole edilen epitelyal hücreler CD8 (+) hücrelere karşı antijen taşıyıcı ve down regülatör sinyalin başlamasını hızlandırır. İnflama mukozadan izole edilen epitelyal hücreler ise, CD4(+) hücrelere karşı ve böylece mukozal immün cevabın up regülasyonuna yol açar(47). Kesin olmamakla birlikte olasıdır ki, CD1d gibi nonHLA moleküller epitelyal hücreler tarafından antijen presentasyonuna dahil olabilirler(48).

Epitelyal hücre permeabilitesi interferon gama tarafından değiştirilir, kollajen sentezi TGF-beta(Transforming Growth Faktör-beta), İL-1(İnterlökin-1) ve İL-6 tarafından stimüle edilir ve endotelium ise İL-1, TNF, İL-6 ve İnterferon gama tarafından değiştirilir. Bu son fenomen, bağırsakta lokal iskemiye yol açar ve vasküler anormallikleri açıklayabilir(49). Mukoza boyunca artmış sitokin konsantrasyonu matrix degradasyona yol açar. Fibroblastlardan metalloproteinaz salınımına yol açar.

Sitokin salınımına ek olarak aktive olmuş mukozal hücrelerde özellikle de nötrofil ve makrofajlardan lökotrienler, tromboxan, PAF(Platelet Aktivatör Faktör), nitrit oksit ve reaktif oksijen metabolitleri salınır. Bu mediatörlerin artmış mukozal konsantrasyonu aktif hastalık ile ilişkilidir(50). Bu mediatör sadece doku hasarı ve inflamasyona yol açmaz (LTB4=Lökotrien-B4, nötrofiller için potent kemoatraktandır). Aynı zamanda epitelyal hücre permeabilitesi ve iyon transportunu etkiler. Mast hücre ve eozinofillerin degranülasyonu bağlı kinin ve diğer inflamatuvar mediatör salınımını ve antijen-antikor kompleksine bağlı kompleman aktivasyonunun daire oluşumuna katkısı vardır.

### **Epitelyal Hücreler:**

Ülseratif kolit aktif iken kolon epitelyal hücrelerin turnover oranı artmıştır. Fakat histolojik remisyona olsa bile proliferasyon hala hızlıdır(51). Artmış proliferasyon hastalık sürecinin bir sonucu mu yoksa epitelin temel bir anormalliyi mi olduğu belli değildir. Kolitli hastanın epitelyal hücreleri kısa zincirli yağ asitlerinin özellikle butiratın metabolizması azalmıştır ve membranları işaretlenmiş chromiüma anormal olarak geçirgendir(52,53,54).

### **PSİKOSOMATİK OLAYLAR**

Eskiden olan ülseratif kolitin psikosomatik faktörler tarafından oluşturulduğu iddiasının tersine, bu durum için kabul edilebilir bir kanıt yoktur. Az da olsa psikolojik faktörlerin hastalığı etkileyebileceği düşünülse de bu durum hasta doktorlar arasında çok kabul görmektedir(55). Şüphesiz ki diyare, inkontinans korkusu, abdominal rahatsızlık ve genel bir iyilik halinin olmasının hastalar üzerinde önemli etkisi vardır, bundan dolayı ülseratif kolitteki psikolojik sorunlar çoğunluğu hastalık sürecine sekonderdir(56).

### **PATOLOJİ**

#### **Makroskopik Görünüm:**

Yaklaşık %20 vakada total kolit (pankolit) bulunur. % 30-40'ında sigmoid gerisine ilerleyen fakat tüm kolonu tutmayan hastalık vardır (sol kolon tipi) ve % 40-50'sinde ise rektum ve rektosigmoide sınırlı hastalık bulunur (distal tip=rekto-sigmoid tip). Pankolitli hastaların pek az bir kısmında (backwash ileitis) tarzında terminal ileumda inflamasyon meydana gelebilir. Değişiklikler rektumda en şiddetlidir. Aşıkarak rektal düzelme topikal tedavinin sonucu olabilir(glukokortikoid yada mesalamine) ve nadiren proximal kolonun rektumdan daha şiddetli olduğu akut şiddetli hastalıkta görülür(51). Skip lezyonlar Crohn hastalığı için karakteristikse de ülseratif kolitte skip lezyonların görüldüğü iki durum vardır. Appendixial inflamasyon bulguları ve sol taraf ülseratif kolitli hastalarda tanımlanan çekal inflamasyon alanları.

Hafif inflamasyonda, mukoza hiperemik, ödematöz ve granülerdir. Hastalık şiddetlendikçe mukoza daha hemorajik ve küçük punktate ülserler görünür hale gelir ki, genişleyip lamina propriaya doğru derinleşebilir. Bu ülserler irregülerdir ve baryum çalışmasında yaka düğme görünümü verir. Uzun süren hastalıkta epitelyum aşırı rejenerasyona bağlı inflamatuvar polip (psödopolipler) görülebilir (Resim 1).

Remisyonda mukoza normal görünür, fakat uzun yıllar boyunca rekürren atakları alanlarda mukoza atrofik hal alabilir. Bu oluşum kas tabakasındaki anormalliklerin sonucu olarak kolonun kısalması eşlik eder. Crohn'un tersine fibrozis sık değildir ve düz striktürler

nadiren uzun süren kronik hastalıkta oluşabilir. Çeşitli hastalıkta kolonun akut dilatasyonu gelişebilir. Bu durumda bağırsak duvarı incelik ve mukozaya gross olarak ülseredir. Akut dilatasyon perforasyon ile komplike olabilir ki bu durumda serozal yüzeyde fibrinoptürülen exuda görülebilir.



**Resim 1: Ülseratif Kolitin Endoskopik Görünümü**

#### **Mikroskopik Görünüm:**

İnflamasyon sıklıkla mukozaya sınırlıdır. Lamina propria ödematöz hal alır ve kapillerler dilate ve konjestedir. Nötrofil, lenfosit, plazma hücre ve makrofajların inflamatuvar infiltratı vardır. Eosonofil ve mast hücre sayısında artmıştır. Nötrofiller epitelyuma girer ve kriptide, en sonunda da kripte absesine yol açar. Nötrofillerin migrasyonu için olan stimulus bilinmemektedir. Fakat kolonik bakterilerin potent kemotaktik peptitleri olabilir(formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine=FMLP). İL-8(İnterlökin-8)'in rolü, nötrofil için güçlü kemoatraktandır. Aktive kompleman, PAF ve LTB4 diğer kemoatraktanlardır.

Lamina propriada plazma hücrelerin aşırı artışı izotop dağılımında değişikliğe eşlik eder. Her ne kadar immünglobulin A içeren hücreler baskınsa da, en büyük artış oranı immünglobulin G içerenlerdir ve daha azda immünglobulin M içerenlerde olur. immünglobulin G'de artış immünglobulin G1 ve G3'deki artışa bağlıdır ki Crohn da artan immünglobulin G2 ile farklıdır. Bu değişikliklerin çoğu nonspesifiktir ve infektif yada kendini sınırlayan kolit ile karışabilir (58,59).

Ülserler derin ve etraf epitelyuma ilerler. Hastalığın bu evresinde, submukozada bir miktar inflamasyon ve vasküler konjesyon görülebilir. Akut dilatasyonda, ülserasyon kas tabakasına kadar ilerleyebilir, inflamatuvar infiltratlar ülseratif kolitte muskularis propriaya ilerlerse diffüz patternde myositolizise yol açar. Bu pattern Crohn hastalardaki transmural inflamasyondan farklıdır.

Bir kez hastalık remisyona girince, histolojik görünüm normale döner. Yine de değişmiş kript yapısı ve kaybolmuş glandların görünümü devam eder. Yapısal değişiklikler bifid ve kısalmış glandlar şeklindedir. Akut inflamasyonun persistans bulguları varsa klinik remisyona olsa bile yüksek rölaps riski vardır. Görülebilen diğer kronik değişiklikler nöronal hipertrofi muskularis mukozada fibromusküler hiperplazidir. Paneth hücre metaplazisi görülebilir, fakat bu bulgunun önemi bilinmemektedir.

## KLİNİK BULGULAR

Ülseratif kolitin major semptomları, diyare, rektal kanama, mukus pasajı ve abdominal ağrıdır. Hastalığın yaygınlığına göre semptomlar değişiklik arz eder(60). Semptomların şiddeti genelde hastalığın şiddeti ile koreledir. Genellikle haftalar-aylardır semptomlar mevcuttur. Yavaş sinsi başlangıç hastalığın karakteristiğidir. Ülseratif kolit çok daha akut başlayabilir ve infektif etyolojiyi andırabilir. Hastalar diyare ve kanamanın intermittant epizodlarıyla da başvurabilirler. Bu bulgular hastayı hekime yönlendirmeyecek kadar hafif olabilir.

### **Rektal Kanama:**

Hemorajik proktitisli hastalarda ya dışkıdan bağımsız veya dışkıyı sıvazlayan taze kan pasajı görülür(61). Bu semptom sıklıkla hemoroid kanamasıyla karışır. Kanla karışık mukus pasajı siktir ve bu hemoroid kanamasında görülmez. Hastalık rektumun yukarısına çıkmışsa kanama genel dışkıyla karışık olur, makroskopik olarak kanlı bir diyare görülebilir. Massif hemoraji olmadıkça pıhtı pasajı nadirdir ve tümör veya anjiodisplazi gibi tanıları akla getirir. Hastalık şiddetli olduğunda, kan, cerahat ve fekal materyal içeren likit dışkı pasajı olur.

### **Diyare:**

Diyare ülseratif kolitte sürekli yoktur. Örneğin proktitis veya proktosigmoiditisli hastalar konstipasyon ve sert dışkıdan şikayet edebilirler(61). Fakat aktif hastalığı olanların çoğunda nokturnal diyare dahil sık sık, gevşek ve sulu dışkılama tarzındaki diyareden şikayet ederler. Postprandial diyare siktir. Tam boşalamama hissi ile birlikte sıkışıklık özellikle

rektumu ciddi inflame olanlarda sıktır. Hasta inkontinensten dolayı huzursuz olabilir. Diyare sıklıkla fazla miktarda mukus(ve sıklıkla kanlı ve cerahatlı) pasajıyla birlikte dir.

Diyarenin patofizyolojisinde birkaç mekanizma rol oynar, fakat su ve tuzun absorpsiyon yetersizliği muhtemelen predominant faktördür(62). Bu yetersizlik azalan  $Na^+/K^+$ -ATP'ase pompa aktivitesinden, artan mukoza permeabileden ve değişen membran fosfolipidlerinden kaynaklanmaktadır. Lipid inflamatuvar mediatörlerin yüksek mukozal konsantrasyonları (ülseratif kolitte görülmektedir), normal kolonda klor sekresyonunu stimule ettiği gösterilmiştir. Muhtemelen bu mediatörler mukozal permeabiledi artırarak diyareye katkı sağlarlar. Sıkışıklık ve tenesmus (rektum inflame olduğunda sık görülen semptomlardır) kompliansın bozulması ve inflame rektumun rezervuar kapasitesinin kaybıyla oluşmaktadır(63). Ciddi inflamasyonda sıkışıklık inkontinansa sebep olacak kadar akut olabilir.

Kolonik motilite inflamasyonca değişir ve inflame kolon boyunca hızlı bir transit olur. Sol kolon tipi tutulumda, distal transit hızlıdır, fakat proximal transitte belirgin yavaşlama olur, bu da distal kolit hastalarda sıklıkla görülen proximal konstipasyonu açıklayabilir. Aktif kolonik inflamasyonda ince barsağın transit zamanı da uzar(64).

#### **Karın Ağrısı:**

Ülseratif kolitisli hastaların çoğunda, ağrı belirgin semptom değildir. Aktif hastalığı olan bazı hastalarda müphem alt karın rahatsızlığı, sol iliak fossada ağrı veya karının orta kısmında hafif kramp tarzında ağrı olabilir. Hastalığın ciddi atağında ciddi kramp ve abdominal ağrı oluşabilir.

Ağrının sebebi belli değil, fakat musküler kontraksiyon sırasında inflame kolonik duvarda artan tansiyonla ilişkili olabilir.

#### **Diğer Semptomlar:**

Orta-şiddetli aktiviteli hastalık sıklıkla sistemik semptomlarla birlikte dir. Hastalarda iştahsızlık, bulantı ve ciddi vakalarda kusma olabilir. Bu semptomlarla birlikte, inflame mukoza, hiperkatabolizma, inflame mukozaya bağlı protein kaybı ve inflamasyona bağlı albumin sentezinde down-regulasyon, bazen belirgin olabilen kilo kaybı ve hipoalbuminemiden sorumlu olabilir. Ateş ilave bir katabolik faktördür, ciddi atakta genellikle vardır. Hastalarda aneminin semptomları olabilir. Anemi kan kaybına, kemik iliği supresyonuna(kronik inflamasyona bağlı) ve kullanılan ilaçlara bağlı olabilir.

**Bulgular:**

Hafif hatta orta şiddetli hastalığı olanlarda bile fizik muayene bulguları azdır. Bunlar genellikle iyi beslenirler, anemik değiller ve kronik hastalığın bulgularını taşımazlar. Gerçektende bu hastalar, aldatici bir biçimde iyi görünürler. Kilo takibi yapılmalıdır. Özellikle çocuk ve adolesanlarda boy durumu incelenmelidir. Kolonun tutulan kısmı abdominal palpasyonda hassas olabilir, fakat hassasiyet sıklıkla yoktur. Barsak sesleri normaldir. Rektal tuşe sıklıkla normaldir. Fakat mukozada kadifemsi ve ödematöz hissedilebilir. Anal kanal ağrılı olabilir ve rektal tuşede parmağa kan bulaşabilir.

Ciddi atağı olan hastalar da iyi görünebilirler ve taşikardi veya kolonda hassasiyet tek anormal bulgu olabilir. Fakat çoğu hastalar iyi görünümündedir. Kilo kaybı, su-tuz depleksiyonunun kanıtları vardır. Demir eksikliği anemisinin bulguları olabilir. Ateşleri olabilir. Anemi veya hipoproteinemiye sekonder ödem oluşabilir. Oral mukozada oral kandidiasis veya aftoz ülserasyonlar olabilir. Çomak parmak kronik hastalığın sık bir bulgusudur. Abdomen distandu ve timpanik olabilir. Kolon hassas olabilir, bağırsak sesleri azalabilir. Minor perianal hastalık olabilir, fakat hiçbir zaman Crohn hastalığındaki kadar şiddetli olmaz. Extraintestinal bulgular görülebilir.

## HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Aşağıda ifade edilen çeşitli kriterlere göre belirlenebilir(65).**

**Klinik:**

Truelove ve Witts'in kriterleri, basit, uygulanımı kolay ve hastalık şiddeti için rehber olabileceği kanıtlanmış olan kriterlerdir:

**Hafif:** Günlük dışkı sayısı 4'ten az, kanlı veya kansızdır, sistemik problem yok, sedimentasyon=normal

**Orta:** Günlük dışkı sayısı 4'ten fazla, minimal sistemik problemler var

**Ciddi:** Günlük dışkı sayısı 6'dan fazla, kanlı, sistemik problemlerle birlikte (ateş, taşikardi, anemi), sedimentasyon >30 mm/h

Bu kriterlerde özellikle ciddi tanımında bir kesinlik yoktur. Çünkü kaç sistemik bulgunun gerektiği net belirtilmemiştir. Yine bazen ateş, taşikardi veya anemiye rağmen hasta iyi görünür. Bazen ciddi atak için "fulminant" tabiri kullanılır. Fakat bundan kaçınılmalıdır. Bu müphem bir durumu çağırıştırır. Bu problemlere rağmen sınıflama halen yararlıdır. Bazıları sayısal index oluşturmuşlar, fakat bu geniş kabul görmemiştir(66). Crohn Hastalığı



aktivite index'inin modifiye şekli de bazı klinisyenlerce kullanılmıştır. Fakat bu önerilmemektedir.

### **Sigmoidoskopik:**

Direkt mukozal görüntüye dayandığından faydalıdır. Hastaların takibinde de faydalıdır. Fakat interobserver varyasyonlar belirgindir(67). Aşağıdaki şekilde sınıflama yapılmaktadır.

**Grade 0**→ Normal mukoza

- 1→ Vasküler patern kaybı
- 2→ Granular, nonfriable mukoza
- 3→ Friabilite (dokunma ile)
- 4→ spontan kanama, ülserasyon

### **Ülseratif kolitin endoskopik derecelendirilmesi(Baron 1962)**

**Derece 0:** Soluk mukoza, vasküler görünüm normal

**Derece 1:** Eritim, hafif granülarite, submukozal damar ağı parsiyel görünüyor

**Derece 2:** Küçük tek ülserler, submukozal damar ağı silinmiş,  
dokunmakla ya da spontan kanama

**Derece 3:** Büyük ülserler, eksuda, ödemli mukoza ağır spontan kanama

### **Ülseratif kolit için Rachmilewitz aktivite indeksi**

		<b>Skor</b>
<b>1. Granülasyon</b>	var	0
	yok	2
<b>2. Vasküler görünüm</b>	normal	0
	azalmış	1
	kaybolmuş	2
<b>3. Frajilite</b>	yok	0
	dokunma ile kanama	2
	spontan kanama	4
<b>4. Mukozal hasal (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)</b>	yok	0
	hafif	2
	belirgin	4

**Toplam skor;** 4 veya 4'ten fazla ise: aktif, 4'ten küçük ise: remisyon

## **Histolojik:**

Histolojik bulgular klinik semptomlar veya sigmoidoskopik görünümlere nazaran daha yavaş değiştiği için, mikroskopik değerlendirme tedavi hakkında kararı vermede daha az yararlıdır. Fakat, histolojik değerlendirme uzun dönemde hala değerlidir ve aşağıdaki şekilde derecelendirilebilir(68).

- 1- **Anlamlı İnflamasyon yok:** Kronik hastalığın arşitektürel değişikleri ve küçük lenfosit odakları olabilir, fakat akut inflamasyon kript abseleri veya epitelyal destruksiyon yoktur.
- 2- **Hafif-Orta İnflamasyon:** Ödem, vaskülarite, akut ve kronik inflamatuvar hücrelerde artış olur, fakat epitel sağlamdır.
- 3- **Ciddi İnflamasyon:** Ağır akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kript abseleri, yüzey epitelde ülserasyon, pürulent exuda.

## **Laboratuvar Verileri:**

Aktif hastalık serumda akut faz reaktanlarının (CRP, orosomuroid) düzeyinde, platelet sayılarında ve sedimantastonda yükseklik ve hemoglobin ve serum albumin düzeyinde düşüklük ile beraber olabilir(69). Nötrofilik lökositöz olabilir, fakat beyaz küreler glukokortikoid tedavisi sırasında yükseldiklerinden dolayı, hastalık aktivitesi için beyaz küreler güvenilir bir gösterge olmayabilir. Ciddi atakta sıklıkla band (çomak) hücreler (genç nütrofiller) görülür. Medikal tedaviye kötü cevabın göstergesi olabilirler. Rektumla sınırlı(veya rektosigmoidle sınırlı) hastalıkta nadiren hastalık ciddi olmadığından, CRP'de yükselme olur(70).

## **TANI**

Ülseratif kolitisin tanısı klinik tabloya (ana unsur hikaye), dışkı muayenesine, sigmoidoskopik veya kolonoskopik görünüme ve rektal veya kolonik biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesine dayanır.

### **Dışkı Örnekleri:**

Dışkı örnekleri birçok cerahat hücreleri, kırmızı kan hücreleri ve sıklıkla eozinofilleri içeren salmonella ve shigella dışkı kültürleri rutin yapılmalıdır. Özel kültür ortamları campilobacter türleri, clostridium difficile ve yersinia türlerini dışlamak için gerekir. C.difficile toksininin varlığı da ekarte edilmelidir. Taze dışkı örneklerinde amip'in varlığı araştırılabilir.

İmmun süprese olduğundan şüphelenilen hastalarda, (kemoterapi, transplantasyon, AIDS v.s) kolonun oportunistik enfeksiyonlarının ihtimali ekarte edilmelidir (CMV, herpes, M.avium kompleks oportunistik enfeksiyonlardır). Gonokoklar veya chlamidyalar için özel kültürler gerekebilir. E.coli 0157: H7 ile enfeksiyon olasılığı akut başlangıçlı semptomları olanlarda ( özellikle kan kaybı ve karın ağrısı belirginse) düşünülmalıdır.

### **Sigmoidoskopik Görünüm :**

Ülseratif kolitin en erken bulgusu mukozal hiperemi ve ödemle birlikte vasküler paternin bulanıklaşması ve kaybidir. Ödem sıklıkla kalınlaşan ve küntleşen Houston valvleriyle kendini gösterir. Houston valvleri normalde keskin ve kresentik foldlardır. Daha ciddi inflamasyonda, mukoza granular olur, mukozaya dokunularak friabilite araştırılır, eğer mukoza friabl ise kanama odakları oluşacaktır. Son olarak ciddi ülseratif kolit spontan olarak kanayan mukoza ile birlikte ve ülserasyonlar vardır. Bu değişiklikler diffüzdür ve rektumdan proximale doğru uzanır.

Uzun süredir varolan ülseratif kolitte pseudopolipler görülebilir. Remisyonu takiben mukoza normale döner. Fakat tekrarlayan ataklarla mukoza inceler, soluk hal alır ve atrofik olur.

Sigmoidoskopik görüntülerin yorumlanmasında gözlemciler arasında önemli farklar vardır. Özellikle hiperemi, ödem ve granülarite gibi hafif değişikliklerde bu farklar göze çarpar. Bu nedenle hastalık şiddetinin değerlendirilmesi biyopsiye dayansa daha doğru olur.

### **Kolonoskopi :**

Çoğu hastada tanı için gerekli değildir. Fakat hastalığın yaygınlığını saptamada faydalıdır. Kolon boyunca alınacak multiple biyopsilerle hastalığın histolojik yaygınlığının haritası çıkarılmalı ve eğer Crohn hastalığının şüphesi varsa ülseratif kolit tanısı doğrulanmalıdır (71) . Ülseratif kolitin ciddi ataklarını değerlendirmede kolonoskopi giderek daha fazla kullanılmaktadır. Çünkü kolonoskopi klinik değerlendirmeden, daha iyi bir şiddet değerlendirmesi imkanı sunmaktadır (72). Referans merkezlerde, kolonoskopi güvenilir bir işlemdir, fakat genel kullanımda önerilmemektedir. Tanıyı doğrulamak ve hastalığın boyutunu

belirlemek amacıyla hastaların çoğunda aktif hastalık kontrol altına alınca kolonoskopi yapılmalıdır.

Hastanın kliniği radyolojik bulgularda görünen hastalık yaygınlığından daha yaygınını düşündürüyorsa kolonoskopi özellikle faydalı olur. Bir çalışmada kolonoskopide total kolitli olan hastaların % 14'de baryumlu çift kontrastlı kolon grafisi normal bulunmuştur. Kolonoskopi kanser surveilansında ve striktür ve poliplerin değerlendirilmesinde şarttır (73).

#### **Radyoloji :**

“ Ciddi ülseratif kolitis” atağında sırtüstü yatar pozisyonda düz batın grafisi çekilmelidir (74). Ciddi hastalık varlığında, kolonun kenarı (kolonik mukoza ve luminal gaz arasındaki aralık) ödematöz ve irregüler olur. Kolon duvarında kalınlaşma sıklıkla düz radyografilerde görülür ve prognostik bulgular (mukozal adalar, ince bağırsak distansiyonu ve kolonik dilatasyon) saptanabilir. Düz filmler fekal materyalin varlığını saptamak için de faydalıdır. İnflame kolon nadiren feçes içerir; bu nedenle tüm kolon tutulumlarında fekal materyal bulunur. Bununla birlikte, sol yan hastalığı olanlarda proximal konstipasyondan dolayı sıklıkla feçes bulunur. Bu nedenle, düz bir film hastalığın yaygınlığı bakımından önemli bilgiler verebilir. Eğer tanıda şüphe varsa “anlık”(instant) enema yapılabilir. Baryum düşük basınçta, balon kateter kullanmadan, hazırlık yapılmamış kolona uygulanır. Tek kontrast grafi alınmalıdır. Bu teknik faydalı bilgi(özellikle kolonun crohn hastalığı şüphesi varsa) verebilir, fakat en iyisi bu tetkikten kaçınmaktır. Elde edilecek bilgi yanlış yönlendirebilir, kolonu perforate etme veya koliti exaserbase etme riski vardır ve bilginin çoğu düz film ile elde edilebilmektedir. Eğer kolon dilateyse bu işlem kontrendikedir. “ Hafif – orta hastalıkta diagnostik çift kontrast baryum enema güvenilirdir. Fakat radyoloğun tanıdan haberdar olması koşuluyla güvenilirdir. Kolonun aşırı inflasyonundan kaçınılmalıdır ve eğer hasta ağrı duyarsa işlem durdurulmalıdır.

Ülseratif kolitte çift-kontrast baryum enemada görülen en erken radyolojik değişiklikler, ince mukozal granülaritedir. Mukozal hat düzensiz olur ve normal kolonda görülen gibi keskin değildir. Şiddetin artmasıyla, mukozal hat kalınlaşır ve irregüler olur ve yüzeysel ülserler “ en face” olarak iyi görünürler. Derin ülserler yaka düşmesi şeklinde ( collar – stud or collar – button ) ülserler yandan görülebilirler. Bu ülserlerin mukozadan geçtiğini gösterir.

Ülseratif kolitte haustral foldların görünümü farklılık arz eder. Hafif hastalıkta normal olabilir, fakat aktivite ilerledikçe ödematöz olurlar ve kalınlaşırlar. Bu bulgular sıklıkla düz abdominal grafide görülür. Haustraların kaybı da oluşabilir ( özellikle uzun süreli hastalığı olanlarda ). Fakat şu da bilinmeli ki, haustrasyon kaybı sol kolon için normal bir görünüm

olabilir. Bu nedenle, bu bulgu sadece assendan ve transvers kolonla ilgilidir. Uzun süreli hastalığın bir başka bulgusu da, kolonun kısılması ve daralmasıdır. Presakral mesafede ( rektumun posterior duvarı ile sakrum arasındaki mesafedir. Rektumun lateral grafilinde görülür, mesafe normalde 1 cm'den azdır ) genişleme olabilir.

Kolondaki polipler, postinflamatuar veya psödopolipler, adenomatöz polipler veya karsinoma olabilir. Postinflamatuar polipler sıktır ve çeşitli formda olabilirler. Bunların çoğu filiformdur (ip şeklinde). Fakat aktif inflamasyon varlığında ( özellikle parsiyel iyileşme olduğunda) polipoid değişiklikler kaldırım taşı şekline benzeyebilirler.

#### **Biyopsi Spesmenleri :**

Biyopsi örnekleri ilk sigmoidoskopi veya kolonoskopi sırasında alınmalıdır. Her endoskopik işlemde biyopsi alınıp, bunun sayesinde mevcut görünümü klinik ve histolojiyle kıyaslamak önemli bir pratik bir yoldur. Eğer rijid sigmoidoskop yapılacaksa, biyopsi örnekleri anal kanaldan sonraki 10 cm içinde ve posterior duvardan alınırsa perforasyon riski en aza inmiş olur. Rijid sigmoidoskopun diğer majör komplikasyonu biyopsi yerinden kanamadır. Eğer küçük ağızlı forsepsler kullanılırsa ve alet çıkarılmadan önce hemostaz sağlanırsa kanama riski azdır. Flexible aletler kullanıldığında biyopsinin bir komplikasyonu olarak perforasyon veya kanama nadiren oluşur.

#### **Laboratuvar Verileri :**

Laboratuvar verileri iki nedenden dolayı gereklidir.

- 1- Hematolojik ve biyokimyasal anormallikleri görmek
- 2- Hastalık aktivitesini değerlendirmeye yardımcı olmak

Birçok hastada kronik kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisi gelişir (75). Trombositoz, lökositoz, eozinofili, mastositoz gibi başka hematolojik değişiklikler aktif hastalığın basit yansımaları olabilir.

Hafif – orta şiddetteki ataklarda nadiren biyokimyasal anormallikler olur. Ciddi atakta hipokalemi, hipoalbuminemi ve serum gama – 2 globulin yüksekliği sıktır. Yine ciddi atakta hafif ALP, AST yüksekliği olur. Bu değişiklikler geçicidir ve hastalık remisyona girince normale dönerler. Belki bunlar yağlı karaciğerden, toxeminin karaciğer üzerine olan etkisinden, sepsisten veya kötü beslenmeden kaynaklanmaktadır. Ülseratif kolitlilerin % 3 kadarında kalıcı karaciğer biyokimyasal test anormalliği ( özellikle ALP ) görülür. Daha ileri araştırmayı gerektirir. Bu hastaların çoğu sklerozan kolanjitis olacaktadırlar. Serum immünglobulineri aktif hastalıkta genellikle yükselir ve remisyonda düşer. Nadiren normal oranın üstüne çıkarlar. Aktif hastalık durumunda sedimantasyon yüksekliği ve trombositoz görülür. Ülseratif kolitte perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikolar bağırsak

geçirgenliğinde artmıştır. Ülseratif kolitte p-ANCA %50-80 pozitif bulunmuştur. Bugünkü bilgilerimize göre p-ANCA'nın hastalığın patogeneğinde doğrudan etkisi gösterilememiştir. Ancak p-ANCA hastalığın immunolojik kökenini açıklamak ve aile bireylerini taramak için iyi bir göstergedir; genetik yatkınlığı ortaya koyar; HLA grupları ile de ilişkisi vardır (76).

### AYIRICI TANI

Semptomların başlama tarzı tanıda önemlidir. Eğer hasta birkaç aydır değişen bağırsak alışkanlığı ile birlikte kanlı ve mukuslu bir dışkılama hikayesi veriyorsa ve sigmoidoskopide diffüz inflamasyon varsa, ülseratif kolit tanısı kuvvetle muhtemeldir. En büyük ayırıcı tanı Crohn hastalığı ile olandır ve multiple biyopsilerin alındığı kolonoskopi doğru tanıya ulaşmada gereklidir. İleal Crohn hastalarında proktitis nadir değildir ve bu hastalarda ince bağırsak tutulum semptomlarından ziyade proktitis semptomları olabilir. Bu nedenle kolon hastalığı olanların hepsinde, ince bağırsağın radyolojik değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle inflamasyonu sadece rektumla sınırlı olupta laboratuvar verilerinde yüksek CRP veya sedimantasyon veya düşük albumin düzeyi olanlarda daha da önemlidir ( İnce bağırsak grafisi). Eğer Crohn hastalığı kolon ile sınırlıysa, klinik, radyolojik endoskopik ve histolojik veriler bir arada değerlendirilirse hastaların % 95 'inde tanı konabilir. Segmental kolitin diğer formları ( örneğin; iskemi ) dışlanmalıdır. Eğer Crohn tüm kolonu tutmuşsa ülseratif kolitten ayırımı yapmak zor olabilir. Bu vakalar “ indeterminate kolit “ olarak adlandırılmaktadırlar. Hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidirler ve Crohn hastalığının belirgin karakteristik bulguları olmadığı sürece hastalar ülseratif kolit şeklinde tedavi edilirler.

Birkaç aylık anamnez veren hastalarda, iskemik kolit, radyasyona bağlı kolit, kollajenöz kolit, lenfositik kolotis ve ilaca bağlı kolit düşünülmelidir. İskemik kolit klasik olarak segmentaldir ve splenik flexura etrafında odaklanır (süperior ve inferior mezenterik arterler arasında kalan alan). Fakat genellikle yaşlı bireylerde, iskemik proktit de tanımlanmıştır. Eğer iskemik proktitis akut olarak oluşursa, mukoza yoğun biçimde hemorajik ve ödematöz olur. Daha sıklıkla, iskemik proktitis kroniktir ve tanı histolojik kriterlere göre konmaktadır. Uterus veya servikal karsinom nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda radyasyon koliti oluşabilir. En sık hasarlanan yer sigmoid kolondur. Sıklıkla segmental hasar olur. Rektum tutulabilir, (prostat için radyoterapi alan erkeklerde olduğu gibi) radyasyon kolitinin tanısı hikayeden kolaylıkla konur (eğer semptomlar radyasyondan hemen sonra ortaya çıkmışsa). Fakat bazı vakalarda septomların ortaya çıkışı ayları, hatta yılları alabilir. Bu durum da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kolitli hastalarda ilaç hikayesi alınmalıdır. NSAID, altın ve penisilamin hafif diffüz kolite sebep olabilmektedir. Salisilatlar da nadiren kolit yaparlar (77). Yanlış tanı alıp 5 – ASA kullananlarda durum daha da kötüleşir. Antibiyotik kullananlarda C.difficilenin eşlik ettiği pseudomembranoz kolit akla gelmelidir. Fakat C.difficile koliti antibiyotik yokluğunda da (özellikle yaşlı bireylerde) oluşabilir. Nadiren ülseratif kolit infektif kolitle başlayabilir. Yine bazı hastalıklarda ülseratif kolit seyrinde infektif kolit gelişebilir ve yanlışlıkla ülseratif kolit rölapsı zannedilir. Bu durumda dışkı kültürleri yararlıdır.

Mikroskopik (lenfositik ve kollajenöz) kolitlerde ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Lenfositik kolit, endoskopik görünümün normal olmasıyla kolaylıkla ülseratif kolitten ayır edilebilmektedir. Kollajenöz kolitte de endoskopik görünüm normaldir, fakat sigmoidoskopide sıklıkla granüller veya friable bile olabilen bir mukoza saptanabilir. Bu durumda ayırım subepitelial kollajen bantların (>10 µm) biyopside görülmesiyle tanı konur.

Daha akut hikayeli hastalarda majör ayırıcı tanı infektif sebepli kolitlerle yapılandır. En sık karşılaşılan organizmalar, salmonella, shigella ve campilobakter türleridir. Ani başlangıç, temas sonrası oluşan diyare kanıtları, belirgin abdominal ağrının olması klinik ipuçlarıdır. Sigmoidoskopik görünüm ülseratif kolitten ayırımı yapamaz. Fakat histoloji ayırımında yardımcıdır. Kronik inflamatuvar infiltradın olması, arşitektürdeki bozulma, bazal lenfoid agregatlar ülseratif kolit lehine olan değişimlerdir. Bu bulgular infektif koliti ülseratif kolitten % 80 ihtimal ile ayırır. Fakat gözlemciler arasında önemli farklar vardır (58-59). E.coli 0157:H7 adultlerde kanlı diyareye sebep olabilmektedir. Bunda tanı zordur, çünkü birçok laboratuvarında bu organizmayı belirleyebilecek ekipman yoktur. Yersinia enfeksiyonları enterokolite veya kolite sebep olabilir ve iyileşmesi birkaç ayı alabilir. Tanı dışkı kültürü veya serum antikor titresindeki yükseklikle konur. Amebik kolit ayırımı özellikle endemik bölgedekilerde yapılmalıdır. Enfeksiyon seyri birçok bakteriyel kolitten daha uzun olmakla beraber, amebiazis kronik kolite sebep olmaz. Glukokortikoid verilecekler amebiazis mutlaka ekarte edilmelidir. Aksi halde disseminasyon ve ölüm gerçekleşebilir. Schistosomal kolit (S.mansoni, S.japonikum) diffüz olabilir ve rektumu tutabilir. Biyopsi örneklerinde yumurtaların varlığı tanıyı doğrular.

Kanlı diyarenin diğer infektif sebepleri immunosupressif hastalarda kolonda oluşan oportunistik enfeksiyonlardır. CMV enfeksiyonları sıklıkla karesteristik endoskopik görünümle birlikte. Fakat diffüz inflamasyona sebep olabilir. Herpes simpleks virusu genellikle kolonda veziküler bir görünüme neden olur. Mycobacterium avium kompleks diffüz inflamasyondan ziyade yamalı tutulumu sebep olur. Cinsel yolla bulaşan proktitis sebepleri

(Gonorea, Klamidya ve Lenfograduloma venerum) genelde diyareye sebep olmazlar ve özellikle gonorede sulu geniş volümlü irinli bir diyare olur. Tanı klinik olarak konur ve uygun kültür ve doku kesitlerinin histolojik görünümüyle tanı doğrulanır.

Semptomatik olarak, ülseratif kolit, İBS(İrritabl Barsak Sendromu)'den, kolonik karsinoma veya poliplerden, soliter rektal ülser sendromundan ve divertiküler hastalıktan ayırt edilmelidir. Bu tanılar kolonda diffüz inflamasyona sebep olmazlar ve bu nedenle ülseratif kolitten kolaylıkla ayırt edilirler. Fakat bazı istisnalar olabilir. Sigmoid kolonun akut divertikülünde çoğu vakada rektal inflamasyon vardır. Fakat inflamasyon yamalı tarzda olma meyilindedir ve üst rektumu tutar, ülseratif kolitten ziyade crohn hastalığı ile karışır. İkinci bir istisna yalancı hastalıktır. Proktitis hasta rektumu yabancı abseleri koyduğunda oluşabilir. Son olarak, soliter rektal ülser sendromunda eğer ülser rektumu çepeçevre sarmışsa ülseratif kolitle karışabilir. Muayene de genelde rektal prolapsus vardır. Histolojik görünüm tanıyı açıklığa kavuşturur. Bu durum diyare, kan ve mukusla birlikte. Endoskopik olarak yoğun hemorajik küçük alanlar sıklıkla ülser ödematöz Houston valvlarının üstünde bulunur (78). Tutulan alanlar polipoid görünüm alabilir. Bu lezyonların histolojisinde yoğun inflamatuvar infiltrad görülür.

#### Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki farklılıklar

ÖZELLİKLER	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
Karın ağrısı	Az	Sık
İshal	Sık	Nadir/ olmayabilir
Tenezm	Sık	Nadir
Abdominal kitle	Nadir	Sık
İntestinal obstrüksiyon	Nadir	Sık
Dışkıda kan	Sık	Nadir
Dışkıda mukus	Sık	Nadir
GİS'teki dağılım	Sadece kolon	Tüm GİS
Rektum tutulumu	Mutlaka	Nadir
Terminal ileum tutulumu	Backwash ileitis	Sık
Perianal hastalık	Nadir	Sık
Perianal fistül	Yok	Sık
Perianal abse	Yok	Var
Endoskopide vasküler		
Görünüm	Silik	Normal



Endoskopide frajilite	Artmış	Normal
Endoskopide mukoza	Bütünüyle hasta	Yer yer normal
Ülserasyon	Yüzeysel ülserler	Derin lineer ve Aftöz ülserler
Striktür	Nadir	Sık
Fistül	Nadir (rektovajinal)	Sık
Kaldırım taşı görünümü	Nadir	Sık
Kript absesi	Sık	Nadir
Kript distorsiyonu	Var	Yok
Kript atrofisi	Var	Yok
Goblet hücresi azalması	Var	Yok
Submukozal enflamasyon	Nadir	Sık
Submukozal lenfoid		
Foliküller	Yok	Sık
Granülom	Çok nadir	Var
Cerrahi sonrası tekrar	Yok	Var
p-ANCA	%70	%20
ASCA	%15	%65

### **EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR**

Ekstra intestinal bulgular sıktır ve hastalık aktivitesiyle ilişkili alanlar (periferik artropati, eritema nodozum, episklerit, ağızda aftöz ülserler ve yağlı karaciğer) hastalık remisyona girdiğinde düzelmektedir (79).

#### **Deri :**

En sık raşlar tedavi ile ilişkilidirler. Sulfasalazin tedavisinde hipersensitivite veya fotosensitivite raşları olur. Mesalamin ile ürtikeryal reaksiyonlar olur. Eritema nodozum sulfasalazine reaksiyon olarak oluşabilir. Fakat akut ülseratif kolitli hastaların % 2 – 4 'ünde de oluşabilir. Eritema nodozumda alt ekstremitelerin ön yüzlerinde multiple hassas ve inflame nodüller olarak görülürler. Pyoderma gangrenozum nadirdir. Hastaların % 1- 2 'sinde oluşur. Sıklıkla aktif kolonik inflamasyonla ilişkilidir. Fakat nadiren inaktif kolite rağmen bulunabilir. Lezyonlar genelde multiplerdir ve gövde veya bacaklarda oluşabilirler. Püstül

olarak başlar, daha sonra ülser olur ve etraf lezyonlar birleşebilirler. Piyoderma, histopatolojik olarak aşırı nötrofil infiltrasyonun olduğu steril absedir. Etiyoloji bilinmez. Sweet sendromu ( akut febril nötrofilik dermatozis ) aktif ülseratif kolitte oluşabilir.

**Ağız :**

Ülseratif kolitlilerin en az % 10`unda oral aftöz ülserler gelişebilir ve remisyon ile hızla düzelir. Demir eksikliği olanlarda angüler stomatid de izlenebilir.

**Göz :**

Aktif kolitlilerin % 5 – 8 `inde episklerit veya anterior üveid oluşabilir. Hafif konjunktivitis siktir. Semptomların kontrolünde topikal glukokortikoidler faydalıdır.

**Eklemler :**

Ülseratif kolitin akut atağında % 5 – 10 hastada, akut artropati gelişebilir(80). Asimetrik dağılımındadır ve büyük eklemler etkilenir. Eklem sıcak ve şiştir. Noneroziftir ve remisyon ile düzelir. % 5`inde küçük eklem artropatisi olabilir. Asimetriktir ve intestinal inflamasyon aktivitesi ile ilişkisizdir. Deforme edici değildir ve seronegatifdir(80). Sakroileitis % 12 – 15 `inde görülür. Asemptomatik olabilir fakat bel ağrısına yol açabilir. Çoğu HLA – B27 negatiftir ve ankilozan spondilite ilerlemez. Ankilozan spondilitis hastaların % 1 – 2 `sini etkiler ve % 60 `ında HLA – B27 fenotipi mevcuttur. Erkeklerde daha siktir. Spondilitisin doğal seyri ülseratif kolitten bağımsızdır ve spinal hastalık kolit ortaya çıkmadan çok meydana çıkabilir. Spondilite NSAİD ve fizyoterapi ile tedavi edilebilir.

**Karaciğer Hastalığı :**

Şiddetli ülseratif kolit atağında AST ve ALP`de minör elevasyonlar olabilir ama remisyon ile normale döner. Nedenleri malnütrisyon, sepsis ve yağlı karaciğerdir. Ülseratif kolitin majör karaciğer komplikasyonları, primer sklerozan kolanjittir ki hastaların % 3 `ünde görülür(81). Sklerozan kolanjitli hastaların çoğunda total kolit vardır. Kolonik epitel 40 kd`luk protein ile kanal epiteli arasında benzerlik vardır. Das ve arkadaşları 40 kd `luk proteine karşı gelişen antikorun, safra epiteliyle de reaksiyona girdiğini göstermişler(33).

PSK(primer sklerozan kolanjit) kolitin seyrinden bağımsız olarak ilerler. Kronik karaciğer hastalığının tüm bulguları gelişebilir. Ayrıca safra kanal karsinomu ile ülseratif kolit arasında da ilişki vardır. Bu da muhtemelen PSK ile ilişkilidir.

PSK`nın tatminkar bir tedavisi yoktur. Ursodeoksikolikasit progresyonu yavaşlatabilir. Çoğu hasta spesifik bir tedavi gerektirmez. Az hasta grubu ( aktif karaciğer hastalığı olanlar ) glukokortikoidlerden fayda görebilir. Dominand striktürü olanlara endoskopik dilatasyon veya stent uygulanabilir. End-stage karaciğer hastalığında karaciğer transplantasyonu düşünülebilir(82).

### **Tromboembolizm :**

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli ülseratif kolitin iyi bilinen komplikasyonlarıdır ve mortalitenin sebebi olabilirler. Tromboembolizmin sebepleri multifaktöriyeldir. Şüphesiz hastaneye yatırma, immobilize ve malnütrisyon katkı sağlar. Fakat ciddi vakalarda genelde trombosit sayıları yüksektir ve birçok pıhtılaşma faktörünün konsantrasyonu artmaktadır ( akut faz reaktanı olarak ). Ülseratif kolit popülasyonunda, faktör 5 leiden mutasyon sıklığında artış yoktur. Az sayıdaki çalışmada bu mutasyon sıklığı yüksek bulunmuştur. Bu komplikasyonlar antikoagulanlarla tedavi edilirler. Önce heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ve ardından warfarin verilir. Antikoagulasyon güvenilirdir ve nadiren kolonik kanama oluşturur.

### **Diğer Nadir İlişkiler :**

Effüzyonlu veya effüzyonsuz perikarditiz ülseratif kolitli az sayıdaki hastada tanımlanmıştır. Fakat bu ilişkinin olup olmadığı net değildir. Çoğu vakada, perikarditis esnasında kolit aktif bulunmuştur. Amiloidozis Crohn hastalığı ile nadiren birlikte olabilmektedir. Ülseratif kolitle birliktelik daha da azdır.

## **MEDİKAL TEDAVİ**

Ülseratif kolitin tedavisinde yatak istirahati, diyet, antispazmolitikler ve aşağıda anlatılan ilaçlar kullanılmaktadır. Glukokortikoidlerin tedavi alanına girmeleri ülseratif kolitteki tedavi başarısını dramatik etkilemiştir. Ciddi ataklarda % 37 olan mortalite oranı % 1 'in altına inmiştir. Fakat bu sadece glukokortikoid tedavisine bağlanmamalı. Sıvı ve elektrolit tedavisindeki iyileşmeler ve cerrahi teknikteki ilerlemelerin payda büyüktür(83).

Tedavideki önemli kilometre taşlarından bir tanesi de tedaviye sulfasalazinin girmesi (1942) olmuştur. Bu tedavi ile rölaps oranları 4 kat azalmış, yaşam kalitesi artmıştır.

### **Glukokortikoidler :**

Truelove ve Witts tarafından yapılan, klasik kortisone asetad çalışması glukokortikoidlerin aktif hastalığı tedavi etmede yararlı olduklarını kanıtlayan ilk kontrollü çalışmadır(69). 37,5 mg kortisone ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada, 6 hafta sonunda steroid alan grupta % 41 olan remisyon oranı, plaseboda % 15 bulunmuştur. Steroid alanların % 32 'sinde, plasebo alanların % 60 'ında tedaviyle – plaseboyla bozulma olmuştur. 20,40,60 mg prednisolonenin kullanıldığı bir çalışmada, 40 mg, 20 mg 'den daha iyi bulunmuş(84). 60 mg'nin bazı ilave avantajları görülmekle birlikte yan etkilerde belirgin artış gözlenmiş. Enema, supposituvar veya köpük olarak topikal kullanıldıklarında da faydalı bulunmuşlardır. Hem oral kortisone hem de prednisone remisyonun idamesinde ineffectif bulunmuşlardır(85).

ACTH `nın etkili olup olmadığı tam bilinmiyor. Son çalışmalarda İV ACTH `nın daha önce oral glukokortikoid almamış hastalarda İV hidrokortizondan daha etkili olduğunu göstermektedir(86).

Sistemik biyoyararlanımı düşük kortikosteroidler ilgi uyandırmıştır. Enema tarzında uygulanan betametazon 17 – valerate, beklemetazon ve prednisolon metasulfobenzoate aktif distal kolitte terapotik olarak etkili oldukları gösterilmiştir. Fakat hipotalamo – pitüiter – adrenal aksa minimal etkileri vardır. Bu steroid bileşiklerin hepsi topikal tedavide kullanılmaktadır. Budesonidin hem retansiyon enema hem de kolonik salınımlı preparatları mevcuttur(87).

#### **Aminosalisilatlar :**

Sulfasaların 5 – aminosalisilik asidin ( 5 – ASA ) sulfapuridine ile azobağıyla bağlanmasıyla oluşmuştur. Sulfasalazin üst gastro – intestinal sistemden kötü absorbe olur. Sulfasalazin oral alındıktan sonra kolona ulaşıncaya bakteriyel azoredüktazlar azo bağı kırarlar ve iki komponent serbestleşir.Sulfapuridin hızla absorbe olur, karaciğerde metabolize olarak idrarla atılır. Aminosalisilat kısmı ise büyük çapta ( % 70 ) feçesle dışarıya atılır. % 25 kadarı da kolondan absorbe edilir ve çoğunluğu N – asetil 5 – ASA olarak kanda görülür. ASA `lar lümende bakteriyel asetil transferazlarca kısmen asetilasyona uğrarlar, fakat 5 – ASA`nın çoğu kolonik epitel hücrelerinin sitozolunda asetillenir (88). Hem asetilli hem de nonasetilli 5 – ASA idrarla atılır.

Aktif hastalık için, sulfasalazin, glukokortikoidlerden daha az etkilidir. Temel kullanımı aktif inflamasyon dinince, remisyonun idame edilmesidir. Sulfasalazinin supressif etkileri yıllarca devam eder. Ancak yan etki insidansı yüksektir(89 –90). Bu yan etkiler doza bağımlı ve doza bağımlı olmayan şekilde sınıflandırılırlar. 0,5 gr/günlük dozla başlanıp tedricen doz 6-8 gr/güne çıkarılırsa doza bağımlı yan etkilerin ( bulantı, kusma, anoreksia, başağrısı, diyare) üstesinden gelinebilmektedir. Hipersensitivite raşı olanlarda tedaviye birkaç miligramla başlanır, doz tedricen birkaç haftada arttırılır. Erkeklerdeki infertilite, ilaç kesilince genellikle geri dönüşümlüdür. Nonasetilator fenotipli hastalar doza bağımlı yan etkilere özellikle yatkındırlar(91 –92).

Doza bağımlı yan etkiler ve erkek infertilitesinin sulfasalazin molekülündeki sulfapuridin komponentiyle oluştuğu bilinmektedir. Hipersensitivite raşlarının çoğu ( özellikle fotosensitiviteye bağı olanlar ) Heinz body hemolitik anemi, sulfapuridinle oluşmaktadır. Sulfapuridin görevi 5 – ASA `yı kolona taşımaktır(93). Ağızdan verildiğinde, 5 – ASA jejunumdan hızla absorbe olmaktadır ve kolona ulaşmaz. Bu nedenle kolona ulaşmada 5 – ASA`nın iki tipi kullanılmaktadır.

1- 5 – ASA resin veya pH`ya duyarlı semipermeabl bir membranla kaplanır.

2- 5 – ASA başka bir moleküle azo bağı ile bağlanır.

Enterik kaplı veya geç salınımlı preparatların jenerik ismi, mesalamindir. Avrupada ise buna, mesalazine denmektedir. Asacol, eudragit S ile kaplanır ve bu pH > 7`de çözülür. Salofalk ve claversal eudragit L ile kaplanır ve bunlar pH > 6`da çözülürler. Pentosa semipermeabl bir membranın içinde mesalamini bulundurur ve luminal pH > 6 olunca salınmaya başlanır. 2 prodrug olsalazin ( iki molekülün 5 – ASA diazo bağı ile bağlıdır ) ve balsalazide(5–ASA peptide bağlanmış)dır. Bu iki prodrug`ın farmakodinamiği sulfasalazinininkine benzer. Bu yeni salisilatlar aktif ülseratif kolitin tedavisinde ve remisyonun idamesinde sulfasalazin kadar etkili değillerdir(90–94). Yan etkiler minimaldir ve hastaların % 5`inden azında oluşur. Ayrıca sulfasalazini tolere edemeyen hastaların çoğunluğu bu yeni ilaçları tolere ederler. Bu ilaçların dozları arttıkça terapotik etkinlikleri artar. Doz artımları yan etki sıklığını pek etkilemez. Bu ilaçlardan hangisini verelim sorusu açık değildir. Bir çalışmada olsalazinle rolaps oranının mesalamine ile olandan daha düşük olduğu rapor edilmiş. Fakat bu çalışma küçüktür ve tam kör bir çalışma değildir(95). Tüm 5 – ASA bileşikleriyle ve özellikle de olsalazinle gevşek dışkı ve nadiren aşikar diyare oluşur. Fakat eğer düşük dozla başlanıp, doz tedricen arttırılırsa diyare nadiren gelişir. 5 – ASA bileşiklerinin renal fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği endişesi vardır. Çünkü resin kaplı mesalamine ilaçlar ince bağırsakta hızla serbestleşebilirler ve 5 – ASA`nın kan konsantrasyonu olsalazinin verilmesiyle oluşandan daha yüksek olabilir. Bu nedenle mesalamine preparatları alanlarda nadir aralıklarla renal fonksiyonları kontrol etmek mantıklıdır.

Sulfasalazin veya mesalamini topikal tedavi ( enema, foam, supp ) de kullanılabilir ve hem aktif hastalıkla hem de idame tedavide kullanılabilir(96–97). Aktif distal hastalığın tedavisinde topikal mesalaminin, topikal glukokortikoidler kadar etkili olduğu, hatta daha iyi olabileceği gösterilmiştir(98). Topikal glukokortikoid ve mesalaminin kombinasyonu her birinin yalnız başına kullanılmasından daha iyidir(99).

### **İmmunosupressif Ajanlar :**

Azathioprine ve 6 – MP en sık kullanılan ajanlardır. Azathioprine karaciğerde 6 – MP`ye ve daha sonra thioguanine dönüşmektedir. Bu son ürün purin biyosentezini bozar ve böylece hücrel proliferasyonu inhibe eder. Bu ilaçların ülseratif kolitte majör kullanım amaçları kronik aktif hastalığın tedavisi(bu hastalarda glukokortikoid sparing etkiye yol açabilir) ve remisyonun idamesi için kullanımındadır(99–100). Bu son endikasyon genellikle glukokortikoid stoplanınca hastalıkları tekrarlanan hastalar içindir. Orta dozda ( 2 – 2.5 mg / kg – azathiopyrine ) kullanıldıklarında yan etkiler minimaldir. Fakat bulantı, ateş, miyalji,

diyare, pankreatitis ve hepatik fonksiyonlarda bozulma olabilir. Azathiopurine ile bulantı ve baş ağrısı gelişen hastalarda bazen 6 – MP daha iyi gelir ve bu şikayetler olmaz. Kemik iliği supresyonu nadiren oluşur ve genelde thiopurine methyl transferase eksikliği(beyaz toplumdakileri 300`de 1`de görülür ) olanlarda oluşur.

Siklosporin, ciddi ülseratif kolitte giderek artan biçimde kullanılmaktadır. İV kullanımı(4 mg/kg ) ile ilgili olumlu sonuçlar rapor edilmektedir ve küçük plasebo – kontrollü çalışmalarla da doğrulanmıştır(101). İV glukokortikoid tedavisine cevap vermeyen ciddi ataklı hastaların % 50 – 80 `inde eğer yavaş, kontinü siklosporin infüzyonu yapılırsa atak kolektomisiz atlatılır. Yan etkiler minimaldir, fakat düşük serum kolesterol konsantrasyonu olanlarda nöbet geçirme riski olabilir. Bu cremophor taşıyıcıyla oluşturuluyor olabilir(102). Siklosporin diğer bir endikasyonu, rezistant distal kolit veya proktitiste retansiyon enema olarak kullanımındır(103). Anekdotal olarak, hastalar iyi cevap verirler. Fakat tedavi kesilince kısa sürede rölaps olur. Rektal verilmesini takiben siklosporinin kan konsantrasyonu pek artmaz, düşük kalır. Bu da kolondan absorpsiyonun kötü olduğunu gösterir.

#### **Diğer İlaçlar :**

Abse veya pozitif kan kültürü gibi spesifik endikasyonlar olmadıkça ülseratif kolitin tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur. Haftalık methotrexatın refrakter hastaların tedavisinde efektif olduğunu gösteren anekdotal kanıtlar vardır. Randomize kontrollü çalışmada negatif sonuç alınmıştır. Fakat düşük doz methotrexat kullanılmıştır. Çoğu klinisyen haftalık İM 20 – 25 mg kullanmaktadır. İnfliksımab ile yeterli veri yoktur. Ciddi kolitteki raporlarda değişken sonuçlar vardır.

## **LOKAL KOMPLİKASYONLAR**

#### **Perianal Lezyonlar :**

Ülseratif kolitli hastalarda nadiren anal fissürler, perianal apseler veya hemoroidler gelişir. Fakat yaygın perianal lezyonların varlığı crohn hastalığını düşündürmelidir. Fissürleri için aktif rektal inflamasyonun tedavisi şarttır ve eğer mümkünse operatif müdahaleden kaçınılmalıdır.

#### **Massif Kanama:**

Masif kanama, hastalığın ciddi atağıyla birlikte olabilir. Atağın tedavisi ile birlikte transfüzyon yapılması genellikle kanamayı durdurur. Fakat, eğer 24-48 saatte 6-8 ünite kan gerekirse ve kanama hala devam ediyorsa, acil kolektomi düşünülmelidir.

**Perforasyon:**

Perforasyon, en tehlikeli lokal komplikasyondur. Özellikle glukokortikoid alanlarda peritonitisin fizik bulguları silik olabilir. Hastalarda sadece bitkinlik, taşikardi ve bağırsak seslerinde azalma olabilir(Klinik bulgu olarak). Ayakta ve yatarak çekilen düz abdominal grafilerde genellikle serbest peritoneal hava görülür. Perforasyon akut dilatasyona komplike olabilir, fakat akut dilatasyon olmadan da oluşabilir. Nadir bir komplikasyondur. Hastalarda metabolik durum düzeltilir, I.V antibiyotik ve glukokortikoidler verilir, hastanın genel durumu düzelir düzelmez, birkaç saat içinde acil kolektomi yapılır.

Toksik megakolona komplike olan perforasyonda mortalite oranı yüksektir. Mount Sinai hastahanesinde % 16 rapor edilmiştir(104). Bu nedenle cerrahi için eşik düşük tutulmalıdır. Fakat operasyon öncesi sıvı, potasyum ve antibiyotik verilmelidir.

**Akut Dilatasyon:**

Kolonun akut dilatasyonu(toksik megakolon) ciddi ülseratif kolit atağı geçiren birinde haustraların kaybı ile birlikte transfer kolon çapının 6 cm'den daha geniş olmasıyla tanınır(105). Ciddi ataklı hastaların yaklaşık % 5'inde bu komplikasyon oluşur ve hipokalemi veya opiat verilmesiyle tetiklenir. Hastaların çoğunda metabolik alkalozun göstergesi olarak arteriyel pH yükselir(106). Perforasyonda olduğu gibi fizik bulgular minimaldir, fakat batın distandu olabilir(zayıf hastalarda dilate transvers kolon görülebilir), bağırsak sesleri azalır, taşikardi vardır ve hassasiyet olabilir olmayabilir. Akut atağın tedavisi sırasında dilatasyon oluşursa, acil kolektomi gerekir. Fakat, eğer tedavi henüz almamış birinde dilatasyon oluşursa, sıvı ve potasyum replasmanı ve I.V glukokortikoidli medikal tedavi başlanmalıdır. Akut dilatasyonluların yaklaşık % 50'si medikal tedavi ile düzelirler(107-108). Düzelmeyen veya bozulmaya devam eden hastalarda acil kolektomi gerekir. Medikal tedaviyle remisyon sağlanan hastalarda, sonraki tedavi daha tartışmalıdır. Mayo klinik verilerine göre bu hastaların % 42'sinde uzun dönem sonuçlar tatminkardır, fakat % 58'inde ya semptomlar devam edecek veya cerrahi gerekecektir(107). Bu nedenle bazı klinisyenler kolonun akut dilatasyonundan iyileşen hastalarda elektif kolektomiyi önerirler, oysa başkaları da daha muhafazakar bir politika benimserler.

**Striktürler:**

Fibroz striktürler uzun süredir ülseratif koliti olup kolonu kısalan, daralan hastalarda nadiren görülür. Tanıda, önce karsinom akla gelir ve kolonoskopiyle multiple biyopsiler alınır. Striktürler nadiren aşikar obstruksiyona sebep olur. Bu nedenle kolektomi ihtiyacı yoktur. Cerrahi yapılmayanlarda, multiple biyopsili yakın kolonoskopik surveilans önerilir.

**Psödopolipler:**

Psödopolipler, inflamatuvar polipler olarakta bilinmektedir. Çünkü bunlar taşan granülasyon dokusunun ardından epitel ile örtünmesi sonucu oluşurlar. Boyutları ve şekilleri değişkendir, fakat genellikle 1,5 cm'den daha kısıdırlar. Filiform veya sesil veya köprüler oluşturabilirler. Bunlar kolonun her tarafında oluşabilirler, fakat rektum sıklıkla tutulmaz (109). Bunlar premalign olmadıkları gibi, nadiren gerileyebilirler.

**Kolorektal Kanser:**

Risk yaygın ve total kolitli hastalarda en yüksektir. Özellikle 10 yılı aşkın hastalığı olanlarda belirgindir. Erken yaşta başlayıp kronik kontinu seyir gösterenlerde, risk daha yüksek olabilir, fakat bu tüm çalışmalarda bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir.

Proktitli hastalarda kanser riski artmaz, sol yan hastalığı olanlarda risk minimal artmıştır, fakat çalışmalar arasında çelişkiler vardır. Yaygın hastalığı olanlarda, çalışmalar arasında büyük çapta metodolojik probleme bağılı olarak önemli farklar izlenmektedir(110).

Veriler genellikle yatan hastalara aittir. Toplum bazlı çalışmalar zordur. Zira hem ülseratif kolit nadir görülen bir hastalıktır, hem de karsinom insidansı düşüktür. Bu nedenle prospektif çalışma en az 20 yılı kapsamalıdır.

Eskiden kanser için yüksek risk taşıyanlarda (ör:yıllardır yaygın hastalığı olanlar) kolektomi tavsiye edilirdi. Fakat kolonoskopik surveilanslarla histolojik olarak displazinin saptanabilir olması bu yaklaşımda değişikliğe yol açmıştır(111-112). Aktif inflamasyonda özellikle küçük biyopsilerde rejenere glandlar low-grade displazi gibi görünebildiklerinden, inflamasyon dinince biyopsinin alınması daha uygun olur. Low-grade displazinin en güvenilir histolojik bulgusu kriptlerden yüzeye gidildikçe izlenen nuklear değişikliklerdeki maturasyon yetersizliğidir. Rejenere mukozada, maturasyon stoplazmik/nuklear orandaki artışla birlikte dir.

Uluslararası çalışma gruplarınca önerilen displazi sınıflaması şöyledir: Negatif; şüpheli; kesin; low-grade ve high -grade(112). Displazinin (özellikle low-grade) doğal seyri bilinmiyor, ancak displazi düzelebilir. Ancak birçok raporda, low-grade displazinin kanserle birlikte olabileceğı ve benign bir lezyon olarak görülemeyeceğı ileri sürülmektedir. Displazi yamalıdır ve biyopsi örneklerinden atlanabilir. Kolonoskopik muayene aralığı da iyi bilinmiyor. Kolonoskopik surveilansa rağmen kanserlerin önemli bir kısmı Dukes stage B veya C olarak saptanırlar ve yüksek dereceli displazide profilaktik kolektominin değeri kontrollü çalışma olmadan gerçekçi olarak değerlendirilemez. Fakat iki çalışmada surveilans yapılmayanlarda kanser sonuçlarının daha kötü olduğı rapor edilmiştir(113-114).



Tüm bu belirsizliklere rağmen, yaygın koliti olup 10 yıldan fazladır hastalığı olanlarda kolonoskopi önerilmelidir. Kolon boyunca 10 cm'lik aralarla multiple biyopsiler alınmalıdır, ayrıca şüpheli alanlardan da (Dysplasia Associated Lesion or Mass, DALM olarak adlandırılır) biyopsi alınmalıdır. Eğer displazi yoksa 1-3 yıl arayla kolonoskopik takip önerilir. High – grade displazide rapor 2. bir patoloğa da konfirme ettirilmelidir ve muhtemelen tekrar muayene yapılır ve daha sonra profilaktik cerrahi önerilmelidir. Eğer low-grade displazi saptanırsa, multiple biyopsili kolonoskopi 3 ay içinde tekrarlanmalıdır. Eğer low-grade displaziya doğrulanırsa, hasta 6 aylık aralarla ya displazi kaybolana kadar veya high-grade displazi görülene kadar kolonoskopiler tekrarlanmalıdır. Fakat şimdi bazı hekimler low-grade displazide bile kolektomiye önerirler.

Bir çalışmada, flow sitometri kullanılarak rektal biyopsi örneklerinde DNA anöploid saptanmıştır(115). Displazi ve anöploidi arasındaki korelasyon iyi bulunmuş, fakat histolojik displazisi olmayanlarda anöploidi görülen hasta sayısının düşük olduğu görülmüştür. Fakat anöploidi oluştu mu, persistant olma meyilindedir ve bu yüzden tekrarlayan kolonoskopilerde displazinin saptanmasından daha kolay tespit edilebilmektedir.

### **CERRAHİNİN ENDİKASYONLARI VE OPERASYONUN SEÇİMİ**

Kolektominin endikasyonları aşağıdaki gibidir.

- 1- Medikal tedaviye cevap vermeyen ciddi atak
- 2- Ciddi atağın komplikasyonları (ör:perforasyon, akut dilatasyon)
- 3- Bozulan yaşam kalitesiyle birlikte kronik kontinue hastalık
- 4- Displazi veya karsinoma

#### **Seçilecek Operasyonlar:**

Proktokolektomi + kalıcı Brooke İleostomi; proktokolektomi + ileoanal pouch; kolektomi + ileorektal anastomoz.

Son operasyon, günümüzde nadiren yapılmaktadır. Çünkü hastaların önemli bir kısmında kolik atağı devam eder ve sıkışıklık ve inkontinans korkusu içindeler; ayrıca bunlar genellikle sık dışkıları ve rektal güdükte karsinoma riski vardır. Kalıcı ileostomili proktokolektomi yaşlılarda anal sfinkter basıncı bozulanlarda ve restoratif proktokolektomi istemeyenlerde seçilen operasyon şeklidir. Restoratif proktokolektomi + ileoanal pouch çoğu hastada günümüzde(kolektomi gerektiren hastalarda) seçilen operasyon şeklidir.

## **SEYİR VE PROGNOZ**

Hastaların çoğu (% 80) intermittant ataklı bir seyir gösterirler. Fakat remisyonun süresi birkaç haftadan birkaç yıla kadar değişebilir. Hastaların % 10- 15 kadarında kronik kontinue seyir izlenir. Geri kalanlarda ise ilk atakta acil kolektomi gerekir. Çok az sayıdaki hasta sadece bir atak geçirir. Kopenhagen'den yapılan büyük bir çalışmada 18 yıllık rölapsiz seyir hastaların % 1'inde bulunmuş(116-117).



## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Aralık 2003 – Kasım 2004 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniklerine başvuran klinik, laboratuvar, kolonoskopik ve biopsiyle ülseratif kolit tanısını alan 20 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastaların 9'u kadın, 11 tanesi erkek olup, yaş ortalaması 36,2 idi(17-68 yaş). Kontrol grubu ise klinik olarak herhangi bir şikayeti olmayan tam kan, biyokimya, sedimentasyon ve CRP bulguları normal olan gönüllü 20 olgu alındı. Kontrol grubunda olguların 11'i kadın, 9'u erkek olup ve yaş ortalaması 27,2 idi.

Anamnez, fizik muayene, laboratuvar, kolonoskopik ve biyopsi bulguları ile ülseratif kolit tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Başvuran hastaların hepsi Truelove ve Witts klinik aktivite indeksine göre, orta aktiviteye sahipti. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve müsaadeleri alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya tüm olgulardan dikkatli bir öykü alınarak, fizik muayene bulguları ile birlikte hazırlanmış olan çalışma formuna kaydedildi. Laboratuvar bulgularından; tam kan sayımı, biyokimyasal ve serolojik veriler, sedimentasyon, CRP, gayta tetkikleri, sitokinler ve görüntülenme yöntemlerinden kolonoskopik bulgular kaydedildi.

Tam kan sayımı Cell-Dyn 3500 R Abbott cihazı ile, biyokimyasal parametreler Aeroset Toshiba cihazıyla, CRP Dade Behring BN-2 cihazıyla, sedimentasyon Greiner sedimentasyon Rate cihazıyla, gaytada gizli kan Gikan testiyle, gayta tetkiki Nikan Japan mikroskopuyla, kolonoskopi Olympus CF type 230 L video kolonoskopi aletiyle ve sitokinler ise Imulite cihazı ve Chemiluminescence metoduyla çalışıldı.

İstatiksel analizler, SSPS 10,0 bilgisayar programında yapıldı. Verilerin analizinde Mann-Whitne U testi ve chi-square testi kullanıldı.  $P<0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 17-68 arasında değişen 20 hasta ve yaşları 20-45 arasında değişen 20 kişilik kontrol grubu alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 36,2 ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise 27,2 olarak hesaplandı.

CRP değerleri hasta grubunda 78,4 ve kontrol grubunda 4,05 olup, hastalar ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu( $p<0,000$ ).

Sedimentasyon değerleri hasta grubunda 40,9 ve kontrol grubunda 7,65 olup, hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu( $p<0,000$ ).

Sigara içme durumlarında hasta grubunda 15 (%75) kişi sigara içmezken, 5 (%25) kişi sigara içen idi. Kontrol grubunda ise 9'u(%45) içmeyen, 11 (%55) içen vardı. Hasta ve kontrol grubu arasında fark bulundu( $p<0,05$ ).

Gayitada gizli kan durumuna göre incelendiğinde; hasta grubunda 20 (%100) kişide müspet iken, kontrol grubunda 20 (%100) kişide menfiydi. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu( $p<0,000$ ).

Gayitada E.histolitika varlığına göre dağılımında; hasta grubunda 13 (%65) kişide müspet iken 7(%35) kişide menfiydi. Kontrol grubunda ise 20 (%100) kişide menfiydi. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu ( $p<0,000$ ).

Grupların barsak tutulumuna göre analizi; hasta grubunda 10'u(%50) distal kolon, 7'si(%35) sol kolon, 3'ü(%15) pankolit iken, kontrol grubunda 20'sinde(%100) tutulum yoktu. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu( $p<0,000$ ).

Hastaların 6 tanesi yeni tanı alırken, 14 tanesi daha önce tanı alan ve bize nüks ile başvuran hastalar idi. Remisyonda bize başvuran hastamız yoktu.

Hastaların 2 tanesinde ekstra intestinal bulgu olarak eritema nodozum mevcut iken, 1 tanesinde eritema nodosum ile birlikte primer sklerozan kolanjit mevcuttu.

İnterlökin-2 Reseptör değerleri; hasta grubunda ortalama olarak 1544, 55 U/mL iken, kontrol grubunda 537, 45 U/mL idi. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu( $p<0,009$ ).

İnterlökin-6 değerleri; hasta grubunda ortalama olarak 12.22 pg/mL iken, kontrol grubunda 2,00 pg/mL idi. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu( $p<0,000$ ).

İnterlökin-8 değerleri; hasta grubunda ortalama olarak 69,0 pg/mL iken, kontrol grubunda 7,1 pg/mL idi. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu( $p<0,000$ ).

İnterlökin-10 seviyesine göre; hasta grubunda 9,73 pg/mL iken, kontrol grubunda 5,0 pg/mL idi. Hasta ve kontrol grubu arasında fark bulundu( $p<0,03$ ).

Tümör Nekrotizan Faktör-alfa(TNF-alfa) değerleri; hasta grubunda ortalama olarak 19,13 pg/mL iken, kontrol grubunda 9,69 pg/mL idi. Hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı( $p>0,06$ ).

Hastaların ve kontrol grubunun interlökin-1beta düzeyleri normal olarak bulundu( $p>0,05$ ).

Yukarıdaki bütün bulgular Tablo 1 ve Tablo 2'de düzenlenmiştir.



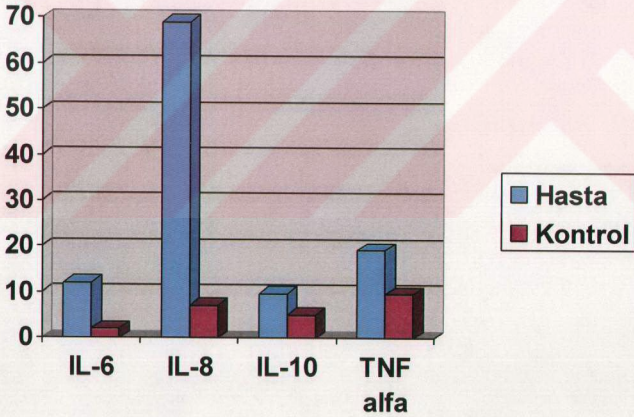
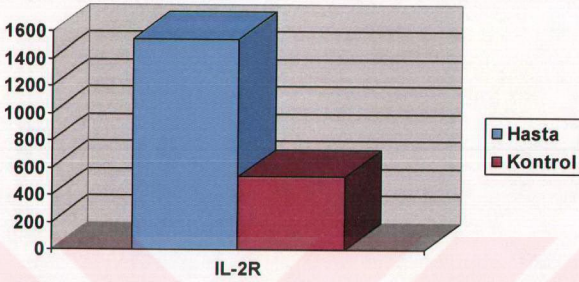
**Tablo-1: Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri.**

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P</b>
Yaş	36,2	27,2	-
Cins(E/K)	11/9	9/11	-
CRP	78,4	4,05	p<0,000
Sedimentasyon	40,09	7,6	p<0,000
Sigara içen birey	5	11	p<0,05
Gaytada gizli kan varlığı	20	0	p<0,000
Grupta gayta İncelenmesi (E.Histolitika varlığı)	13	0	p<0,000
Trofozoit	4	0	
Kist	9	0	

**Grupların tutulumuna Göre;**

1-Distal tutulum	10	0	p<0,000
2-Sol kolon tut.	7	0	p<0,000
3-Pankolit	3	0	p<0,000
Klinik Aktivite İndeksi	Orta	0	-
İnterlökin-2Rsp	1544,5	537,4	p<0,009
İnterlökin-6	12,22	2,0	p<0,000
İnterlökin-8	69,0	7,1	p<0,000
İnterlökin-10	9,73	5,0	p<0,03
TNF-alfa	19,13	9,69	p>0,06

**Tablo-2: Sitokinlerin Grafiklerle Gösterilmesi.**



## TARTIŞMA

Ülseratif kolit, rektum ve kolonu etkileyebilen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın nedeni, etyopatogenezi ve kronik seyrini belirleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir(1). Epidemiyolojik olarak dünyanın her yerinde görülmekle birlikte, en sık İngiltere, ABD ve Kuzey Avrupa'da görülür. Hastalık primer olarak gençleri etkilerken(20-40), bazı çalışmalar dışında(cinsiyet ayrımı yok) daha sık kadınlarda görüldüğü belirtilmektedir(9).Çalışmalar Ülseratif kolitin sigara içmeyenler arasında içenlere göre daha yaygın olduğunu göstermiştir(23).

Ülseratif kolitin makroskopik görünümünde yaklaşık %20 vakada total kolit (pankolit) bulunur. %30-40'ında sigmoid gerisine ilerleyen fakat tüm kolonu tutmayan hastalık vardır (sol kolon tipi) ve %40-50'sinde ise rektum ve rektosigmoide sınırlı hastalık bulunur(distal=rekto-sigmoid tip). Pankolitli hastaların pek az bir kısmında (backwash ileitis) tarzında terminal ileumda inflamasyon meydana gelebilir (51).

Hastalığın ekstraintestinal bulguları sıktır ve hastalık deri, ağız, göz, eklem ve karaciğer gibi organları tutabilmektedir. Ayrıca tromboembolizm ve effüzyonlu veya effüzyonsuz perikarditis tablolarını da meydana getirmektedir (79,80,81,82).

Ülseratif kolitin; perianal lezyonlar, massif kanama, perforasyon, akut dilatasyon, striktürler, psödopolipler ve kolorektal kanserler gibi lokal komplikasyonları da oluşmaktadır (104-115).

Ülseratif kolitteki inflamasyon patogenezinde immünolojik mekanizmalar rol oynar ve hem humoral hem de sellüler mekanizmalar devreye girmektedir (28,29). İmmün hücrelerin aktivasyonu aşırı miktarda sitokin ve inflamatuvar mediyatör salınımına yol açar ki, bu doku hasarına aracılık eder ve daha fazla inflamasyona yol açar. Aktif ülseratif kolit hastalarının inflame kolonundaki makrofajlar İnterlökin-1beta, TNF-alfa ve İnterlökin 6 sentezler ki, bunlar ateş ve akut faz cevabının stimülasyonuna yol açar (46).

Epitelyal hücre permeabilitesi İnterferon-gama tarafından değiştirilir, kollajen sentezi Transforming growth Faktör-beta(TGF-beta), İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 tarafından stimüle edilir ve endotelyum ise İnterlökin-1, TNF, İnterlökin-6 ve İnterferon-gama(IF-gama) tarafından değiştirilir. Bu son fenomen bağırsakta lokal iskemiye yol açar ve vasküler anormallikleri açıklayabilir. Mukoza boyunca artmış sitokin konsantrasyonu matriks degradasyona yol açar. Fibroblastlarda metalloproteinaz salınımına yol açar (49).



Yukarıda da anlatıldığı gibi, birçok hastalıkta olduğu gibi ülseratif kolitin patogenezinde sitokinlerin çok önemli yeri vardır. Ülseratif kolitte sitokinlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Funakoshi K ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; İnterlökin-1beta, İnterlökin-6, TNF-alfa'nın ülseratif kolitteki mukozal lezyonlarda artmış ekspresyonunun, ülseratif kolitin patogenezinde bu inflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığını göstermişler (118). Biz de yaptığımız çalışmada, İnterlökin-6 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulduk. TNF-alfa düzeyini ise kontrol grubuna göre farklı bulmadık. Yine çalışmamızda hastaların ve kontrol grubunun interlökin 1beta düzeyini normal olarak bulduk.

Guimbaud R ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Ülseratif kolitte 4 proinflammatuvar sitokin (İnterlökin-1beta, TNF-alfa, İnterlökin-6 ve İnterlökin-8) üretiminde artma olduğunu tespit etmişler (119). Biz de çalışmamızda, interlökin-6 ve interlökin-8 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulduk. TNF-alfa düzeyini ise farklı bulmadık.

Melgar S ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; ülseratif kolitli hastaların barsakları boyunca İnterlökin-10 üreten CD4(+) T hücrelerde yaygın bir aktivasyon olduğunu bulmuşlardır (120). Biz de yaptığımız çalışmada, interlökin-10 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulduk.

Murata Y ve arkadaşları; İnterlökin-10'nun artmış üretimi tarafından down regüle edilen, İnterlökin-6 ve İnterlökin-8 gibi proinflammatuvar sitokinlerin artmış üretimi ve İnterlökin-2 ile İnterferon-gama'nın azalmış üretimi, ülseratif kolit patogenezinde önemli bir rol aldığını göstermişler (121). Biz de çalışmamızda, interlökin-6, interlökin-8 ve interlökin-10'u kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulduk.

Funakoshi K ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Crohn ve ülseratif kolitli hastalarda interlökin-1beta, interlökin-6, interlökin-8 ve TNF-alfa mRNA'nın artmış ekspresyonunu bariz olarak göstermişler (122). Biz de çalışmamızda, interlökin-6 ve interlökin-8'i kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulurken, TNF-alfa düzeyini ise farklı bulmadık. Yine çalışmamızda hastaların ve kontrol grubunun interlökin-1beta düzeyini normal olarak bulduk.

Keza başka bir çalışmada; Masuda H ve arkadaşları inaktif ülseratif kolitte bile İnterlökin-8, TNF-alfa ve İnterferon-gama mRNA'nın artmış ekspresyonunun olduğunu ve bu üç sitokinin ülseratif kolitin tekrarlayan İnflamasyon patogenezinde önemli bir rol oynadığını tespit etmişler (123). Biz ise interlökin-8 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulurken, TNF-alfa düzeyini farklı bulmadık.

Hastalarımızın 15 tanesinin anamnezinde sigara öyküsü varken, 5 hastamızın böyle bir anamnezi yoktu. Çalışmamızda hastaların çoğunun sigara anamnezinin olduğu görülüyor.

Hastalarımızın ortalama sedimantasyon değeri 40,9 ve ortalama CRP değerleri ise 78,4 idi. Bu da ülseratif kolitin inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olduğunun başka bir göstergesidir.

Çalışmaya aldığımız hastaların 10'unda distal kolon, 7'sinde sol kolon, 3'ünde pankolit tutulumu vardı. Bu verilerle hastalarımızda en sık distal kolon tutulumu olduğunu görmekteyiz.

Bu çalışmada sözü edilen sitokinlerin ülseratif kolitin tanı, tedavi, takip ve prognoz tayininde faydalı parametreler olabileceğini düşünmekteyiz. Konunun aydınlatılması için randomize ve büyük serili çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

Ülkemizde bir sağlık sorunu olmaya devam eden ülseratif kolit hastalığı, rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda ama arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Hastalık aslında sindirim kanalına özgü değil, birçok barsak dışı tutulumları ile sistemik hastalıktır.

Hastalığın nedeni, etyopatogenezi ve kronik seyirini belirleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın inflamasyon patogenezinde immunolojik mekanizmalar rol oynar ve hem humoral hem de selüler mekanizmalar devreye girmektedirler. Bu immun hücrelerin aktivasyonu aşırı miktarda sitokin ve inflamatuvar mediyatör salınımına yol açar ki, bu doku hasarına aracılık eder ve daha fazla inflamasyona yol açar.

Biz bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniklerine başvuran, yapılan tetkiklerle ülseratif kolit hastalığı tanısı konulan ve yaşları 17-68 arasında değişen 20 hasta ve yaşları 20-45 arasında değişen 20 kişilik kontrol grubunu aldık. Hasta grubunun yaş ortalaması 36,2 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 27,2 olarak hesaplandı.

Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında IL-2Rsp, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerini farklı bulduk. TNF-alfa ve IL-1beta düzeylerini ise farklı bulamadık.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada da görüldüğü gibi, IL-2Rsp, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında farklı bulunması, ülseratif kolitin patogenezinde sitokinlerin önemli rol oynadığının göstergesidir.

Bu çalışmada sözü edilen sitokinlerin ülseratif kolitin tanı, tedavi, takip ve prognoz tayininde faydalı parametreler olabileceğini düşünmekteyiz. Konunun aydınlatılması için randomize ve büyük serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SUMMARY

Ülcerative colitis which is still being public health problem can involve colon mucosa from rectum to proximale colon without intact mucosa and it is a chronic inflammatory intestinal disease that has remissions and exacerbations. Disease doesn't only involve digestive system but also affects extraintestinal systems.

The cause, ethiopathogenesis and factors that determine the chronic progress of disorder is not known. Immunologic mechanisms plays role in inflammation pathogenesis of disease and 60th humoral and cellular mechanism involved. Activation of immune cells causes excessive amount of cytokines and inflammatuar mediators, this leads to tissue damage and severe inflammation.

20 ülcerative colitis patients age between 17-68 that attempt to Dicle Üniverscity Medical Faculty İnternal Medicine polyclinics and 20 control patients age between 20-45 were involved in the study. Mean age of ülcerative colitis group was 36,2 and mean age of control group was 27,2.

We established that IL-2Rsp, IL-6, IL-8 and IL-10 levels of patient and control group were dissimilar. TNF-alfa and IL-1 beta levels were similar.

As a result IL-2Rsp, IL-6, IL-8 and IL-10 plays an important role on pathogenesis of ülcerative colitis.

We consider that these cytokines are beneficial parametes on diagnosis, treatment and prognosis of ülcerative colitis randomise and widespread studies are required to illuminate object.

## KAYNAKLAR

1. Wilks S: Lectures on Pathological Anatomy. London, Longmans, 1859.
2. Wilks S: Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Med Times Gazete* 264:1859.
3. Hawkins HP: An address on the natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. *BMJ* 765:1909.
4. Allchin WH: Ulcerative colitis-symposium and discussion based on 314 cases reported by the London Hospitals. *R Soc Med* 112:59-82, 1909.
5. Hurst AF: Ulcerative colitis. *Guy's Hosp Rep* 71:26, 1909.
6. Hurst AF: Ulcerative colitis. *Guy's Hosp Rep* 85:317, 1935.
7. Felsen J: The relation of bacillary dysentery to distal iliitis, chronic ulcerative colitis and non-specific intestinal granuloma. *Ann Intern Med* 10:645, 1936.
8. Felsen J, Wolarsky W: Acute and chronic bacillary dysentery and chronic ulcerative colitis. *JAMA* 153:1069, 1953.
9. Mendeloff AI, Calkins BM: The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In Kirsner JB, Shorter RG (eds): *Inflammatory Bowel Disease*, 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1995, p 31.
10. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WMC, Bell JI: Genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 35:696, 1994.
11. Benett RA, Rubin PH, Present DH: Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 100(6):1638, 1991.
12. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP: Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 38:738, 1996.
13. van Heel da, Satsangi J, Carey AH, Jewell DP: Inflammatory bowel disease: Progress toward a gene. *Can J Gastroenterol* 14(3): 207, 2000.
14. Parkes M, Barmada MM, Satsangi J, et al: The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Hum Genet* 67:1605, 2000.
15. Cooke EM, Ewins S, Shooter RA: Changing faecal population of *Escherichia coli* in hospital medical patients. *BMJ* 4(683):593, 1969.
16. Cooke EM, Ewins Sp, Hywel Jones J, Lennard-Jones JE: Properties of strains of *Escherichia coli* carried in different phases of ulcerative colitis. *Gut* 15:143, 1974.

17. Burke DA, Axon AT: Ulcerative colitis and Escherichia coli with adhesive properties. *J Clin Pathol* 40(7): 782, 1987.
18. Burke DA, Axon ATR, Clayden SA, et al: The efficacy of tobramycin in the treatment of UC. *Aliment Pharmacol Ther* 4:123, 1990.
19. Andresen AFR: Ulcerative colitis-an allergic phenomenon. *Am J Dig. Dis* 9:91,1942.
20. Truelove SC: Ulcerative colitis provoked by milk. *BMJ* 1:154 ,1961.
21. Wright R, Truelove SC: A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. *BMJ* II:138,1965.
22. McIntyre PB , Powell-Tuck J, Wood SR, et al: Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe ulcerative colitis. *Gut* 27:481,1986.
23. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G: Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 29(3):352 , 1988.
24. Cope GF, Heatley RV, Kelleher J, Axon ATR: In vitro mucus glycoprotein production by colonic tissue from patients with ulcerative colitis. *Gut* 29:229, 1986.
25. Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, Rhodes J: Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut* 31(9):1021, 1990.
26. Prytz H, Benoni C, Tagesson d: Does smoking tighten the gut? *Scand J Gastroenterol* 24(9):1084 ,1989.
27. Vessey M, Jewel DP, Smith A, et al: Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking and use of oral contraceptives: Findings in a large cohort study women of childbearing age. *BMJ* 292:1101,1986.
28. Scott MG, Nahm MH, Macke K, et al: Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: Differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls. *Clin Exp Immunol* 66(1):209,1986.
29. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P: Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 93(5):919,1987.
30. Halstensen TS, Mollnes TE, Garred P, et al: Epithelial deposition of immunoglobulin G1 and activated complement (C3b and terminal complement complex) in ulcerative colitis. *Gasroenterology* 98(5 Pt 1):1264,1990.
31. Snook JA, Silva HJD, Jewell DP: The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med New Series* 72(269):835,1989.

32. Takahasi F, Das d: Isolation and characterisation of a colon autoantigen specifically recognised by colon tissue bound immunoglobulin from idiopathic ulcerative colitis. *J Clin Invest* 76:311,1985.
33. Das KM, Veechi M, Sakamaki S: A shared and unique epitope(s) on human colon, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 98(2):464,1990.
34. Shanahan F: Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? *Gastroenterology* 107(2):586,1994.
35. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ: 'Atypical p-ANCA' in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 119(2):310,2000.
36. Senju M, Wu KC, Mahida YR, Jewell DP: Two-colour immunofluorescence and flow cytometry analysis of lamina propria lymphocyte subsets in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 36:1453,1991.
37. Gibson PR, van de Pol E, Pulman W, Doe WF: Lysis of colonic epithelial cells by allogeneic mononuclear and lymphokine activated killer cells derived from peripheral blood and intestinal mucosa: Evidence against a pathogenic role in inflammatory bowel disease. *Gut* 29(8):1076,1988.
38. Dalton HR, Hoang P, Jewell DP: Antigen-induced suppression in peripheral blood and lamina propria mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 33:324,1992.
39. Fais S, Palone F, Squarcia O, et al: T cell early activation antigens expressed by peripheral lymphocytes in Crohn's disease. *J Clin Lab Immunol* 16(2):75, 1985.
40. Raedler A, Fraenkel S, Klose G, Thiele HG: Elevated numbers of peripheral T cells in inflammatory bowel diseases displaying T9 antigen and Fc alpha receptors. *Clin Exp Immunol* 60(3):518, 1985.
41. Trejdosiewicz LK, Smart CJ, Oakes DJ, et al: Expression of T-cell receptors TcR1(gamma/delta) and TcR2(alpha/beta) in the human intestinal mucosa. *Immunology* 68(1):7,1989.
42. Hoang P, Crotty B, Dalton HR, Jewell DP: Epithelial cells bearing Class II molecules stimulate allogeneic human colonic intraepithelial lymphocytes. *Gut* 33:1089, 1992.
43. Hoang P, Dalton HR, Jewell DP: Human colonic intra-epithelial lymphocytes are suppressor cells. *Clin Exp Immunol* 85:498, 1991.
44. Mahida YR: Macrophage function in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2:251, 1990.

45. Grimm MC, Pavli P, Van de Pol E, Doe WF: Evidence for a CD14+ population of monocytes in inflammatory bowel disease mucosa-implications for pathogenesis. *Clin Exp Immunol* 100(2): 291, 1995.
46. Selby WS, Janossy G, Mason DY, Jewell DP: Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 53:614, 1983.
47. Mayer L, Schlien R: Evidence for function of Ia molecule on gut epithelial cells in man: *J Exp Med* 166:1471, 1987.
48. Panja A, Blumberg R, Balk S, Mayer L: CD11c is involved in T-cell-epithelial cell interactions. *J Exp Med* 178:1115, 1993.
49. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, et al: Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 100(5 Pt 1): 1279, 1991.
50. Boughton-Smith N, Pettipher R: Lipid mediators and cytokines in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2:241, 1990.
51. Allan A, Bristol JB, Williamson Rd: Crypt cell production rate in ulcerative proctocolitis: Differential increments in remission and relapse. *Gut* 26(10): 999, 1985.
52. Gibson PR, van de Pol E, Barratt PJ, Doe WF: Ulcerative colitis-a disease characterised by the abnormal colonic epithelial cell? *Gut* 29(4):516, 1988.
53. Podolsky DK, Isselbacher KJ: Glycoprotein composition of colonic mucosa. Specific alterations in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 87:991, 1984.
54. Tysk C, Riedesel H, Lindberg E, et al: Colonic glycoproteins in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 100:419, 1991.
55. Drossman DA: Psychological aspects of ulcerative colitis and Crohn's disease. In Kirsner JB, Shorter RG(eds): *Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, p 209.
56. Olbrisch ME, Ziegler SW: Psychological adjustment to inflammatory bowel disease: Informational control and private self-consciousness. *J Chronic Dis* 35(7):573,1982.
57. Whitehead R: Ulcerative colitis. In Whitehead R(ed): *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989, p 522.
58. Surawicz CM, Belic L: Rectal biopsy helps to distinguish acute selflimited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 86(1):104, 1984.
59. Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, Pounder RE: The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *Q J Med* 65(248): 985, 1987.



60. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 18(7):987, 1983.
61. RAO SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 29(3):342, 1988.
62. Sandle GI, Higgs N, Crowe P, et al: Cellular basis for defective electrolyte transport in inflamed human colon. *Gastroenterology* 99(1):97, 1990.
63. Rao SS, Read NW, Davison PA, et al: Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 93(6):1270, 1987.
64. Rao SS, Read NW, Brown C, et al: Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 93(5):934, 1987.
65. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis—final report on a therapeutic trial. *BMJ* 2:1041, 1955.
66. Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-aminosalicylic) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: A randomised trial. *BMJ* 298:82, 1989.
67. Baron JH, Connel AM, Lennard-Jones JE: Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1:89, 1964.
68. Truelove SC, Richards WRD: Biopsy studies in ulcerative colitis. *BMJ* 1:1315, 1956.
69. Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, et al: Measurement of serum proteins during attacks of UC as a guide to patient management. *Gut* 20:22, 1979.
70. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al: Clinical and laboratory indicators of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 10(1):41, 1988.
71. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al: Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 92(1):181, 1987.
72. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, et al: Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 39(7):1550, 1994.
73. Loose HW, Williams CB: Barium enema versus colonoscopy. *Proc R Soc Med* 67:109:1033, 1974.
74. Buckell NA, Williams GT, Bartmar CI, Lennard-Jones JE: Depth of ulceration in acute colitis. Correlation with outcome and clinical and radiological features. *Gastroenterology* 79:19, 1980.

75. Stack BH, Smith T, Jones JH, Fletcher J: Measurement of blood and iron loss in colitis with a whole-body counter. *Gut* 10(10):769, 1969.
76. Hodogson HJF, Jewel DP: The humoral immune system in inflammatory bowel disease. II Immunoglobulin levels. *Am L Dig Dis* 23:123, 1978.
77. Austin CA, Cann PA, Jone TH, Holdworth CD: Exacerbation of diarrhoea and pain in patients treated with 5-aminosalicylic acid for ulcerative colitis(letter). *Lancet* 1(8382): 917, 1984.
78. Campbell AP, Cobb CA, Chapman RW, et al: Cap polyposis-an unusual cause of diarrhoea. *Gut* 34(4):562, 1993.
79. Snook J, Jewell DP: Management of the extra-intestinal manifestations of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Semin Gastrointest Dis* 2:115, 1991.
80. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowell disease: Their articular distribution and natural history. *Gut* 42(3):387, 1998.
81. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al: Neutrophil cytoplasmic antibodies: A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 100:1385, 1991.
82. Narumi S, Roberts JP, Emond JC, et al: Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology* 22(2):451, 1995.
83. Jones HW, Grogono L, Hoare AM: Acute colitis in a district general hospital. *BMJ (Clin Res Ed)* 294 (6573):683, 1987.
84. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al: Outpatient treatment of ulcerative colitis:Comparison between three doses of oral prednisolone. *BMJ* 2:441, 1962.
85. Jewell DP: Corticosteroids for the management of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North AM* 18(1):21, 1989.
86. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz Hd: Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 85(2):1983.
87. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, et al: A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 22(8):987, 1987.
88. Ireland A, Priddle JD, Jewell DP: Acetylation of 5-aminosalicylic acid by human colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 90:1471, 1986.
89. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM et al: Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy of ulcerative colitis. *Lancet* 1:185, 1965.

90. Dissanayake AS, Truelove SC: A controlled therapeutic trial of longterm maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (salazopyrin). *Gut* 14:923, 1973.
91. Ireland A, Jewell DP: Sulphasalazine and the new salicylates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1:43, 1989.
92. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, Sircus W: Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med* 289(10):491, 1973.
93. Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC: Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 21(3):232, 1980.
94. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 2(8044):892, 1977.
95. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA: Sulphasalazine revisited: A meta- analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 118:540, 1993.
96. Courtney MG, Nunes DP, Bergin CF, et al: Randomised comparison of olsalazine and mesalazine in prevention of relapses in ulcerative colitis (see comments). *Lancet* 339(8804):1279, 1992.
97. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, ET AL: Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 32:929,1991.
98. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: A meta-analysis, *Aliment Pharmacol Ther* 9(3):293,1995.
99. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al: Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 gr) versus the combination of both (3 mg/2gr) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8(6):549,1996.
100. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, et al: 5-Aminosalicylic acid enemas: Effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 94(4):1075, 1988.
101. Campieri M, Kanfranchi GA, Bazzocchi G, et al. Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas, *Lancet* 2(8241):270,1981.
102. Kirk AP, Lennard-Jones JE: Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ(Clin Res Ed)* 284(6325):1291,1982.
103. Jewell DP, Truelove SC: Azathioprine in ulcerative colitis: Final report on a controlled therapeutic trial. *BMJ* IV:627, 1974.

104. Jewell DP, Caprilli R, Mortensen N, et al: Indications and timing for surgery for severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Int* 4(4):161, 1991.
105. Lennard-Jones JE, Ritchie JR, Hilder W, Spicer CC: Assessment of severity in colitis: A preliminary study. *Gut* 16:576, 1975.
106. Chew CN, Nolan DN, Jewell DP: Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 32:1535, 1991.
107. Greenstein AJ, Aufses AH Jr: Differences in pathogenesis, incidence and outcome of perforation in inflammatory bowel disease. *Surg Gynecol obstet* 160(1):63, 1985.
108. Bartmar CI: Ulcerative colitis. In *Inflammatory Bowel Disease*. New York, Marcel Decker, 1983, p 31.
109. Caprilli R, Vernia P, Latella G, Torsoli A: Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 9(2):160, 1987.
110. Grant CS, Dozois RR: Toxin megacolon: Ultimate fate of patients after successful medical management. *Am J Surg* 147(1):106, 1984.
111. Gyde SN: Cancer in ulcerative colitis: What is the risk and is screening effective in saving lives? In O'Morain C (ed): *Ulcerative Colitis*. Boca Rotan, Fla, CRC Pres, 1991, p 169.
112. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al: Colorectal cancer in ulcerative colitis. A cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 29(2):206, 1988.
113. Ekbon A, Helmick C, Zack M, Adami HO: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 323(18):1228, 1990.
114. Morson BC, Pang LS: Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 8(5):423, 1967.
115. Collins RH Jr, Feldman M, Fordtran JS: Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N Engl J Med* 316(26):1654, 1987.
116. Riddell RH, Goldman H, Rasnschoff DF, et al: Standardised nomenclature, terminology and criteria for dysplasia in inflammatory bowel disease with recommendations for management. *Hum Pathol* 14:931, 1983.
117. Hendrikson C, Kreiner S, Binder V: Long-term prognosis in ulcerative colitis based on results from a regional patient group from the Country of Copenhagen. *Gut* 26:158, 1985.
118. Funakoshi K, Sugimura K, Sasakawa T, Bannai H, Anezaki K, Ishizuki K, Yoshida K, Narisawa R, Asakura H: Study of cytokines in ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 1995 Nov;30 Suppl 8:61-3.

119. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot- Moachon L, Quartier G, Vidon N, Grioud JP, Couturier D, Chaussade S: Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. 1:Am J Gastroenterol. 1998 Dec;93(12):2397-404.
120. Melgar S, Yeung MM, Bas A, Forsberg G, Suhr O, Oberg A, Hammarstrom S, Danielsson A, Hammarstrom ML:Over-expression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. 1: Clin Exp Immunol.2003 oct;134(1):127-37.
121. Murata Y, Ishiguro Y, Itoh J, Munakata A, Yoshida Y: The role of proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis.1: J Gastroenterol. 1995 Nov;30 Suppl 8:56-60.
122. Funakoshi K, Sugimura K, Anezaki K, Bannai H, Ishizuka K, Asakura H :Spectrum of cytokine gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. 1: Digestion. 1998;59(1):73-8.
123. Masuda H, Iwai S, Tanaka T, Hayakawa S: Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. 1: J Clin Lab Immunol. 1995;46(3):111-23.