

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

**AKTİVASYON VE REMİSYON DÖNEMİNDE, ÜLSERATİF KOLİT  
HASTALARININ SERUMUNDAKİ LEPTİN, GHRELİN VE IGF-1  
DÜZEYLERİNİN SERUM TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA VE  
KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİSİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

**Dr. Abdülkerim Furkan TAMER**

**Tez Yöneticisi**

**Doç. Dr. Ömer YILMAZ**

**Uzmanlık Tezi**

**ERZURUM 2011**

## İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL VE METOD.....	25
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	64

## ONAY

“Aktivasyon ve Remisyon Döneminde, Ülseratif Kolit Hastalarının Serumundaki Leptin, Ghrelin ve IGF-1 Düzeylerinin Serum Tümör Nekroz Faktör Alfa ve Kemik Mineral Dansitometrisi ile Olan İlişkisi” konulu tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Başkanlığı'nın 13.01.2009 tarih 01 sayılı oturumu 3 nolu İç Hastalıkları ABD kurulu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 15.05.2009 tarihli 4 sayılı oturumunun 122 no' lu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu' nun 17.06.2009 tarihli 4 sayılı oturumunun 48 sayılı kararı ile başvuru sonrasında Doç. Dr. Ömer YILMAZ denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Abdülkerim Furkan TAMER tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

## ÖZET

### **AKTİVASYON VE REMİSYON DÖNEMİNDE, ÜLSERATİF KOLİT HASTALARININ SERUMUNDAKİ LEPTİN, GHRELİN VE IGF-1 DÜZEYLERİNİN SERUM TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA VE KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİSİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

Ülseratif kolit (ÜK) etyolojisi ve patogenezi kısmen anlaşılmış bir hastalıktır. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığa yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. ÜK'teki kronik inflamasyon, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimindeki dengesizlik yüzünden ortaya çıkmaktadır. Adipositokinlerin ÜK'teki metabolizma ve inflamasyonda önemli rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Metabolizmadaki değişiklikler ve kronik inflamasyon, ÜK'in esas bulgusudur. Çalışmamızın amacı, ÜK aktif ve remisyon dönemlerindeki hastalarda plasma leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD ile hastalık aktivitesi arasındaki olası ilişkiyi, aktif ve remisyon dönemindeki hastalarda serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeylerinin serum TNF- $\alpha$  ve KMD ile olan korelasyonunu araştırmaktır.

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümünde takip edilmekte olan 38 ÜK hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 38 sağlıklı kontrol (SK) dahil edildi. ÜK hastalarının 18 tanesi yeni tanı konulmuş, 20 tanesi nüks ÜK hastasıydı. ÜK hastalarının aktif dönemdeki ortalama leptin seviyeleri 5.1 ng/dl, remisyon dönemindeki 15.67 ng/dl, SK'un ise 14.30 ng/dl olarak tespit edildi. Aktif dönemdeki hastalarda serum leptin seviyeleri, hem remisyon dönemdekilere hem de kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının leptin düzeyleri ile SK grubunun leptin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Hastaların hem aktif dönemdeki hem de remisyon dönemindeki serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve KMD arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). ÜK hastalarının aktif dönemdeki ortalama ghrelin seviyeleri 91.23 pg/ml, remisyon dönemindeki 65.24 pg/ml, SK ise 13.40 pg/ml olarak bulundu. Aktif dönemdeki hastalar ile remisyon dönemdekilerin serum ghrelin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Ancak ÜK hastalarının hem aktif dönemdeki hem de remisyon dönemindeki serum ghrelin düzeyleri, SK'e göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Hastaların hem aktif

dönemdeki hem de remisyon dönemindeki serum ghrelin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve KMD arasında korelasyon bulunamadı ( $p>0.05$ ). ÜK hastalarının aktif dönemdeki ortalama serum IGF-1 seviyeleri 103.66 ng/ml, remisyon dönemindeki 170.08 ng/ml, SK ise 189.0 ng/ml olarak bulundu. Aktif dönemdeki hastalarda hem remisyon dönemindekilere hem de SK'e göre serum IGF-1 seviyeleri anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ile SK arasında serum IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p<0.05$ ). Hastaların aktif dönemdeki serum IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Hastaların aktif dönemdeki serum IGF-1 düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0.37$ ,  $p<0.05$ ). Hastaların remisyon dönemindeki serum IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve KMD arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). ÜK hastalarının aktif dönemdeki ortalama TNF- $\alpha$  seviyeleri 10.93 pg/ml, remisyon dönemindeki 4.19 pg/ml, SK ise 2.41 pg/ml olarak bulundu. Aktif dönemdeki hastalarda hem remisyon dönemdekilere göre hem de SK'e göre serum TNF- $\alpha$  seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Remisyon dönemindeki hastalar ile SK arasında serum TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p<0.05$ ). 38 ÜK hastasının aktif dönemdeki KMD ölçümlerinde 10 hastada normal T skoru (%27), 19 hastada osteopeni (%50), 9 hastada osteoporoz (%23) tespit edildi. Aktif ve remisyon dönemlerindeki hastalar arasında KMD skorları açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). KMD T skorları hem aktif dönemdeki hem de remisyon dönemindeki hastalarda, SK'e göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Serum leptin düzeyleri steroid ile tedavi edilen hastalarda steroidle tedavi edilmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Steroid ile tedavi edilen hastalar ile steroid ile tedavi edilmeyen hastaların serum ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). KMD T skorları steroid ile tedavi edilen ÜK hastalarında steroidle tedavi edilmeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Ülseratif kolit ve komplikasyonlarının patogeneğinde, adipoz yağ dokudan salgılanan sitokinlerin salınımındaki bozukluk önemli rol oynuyor olabilir. Bu parametrelerin ülseratif kolit ve komplikasyonları ile olan ilişkisinin aydınlatılması için daha fazla sayıda hasta ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif Kolit, Leptin, Ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$ , Kemik Mineral Dansitometrisi

## SUMMARY

### **CORRELATION BETWEEN SERUM LEPTIN, GHRELIN AND IGF-1 LEVELS WITH SERUM TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA AND BONE MINERAL DENSITY IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS WITH ACTIVATION AND REMISSION PHASES**

The etiology and pathogenesis of the ulcerative colitis (UC) is only partially understood. Genetic as well as environmental factors have been shown to increase susceptibility to the diseases. Chronic inflammation in ulcerative colitis is due to an imbalance between inflammatory and antiinflammatory cytokine production. There are evidences that adipocytokines play an important role in metabolism and in inflammation in UC. Human metabolism changes and chronic inflammation are the hallmarks of the UC. The aim of this study was to determine the level of the plasma leptin, ghrelin, inulin-like growth factor-1 (IGF-1), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and bone mineral density (BMD) in UC patients with active and remission phases and to investigate the association between levels of the plasma leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  and BMD, and disease activity.

Thirty-eight patients with UC (18 patients were new diagnosed, 20 patients were previously diagnosed and relapsed) who were followed-up at Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology and 38 age and sex matched healthy controls (HC) were enrolled into the study. Mean serum leptin levels were 5.1 ng/dl in UC active phase, 15.67 ng/dl in remission phase and 14.30 ng/dl in HC. Serum leptin levels were significantly lower in patients with active disease than remission ( $p < 0.05$ ) and HC ( $p < 0.05$ ). Serum leptin levels were not significantly different in patients with remission phase than HC ( $p > 0.05$ ). Serum leptin levels were not correlated with either serum TNF- $\alpha$  levels or BMD in UC patients with both active or remission phases ( $p > 0.05$ ). Mean serum ghrelin levels were 91.23 pg/ml in UC active phase, 65.24 pg/ml in remission phase and 13.40 in HC. Serum ghrelin levels were not significantly different in patients with active disease than remission ( $p > 0.05$ ). But mean serum ghrelin levels were significantly higher in UC patients with both active and remission phases than HC ( $p < 0.05$ ). Serum ghrelin levels were not correlated with either serum TNF- $\alpha$  levels or BMD in UC patients with both

active or remission phases ( $p>0.05$ ). Mean serum IGF-1 levels were 103.66 ng/ml in UC active phase, 170.08 ng/ml in remission phase and 189.0 ng/dl in HC. Serum IGF-1 levels were significantly lower in patients with active disease than patients with remission ( $p<0.05$ ) and HC ( $p<0.05$ ). Serum IGF-1 levels were not significantly different in patients with remission phase than HC ( $p<0.05$ ). Serum IGF-1 Levels were not correlated with serum TNF- $\alpha$  levels in UC patients with both active and remission phases ( $p>0.05$ ). Serum IGF-1 levels were correlated with BMD in UC patient with active phases ( $r=0.37$ ,  $p<0.05$ ). Serum IGF-1 levels were not correlated with BMD in UC patients with remission phases ( $p>0.05$ ). Mean serum TNF- $\alpha$  levels were 10.93 pg/ml in UC active phase, 4.19 pg/ml in remission phase and 2.41 pg/ml in HC. Serum TNF- $\alpha$  levels were significantly higher in patients with active disease than patients with remission phase ( $p<0.05$ ) and HC ( $p<0.05$ ). Serum TNF- $\alpha$  levels were not significantly different in patients with remission phase than HC ( $p>0.05$ ). BMD measurements in 38 UC patients with active phase revealed normal T scores in 10 patients (%27), osteopenia in 19 patients (%50), osteoporosis in 9 patients (%23). No significant differences in BMD scores were found between patients with active disease and remission ( $p>0.05$ ). BMD T scores were significantly lower in UC patients with both active and remission phases than HC ( $p<0.05$ ). Serum leptin levels were significantly higher in UC patients treated with steroids than patients not treated with steroids ( $p<0.05$ ). Serum ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  levels were not significantly different in UC patients treated with steroids than patients not treated with steroids ( $p>0.05$ ). BMD T scores were significantly lower in UC patients treated with steroids than patients not treated with steroids.

Disregulation of cytokin secretion by adipose tissue may play an important role in UC and its complications pathogenesis. Further studies with increasing number of patients are needed to elucidate the correlation between these parameters with ulcerative colitis and its complications.

Key Words: Ulcerative Colitis, Leptin, Ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$ , Bone Mineral Density

## KISALTMALAR

<b>5-ASA</b>	5-Aminosalisilik Asit
<b>6-MP</b>	6-Merkaptopürin
<b>ASCA</b>	Anti-saccharomyces cerevisiae antikorü
<b>AZA</b>	Azotiopurin
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>DEXA</b>	Dual energy X-ray absorpsiyometri
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EGF</b>	Epidermal growth factor
<b>EN</b>	Eritema nodosum
<b>ESR</b>	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>G-CSF</b>	Granülosit-koloni uyarıcı faktör
<b>GM-CSF</b>	Granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör
<b>GH</b>	Growth hormon
<b>GHS-R</b>	Growth hormon salgılatıcı reseptör
<b>HLA</b>	Human Lökosit Antijen
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon gamma
<b>Ig</b>	İmmunglobulin
<b>IGF-1</b>	İnsulin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>İBH</b>	İnflamatuvar barsak hastalığı
<b>JAK</b>	Janus kinaz
<b>KMD</b>	Kemik mineral dansitometrisi



<b>MHC</b>	Major histokompatibilite kompleksi
<b>MR</b>	Magnetik rezonans
<b>MRCP</b>	Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
<b>NF-<math>\kappa</math><math>\beta</math></b>	Nükleer faktör kapa beta
<b>NP-Y</b>	Nöropeptid Y
<b>NOD2</b>	Nucleotide oligomerisation domain 2
<b>NSAİİ</b>	Non steroid anti inflamatuvar ilaç
<b>OKS</b>	Oral kontraseptif
<b>P-ANCA</b>	Periferik antinötrofilik sitoplazmik antikor
<b>SD</b>	Standart deviasyon
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	Transforming growth factor-beta 1
<b>TH</b>	T hepler
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekroz faktör alfa
<b>UC</b>	Ulcerative Colitis
<b>ÜK</b>	Ülseratif kolit
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK), genellikle rektumdan başlayarak proksimal kolona doğru uzanan, kolon mukoza ve submukozasının sürekli yüzeysel inflamasyonu ile karakterize, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Hastalığın yaygınlığına bağlı olarak ÜK; proktit, proktosigmoidit, sol taraf koliti (splenik fleksuraya kadar uzanan) ve pankolit olarak adlandırılır (1). Cinsiyetler arasında belirgin fark yoktur. Herhangi bir yaşta başlayabilir ancak en sık 3. dekada rastlanır (2).

Ülseratif Kolit'in patogenezi normal intestinal immün süreçlerin bozulmasıdır. Bu bozulma kişilerin kendi barsak floralarına veya tanımlanmamış çevresel etkenlere karşı gösterdikleri çok agresif immün tepkiden kaynaklanır (1). Patolojik özellikleri, mukozal inflamasyon, ülserasyon ve kronik mukozal hasardır. İlk olarak lamina propria mononükleer hücre baskınlığında diffüz inflamatuvar infiltrasyon mevcuttur (2).

Hastaların klinik olarak büyük çoğunluğunda başlangıçta rektal kanama, diyare, acil dışkılama ihtiyacı, mukuslu dışkılama ve abdominal ağrı görülür. Tanı klinik bulgular, laboratuvar testleri, endoskopik, radyolojik ve histolojik sonuçların bütünü değerlendirilerek konur (1). Ayrıca anoreksiya, malnutrisyon ve mesenterik beyaz adipoz dokunun hipertrofisi görülebilir. Hipertrofik beyaz adipoz doku ÜK'te önemli bir özelliğe sahiptir. ÜK'te oluşan intestinal inflamasyonda ve malnutrisyonda önemli rol oynadıkları anlaşılmakta olan adipositokinler hipertrofik beyaz adipoz dokudan salınmaktadır. Beyaz adipoz dokunun önemli endokrin özellikte doku olduğu anlaşılmıştır (3). Çeşitli beyaz adipoz doku hücreleri (adipositler, matrix hücreleri, stromavasküler hücreler, makrofajlar ve mast hücreleri) büyük sayılarda biyoaktif proteinleri üretir ve salgırlar (4).

Yaptığımız çalışmada aktif ve remisyon dönemindeki ÜK hastalarında serumdaki leptin, ghrelin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin serum tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve kemik mineral dansitometrisi (KMD) ile aralarındaki olası ilişki belirlenmeye çalışılmıştır.

Leptin başlıca adipositlerde sentezlenen obezite (OB) geni tarafından kodlanan non-glikolize bir proteindir. Plasenta ve midenin epitelyum hücrelerinde, iskelet kası, hipofiz ve meme bezinde de sentezlenir (5). Adipoz dokuda leptin sekresyonunu, aşırı yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflamatuvar sitokinler artırır. Açlık, soğuk, beta adrenerjik aktivasyon, testesteron leptin düzeylerini azaltır (6). Plazma leptin düzeyi

ile vücut kitle indeksi ve yağ hücre volümü arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur (7). İştahı azaltıcı ve anoreksijenik etkisi ön planda olan leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptit y (NP-Y)'nin arkuat nükleustan ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektir (8). Leptinin hematopoetik ve immün sistem üzerine de etkileri vardır (9).

Ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan peptit yapıda bir hormondur. Keşfinin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu salınımını artırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir (10).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) adını insüline benzeyen yapısından almış polipeptit büyüme faktörüdür. Başlıca karaciğerden sentezlenen IGF-1'in pek çok dokuya anabolizan etkisi vardır. İnflamatuvar hadiselerde IGF-1 sentezi ve IGF-1'in serum seviyeleri azalır. IGF-1 seviyelerindeki değişiklikler kemik kütlesinde de önemli değişikliklere neden olur (11).

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), ülseratif kolit patogenezinde anahtar rolü olduğu anlaşılan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. ÜK hastalarının intestinal örneklerinde TNF- $\alpha$  immünoaktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. ÜK hastalarında yüksek serum seviyeleri ile seyreden TNF- $\alpha$ 'nın hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. TNF- $\alpha$ 'nın kemik metabolizmasını da düzenleyici etkisi vardır. TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksek seyretmesi ile kemik mineralizasyonunda geri dönüşümlü bozuklukların oluşabildiği gösterilmiştir. Yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri ile hastaların osteoporoza daha yatkın hale geldiği anlaşılmıştır (12).

Kemik mineral dansitometrisi (KMD) kemikteki santimetrekaire başına düşen kemik miktarı için kullanılan bir terimdir. KMD osteoporoz, osteopeni ve kırık riskini belirlemek için kullanılır. KMD, en sık dual enerji X ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülür. İnflamatuvar barsak hastalıklarında kemik mineralizasyonu bozulur, bu hastalarda osteoporoz/osteopeni görülmesi insidansı artar (13).

Hastalarda endoskopik bulgulara ve serum akut faz reaktanlarının düzeylerine bakılarak hastalığın aktif ve remisyon dönemleri belirlenmiştir. Çalışmamızda 38 ülseratif kolit hastasında öncelikle aktif dönemlerinde bahsi geçen parametreler incelendi. Aynı 38 hastanın yaklaşık 3 ay ile 1 yıl sonraki remisyon dönemlerinde bakılan bu parametrelerdeki değişiklikler araştırıldı.

Biz bu çalışmada ülseratif kolit hastalarının aktif dönemdeki serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeylerine ve kemik mineral dansitometrisine baktık. Tedaviden en az 3 ay olmak üzere 3 ay ile 1 yıl arasındaki zaman dilimlerinde hastaların remisyon dönemlerinde bu parametrelerini tekrar ölçtük. Parametrelerdeki değişimleri değerlendirerek, hastalığın ve hastalığa eşlik edebilen kemik mineralizasyon defekti ve anoreksi gibi komplikasyonların patofizyolojisinin daha açık olarak belirlenmesini amaçladık. Patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilerek tedaviye yönelik yeni yaklaşımlara yol açılmasını planladık. İmmun sistem aktivasyonunda önemli role sahip olan leptinin ülseratif kolit hastalarında bozulmuş intestinal sistem immünitesi üzerindeki rolü araştırılacaktır. İştah mekanizmasını aktive eden ghrelinin ülseratif kolit hastalarında serumda normalden az görülmesi ile bu hastalarda gelişen kaşeksinin sebeplerinden biri belirlenmiş olacaktır. Aynı zamanda inflamatuvar hadiselerde arttığı bilinen ghrelinin ülseratif kolit hastalarında kan dolaşımında nasıl seyrettiği de aydınlatılmış olacaktır. IGF-1 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin ülseratif kolit hastalarındaki serum seviyeleri ile hastalarda gelişen kaşeksi ve bozulmuş intestinal immünite arasındaki ilişki anlaşılmasına çalışılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Ülseratif kolit (ÜK), rektumdan başlayıp süreklilik gösterecek şekilde proksimal kolona doğru uzanan, sadece mukoza ve submukozayı tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak Samuel Wilks tarafından 1859 yılında yazılmış olan ‘Lectures on Pathological Anatomy’ isimli kitapta bahsi geçen hastalık, basilli dizanteriden farklı bir hastalık olarak anlatılmış ve ‘Basit İdiopatik Kolit’ olarak isimlendirilmiştir (14). Yine aynı tarihlerde Bankes; dilate, incelmış, şiddetli, yaygın inflamatuvar kolon hastalığını tarifleyip idiyopatik kolit adını kullanmıştır (15). 1909 yılında Hawkins hastalık hakkında daha ayrıntılı bilgilerden bahsetmiştir (16). Sonraki tarihlerde de Sir Arthur Hust tarafından ayrıntılı tarifleme yapılmıştır (17). 1932’de ise Crohn ve arkadaşları terminal ileumun transmural iltihabını “rejyonal ileitis” olarak tanımlamış ve ÜK’ten ayrı bir hastalık olduğunu belirtmiştir (18).

Etyopatogenizi henüz tam aydınlatılmamış olup hastalığın temel patogenezini intestinal inflamasyon oluşturur. İnflamasyonun yaygınlığı ve şiddeti hastalığın ilk görülme şeklini (sinsi seyirli veya akut başlangıçlı) ve prognozunu belirler. Hastaların büyük çoğunluğunda başlangıçta rektal kanama, diyare, acil dışkılama ihtiyacı, mukuslu dışkılama ve abdominal ağrı görülür (19). Tutulum olarak değerlendirildiğinde, hastaların % 40’ında proktit veya protosigmoidit, % 30-40’ında sol taraf koliti, % 20-30’unda pankolit bulunmaktadır. Proktit ve proktosigmoiditi olan hastaların yaklaşık % 15’inde zamanla daha geniş yayımlı hastalık gelişir. ÜK’te intestinal tutulum kesintisizdir ve tutulmamış mukoza yoktur. Makroskopik görünümde tutulumun atlandığı mukozalar var gibi görünse de, normal görünen mukozalardan alınan biyopsiler de genellikle hastalıktır (20). İntestinal mukoza, hafif bir inflamasyon ile zımpara kağıdını andıran eritematöz ve ince granüler bir yüzeye sahip olur. Daha şiddetli inflamasyonla seyreden hastalıklarda mukoza hemorajik, ödematöz ve ülseredir. Uzun süren hastalıklarda lümen içine taşan epitelyal rejenerasyon ve proliferasyondan oluşan inflamatuvar polipler (psödopolip) gelişebilir. Fulminan seyreden, barsak duvarının incelendiği mukozanın çok şiddetli ülsere olduğu hastalarda perforasyona neden olabilen toksik megakolon gelişebilir (21). Tipik klinik gidiş kronik intermittan alevlenmeler ve remisyon dönemleri ile seyreder. Kötüye giden klinik durumu gösteren işaretler karın ağrısının oluşması, dehidratasyon, ateş ve taşikardidir. Dışkılama sıklığı, ateş, artmış nabız sayısı ve gaitada kan bulunması gibi klinik bulgular, anemi ve artmış sedimentasyon hızı ile beraber ÜK’ in ciddiyetini belirlemek için kullanılır (22).

## **2.1. Nedenleri**

Ülseratif kolit'in nedeni halen bilinmiyor olmasına rağmen etyolojide genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı sanılmaktadır. Hastalığın patogenezi hakkında kabul gören teori, normal intestinal immün sürecin bozulmasıdır. ÜK'in, immün sistem defekti olan şahıslarda çevresel faktörlerin etkisiyle, intestinal immün sistemin aktive olması ve bu aktivasyonun oluşturduğu doku hasarı olarak tanımlanması en güncel ve yaygın olan görüştür (23).

### **2.1.1. Genetik Faktörler**

Hastaların % 10'unda birinci derece akrabalarında da hastalık görülmektedir. ÜK'li hastaların birinci derece akrabalarında bu hastalığa yakalanma riskleri 10-15 kat daha fazladır. Perinükleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor (P-ANCA), Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki ÜK hastalarının % 75'inde pozitifdir ve hastalık için çok spesifiktir (24). ÜK ile 2., 3., 6., 7. ve 12. kromozomlarda bulunan genler arasında ilişki olduğu sanılmaktadır. Özellikle 12. kromozomdaki lokusun ÜK ile ciddi bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (25). Kromozom 6 yerleşimli human lökosit antijeni'nin (HLA) İBH gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu rol ÜK için tek yumurta ikizlerinde % 10 konkordans göstermektedir. Hastalığın progresyonu üzerinde etkili genler de vardır. HLA-DR2' nin özellikle japonlarda ve yahudilerde hastalığa eğilimi arttırdığı düşünülmektedir. ÜK ile HLA-DR1 arasında da ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu allel şiddetli kolit atağı sırasında akut reaktif artropati gelişenlerin % 35'inde tespit edilmiştir. HLA-DR3, DQ2 haplotipinin kadınlarda, extensif kolit ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (26). Turner Sendromu, Hermansky-Pudlak Sendromu, Down Sendromu, Tip 1 glikojen Depo Hastalığı ve çeşitli immün yetmezlik hastalıkları ile İBH arasında zayıf da olsa genetik ilişkinin olabileceği gösterilmiştir (1).

### **2.1.2. İmmunolojik Faktörler**

Barsağın normal immünolojisinde, intestinal hücrelerin arasında yeni aktive olmuş olan lenfoid doku bulunur. Bu durum lümen içinden epitel doku ile yakın temasta bulunarak geçen antijenik maddelere (diyet kaynaklı, yabancı veya vücuda ait maddeler) karşı gelişen belli ölçüdeki kontrollü veya fizyolojik inflamasyona bağlıdır. Barsak immün sisteminin temel işlevlerinden biri, zararlı ve zararlı olmayan madde ve organizmaları birbirinden ayırmaktır. Barsak immün sisteminde, immün yanıtı arttıran ve azaltan

hücrelerin de (regülatuvar hücreler) içinde olduğu çok iyi düzenlenmiş bir immün ağ bulunmaktadır (27). Mukozal immün sistem luminal içeriklere karşı intestinal tolerans nedeniyle yanıtıdır. Çözünabilen antijenler subkutan veya intramuskuler yerine oral olarak alındığında antijen spesifik yanıtıdır indüklenir. Bu yanıtıdırta pekçok mekanizma rol oynamaktadır. Antijen reaktif T hücreleri ya da CD4 T hücreleri inaktive edilir. İntestinal inflamasyon, IL-10 ve transforming growth faktör-beta (TGF- $\beta$ ) gibi inhibitör sitokinler salgılanarak baskılanır. İntestinal toleransın, lümendeki floraya ve diyet antijenlerine karşı immün cevapsızlığın sebebi olduğu düşünülmektedir. Bu düzenlenmiş immün supresyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir (28).

Genetik yatkınlıkla beraber, lamina propriyadaki aktive olmuş CD4 T hücrelerinin, inflamatuvar sitokinleri salgılamasıyla intestinal inflamasyon oluşmaya başlar. CD4 T hücrelerinden bazıları, diğer inflamatuvar hücreleri (makrofaj ve B cell) aktive eder. ÜK hastalarında CD4 T hücreleri mukozada, bunların sekrete ettikleri sitokinler de hem mukoza hem de periferik kanda artmıştır. T helper (TH) 1 hücreleri interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), TH2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-13 ve TH17 hücreleri de IL-17 üretirler. TH2 hücreleri ve natürel killer (NK) T hücreleri IL-13 salınımını ve bu da ÜK ile ilişkili olarak süperfisiyal mukozal inflamasyonu indükler. TH17 hücreleri de nötrofilik toplanma ile ilişkilidir. TH1 sitokin yolu IL-12 ile başlar. IL-12 mukozal inflamasyonun anahtar sitokinidir. IL-4 ve IL-23, IL-6 ve TGF- $\beta$  ile birlikte sırasıyla TH2 ve TH17'yi indükler. Aktive olmuş makrofajlar da tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) salgırlar. TNF- $\alpha$ ' da ÜK patogeneğinde önemli rol oynar (29).

İnflamatuvar barsak hastalığında inflamatuvar yanıt T-hücre aktivasyonu ile sürdürülür. İnflamatuvar medyatörlerin zincirleme döngüsü inflamatuvar yanıtı devam ettirir ve progresif olarak genişletir. Bu zincirleme döngünün her adımı tedavi için bir hedefdir. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin dokular üzerine ayrı etkileri vardır. Fibrinogenezi, kollajen üretimini, doku metalloproteinazların aktivasyonunu ve diğer inflamatuvar medyatörlerin üretimini artırır. Bu sitokinler normalde enfeksiyona yanıt olarak üretilirler ancak genellikle doku hasarını sınırlandırmak için uygun zamanda inhibe olurlar. İBH'da aktiviteleri düzenlenmemiştir. Sonuç olarak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar medyatörler arasında dengesizlik oluşmuştur (30).

### 2.1.3. İntestinal Epitelyal Bariyer

İntestinal epitelyum seçici bariyer olarak fonksiyon görür. Yiyecek antijenlerine veya komensal organizmalara karşı intestinal tolerans oluştururken antijenlerin mukozal immün sisteme penetrasyonunu sınırlar. Patojenlere karşı da konak defans yanıtını oluşturur. İntestinal epitelyum, mukozal immün sistem ve lümen arasındaki iletişimin kritik moderatörüdür (31). Gastrointestinal yol boyunca uzanan epitelyum hücreleri apikalde ve bazal kutuplarda sıkı bağlantılar (Tight Junctions) vasıtasıyla tutunurlar. Bu sıkı bağlantılar, hücreler arasında moleküllerin pasif geçişini azaltan bağlantı şekilleridir. Mukozal inflamasyon boyunca salınan TNF- $\alpha$  veya IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinler, sıkı bağlantıların fonksiyonelliğini bozarak epitelyal permeabiliteyi arttırabilirler. İBH'nda makromoleküllere karşı artan permeabilite görülür (32). İBH'nda görünen azalmış bariyer fonksiyonu sadece makromoleküllerin transportunu değil, aynı zamanda apoptoz duyarlılığını da etkiler. Apoptoz hızı, ÜK'teki iltihaplı kolonda % 5'e yakın oranda artmıştır. İntestinal epitel hücrelerinin apoptozu, epitelyal bariyerin geçirgenliğinde artışa neden olur (33). Güncel veriler apoptozun, su ve iyon kayıplarına neden olduğunu ve makromoleküllerin geçişine yardımcı olmamasına rağmen, küçük antijenlerin geçişine izin verdiğini göstermiştir (34). Bunun yanında TNF- $\alpha$  ve IL-13, inflamasyon boyunca epitelyal bariyer fonksiyonunu düzenleyen ve apoptozun indüksiyonunu yapan önemli sitokinlerdir (35).

Epitelyal bariyerin bütünlüğüyle alakalı anahtar mediatörlerden biri de IFN- $\gamma$  'dır. IFN- $\gamma$  parasellüler permeabiliteyi arttırır ve sıkı bağlantılarda yer alan transmembran proteinlerinin endositozu indüklenir (33). İntestinal epitelyal bariyer, lümenin içeriği hakkında bellek hücreleri oluşumunu sağlar ve lümandeki antijenleri nötralize eden immünoglobulin (Ig)'lerin, iki taraflı geçişine imkan verir (36). Bu mekanizma, İBH' nın inflamatuvar ortamında etkisini yitirmektedir (37). Lümande, antikor salgılayan hücrelerin sayısı artmakla kalmaz, Ig dağılımı da değişir. Sağlıklı insanlarda intestinal sistemden salgılanan Ig'lerin büyük bölümü IgA'dır. İBH sırasında, IgM ve IgG'de büyük artış gözlenir. İntestinal epitelyum, immünolojik aktif bariyer olarak hizmet eder ve elektrolit transportundan sorumludur. Bozulmuş elektrolit transportu sonucu diyare görülebilir. Son çalışmalarındaki bulgular, insan kolonu mukozasının elektriksel olarak negatif yüklü olduğunu göstermektedir. Bu da aktif sodyum (Na) transportuna neden olur. Çalışmalar, rektal potansiyel farklılıkların ÜK'in akut atakları boyunca pozitif olduğunu ve tedaviyle normale döndüğünü göstermektedir (38).



#### 2.1.4 Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin hastalığın gelişmesinde etkili olduğuna inanılmasına karşın, patogenezi üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Mycobacteria paratuberculosis ve kızamık virüsü de dahil olmak üzere çok sayıda enfeksiyöz ajanın etkisi olabileceği düşünülmeye rağmen bu ajanların hiçbiri gerçek patojen olma kriterlerini karşılamamıştır (39). Gözlemsel çalışmalar salmonella, shigella, campylobacter, clostridium difficile gibi pek çok patojenin inflamatuvar yanıtı tetikleyerek İBH'ni başlatabileceğinden bahsetmiştir (40). İBH'nda immün sistem normal florayı patojen ajan gibi algılamaktadır. Anaerobik organizmalar, özellikle bacteroides ve clostridia türleri, escherichia gibi bazı aerobik türler inflamasyonun indüklenmesinden sorumlu tutulabilir. Diğer yandan da probiyotikler olarak bilinen (Lactobacillus sp., Bifidobacterium sp., Taenia suis ve Saccharomyces boulardii) organizmalar da hayvan ve insan modellerinde intestinal inflamasyonu inhibe edebilmektedirler (39).

İki klinik gözlem diyet allerjisinin muhtemel olmadığını düşündürmektedir. Birincisi ÜK'in şiddetli atağı sırasında hastanın oral ya da intravenöz (İV) beslenmesi sonucu etkilememektedir (41). İkincisi ileostomi ile kolon fonksiyon dışı bırakılsa bile ÜK hafiflememektedir. ÜK etyolojisinde sütün veya herhangi diğer bir yiyeceğin primer rol oynadığı söylenemez (42).

Psikososyal faktörler semptomların kötüleşmesine katkı sağlayabilir. Aileden birinin hastalığı veya ölümü, ayrılık veya boşanmalar, şahıslararası kavgalar veya diğer kayıplar, ağrı, barsak disfonksiyonu ve kanama gibi semptomları arttırabilir (43). Çevresel faktörlerden şüphelenilmesinin bir diğer nedeni de hastalığın sanayileşmiş toplumlarda daha sık görülmesidir. Sigara kullanımı ÜK hastalarında koruyuculuk sağlıyor gibidir (44). Diğer çevresel faktörler de oral kontraseptif kullanımı, diyet içeriği, appendektomi olarak sayılabilir. Bir vaka kontrollü çalışmada yüksek mono ve poli ansatüre yağ alımı ile ÜK gelişimi arasında ilişki tespit edilmiştir (45). Erken yaşlarda yapılan apendektominin ÜK sıklığında azalmaya sebep olduğu, CH'da ise risk arttırıcı etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir (46).

### **2.1.5. Epidemiyolojik Etkenler**

Ülseratif kolitin insidans ve prevelansı, hastalığın gelişiminde genetik ve çevresel etkenlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Beyazlar arasında daha sık karşılaşılmakla beraber tüm etnik gruplarda ve ırklarda, dünyanın her yerinde görülebilir. ÜK insidansı her yıl 100000'de 3 ila 10 yeni vakadır. ÜK prevelansı ise 80–120/100000'dir (47).

### **2.2. Semptomlar ve İşaretler**

Ülseratif kolit rektal kanama, diyare, tenesmus ve karın ağrısı ile seyreder. Semptomların şiddeti hastalığın yayılımı ile korelasyon gösterir. Akut seyredebilmesine rağmen haftalar veya aylar süren semptomlarla da seyredebilir. Diyare ve kanama aralıklı ve hafif seyrettiğinden hastalar medikal bir arayışta bulunmazlar. Proktitli hastalar taze kan içerikli ya da kanlı mukuslu giatadan şikayet ederler. Genellikle tenesmus, acil dışkılama hissi ve nadir olarak da karın ağrısı da vardır. ÜK'te inflamasyon mukoza ve submukozada sınırlı olduğundan komplikasyon gelişmedikçe, karın ağrısı sık beklenen bir semptom değildir. Proktit veya proktosigmoiditli hastalarda transvers geçiş yavaşladığından konstipasyon da görülebilir. Hastalık rektum gerisine doğru yayıldıkça kanla karışık gaita veya kanlı diyare görülmeye başlanır (48). Diyare sıklıkla nokturnal veya postprandiyaldir. Şiddetli karın ağrısı en belirgin semptom olmamasına rağmen, aktif hastalıkta belirsiz bir alt karın huzursuzluğu veya karnın merkezinde kramp şeklinde ağrı olabilir. Hastalığın diğer semptomları da anorexia, bulantı-kusma, ateş ve kilo kaybıdır. Fizik muayene bulguları olarak rektal muayenede hassas anal kanal ve kanama görülür. Hastalığın aktivitesini gösteren Trulove-Witts kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir (49). Toksik kolitli hastalarda şiddetli ağrı ve kanama vardır. Megakolonu olan hastalarda, perküsyonda hepatik timpanite mevcuttur (50).

**Tablo-1: Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesini gösteren Truelove-Witts kriterleri (49)**

	<b>Ağır</b>	<b>Orta</b>	<b>Hafif</b>
Dışkılama	Günde 6'dan fazla kanlı diyare	4-6 kez	Günde 4'den az dışkılama, çok az miktarda kan içerebilir
Ateş	>37.5 °C	Yok	Yok
Taşikardi	Dakikada 90'dan fazla nabız sayısı	Yok	Yok
Anemi	Hb 7.5 gr/dL'den az	7.5 g/dl-10 g/dl	> 10 g/dl
Sedimentasyon hızı	> 30 mm/saat		<30 mm/saat

Ülseratif kolit'te tutulan kolon segmentlerine göre hastalığın progresyonu ve gelişebilecek komplikasyonlar hakkında fikir vermesini sağlayacak şekilde sınıflama yapılmaktadır. En sık kullanılan sınıflama sistemi Montreal klasifikasyonudur. Tablo-2' de belirtildiği gibi Montreal klasifikasyonuna göre tutulan kolon segmentine göre proktit(E1), sol kolit (E2) ve pankolit (E3) olarak sınıflandırılır (51). ÜK'te nadiren çekumla birlikte terminal ileumda da inflamasyon gelişebilir. ÜK'in Crohn hastalığından ayrımını güçleştirecek şekilde gelişen bu duruma Backwash İleiti denmektedir (52).

**Tablo-2: Ülseratif kolit tutulumuna göre Montreal klasifikasyonu (51)**

Yayılm		Anatomik Bölge
E1	Ülseratif Proktit	Tutulum rektumda sınırlıdır (İnflamasyon sınırı rektosigmoid bileşke
E2	Sol Tip (Distal) Ülseratif Kolit	Tutulum sınırı splenik fleksuraya kadar
E3	Ekstensif Tip Ülseratif Kolit (Pankolit)	Tutulum sınırı splenik fleksuradan proksimalde

### **2.2.1. Laboratuvar, Endoskopik ve Radyolojik Bulgular**

Hastalığın aktif safhasında akut faz reaktanlarında yükseliş görülür. C-reaktif protein (CRP), trombosit sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı artış gösterirken, hemoglobin değerinde düşüş kaydedilir. Şiddetli seyreden hastalarda serum albumin seviyeleri hızlı bir düşüş gösterebilir. Lökositöz görölse de hastalığın aktivitesini gösteren spesifik bir belirteç değildir (53). Fekal calprotectin seviyeleri histolojik inflamasyonla korelasyon gösterirken, relapsın tahmininde ve tespitinde kullanılabilir (54).

Ülseratif kolitte erken endoskopik bulgular, vasküler konjesyona bağlı olarak gelişen eritem ve ödemdir. Daha sonra submukozal damar ağında bulanıklaşma ve kayıp oluşurken kronik olgularda mukozal distorsiyon saptanır ve frajilite artar. İnflamasyonun şiddetine göre spontan ya da endoskopun dokunması ile oluşan mukozal kanamalar meydana gelir (55). ÜK' te multipl ülserler, pseudopolip, mukozada displazi, hiperemi, granülarite karakteristiktir. Bu oluşumlar tipik olarak distal rektumu tutar ve proksimale doğru, simetrik, kesintisiz ilerleyerek kolonun tamamını tutabilir. Ancak sadece distal hastalığı olan hastalarda bile çekumun izole yamalı inflamasyonu görülebilir (56). ÜK hastalarında hiçbir endoskopik bulgu spesifik değildir. Endoskopik biyopsi ile alınan dokuların patolojik ve histolojik incelemeleri ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Histolojik bulgular endoskopik görünüm ve klinik gidişat ile korelasyon gösterir (57). Hastalık mukoza ve süperfisial submukoza ile sınırlıdır. Fulminan hastalık haricinde derin katmanlar

etkilenmez. ÜK'te, iki major histolojik özellik vardır. Bu özellikler hastalığın akut kendini sınırlayıcı tutulum olduğunu veya kronikleşmiş olduğunu gösterdiği gibi enfeksiyondan da ayrılmasını sağlar. İlk özellik kolonun bozulmasına sebep olan genellikle iki eş yapılı ve aralarında muskularis mukoza ile geçitlerin olduğu kriptlerin yapısıdır. İkincisi ise bazı hastalarda bulunan bazal plazma hücreleri ve multipl bazal lenfoid kümelerdir. Ödem ve fokal hemoraji ile seyreden mukozal vasküler göllenme ve nötrofil, lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. Nötrofiller epitelyuma invaze olur ve genellikle kriptlerdedir. Bu invazyon arttığında ise kriptit ve son olarak da kript abseleri oluşur (49).

Ülseratif kolitte klinik, endoskopik ve histolojik aktivite büyük ölçüde korelasyon gösterir. ÜK'te hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde endoskopik değerlendirme ile en sık Tablo-3'te belirtilmiş olan "Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi" kullanılır (22).

**Tablo-3: Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (23)**

		Skor
1. Granülasyon	Var	0
	Yok	2
2. Vasküler Görünüm	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
3. Frajilite	Yok	0
	Dokunma ile kanama	2
	Spontan Kanama	4
4. Mukozal Hasar (Mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

Toplam skor >4 ise aktif, <4 ise remisyon anlamına gelir.

### **2.2.2. Serolojik Belirteçler**

Perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (P-ANCA) ve anti-saccaromyces cerevisiae antikor (ASCA) İBH'nda tespit edilebilir. P-ANCA ÜK ile ilişkilidir. P-ANCA pozitifliği ÜK hastalarında % 60-70 bulunurken Crohn hastalarında % 5-10 pozitifdir. Yine ÜK hastalarının birinci derece akrabalarında % 5-15 pozitifdir. Genel popülasyonda ise % 2-3 P-ANCA pozitifliği vardır. P-ANCA aynı zamanda spesifik hastalıkların fenotipini tanımlayabilir. P-ANCA pozitifliği pankolit, cerrahinin erken safhaları, poş iltihabı ya da poşun ileal kese anal anastomozu sonrası inflamasyonu ve primer sklerozan kolanjit ile sık

olarak görülebilir (58). P-ANCA titresini hastalık aktivitesinden etkilenmez ama uzun süre remisyonda kalanlarda veya en az 10 yıl önce kolektomi yapılmış olanlarda azalabilir (59).

Anti-saccaromyces cerevisiae antikorları (ASCA), saccaromyces cerevisiae hücre duvarındaki mannoz zincirlerini tanır. ÜK hastalarında % 10-15 ve İBH olmayan kontrollerin de % 5'e yakınında pozitif görülür. P-ANCA/ASCA sensitivite ve spesifitesi popülasyondaki İBH prevalansına bağlı olarak değişir. ÜK ve CH kombine prevalansının % 62 olduğu bir hasta popülasyonunda pANCA/ASCA serolojisi sensitivitesi % 64 iken spesifitesi % 94'tür (59).

### **2.3. Komplikasyonlar**

Ülseratif kolit hastalarının yalnızca % 15'inde başlangıçta çok ciddi hastalık mevcuttur. Hastaların % 1'inde şiddetli ataklarla birlikte masif kanama görülür ve hastalığın öncelikli tedavisini kanamayı durdurmak oluşturur. Toksik megakolon, şiddetli atak geçiren ÜK hastalarında haustrasyon kaybı ile birlikte transvers kolon çapının 5-6 cm'yi geçmesi olarak tanımlanır. Atakların % 5'inde görülür, elektrolit anormallikleri ve narkotiklerle tetiklenebilir. Akut dilatasyonların % 50'si medikal tedavi ile giderilebilirken medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda acil kolektomi yapılması gerekebilir. Perforasyon nadir olmasına rağmen lokal komplikasyonların en tehlikelidir. Toksik megakolona bağlı gelişen perforasyon vakalarında mortalite oranı hemen hemen % 15'tir. ÜK hastalarında % 5-10 intestinal daralma görülebilir. Bu daralmaların altında neoplazi yatabileceğinden şüphe edilmelidir. ÜK hastalarında nadiren anal fissürler, perianal abseler veya hemoroidler gelişebilir ancak geniş perianal lezyonların görülmesi Crohn hastalığını akla getirmelidir. İnflamatuvar polip olarak da bilinen psödopolipler granülasyon dokusunun epitel doku ile kaplanması ile oluşur. Kolonun her tarafında oluşabilir ancak rektumu nadiren tutar. Premalign değildir, nadiren geriler (60).

#### **2.3.1. Ülseratif Kolit ve Kanser**

Uzun süredir devam eden ÜK hastalarında kolonik epitelyal displazi ve karsinoma gelişme riski artmıştır. Kronik ÜK hastalarında neoplazi riski süre ve hastalığın yaygınlığı ile artar. Pankoliti olan hastalarda 8-10 yıl sonra kanser riski yılda % 0.5-1 artar. 8-10 yıllık pankoliti olan veya 12-15 yıldır sol tarafında koliti olan hastalarda yıllık veya iki yılda bir kolonoskopi yapılması ve multipl biyopsilerin alınması önerilir. ÜK hastalarında kanser

için risk faktörleri, uzun süren hastalık, yaygın hastalık, ailede kolon kanseri hikâyesi, primer sklerozan kolanjit ve kolonda striktür olarak sayılabilir (61).

### **2.3.2. Extraintestinal Bulgular**

Hem ÜK hem de CH öncelikli olarak barsağı tutsalar da sistemik doğalarını yansıtabilecek şekilde diğer organ sistemlerinde oluşan inflamatuvar belirtiler ile birlikte görülebilirler. Bazı durumlarda barsak hastalığının kendisinin tedavisi bu belirtilerin tedavisinden daha kolay olur (1).

Ülseratif kolit'te en sık karşılaşılan bulgulardan biri kronik kan kaybına bağlı olarak görülen demir eksikliği anemisi. Kronik hastalık anemisi de siktir. Anemide demir, vitamin B12 ve folik asit malabsorbsiyonunun da katkısı bulunmaktadır. Trombositoz, lökositoz, eozinofili ve monositoz tespit edilebilir. Nötrofil hâkimiyetiyle seyreden belirgin bir lökositoz, perforasyon veya toksik megakolonu isaret edebilir (62).

Eritema nodozum (EN) ÜK hastalarının % 10'unda görülebilir. Ataklar genellikle barsak aktivitesi ile koreledir. Ciltteki lezyonlar barsak semptomlarının başlamasından sonra gelişir. Genellikle aktif periferik artrit ile birlikte seyreder. Tedavi altına yatan barsak hastalığının düzeltilmesidir. Pyoderma gangrenosum (PG) ÜK hastalarının % 1-12'sinde görülür. Genellikle İBH'nın tanısından sonra ortaya çıksa da, PG barsak semptomlarının başlangıcından yıllar önce de görülebilir. İBH'nda hastaların % 5-10' unu psöriasis etkileyebilir ve barsak aktivitesi ile ilişkili değildir. Çok nadir olarak ÜK hastalarında aftöz stomatitler gibi oral mukozal lezyonlar görülebilir (63).

Periferik artrit İBH'nda % 15-20 gelişir ve CH'da daha yaygındır. Periferik artrit barsak aktivitesi ile ilişkilidir. Şiddetli ÜK vakalarında kolektomi sıklıkla artrit için de kür sağlar. Ankilozan spondilit (AS) İBH'nda yaklaşık % 10 oranında görülür. Diğer romatolojik bulgular da sakroileit, hipertrofik osteoartropati, pelvik/femoral osteomyelit ve tekrarlayıcı polikondritistir. Sakroileit kolektomi sonrası gerilemez (64).

İnflamatuvar barsak hastalığında osteoporoz/osteopeni prevalansı % 7 ile % 56 arasında değişmektedir. Glikokortikoid, siklosporin, metotrexat ve total parenteral nutrisyon kullanımı osteoporoz riskini artırır. ÜK hastalarında kalçada, omurgada, bilekte ve kaburgalarda gelişen kırıkların % 45 gibi artmış bir insidansı vardır. Osteoporotik kırık



riski kişi başına yıllık ortalama % 1'dir. Özellikle omurga ve kalçada ileri yaşlarda (yaş>60) yüksek oranda görülür. Hastalığın şiddeti ile kırık riski tahmin edilebilir (65).

Ülseratif kolit hastalarının % 4.3' nde glikokortikoid başlanmasından 6 ay sonra osteonekroz gelişir. Tanı kemik taraması ve magnetik rezonans (MR) ile konulur. Tedavi ağrı kontrolü, kord dekompresyonu ve artroplasti olarak sayılabilir (66).

İnflamatuvar barsak hastalığında oküler komplikasyonların görülme insidansı %1-10 arasındır. En yaygın görülenler ise konjonktivit, anterior üveit, iritis ve episklerit olarak sayılabilir. Üveit K remisyon döneminde de görülebilir, barsak rezeksiyonundan sonra da gelişebilir (1).

Ülseratif kolitli anormal karaciğer biyopsisi olan hastaların hemen yarısında hepatik steatoz tespit edilir ve hastalarda genellikle hepatomegali mevcuttur. Yağlı karaciğer kombine olarak kronik hastalığa, malnutrisyona ve glukokortikoid tedavisine bağlı olarak gelişebilir. İBH olanların % 1-5'inde primer sklerozan kolanjit (PSK) varken PSK olan hastaların % 50-75'inde İBH mevcuttur. PSK, İBH tanısından sonra grlebilsede, proktoktomiden yıllar sonra bile tespit edilebilir (67). İBH olan hastalarda hastalık aktif dönemde değilsede bile venöz ve arteriyel tromboz riski artmıştır. Uzun süren İBH'nda nadir de olsa sekonder veya reaktif amiloidoz gelişebilir (2).

## **2.4. Tanı**

Ülseratif kolit tanısı iyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkiki, biyokimyasal testler, alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, rektal veya kolonik biyopsi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi ile konulur. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi neklerinin histopatolojik incelemesidir (53).

## **2.5. Tedavi**

### **2.5.1. 5-Aminosalsilik Asit Ajanları**

Hafif ve orta derecede K'in asıl tedavisini oral veya topikal olarak kullanılabilen sülfasalazin ve diğer 5-aminosalsilik asit (5-ASA) ajanları oluşturur. Bu ajanlar K'te remisyonun indüklenmesinde ve sürdürülmesinde etkilidir. Sülfasalazin orjinalinde eklem

ve kolonik mukozanın hastalıklarında hem antibakteryel hem de antiinflamatuvar tedavi oluşturulması esnasında keşfedilmiştir. Sülfasalazinin aktive olması için 5-ASA'nın kolon içindeki bakteriler tarafından lizis ile serbestleştirilmesi gerekir. Sülfasalazin esas olarak kolonik hastalığı bulunanlarda etkili olur (68). Yan etkileri arasında baş ağrısı, anoreksiya, bulantı ve deri reaksiyonları vardır. Diğer yan etkileri de geçici oligospermi, perikardit, pankreatit, agranülositoz, interstisyel nefrit ve hemolitik anemidir. Sülfasalazin kullanan hastalara folik asit verilmelidir. 5-ASA bileşiğinin daha yeni şekilleri de vardır. Mesalazin (Pentasa, 4g/gün, bölünmüş dozlarda; Asacol, 2,4-4,8 g/gün bölünmüş dozlarda), olsalazalin (Dipentum 1-2 g/gün, bölünmüş dozlarda) ve balsalazid (Colazal, 6,75 g/gün, bölünmüş dozlarda) veya topikal formlar (Canasa suppozituar 1000 mg/gün; Rowasa enema, 4g geceleri) bu yeni şekiller arasında yer alır. Bu yeni ilaçlar daha az yan etkiye neden olduklarından daha sık kullanılmaya başlanmışlardır (69).

### **2.5.2. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler, topikal, oral veya intravenöz olarak kullanılabilirler. Aktif dönemde remisyon indüksiyonu için kullanılabilirler ancak remisyon dönemlerinin sürdürülmesini sağlayamazlar, idame tedavisinde kullanılmazlar. Orta ve ağır şiddetteki hastalıkta ve 5-ASA tedavisinden yanıt almayan hastalarda kullanılırlar. En sık prednizolon kullanılır ve başlangıç dozu 40-60 mg/gündür. Oral prednisolon tedavisiyle ÜK hastalarının % 60-70' inde remisyon indüksiyonu sağlanır. 1 hafta içinde oral prednisolon tedavisine cevap vermeyen hastalar veya hastalığı daha şiddetli olanlar hastanede intravenöz kortikosteroid ile tedavi edilmelidirler. Kortikosteroidler uzun süre kullanıldıklarında çok sayıda yan etkiye neden olabilirler (70).

### **2.5.3. Antibiyotikler**

Antibiyotiklerin, ÜK aktif veya remisyon dönemlerindeki hastaların tedavilerinde herhangi bir rolü yoktur. Yalnızca poş iltihaplarında antibiyotik kullanımı gerekir. ÜK hastalarında kolektomiden veya ileal-poş-anal anastomozundan sonra hemen hemen üçte bir oranında poş iltihabı görülebilmektedir. Bu hastalarda genellikle metronidazol veya siprofloksasin tedavisine yanıt alınmaktadır (71).

#### **2.5.4. İmmunomodülatörler**

Azatioprin ve aktif metaboliti olan 6-merkaptopürin (6-MP) glukokortikoid bağımlı İBH'nda yaygın olarak kullanılan pürin analoglarıdır. Etkileri 3-4 haftada görülür. Azatioprin (2-3 mg/kg/gün) veya 6-MP (1-1,5 mg/kg/gün) ÜK hastalarının üçte ikisinden fazlasında faydalı olmuştur. Yan etkileri pankreatit, bulantı, ateş, döküntü, kemik iliği supresyonu (özellikle lökopeni) ve hepatittir. Azatiopurin/6-MP ile tedavi edilen hastalarda 4 kat fazla lenfoma gelişme riski vardır (70).

Siklosporin hem selüler hem de humoral immün sistemlere inhibitör etki gösteren lipofilik bir peptittir. Azatioprin ve 6-MP' ye göre daha hızlı başlangıçlı aktivasyonu vardır. Siklosporin, şiddetli ÜK'te günlük 2-4 mg/kg'dan intravenöz (İV) olarak verilir. İntravenöz glukokortikoid tedavisine refrakter ÜK hastalarının % 82' sinde siklosporin ile tedaviye yanıt alınır. Siklosporin kolektomiye alternatif olabilir. Hipertansiyon, gingival hiperplazi, hipertrikozis, parestezi, tremor, baş ağrısı ve elektrolit anormallikleri yaygın yan etkilerindendir. Takrolimus immünomodülatuar özellikleri siklosporine benzeyen makrolid grubu bir antibiyotiktir. Siklosporinden 100 kat daha güçlü etkiye sahiptir. Emilimi için safra ya da mukozal bütünlüğe gereksinimi yoktur. Steroid bağımlı ya da refrakter ÜK hastalarında oldukça etkilidir. TNF- $\alpha$  intestinal inflamasyonun anahtar sitokini ve medyatörüdür. TNF- $\alpha$  ekspresyonu İBH' nda artar. İnfliximab, anti TNF- $\alpha$  antikoru, İBH'nda kullanılabilen bir ajandır (72).

#### **2.5.5. Cerrahi Tedavi**

Yaygın tip kronik ÜK hastalarının neredeyse yarısına yakını hastalıklarının ilk 10 yılı cerrahi operasyon geçirmektedir. Morbidite acil proktolektomide % 40, zorunlu proktolektomide % 30, elektif proktolektomide % 20 oranındadır. Başlıca riskler, hemoraji, kontaminasyon, sepsis ve sinirsel hasardır. Operasyon tercihi genellikle ileal-poş-anal anastomoz olarak söylenebilir (73).

### **Ülseratif Kolit hastalarında operasyon endikasyonları (73):**

1. İnatçı Hastalık
2. Fulminan Hastalık
3. Toksik Megakolon
4. Kolonik Perforasyon
5. Masif Kolon Kanaması
6. Ekstrakolonik Hastalıklar
7. Kolon Obstrüksiyonu
8. Kolon Kanseri Proflaksisi
9. Kolon Displazisi veya Kanser

### **2.6. Leptin**

Leptin, 16 kDa ağırlığında, obez (OB) gen ailesinin ürünü, peptid yapıda bir hormondur. Vücuttaki yağ dokusu ile orantılı olarak miktarı artar (74). Hipotalamusta yer alan reseptörüne bağlanarak kilo alımını kontrol etmektedir (75). Leptin vücutta metabolik hızı arttırmakta, iştahı ve gıda alımını azaltmaktadır (76). Leptin'in immün sistem üzerinde hem antijen spesifik hem de inflamatuvar effektör sisteme ait etkileri vardır (77). Leptin ve leptin reseptör eksikliği immün ve inflamatuvar cevaplarda değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler leptinle ilgili olarak açlık ve malnütrisyonla da ortaya çıkar. Her iki durumda da leptin düzeyleri serumda düşüktür. Malnütrisyonlu ratlarda hem leptin seviyesi, hem de lenfoproliferatif cevap düşük bulunmuştur (78). Farelerde akut olarak ortaya çıkan açlık durumları da azalmış leptin düzeyleri ve timus atrofisi ile birliktedir. Leptin eksikliğinde gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun cevabında da azalma gözlenir (79). Leptin replasmanı akut açlıktaki immünosupresif etkilerden korur. Leptin varlığı proinflamatuvar TH1 cevabının uyarılmasında ve devam ettirilmesinde gerekli gibi görünmektedir. Bu bulgular T lenfosit fonksiyonunun, leptin ve nutrisyonel durum ile ilişkisini göstermektedir (80). Kilo alımı, serum leptin seviyesinde artışa neden olurken TH1 aktivitesini de artırmaktadır (81).

Leptin immün sistemde hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar üzerinde etkisi olan bir moleküldür. Leptin, akut olarak enfeksiyonlarda ve inflamatuvar olaylarda artarken konağı, enfeksiyon ve inflamasyon nedeniyle oluşan dejeneratif etkilerden de korumayı

hedefler. Leptin monositleri direkt olarak aktive ederken, lenfositleri concocalin A veya fitohemaglütinin ile birlikte aktive edebilmektedir (82). Genetik olarak leptin defektli farelerde yapılan çalışmalarda makrofajların tam olarak fagositoz yapamadıkları ve leptin replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (83). Leptin ayrıca mononukleer hücrelerde TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  yapımını arttırmaktadır. Bütün bunlar leptinin daha çok proinflamatuvar etkinliğinin olduğunu düşündürmektedir. Leptin, yine mononukleer hücrelerde IL-1Ra sentezini arttırarak antiinflamatuvar etkinlik de göstermektedir (84).

Leptinin kemik metabolizmasında da önemli rolü mevcuttur. Leptin direkt parakrin veya endokrin etki ile kemik mineralizasyonunu etkilemekte ve osteoblastik aktiviteyi arttırabilmektedir. Aynı zamanda leptin, hipotalamus aracılığı ile santral sinir sistemi üzerinden kemik mineralizasyonu ve osteoblastik aktivite üzerine inhibe edici de olabilmektedir (85).

## **2.7. Ghrelin**

Ghrelin growth hormon (GH) salınımını uyaran growth hormon salgılatıcı reseptör (GHS-R) için spesifik endojen bir ligand olarak izole edilmiş, 28 aminoasit içeren, peptid yapısında bir hormondur. Ghrelin, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili iki hücresel alan bulunmaktadır. Başlıca salınım yeri mide fundus mukozasındaki oksintik bezlerdeki hücreler iken santral sinir sistemindeki nöronal hücre gruplarından da sinaptik ileti ile ghrelin salınımı yapılmaktadır (86). Ghrelinin az miktarda da plasenta, testis, böbrek, hipofiz, prostat, ince barsak, pankreas , beyin ve diğer birçok organda sentezleniyor olması, onun birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu göstermektedir (87).

Ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu attırcı (adipojenik) ve iştahı uyarıcı etkilerinin santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obesite ve kalori alımı ile azalmaktadır. Ghrelin düzeyleri açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır. Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksinin gelişmesini önleyen bir hormon olduğu sanılmaktadır (88). Santral ve/veya periferik yolla verilen ghrelin sıçan ve/veya farelerde mide hareketlerini, boşalma hızını ve asit salgılanımını arttırır (89).

Adiposit kökenli anoreksijenik bir hormon olan leptin'in periferik veya merkezi yolla uygulanımı sonucu enerji harcanımı artar ve iştah azalır. Ghrelin, leptin'in bu anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder (90). Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır (87). Son zamanlarda kısa barsak sedromundan kaynaklanan malnütrisyonlu bazı hastalarda ghrelin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (91). Gastrektomi sonrası ghrelin salınımında %70 oranında azalma gözlenmiştir (87).

Ghrelin için en önemli belirleyicilerin insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) olduğu saptanmıştır (92). IGF-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması, ghrelinin büyüme hormonu-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir (93).

## **2.8. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1**

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) IGF-1, 7 kDa'luk polipeptid yapıda ve proinsülin ile yapısal homoloji gösteren 70 aminoasitten oluşan bir hormondur. Bu protein çeşitli dokularda büyümeyi uyaran etkileri olduğundan ve anti insülin antikolar ile biyoaktiviteleri suprese edilemediğinden somatomedin olarak da anılmaktaydı. IGF'lerin başlıca sentez yeri karaciğer olmasına rağmen hemen her dokuda sentezlenir ve çoğu organ fonksiyonlarında yer alır. Özellikle hücre büyümesi, farklılaşması ve transformasyonu için önem taşırlar. IGF-1 protein sentezini uyarak ve hücrelerin göç etmelerini sağlayarak hücrelerin farklılaşma fonksiyonlarını indükler, ayrıca çeşitli hücrelerde apoptozisi azalttığı için survival faktör olarak da fonksiyonu vardır. Yaş, cinsiyet, beslenme durumu ve GH salınımı serum IGF-1 konsantrasyonunu etkiler (94). İnflamatuvar hadiselerde IGF-1'in karaciğerden sentezi azalır ve serum seviyeleri düşer. CRP, IL-6 ve haptoglobulin seviyeleri ile negatif korelasyon gösteren IGF-1 negatif akut faz reaktanı kabul edilir. Kemik metabolizmasında ve kalsiyum hemostazında da önemli rol oynayan IGF-1, osteoporotik hastalarda düşük seviyelerde bulunmuştur (95).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, 3 ligandı (insülin, IGF-1, IGF-2), 3 reseptörü (insülin reseptörü, IGF-1 reseptörü, Manno 6 fosfat IGF-2 reseptörü) ve 6 İnsülin benzeri büyüme faktörü Bağlayıcı Protein (IGFBP)' i içerir. IGF-1 ve IGF-2'nin her ikisi de tek kopya genidir. Prepro IGF-1, 12. kromozomun kısa kolunda, prepro IGF-2 11.

kromozomun kısa kolunda proinsülin geninin proksimalinde yer alır. IGF-1 sentezini GH haricinde insülin ve besinler de etkiler (96).

## **2.9. Tümör Nekroz Faktör Alfa**

Tümör Nekroz Faktör (TNF) çeşitli immünolojik fonksiyonları ile bilinen 17 kDa molekül ağırlığında homotrimer bir sitokindir. Önceleri tümör nekrozuna neden olabileceği ve hatta kanser, enfeksiyon gibi durumlarla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür (97). Tümör nekroz faktör'ün TNF-alfa ve TNF-beta olmak üzere iki tipi vardır. TNF-alfa (TNF- $\alpha$ ) kaşektin, diferansiasyon oluşturucu faktör adları ile de anılır. TNF- $\alpha$  doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşması, profilerasyonu, apoptozis, immün fonksiyon modülasyonu, inflamasyon, viral replikasyon, allerji, artrit, septik şok, insülin direnci ve diğer pek çok patolojik durumlarda görevleri olan bir sitokindir. TNF- $\alpha$  otoimmün hastalıklarda önemli rol oynar. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, İBH gibi hastalıkların tedavisinde TNF- $\alpha$  antagonistlerinin yüksek oranda etkin olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (98). TNF- $\alpha$  primer olarak, çeşitli uyarımlarla aktive olan monositler ve makrofajlar tarafından üretilir. Ayrıca, aktive T hücreleri, B lenfositler ve bazı tümör hücreleri tarafından da salınabilir. TNF- $\alpha$ , bakteri çoğalmasını ve yayılmasını önleyen, doku hasarını sınırlayan granülomun oluşumu için gereklidir. TNF- $\alpha$  ayrıca inflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu sağlar, monosit ve makrofajları olgunlaştırır, polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı sitotoksitesini artırır, B ve T lenfositleri olgunlaştırır, IL-1, IL-2 ve IL-7 ile timosit proliferasyonunu hızlandırır. TNF- $\alpha$ 'nın ÜK'te mukozal lezyonlarda artmış ekspresyonu, ÜK patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermiştir. ÜK'te dört proinflamatuvar sitokin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8) üretiminde artma olduğu tespit edilmiştir (99).

## **2.10. Kemik Mineralizasyonu ve Ülseratif Kolit**

Kemik mineral yoğunluğunun kantitatif olarak ölçülmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde, topuk ultrasonografisi, dual enerji X ışını absorpsiyometri, single enerji X ışını absorpsiyometri, nötron aktivasyon yöntemi, kemik sintigrafisi, kantitatif bilgisayarlı tomografi ve kantitatif magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Belirtilen yöntemlerin büyük çoğunluğunun çalışma sistemi gama ışını, X ışını ya da ultrason dalgalarının kemik

dokusunu geçerken bir kısmının kemik tarafından absorbe edilmesi, kalan miktarlarının ise hesaplanarak kemik mineral içeriğinin saptanması esasına dayanmaktadır (100).

Kemik mineral dansitometrisi (KMD), en sık olarak dual enerji X ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmektedir. Işın, önce absorpsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastanın dokusundan geçer ve hastadan elde edilen değer, absorpsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Duyarlılık oranı yüksektir. Tüm vücut, ön-arka ve lateral lumbal omurga ve femur ölçümü yapar. Tarama iki boyutludur ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ), alansal yoğunluğu verir. DEXA ölçümler ile kemiğin mineral içeriği/dansitesi hızlı, kesin ve konvansiyonel olarak ölçülebilmekte ve osteopeni/osteoporoz değerlendirilmesi yapılabilmektedir (101). Osteoporoz değerlendirmelerinde iki tanım üzerinde durulmaktadır. Bunlar T ve Z skorlarıdır. Kemik mineral yoğunluğunu genç yetişkinlere göre değerlendirmede T skor, yaş ile cinsiyete göre değerlendirmede ise Z skor kullanılmaktadır. Tanı koymada T skor daha sık kullanılan parametredir, genç yetişkin popülasyonun KMD ortalaması ve standart sapması ile tetkiki yapılan kişinin KMD karşılaştırılmasını verir (102). KMD T skorlarına göre değerlendirilmesi Tablo-4'te belirtilmiş olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre yapılmaktadır (103).

**Tablo-4: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kemik mineral dansitometrisi tanı sınıflaması (103)**

<b>Tanım</b>	<b>T skoru</b>	<b>Kırık riski</b>
Normal	> -1	Düşük risk
Osteopeni	-1 ile -2.5 arasında	Ortalamanın üstünde risk
Osteoporoz	< -2.5	Yüksek risk
Yerleşik	< -2.5 ve osteoporotik kırık varlığı	Çok yüksek risk

İnflamatuvar barsak hastalıkları azalmış kemik mineral dansitesi ile ilişkilidir. İBH'nda osteoporoz/osteopeni prevalansı % 7 ile % 56 arasında değişmektedir. ÜK hastalarında KMD'deki düşüşün steroid kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak yalnızca remisyon induksiyonu için steroid kullanılması, idame tedavide steroidlerin kullanılmıyor



olması ÜK hastalarında KMD düşüklüğünün başka faktörlerle de ilişkili olduğunu düşündürmüştür. ÜK hastalarında gelişen malabsorbsiyon nedeniyle kalsiyum dengesi bozuklukları, D vitamini eksikliği, inflamasyona yol açan immün bozuklukların kendisi, bu immün bozukluklarda salınan sitokinler, sex hormonlarının salınımındaki bozukluk KMD'deki düşüşün ve osteopeni/osteoporozun nedenleri olarak düşünülebilir. İBH ile ilişkili osteoporozda hem malabsorbsiyon hem de barsak inflamasyonu sonucu salınan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) katkısı vardır (104).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Materyal Seçimi

Çalışmamıza 2009 ve 2010 yıllarında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine kanlı dışkılama, ishal, ani dışkılama hissi, karın ağrısı şikayetleri ile başvuran ve ülseratif kolit (ÜK) tanısı konulan 38 hasta ve 38 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dâhil edildi. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllüler, yaş ve cinsiyet açısından olabildiğince ÜK hasta grubuna benzer özelliklere sahip kişilerden oluşturuldu. Tüm hastalara ve gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı.

Hastalar anamnez, fizik muayene, kan, idrar, gaita laboratuvar sonuçları ile değerlendirildi. Ayırıcı tanıda benzer bulgularla seyreden diğer nedenler ekarte edildi. Sonrasında yapılan endoskopik görüntüleme ve alınan biyopsi patolojik sonuçları ile hastalara ÜK tanısı konuldu.

Çalışmaya, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, sistemik enfeksiyöz ya da inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) dışında sistemik inflamatuvar hastalığı olan, hipertansiyon ya da diyabetes mellitus gibi başka bir sistemik hastalığı veya herhangi bir malignite tanısı olan hastalar dâhil edilmedi.

Ülseratif kolit hastalarında aktif ve remisyon dönemleri Truelove-Witts kriterleri (Tablo-1) ile belirlendi (49). Yeni tanı konulan veya önceden tanı konulmuş olup aktif dönemde müracaat eden hastaların tedavileri düzenlendi. Hastalar remisyona girdikten sonra 3 ay ile 1 yıl arasındaki zaman dilimlerinde kontrole çağırıldı.

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının leptin, ghrelin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) değerleri ve kemik mineral dansitometrisi (KMD) ölçüldü. Hastaların remisyona girdikten sonraki leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri ve KMD ölçüldü. Sağlıklı kontrol grubunun leptin, ghrelin, IGF-1 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçüldü. Hastaların aktif dönemdeki serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD ile remisyon dönemindeki serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD karşılaştırıldı. Hastaların hem aktif dönemdeki hem de remisyon dönemindeki serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların aktif dönemdeki serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeyleri

ile aktif dönemdeki serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve KMD T skoru arasındaki korelasyon incelendi. Hastaların remisyon dönemindeki serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve KMD T skoru arasındaki korelasyon incelendi. Hastaların KMD T skorları Tablo-4'te belirtildiği gibi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre değerlendirildi (103).

Aktif dönemdeki 38 ÜK hastasının 10 tanesine steroid tedavisi başlandı. Hastalara ortalama 2 hafta steroid tedavisi verildi. Steroid tedavisinden sonra, hastalar remisyona girdi. Remisyona giren hastalara idame tedavi ile devam edildi. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların remisyon döneminde bakılan serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri ile remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde bakılan serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri karşılaştırıldı. Remisyon indüksiyonu için steroid verilen hastaların remisyon döneminde bakılan KMD T ve Z skorları ile remisyon indüksiyonu için steroid tedavisi vermediğimiz hastaların remisyon döneminde bakılan KMD T ve Z skorları karşılaştırıldı.

### **3.1.2. Numunelerin Alınışı, Hazırlanışı ve Kemik Mineral Dansitometrilerinin Ölçülmesi**

ÜK hastalarından tedaviye başlamadan önce aktif dönemlerinde ve tedaviyle remisyon dönemine girdikten sonra sabah aç karnına 10 ml venöz kanları alındı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun da sabah aç karnına 10 ml venöz kanları alındı. Leptin, ghrelin, IGF-1 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri için alınmış olan venöz kanlar 15 dakika 3500 devirde santrifüj edildi. Numuneler aligotlanarak -80 °C'de çalışmanın yapılacağı güne kadar saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün tüm numuneler +4 °C' de 12 saat bekletilerek çözümleri sağlandı.

Bununla birlikte ÜK aktif dönemdeki hastalara tedavi öncesi ve remisyon döneminde kemik mineral dansitometrisi bakıldı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun da KMD çekildi.

### 3.1.3. Metod

Leptin değerleri için hastaların aktif ve remisyon dönemlerinde alınmış kanlar ile kontrol grubundan alınmış kanlar ticari olarak temin ettiğimiz ELISA kiti ile (Diasource KAP2281) alışıldı. Sonuçlar ng/dl cinsinden bulundu.

Ghrelin değerleri için hastaların aktif ve remisyon dönemlerinde alınmış kanlar ile kontrol grubundan alınmış kanlar ticari olarak temin ettiğimiz ELISA kiti ile (SPI BIO BERTIN PHARMA A05119) alışıldı. Sonuçlar pg/ml cinsinden bulundu.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) değerleri için hastaların aktif ve remisyon dönemlerinde alınmış kanlar ile kontrol grubundan alınmış kanlar CHEMILUMINESCENT yöntemi ile Siemens marka (Immulite 2000 L2KGF2) katalog numaralı kit ile çalışıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden bulundu.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) değerleri için hastaların aktif ve remisyon dönemlerinde alınmış kanlar ile kontrol grubundan alınmış kanlar DIA-Source markalı, KAP1751 numaralı kit ile ELISA metoduyla ölçüldü. Sonuçlar pg/ml cinsinden bulundu.

Bütün numuneler Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında üretici firmaların tavsiyelerine uyularak usulüne uygun olarak çalışıldı.

Ülseratif kolit hastaları (aktif ve remisyon dönemlerinde) ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuna KMD Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Dual-Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) ile ölçüldü. Hologic Inc., Bedford, MA, USA QDR4500 Elite modeli cihaz ile ölçüldü. Vertebra ve femur çekimlerinde 140/100 kVP 2,5 mA avg. 49 saniye 50 Hertz ışın miktarı kullanılarak ölçüm yapıldı. KMD g/cm<sup>2</sup> cinsinden vertebra ve femur T ve Z skorları ölçülerek hesaplandı.

### 3.1.4. İstatiksel Analizler

İstatistiksel olarak da aktif dönemdeki leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri ile remisyon dönemindeki leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) 15.0 programında Paired Sample T Testi ile analiz edildi. Aktif dönemdeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri Independence Samples T-testi ile analiz edildi. Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri

Independence Samples T-testi ile analiz edildi. Hastaların aktif dönemde bakılan serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeyleri ile aktif dönemde bakılan serum TNF- $\alpha$  düzeyi ile KMD T skoru arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon Testi ile analiz edildi. Hastaların remisyon döneminde bakılan serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeyleri ile remisyon döneminde bakılan TNF- $\alpha$  düzeyi ve KMD T skoru arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon Testi ile analiz edildi. Hastaların aktif dönemdeki KMD T ve Z skorları ile remisyon dönemindeki KMD T ve Z skorları Paired Sample T Testi ile analiz edildi. Aktif dönemdeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun KMD T ve Z skorları Independence Sample T Testi ile analiz edildi. Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun KMD T ve Z skorları Independence Sample T Testi ile analiz edildi. Aktif dönemde remisyon induksiyonu için steroid kullanan ÜK hastalarının remisyon döneminde bakılan serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri ile aktif dönemde remisyon induksiyonu için steroid kullanmayan ÜK hastalarının remisyon döneminde bakılan serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Aktif dönemde remisyon induksiyonu için steroid kullanan hastalar ile aktif dönemde remisyon induksiyonu için steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde bakılan KMD T ve Z skorları Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Tüm testlerde anlamlılık düzeyleri  $p < 0.05$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 38 adet ülseratif kolit (ÜK) hastasının 19' u erkek (% 50), 19'u kadın (% 50) hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması  $43.2 \pm 15.6$  (19-78) yıl olarak tespit edildi. Erkek hastaların yaş ortalaması  $44.7 \pm 16.1$  (19-78) yıl, kadın hastaların yaş ortalaması  $41 \pm 14.3$  (21-70) yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun yaş ortalaması  $41.6 \pm 14.3$  (22-64) yıl olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 20' si kadın (% 53), 18' i erkek (% 47) hastadan oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması  $39.3 \pm 15.2$  (22-62) yıl, kadın hastaların yaş ortalaması  $43.7 \pm 13.6$  (25-64) yıl idi.

Çalışmamıza alınan 38 hastanın 18 tanesi (%47) yeni tanı konulmuş, 20 tanesi (%53) daha önceden kliniğimizde takip etmiş olduğumuz sonradan nüks gelişen ÜK hastasıydı. Hastaların endoskopik görünümüne göre tutulum yerlerinin tespit edilmesi aktif dönemde yapılan kolonoskopi ile Montreal klassifikasyonuna göre yapıldı (51). Bu klasifikasyona göre, hastaların 8 tanesi pankolit (%44), 8 tanesi sol kolit (%44), 2 tanesi proktit (%12) olarak bulundu. Nüks olan hastaların 10 tanesi pankolit (%50), 7 tanesi sol kolit (%35), 3 tanesi proktit (%15) tutulumlu idi.

Hastalarda klinik aktivitelerin değerlendirilmesi için Tablo-1'de belirtilmiş olan Trulove-Witts kriterleri kullanıldı (49). Bu aktivite indeksine göre aktif dönemdeki 38 hastanın 21' i (%55) ağır, 13' ü (%35) orta ve 4'ü (%10) hafif grup olarak sınıflandırıldı. Ağır gruptaki 21 hastanın 10' una remisyon indüksiyonu için steroid tedavisi başlandı.

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının kemik mineral dansitometrisi ile bakılan T ve Z skorları incelendiğinde, 38 adet hastanın 10' u (%27) normal, 9'u (%23) osteoporotik, 19'u (%50) da osteopenik bulundu.

Hastaların aktif ve remisyon dönemlerindeki serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri Paired Samples T-Testi ile analiz edildi. Aktif ve remisyon dönemlerindeki ortalama serum leptin, ghrelin, IGF-1 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri Tablo-5'te karşılaştırıldı.

Hastaların aktif dönemdeki ortalama leptin değeri 5.10 ng/dl  $\pm$  6.67, remisyon dönemlerindeki ortalama leptin değeri 15.67 ng/dl  $\pm$  16.62 olarak tespit edildi. Aktif ve remisyon dönemindeki serum leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Aktif dönemdeki ÜK hastalarında serum leptin düzeyleri remisyon dönemindekilere göre belirgin olarak düşük bulundu.

Aktif dönemdeki ortalama ghrelin değeri 91.23 pg/ml  $\pm$  62.00, remisyon dönemindeki ortalama ghrelin değeri 65.24 pg/ml  $\pm$  46.89 olarak tespit edildi. Aktif ve remisyon dönemlerindeki serum ghrelin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Ancak sınırda anlamsız bulundu, aktif dönemdeki ÜK hastalarında ghrelin seviyeleri daha yüksekti.

Aktif dönemdeki ortalama IGF-1 düzeyi 103.66 ng/ml  $\pm$  46.38, remisyon dönemindeki ortalama IGF-1 düzeyi 170.08 ng/ml  $\pm$  68.43 olarak bulundu. Aktif ve remisyon dönemindeki IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Aktif dönemdeki serum IGF-1 düzeyleri, remisyon dönemindekilere göre belirgin olarak daha düşük bulundu.

Aktif dönemdeki ortalama TNF- $\alpha$  değeri 10.93 pg/ml  $\pm$  12.36, remisyon dönemindeki ortalama TNF- $\alpha$  değeri 4.19 pg/ml  $\pm$  7.35 olarak tespit edildi. Aktif ve remisyon dönemindeki serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Aktif dönemdeki serum TNF- $\alpha$  değerleri remisyon dönemindekilere göre belirgin olarak daha yüksekti.

**Tablo-5: Hastaların aktif ve remisyon dönemindeki ortalama leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri ve karşılaştırılması**

Parametre	Gruplar		P
	Aktif	Remisyon	
	Ortalama $\pm$ S.S	Ortalama $\pm$ S.S	
Leptin	5.10 ng/dl $\pm$ 6.67	15.67 ng/dl $\pm$ 16.62	P<0.05
Ghrelin	91.23 pg/ml $\pm$ 62.00	65.24 pg/ml $\pm$ 46.89	P>0.05
IGF-1	103.66 ng/ml $\pm$ 46.38	170.08 ng/ml $\pm$ 68.43	P<0.05
TNF- $\alpha$	10.93 pg/ml $\pm$ 12.36	4.19 pg/ml $\pm$ 7.35	P<0.05

Aktif dönemdeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri serum Independent Samples T-Testi ile analiz edildi. Aktif dönemdeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum leptin, ghrelin, IGF-1 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri Tablo-6'da karşılaştırıldı.

Hastaların aktif dönemdeki ortalama leptin değeri 5.10 ng/dl  $\pm$  6.67, kontrol grubunun ortalama leptin değeri 14.30 ng/dl  $\pm$  1.80 olarak tespit edildi. Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubunun serum leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu.

Aktif dönemdeki ortalama ghrelin değeri 91.23 pg/ml  $\pm$  62.00, kontrol grubunun ortalama ghrelin değeri 13.40 pg/ml  $\pm$  1.78 olarak tespit edildi. Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubunun serum ghrelin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu.



Aktif dönemdeki ortalama IGF-1 düzeyi 103.66 ng/ml  $\pm$  46.38, kontrol grubunun ortalama IGF-1 düzeyi 189.0 ng/ml  $\pm$  12.0 olarak bulundu. Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubunun IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Aktif dönemdeki serum IGF-1 düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük bulundu.

Aktif dönemdeki ortalama TNF- $\alpha$  değeri 10.93 pg/ml  $\pm$  12.36, kontrol grubunun ortalama TNF- $\alpha$  değeri 2.41 pg/ml  $\pm$  0.18 olarak tespit edildi. Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubunun serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Aktif dönemdeki serum TNF- $\alpha$  değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti.

**Tablo-6: Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun ortalama leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri ve karşılaştırılması**

Parametre	Gruplar		P
	Aktif	Kontrol	
	Ortalama $\pm$ S.S	Ortalama $\pm$ S.S	
Leptin	5.10 ng/dl $\pm$ 6.67	14.30 ng/dl $\pm$ 1.80	P<0.05
Ghrelin	91.23 pg/ml $\pm$ 62.00	13.40 pg/ml $\pm$ 1.78	P<0.05
IGF-1	103.66 ng/ml $\pm$ 46.38	189.0 ng/ml $\pm$ 12.0	P<0.05
TNF- $\alpha$	10.93 pg/ml $\pm$ 12.36	2.41 pg/ml $\pm$ 0.18	P<0.05

Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri Independent Samples T-Testi ile analiz edildi. Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum leptin, ghrelin, IGF-1 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri Tablo-7’de karşılaştırıldı.

Hastaların remisyon dönemdeki ortalama leptin değeri 15.67 ng/dl  $\pm$  16.62, kontrol grubunun ortalama leptin değeri 14.30 ng/dl  $\pm$  1.80 olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubunun serum leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Remisyon dönemindeki ortalama ghrelin değeri 65.24 pg/ml  $\pm$  46.89, kontrol grubunun ortalama ghrelin değeri 13.40 pg/ml  $\pm$  1.78 olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubunun serum ghrelin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu.

Remisyon dönemindeki ortalama IGF-1 düzeyi 170.08 ng/ml  $\pm$  68.43, kontrol grubunun ortalama IGF-1 düzeyi 189.0 ng/ml  $\pm$  12.0 olarak bulundu. Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubunun IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Remisyon dönemindeki serum IGF-1 düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeyecek düzeyde daha düşük bulundu.

Remisyon dönemindeki ortalama TNF- $\alpha$  değeri 4.19 pg/ml  $\pm$  7.35, kontrol grubunun ortalama TNF- $\alpha$  değeri 2.41 pg/ml  $\pm$  0.18 olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubunun serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo-7: Remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun ortalama leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri ve karşılaştırılması**

Parametre	Gruplar		P
	Remisyon	Kontrol	
	Ortalama $\pm$ S.S	Ortalama $\pm$ S.S	
Leptin	15.67 ng/dl $\pm$ 16.62	14.3 ng/dl $\pm$ 1.80	P>0.05
Ghrelin	65.24 pg/ml $\pm$ 46.89	13.40 pg/ml $\pm$ 1.78	P<0.05
IGF-1	170.08 ng/ml $\pm$ 68.43	189.0 ng/ml $\pm$ 12.0	P>0.05
TNF- $\alpha$	4.19 pg/ml $\pm$ 7.35	2.41 pg/ml $\pm$ 0.18	P>0.05

Aktif dönemde, remisyon indüksiyonu için steroid kullanan ÜK hastaları ile remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan ÜK hastalarının remisyon dönemlerindeki serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  düzeyleri Tablo-8’de karşılaştırıldı.

Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların ortalama leptin değeri 30.33 ng/dl  $\pm$  18.67, steroid kullanmayan hastaların ortalama leptin değeri 10.05 ng/dl  $\pm$  11.99 olarak tespit edildi. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların serum leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan ÜK hastalarının serum leptin düzeyleri steroid kullanmayan hastalara göre belirgin olarak yüksek bulundu (p<0.05).

Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların ortalama ghrelin değeri 85.53 pg/ml  $\pm$  70.00, steroid kullanmayan hastaların ortalama ghrelin değeri 57.98 pg/ml  $\pm$  34.24 olarak tespit edildi. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların serum ghrelin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (p>0.05).

Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların ortalama IGF-1 düzeyi 159.90 ng/ml  $\pm$  55.10, steroid kullanmayan hastaların ortalama IGF-1 düzeyi 173.71 ng/ml  $\pm$  73.16 olarak bulundu. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların serum IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların ortalama TNF- $\alpha$  değeri 2.16 pg/ml  $\pm$  2.25, steroid kullanmayan hastaların ortalama TNF- $\alpha$  değeri 4.91 pg/ml  $\pm$  8.23 olarak tespit edildi. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

**Tablo-8: Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde bakılan serum leptin, ghrelin, IGF-1, TNF- $\alpha$  değerleri ve karşılaştırılması**

Parametre	Steroid Kullanımı		P
	Var	Yok	
	Ortalama $\pm$ S.S	Ortalama $\pm$ S.S	
Leptin	30.33 ng/dl $\pm$ 18.67	10.05 ng/dl $\pm$ 11.99	P<0.05
Ghrelin	85.53 pg/ml $\pm$ 70.00	57.98 pg/ml $\pm$ 34.24	P>0.05
IGF-1	159.90 ng/ml $\pm$ 55.10	173.71 ng/ml $\pm$ 73.16	P>0.05
TNF- $\alpha$	2.16 pg/ml $\pm$ 2.25	4.91 pg/ml $\pm$ 8.23	P>0.05

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve kemik mineral dansitometrisi T skorları arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon testi ile analiz edildi. Elde edilen veriler Tablo-9’da gösterildi.

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi (p>0.05, r=0.241). Aktif dönemdeki hastaların serum leptin düzeyleri ile L1-L4 T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif

korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.164$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum leptin düzeyleri ile femur boynu T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.185$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum leptin düzeyleri ile kalça total T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.271$ ).

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.006$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum ghrelin düzeyleri ile L1-L4 T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.017$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum ghrelin düzeyleri ile femur boynu T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.015$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum ghrelin düzeyleri ile kalça total T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.029$ ).

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.167$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile L1-L4 T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.166$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile femur boynu T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0.05$ ,  $r=0.373$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile kalça total T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.316$ ).

**Tablo-9: Aktif dönemdeki hastaların serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeylerinin serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve kemik mineral dansitometresi T skorları arasındaki korelasyon analizi**

		TNF- $\alpha$	L1-L4 T	F. Boynu T	K. Total T
Leptin	Pearson Correlation	0.241	0.164	0.185	0.271
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Ghrelin	Pearson Correlation	-0.006	0.017	-0.015	-0.029
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
IGF-1	Pearson Correlation	-0.167	0.166	0.373	0.316
	P	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve kemik mineral dansitometrisi T skorları arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon testi ile analiz edildi. Elde edilen veriler Tablo-10'da gösterildi.

Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.096$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum leptin düzeyleri ile L1-L4 T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.008$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum leptin düzeyleri ile femur boynu T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.90$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum leptin düzeyleri ile kalça total T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.024$ ).

Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.188$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum ghrelin düzeyleri ile L1-L4 T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde

pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.118$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum ghrelin düzeyleri ile femur boynu T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.180$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum ghrelin düzeyleri ile kalça total T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.195$ ).

Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=-0.100$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile L1-L4 T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.192$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile femur boynu T skorları arasında pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.187$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile kalça total T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ,  $r=0.064$ ).

**Tablo-10: Remisyon dönemindeki hastaların serum leptin, ghrelin, IGF-1 düzeylerinin serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve kemik mineral dansitometrisi T skorları arasındaki korelasyon analizi**

		TNF- $\alpha$	L1-L4 T	F. Boynu T	K. Total T
Leptin	Pearson Correlation	0.096	0.008	-0.90	-0.024
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Ghrelin	Pearson Correlation	-0.188	-0.118	-0.180	-0.195
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
IGF-1	Pearson Correlation	-0.100	0.192	0.187	0.064
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Hastaların aktif ve remisyon dönemlerindeki lomber vertebra, femur boynu ve total kalça KMD ortalama T ve Z skorları Paired Samples T-Testi ile analiz edildi. Aktif ve remisyon dönemindeki KMD ortalama T ve Z skorları Tablo-11’de karşılaştırıldı.

Hastaların aktif dönemde bakılan KMD L1-L4 ortalama T Skoru  $-1.49 \pm 1.26$ , L1-L4 ortalama Z Skoru  $-1.07 \pm 1.11$ , femur boynu ortalama T Skoru  $-0.88 \pm 1.03$ , femur boynu ortalama Z Skoru  $0.02 \pm 1.12$ , total kalça ortalama T Skoru  $-0.78 \pm 1.02$  ve total kalça ortalama Z Skoru  $-0.30 \pm 0.99$  tespit edildi. Remisyon döneminde bakılan KMD L1-L4 ortalama T Skoru  $-1.55 \pm 1.14$ , L1-L4 ortalama Z Skoru  $-1.13 \pm 1.01$ , femur boynu ortalama T Skoru  $-0.73 \pm 1.15$ , femur boynu ortalama Z skoru  $0.11 \pm 1.01$ , total kalça ortalama T Skoru  $-0.69 \pm 1.02$  ve total kalça ortalama Z Skoru  $-0.25 \pm 0.92$  olarak tespit edildi. Aktif ve remisyon dönemlerinde bakılan kemik mineral dansitometreleri L1-L4, femur boynu, total kalça ortalama T ve Z skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo-11: Aktif ve remisyon dönemindeki hastaların ortalama kemik mineral dansitometrisi T ve Z skorları ve karşılaştırılması**

Parametre	Gruplar		P
	Aktif	Remisyon	
	Ortalama $\pm$ S.D	Ortalama $\pm$ S.D	
L1-L4 T	$-1.49 \pm 1.26$	$-1.55 \pm 1.14$	$P>0.05$
L1-L4 Z	$-1.07 \pm 1.11$	$-1.13 \pm 1.01$	$P>0.05$
F. Boynu T	$-0.88 \pm 1.03$	$-0.73 \pm 1.15$	$P>0.05$
F. Boynu Z	$0.02 \pm 1.12$	$0.11 \pm 1.01$	$P>0.05$
K. Total T	$-0.78 \pm 1.02$	$-0.69 \pm 1.02$	$P>0.05$
K. Total Z	$-0.30 \pm 0.99$	$-0.25 \pm 0.92$	$P>0.05$



Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubunun KMD lomber vertebra, femur boynu, total kalça ortalama T ve Z skorları Independence Samples T-Testi ile analiz edildi. Aktif dönemdeki KMD ortalama T ve Z skorları ile kontrol grubunun KMD ortalama T ve Z skorları Tablo-12’de karşılaştırıldı.

Aktif dönemdeki hastaların L1-L4 ortalma T Skoru  $-1.49 \pm 1.26$ , L1-L4 ortalma Z Skoru  $-1.07 \pm 1.11$ , femur boynu ortalma T Skoru  $-0.88 \pm 1.03$ , femur boynu ortalma Z Skoru  $0.02 \pm 1.12$ , total kalça ortalma T Skoru  $-0.8 \pm 1.02$  ve total kalça ortalma Z Skoru  $-0.30 \pm 0.99$  olarak tespit edildi. Kontrol grubunun KMD L1-L4 ortalama T Skoru  $-0.73 \pm 0.94$ , L1-L4 ortalama Z Skoru  $0.07 \pm 1.0$ , femur boynu ortalama T Skoru  $-0.23 \pm 0.72$ , femur boynu ortalma Z skoru  $0.96 \pm 1.04$ , total kalça ortalma T Skoru  $-0.04 \pm 0.62$  ve total kalça ortalma Z Skoru  $0.76 \pm 0.77$  olarak tespit edildi. Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubu KMD ortalama T ve Z skorları arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Aktif dönemdeki ÜK hastalarının KMD ortalama T ve Z skorları belirgin olarak daha düşük bulundu.

**Tablo-12: Aktif dönemdeki ülseratif kolit hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun kemik mineral dansitometrisi ortalama T ve Z skorları ve karşılaştırılması**

Parametre	Gruplar		P
	Aktif	Kontrol	
	Ortalama $\pm$ S.D	Ortalama $\pm$ S.D	
L1-L4 T	$-1.49 \pm 1.26$	$-0.73 \pm 0.94$	$P<0.05$
L1-L4 Z	$-1.07 \pm 1.11$	$0.07 \pm 1.00$	$P<0.05$
F. Boynu T	$-0.88 \pm 1.03$	$-0.23 \pm 0.72$	$P<0.05$
F. Boynu Z	$0.02 \pm 1.12$	$0.96 \pm 1.04$	$P<0.05$
K. Total T	$-0.78 \pm 1.02$	$-0.04 \pm 0.62$	$P<0.05$
K. Total Z	$-0.30 \pm 0.99$	$0.76 \pm 0.77$	$P<0.05$

Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubunun KMD lomber vertebra, femur boynu, total kalça ortalama T ve Z skorları Independence samples T-Testi ile analiz edildi. Remisyon dönemindeki KMD ortalama T ve Z skorları ile kontrol grubunun KMD ortalama T ve Z skorları Tablo-13'te karşılaştırıldı.

Remisyon dönemindeki hastalarda L1-L4 ortalama T Skoru  $-1.55 \pm 1.14$ , L1-L4 ortalama Z Skoru  $-1.13 \pm 1.01$ , femur boynu ortalama T Skoru  $-0.73 \pm 1.15$ , femur boynu ortalama Z skoru  $0.11 \pm 1.01$ , total kalça ortalama T Skoru  $-0.69 \pm 1.02$  ve total kalça ortalama Z Skoru  $-0.25 \pm 0.92$  olarak tespit edildi. Kontrol grubunda L1-L4 ortalama T Skoru  $-0.73 \pm 0.94$ , L1-L4 ortalama Z Skoru  $0.07 \pm 1.0$ , femur boynu ortalama T Skoru  $-0.23 \pm 0.72$ , femur boynu ortalama Z skoru  $0.96 \pm 1.04$ , total kalça ortalama T Skoru  $-0.04 \pm 0.62$  ve total kalça Z Skoru  $0.76 \pm 0.77$  olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubu KMD ortalama T ve Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). ÜK hastalarının remisyon dönemindeki ortalama T ve Z skorları kontrol grubuna göre belirgin daha düşük bulundu.

**Tablo-13: Remisyon dönemindeki ülseratif kolit hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun kemik mineral dansitometrisi ortalama T ve Z skorları ve karşılaştırılması**

Parametre	Gruplar		P
	Remisyon	Kontrol	
	Ortalama $\pm$ S.D	Ortalama $\pm$ S.D	
L1-L4 T	$-1.55 \pm 1.14$	$-0.73 \pm 0.94$	$P < 0.05$
L1-L4 Z	$-1.13 \pm 1.01$	$0.07 \pm 1.00$	$P < 0.05$
F. Boynu T	$-0.73 \pm 1.15$	$-0.23 \pm 0.72$	$P < 0.05$
F. Boynu Z	$0.11 \pm 1.01$	$0.96 \pm 1.04$	$P < 0.05$
K. Total T	$-0.69 \pm 1.02$	$-0.04 \pm 0.62$	$P < 0.05$
K. Total Z	$-0.25 \pm 0.92$	$0.76 \pm 0.77$	$P < 0.05$

Aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanılan hastalar ile steroid kullanılmayan hastaların KMD lomber vertebra, femur boynu, total kalça ortalama T ve Z skorları paired samples T-Testi ile analiz edildi. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanılan hastalar ile steroid kullanılmayan hastaların KMD ortalama T ve Z skorları Tablo-14' te karşılaştırıldı.

Aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanılan hastalarda, remisyon döneminde bakılan L1-L4 ortalama T Skoru  $-2.73 \pm 0.96$ , L1-L4 ortalama Z Skoru  $-2.19 \pm 0.72$ , femur boynu ortalama T Skoru  $-1.53 \pm 1.35$ , femur boynu ortalama Z skoru  $-0.35 \pm 1.14$ , total kalça ortalama T Skoru  $-1.54 \pm 1.15$  ve total kalça ortalama Z Skoru  $-0.85 \pm 1.1$  olarak tespit edildi. Aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid tedavisi kullanılmayan hastaların remisyon döneminde bakılan L1-L4 ortalama T Skoru  $-1.08 \pm 0.85$ , L1-L4 ortalama Z Skoru  $-0.68 \pm 0.81$ , femur boynu ortalama T Skoru  $-0.45 \pm 0.93$ , femur boynu ortalama Z skoru  $0.28 \pm 0.92$  total kalça ortalama T Skoru  $-0.34 \pm 0.82$  ve total kalça ortalama Z Skoru  $-0.05 \pm 0.76$  olarak tespit edildi. Aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanılan hastalar ile steroid kullanılmayan hastalar arasında remisyon döneminde bakılan KMD ortalama T ve Z skorları açısından anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Steroid kullanan hastaların KMD ortalama T ve Z skorları daha düşük olarak bulundu.

**Tablo-14: Aktif dönemde steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların kemik mineral dansitometrisi ortalama T ve Z skorları ve karşılaştırılması**

Parametre	Steroid Kullanımı		P
	Var	Yok	
	Ortalama $\pm$ S.S	Ortalama $\pm$ S.S	
L1-L4 T	-2.73 $\pm$ 0.96	-1.08 $\pm$ 0.85	P<0.05
L1-L4 Z	-2.19 $\pm$ 0.72	-0.68 $\pm$ 0.81	P<0.05
F. Boynu T	-1.53 $\pm$ 1.35	-0.45 $\pm$ 0.93	P<0.05
F. Boynu Z	-0.35 $\pm$ 1.14	0.28 $\pm$ 0.92	P<0.05
K. Total T	-1.54 $\pm$ 1.15	-0.34 $\pm$ 0.82	P<0.05
K. Total Z	-0.85 $\pm$ 1.10	-0.05 $\pm$ 0.76	P<0.05

## 5. TARTIŞMA

Ülseratif kolit (ÜK) kolonda mukozal inflamasyona yol açan, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyolojisi net olmamakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin katkısı mevcuttur. ÜK' te intestinal immünite bozulmuştur (1).

Anoreksiya, malnutrisyon, intraabdominal beyaz adipoz dokunun birikmesi olarak da bilinen mezenterik obezitenin gelişmesi, İBH'nın iyi bilinen özellikleridir. İBH'nın kendisi beyaz adipoz doku tarafından sekrete edilen proteinlerin uyarılmasında etken faktördür. İBH' nda mezenterik adipositlerin immünregülatuvar hücreler gibi davrandığı gözlenmiştir. Bu yüzden adipositlerden salgılanan adipositokinlerin hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (105).

Leptin obez (OB) gen ürünü olup, başlıca adipositlerden sentezlenen bir hormondur. Leptin yapısal olarak IL-2, IL-12, growth hormon (GH) ile benzerlik göstermektedir (106). Deneysel hayvanlarıyla yapılan bir çalışmada, leptin uygulaması sonrası immün cevaptaki bozulmanın ortadan kalktığı görülmüştür (83). Leptinin immün sistem üzerinde hem proinflamatuvar hem anti-inflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Leptin immün sistem üzerinde baskılayıcı etkilere sahip olan kortikosteroidlerin salınımını inhibe etmek suretiyle de immün fonksiyonlar üzerinde rol oynayabilmektedir. Metabolik hızı arttıran ve iştahı inhibe edip gıda alımını azaltan leptin, malnutrisyonla seyreden durumlarda azalmaktadır (82). Leptin beslenme durumu ve enerji dengesindeki değişikliklere karşı oluşabilecek proinflamatuvar TH1 immün cevabı düzenler (107). Leptin eksikliği enfeksiyonlara ve inflamatuvar uyarılara karşı organizmanın duyarlılığını artırır ve sitokin üretiminde de çeşitli bozukluklara yol açar (87). Leptin, mononükleer hücrelerde IL-1Ra sentezini arttırarak anti-inflamatuvar etkinlik de göstermektedir (84). Kemik metabolizmasında da önemli etkileri olduğu düşünülen leptinin kemik mineralizasyonunu ve osteoblastik aktiviteyi arttırdığı düşünülmektedir (85). Obezlerde osteoporoz sıklığının daha az olması ile serumda yüksek seyreden leptin seviyelerinin ilişkili olduğu düşünülmektedir (108).

Leptin ile ilgili bir takım çalışmalarda leptinin ÜK hastalarında akut safhada özellikle mezenterik adipoz doku ve kolon mukozasında ekspresyonunun arttığı, kan dolaşımındaki seviyelerinin de yüksek seyrettiği rapor edilmiştir (105).

Ballinger A (109), inflamatuvar hastalıklardaki plazma leptin konsantrasyonunun değişken olduğundan, plazma leptin konsantrasyonlarının inflamatuvar sürecin kronikliği ve şiddeti ile yakından ilişkili olduğundan bahsetmiştir. Aynı makalede leptinin inflamatuvar yanıtı bağımlı olarak inflamatuvar sürecin çeşitli evrelerinde birbirinden tamamen farklı sistemik etkilerinin olabileceği vurgulanmıştır.

Karmiris K ve arkadaşları (105), 46'sı ÜK olmak üzere 100 İBH ile yaptıkları çalışmada, hastaların aktif dönemdeki kan leptin düzeylerini 60 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda İBH' nda özellikle ÜK hastalarında serum leptin seviyelerinin belirgin olarak düşük tespit edildiği görülmüştür. Karmiris ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik intestinal inflamasyonun dolaşımdaki leptin seviyelerini azaltabileceğini bildirmişlerdir. Aynı makalede TNF- $\alpha$ ' nın geçici ve akut olarak intraselüler leptin havuzunun boşalmasını uyardığını, bunun da kronik inflamasyon esnasında leptin sentezini azalttığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak bu makalede İBH' nda serum ghrelin düzeylerinin yüksek, serum leptin düzeylerinin ise düşük seyrettiği tespit edilmiş olup, İBH patogeneğinde adipoz dokudaki protein salınımlarında oluşan bozuklukların rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda Karmiris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla hem paralel seyreden hem de tam uyuşmayan sonuçlar elde edildi. Bizim çalışmamızda aktif dönemdeki ÜK hastalarında serum leptin düzeylerinin düşük çıkması, aktif dönemdeki hastaların serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin ise yüksek tespit edilmesi Karmiris ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel seyreden sonuçlar oldu. Ancak serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif veya negatif korelasyon çıkmaması Karmiris ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları ile uyuşmadı.

Franchimont D ve arkadaşları (110), 20 İBH olan hasta ile yaptıkları çalışmada, anti-TNF- $\alpha$  ajanı olan infliximab ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum leptin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hastalarda infliximab tedavisinden sonra serum leptin seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu makalede leptinin İBH' nda immün sistemde ve metabolizmada önemli etkileri olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da Franchimont ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya paralel sonuçlar elde edilmiş olup, hastaların aktif dönemdeki serum leptin düzeyleri remisyon dönemindeki serum leptin düzeylerinden düşük tespit edilmiştir.

Van Crevel R ve arkadaşları (111), 60 akciğer tüberkülozu olan hasta ve 30 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada tüberküloz hastalarının serum leptin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada hastaların anti-tüberküloz tedavisinden önce ve sonra serum leptin düzeyleri ölçülmüş ve tedaviden sonra leptin düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serum leptin seviyeleri hastalığın aktif döneminde, remisyon dönemine göre düşük tespit edilmiştir. Yine bizim çalışmamızdaki hastaların aktif dönemdeki leptin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük çıkması Van Crevel ve arkadaşlarının inflamasyonda leptin sentezinin azaldığı yönündeki görüşü ile uyumlu sonuçlanmıştır.

Barbier M ve arkadaşları (112), yaptıkları çalışmada inflamatuvar barsak hastalığında mezenterik adipoz dokuda leptin ekspresyonunu araştırmışlardır. Bu çalışmada çeşitli nedenlerden dolayı kolonik rezeksiyon yapılmış 5 ÜK ve 15 crohn hastası, kontrol grubu olarak alınan, sağ kolon karsinoma nedeniyle kolonik rezeksiyon yapılmış 7 hasta ile karşılaştırılmıştır. ÜK hastalarındaki kolonik yağ dokudaki leptin ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Aynı çalışmada ÜK ve crohn hastası yağ dokularından alınan örneklerden çalışılan leptin ekspresyonları karşılaştırılmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak bu makalede İBH'nda mezenterik yağ dokuda anormal bir süreç olduğundan bahsedilmiş olup, mezenterik adipoz dokudaki leptin üretiminin artmasının inflamatuvar sürece katkı sağlayabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların aktif dönemdeki leptin seviyeleri, hem remisyon dönemindeki leptin seviyelerine hem de sağlıklı kontrol grubunun leptin seviyelerine göre düşük bulunduğundan Barbier ve arkadaşlarının çalışmasıyla ters düşmüştür.

Sitaraman S ve arkadaşları (113), yaptıkları çalışmada kolonik polipli veya kolon kanserli hastalardan oluşan kontrol grubunu aktif ÜK ve crohn hastaları ile karşılaştırmışlar. Kontrol grubundaki hastaların kolonik epitelyum hücrelerinde leptin ekspresyonu saptanmazken inflamasyonlu kolonik epitelyum hücrelerinde yüksek düzeylerde leptin ekspresyonu tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada inflamasyonun olduğu kolonik hücrelerin luminal leptinin kaynağı olduğu gösterilmiş, İBH'nda gerçekleşen intestinal inflamasyonda leptin'in patofizyolojik bir rolü olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda aktif dönemdeki ÜK hastalarında leptin seviyeleri daha düşük bulunduğundan Sitaraman S ve arkadaşlarının çalışmasıyla ters düşmüştür.

Barbier M ve arkadaşları (114), deneysel olarak intestinal inflamasyonda serum leptin düzeylerini araştırmışlardır. Ratlarda kolit oluşturmadan önce ve kolit oluşturduktan sonra plazma leptin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçülmüş. Plazma leptin düzeylerinin trinitrobenzen sülfonik asit ile uyarıldıktan 8 saat sonra 4 kat arttığı, tek başına etanol verilmesiyle 2 kat arttığı gözlenmiş. Diğer gruplarda yer alan indometazin ile ileit oluşturulmuş ratlarda da benzer bulgulara ulaşılmış. Yine bu çalışmada kolit oluşturulduktan sonraki 4 gün içerisinde anorexia ve kilo kaybı geliştiği gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada serumdaki artmış leptin konsantrasyonlarının intestinal inflamasyonla ve bununla ilişkili olarak da anorexia ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızın sonuçları Barbier M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla ters düşmüştür. Ancak bizim düşüncemiz de leptin düşüklüğünün bozulmuş intestinal immünitete bağlanabileceği ve gelişmekte olan anoreksiya ve malnutrisyona karşı kompanse edilebilir bir reaksiyon olabileceğidir.

Bizim çalışmamızda Franchimont D ve arkadaşlarının (110) yaptıkları çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiş olup, aktif dönemdeki ÜK hastalarında bakılan leptin düzeyleri remisyon döneminde bakılan leptin düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda Karmiris ve arkadaşlarının (105) yapmış oldukları çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiş olup, aktif dönemdeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında aktif dönemdeki hastaların serum leptin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Remisyon dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel fark bulunamamıştır. Bizim düşüncemiz de ÜK hastalarında adipoz dokudan bozulmuş leptin sekresyonunun intestinal immünitinin bozulmasına katkı sağlayabileceğidir. İştah azaltıcı ve anoreksijenik özelliği olan leptinin, hastaların aktif dönemdeki seviyelerinin hem remisyon dönemindeki seviyelerine hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük çıkması intestinal inflamasyon nedeniyle vücutta zaten gelişen veya gelişmekte olan malnutrisyonu kompanse etmek için oluşturulmuş tepki olabilir. Leptin'in anti-inflamatuvar özelliğinin de olduğu akıld tutulursa leptin düzeylerinin aktif dönemdeki hastalarımızda remisyon dönemindekilere göre düşük seviyede olması, aktif dönemdeki ÜK hastalarının leptin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olması, ÜK gelişmesinde yeterince anti-inflamatuvar etkinliğin oluşmamasının intestinal inflamasyonun oluşmasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda remisyon indüksiyonu için steroid kullanan ÜK hastalarının remisyon döneminde bakılan serum leptin düzeyleri steroid kullanmayan hastalara göre



belirgin olarak yüksek bulundu. Steroid kullanan hastaların remisyon döneminde bakılan serum leptin düzeylerinin steroid kullanmayan hastalara göre daha yüksek tespit edilmesi de steroid kullanan hastalarda anti-inflamatuvar etkinliğin daha belirgin olduğunu ve böylece bu hastalarda leptin düzeylerinin steroid kullanmayan hastalara göre daha yüksek seyrettiğini düşündürmüştür. Hastaların aktif dönemdeki serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon bulunamamıştır. Hastaların remisyon dönemindeki serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon bulunamamıştır. ÜK ile yapılan çalışmalarda leptinin rolü henüz tam anlaşılmadığından ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Ghrelin, son zamanlarda keşfedilmiş, gıda alımı ve enerji homeostazının regülasyonunda çok önemli rolü olduğu düşünülen bir hormondur. Ghrelin, başlıca midede üretilmekle birlikte beyaz adipoz doku tarafından da exprese edilmektedir. Ghrelin, growth hormon salgılatıcı hormon reseptörünün endojen bir ligandıdır ve T hücrelerinde yer alan reseptörlerce tanımlanmaktadır. Ghrelin, interlökinler, TNF- $\alpha$  ve en ilginç olarak da leptin gibi sitokin aktivasyonunu sağlayan faktörleri inhibe edebilir. Çölyak hastalarında serum ghrelin seviyesi yüksek bulunmuştur. İBH' nda ghrelinin olası rolü net olarak tespit edilememiştir. Son çalışmalar İBH' nda serum açlık leptin ve ghrelin seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiğini göstermiştir. Yine serum leptin ve ghrelin değerleri ile hastalığın klinik karakteristik özelliklerinin tahmin edilebileceği düşünülmektedir (105). Yapılan çalışmalarda serumdaki ghrelin seviyeleri septik şokta, aktif inflamasyonla seyreden çölyak hastalığında, aktif dönemdeki inflamatuvar barsak hastalığında yüksek tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda yüksek ghrelin düzeylerinin gastrointestinal sistem mukozasındaki inflamasyon ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (115).

Karmiris K ve arkadaşlarının (105), 46 ÜK ve 54 CH'dan oluşan 100 hasta ve 60 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, İBH olan hastalarda sağlıklı insanlara göre serum ghrelin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Karmiris ve arkadaşları; İBH olan hastalarla sağlıklı insanları karşılaştırdığında yüksek ghrelin seviyelerini düşük leptin seviyeleri ile korele bulmuşlardır. Sonuç olarak bu çalışmada İBH' nda inflamasyonun şiddeti ile ghrelin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiş olup İBH patogenezinde, adipoz dokudan sentezlenen proteinlerin salınımindaki bozukluğun rol oynayabileceği düşünülmüştür. Karmiris ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da aktif

dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum ghrelin seviyeleri yüksek seyrederken serum leptin seviyeleri düşük seyretti.

Ateş Y ve arkadaşlarının (115), 34 ÜK hastasında yaptıkları çalışmada aktif dönemde bakılan serum ghrelin seviyeleri remisyon döneminde bakılan serum ghrelin seviyelerine göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Aynı çalışmada serum ghrelin düzeyleri ile serum IGF-1 düzeyleri ve vücut kitle indeksi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada serum ghrelin düzeyi yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup ghrelin seviyelerinin hastalığın aktivitesini belirlemede ve hastalıktaki nutrisyonel durumu değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların aktif dönemdeki serum ghrelin düzeyleri ile remisyon dönemindeki serum ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Ancak sınırdan anlamsız olarak hastaların aktif dönemdeki ghrelin düzeylerinin daha yüksek bulunması sonuçlarımızın Ateş ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel seyrettiğini göstermiştir.

Lanzini A ve arkadaşları (116), 44 çölyak hastası, 39 dispeptik hasta ve 53 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile çalışma yapmışlardır. Yeni tanı konmuş çölyak hastalarının 1 yıl süreyle glutensiz diyetle beslenmesinden önce ve sonra serum ghrelin düzeylerini araştırmışlardır. Yine çölyak hastalığı olanların ve dispeptik hastaların serum ghrelin düzeyleri ile vücut kitle indekslerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çölyak hastalarının glutensiz diyetle beslenmeden önceki ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çölyak hastalarının VKİ sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuş. Çölyak hastalarının 1 yıl glutensiz diyet ile beslendikten sonra serum ghrelin düzeylerinin önceki seviyelere göre anlamlı olarak düştüğü, VKİ' nin de önceki değerlerine göre yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada dispeptik hastaların da serum ghrelin düzeyleri sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada çölyak hastalarındaki intestinal inflamasyonla paralel olarak ghrelin seviyelerinin de yüksek seyrettiği, hastalardaki ghrelin düzeylerindeki değişikliklerin nutrisyonel bozulmada anahtar rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların hem aktif dönemdeki hem de remisyon dönemindeki ghrelin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek çıkması, intestinal inflamasyonda ghrelin seviyelerinin yüksek seyrettiğini göstermiştir. Bu durum da Lanzini ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel sonuçlar elde ettiğimizi göstermiştir.

Perrachi M ve arkadaşlarının (117), 27 aktif dönemdeki ÜK hastası, 26 remisyon dönemindeki ÜK hastası ve 40 sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmada, aktif dönemdeki ÜK hastalarında kontrol grubuna göre serum ghrelin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise aralarında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada serum ghrelin düzeyi ile hastalık aktivitesi, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bu makalede patofizyolojik önemi ve mekanizması tam olarak bilinmediği halde aktif dönemdeki İBH'ında endojen ghrelin sekresyonunun arttığı belirtilmiştir.

Konturek PC ve arkadaşlarının (118), yapmış olduğu çalışmada 15 ÜK hastası ile 15 kişilik kontrol grubunun kolon mukozasından alınan biyopsi materyalleri ile yapılan çalışma karşılaştırıldığında ÜK hastalarının kolon mukozasında ghrelinin mukozal mRNA ekspresyonunun artmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada ghrelinin kolonik mukozadaki artmış ekspresyonunun kolonik mukozada artmış olan inflamasyon nedeniyle tetiklenmiş koruyucu bir yanıt olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda da hastaların aktif dönemdeki serum ghrelin düzeyleri ile remisyon dönemindeki serum ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak aktif dönemdeki hastalarda, remisyon dönemindeki hastalara göre, serum ghrelin seviyeleri sınırda anlamsız olarak yüksek bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Aralarında anlamlı fark tespit edilememesi, ghrelin salınımını etkileyen çok fazla faktör olmasından, inflamasyon süreciyle birlikte pek çok metabolik hadiselerde de ghrelinin aktif rolü olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum ghrelin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ). Bu durum bize ghrelin salınımının inflamatuvar hadiselerde arttığını, intestinal inflamasyonun sebeplerinden birinin de proinflamatuvar etkisi bilinen ghrelinin artmış salınımından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmüştür. Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Bu da her ne kadar ÜK hastaları remisyon dönemine girse ve hastalığın belirtileri kaybolursa da kronik inflamasyonun etkilerinin ÜK hastalarında uzun süre devam ettiğini göstermektedir. Perrachi M ve arkadaşlarının (117), yaptıkları çalışmada ghrelin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda hastaların hem aktif dönemdeki hem de remisyon dönemindeki ghrelin düzeyleri ile hem aktif

dönemdeki hem de remisyon dönemindeki TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon tespit edilmedi. Çalışmamızda aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak bizim çalışmamızda da yukarıda belirtilen çalışmalara paralel sonuçlar elde ettik. Proinflamatuvar etkisi de bilinen ghrelinin adipoz dokudan bozulmuş salınımı, intestinal inflamasyona katkı sağlıyor olabilir. Yine ghrelin salınımı, inflamasyona karşı koruyucu bir yanıt olarak organizma tarafından arttırılıyor olabilir. İntestinal inflamasyonda gelişmekte olan malnutrisyona yanıt olarak vücutta kaşeksiden ve enerji depolarının boşalmasından korunmak için yağ dokusunu arttırmaya ve iştahı uyarmaya yönelik ghrelin seviyelerinin yüksek tutulduğu düşünülebilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)' nda growth hormon/IGF-1 aksının fonksiyonel olarak bozulduğu gösterilmiştir. Karaciğerden sentezlenen IGF-1'in pek çok dokuda anabolik etkileri mevcuttur. IGF-1 büyüme ve metabolizmanın regülasyonunda etkin rol oynar. İnflamatuvar hadiselerde KC'den IGF-1 sentezi azalır, serum IGF-1 seviyeleri düşer. ÜK ve CH olan çocuklarda büyüme geriliği sık rapor edilmektedir (95). IL-6 ve TNF- $\alpha$ ' nın aşırı sentezlenmesinin normal plazma GH sekresyonu ancak azalmış plazma IGF-1 düzeyleri ile büyümenin bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (119). Kemik metabolizmasında ve kalsiyum dengesinde de önemli rol oynayan IGF-1'in kemik mineralizasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır (95).

Poykko SM ve arkadaşları (120), 1004 kişiden oluşan bir kohort çalışmasında, serum analizlerinde ghrelin seviyeleri ve IGF-1 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde bu ilişkinin etkin rol oynayabileceğini ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların serum ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek seyrederken hastaların serum IGF-1 düzeyleri de kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Eivindson M ve arkadaşlarının (121), yaptıkları çalışmada 49 ÜK ve 50 CH'dan oluşan 99 hastada IGF-1 düzeyleri ile serum albumin ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon araştırılmış. Hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş, serum IGF-1 düzeyleri ile serum albumin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş. Sonuç olarak bu çalışmada İBH' ndaki inflamasyonun, IGF-1 sistemindeki bozukluk ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, İBH' nda

artan kemik ve kas katabolizmasının, azalmış IGF-1 düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

Katsanos KH ve arkadaşlarının (122), 12 ÜK ve 10 CH ile yapmış oldukları çalışmada hastaların serum IGF-1, IGFBP-3 seviyeleri 30 sağlıklı kontrolün serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri ile karşılaştırılmış. İBH' nda serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük çıktığı tespit edilmiş. Sonuç olarak bu çalışmada aktif dönemdeki İBH' nda azalmış IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin kazanılmış GH rezistansının derecesi ile ilişkili olabilen sistemik inflamatuvar bir durum olabileceği ve belki de İBH' ndaki IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerindeki düşüşün inflamatuvar sitokinlerce uyarılmış olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup aktif dönemdeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Vespasiani GU ve arkadaşları (123), yaptıkları çalışmada 14 aktif dönemdeki inflamatuvar barsak hastasında infliksimab tedavisi öncesi ve sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerini sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Tedavi öncesindeki IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, tedavi sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri belirgin olarak yükselmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada İBH' ndaki inflamatuvar süreçte GH/IGF-1 aksının bozulduğu, hastaların remisyona girmesi ve aktif hastalığındaki sistemik inflamasyonun baskılanması ile GH/IGF-1 aksının tekrar düzene girdiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da paralel sonuçlar elde edilmiş olup hastaların aktif dönemdeki IGF-1 düzeyleri, remisyona girdikten sonraki IGF-1 düzeylerine göre düşük tespit edilmiştir.

Corkins MR ve arkadaşlarının (124), yapmış oldukları çalışmada 17 yeni tanı almış inflamatuvar barsak hastasında aktif ve remiyon dönemlerinde IGF-1, IGFBP-3, VKİ ve serum protein seviyeleri araştırılmış. Hastaların aktif dönemdeki IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin düşük çıktığı hastaların remisyona girmesi ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Hastaların aktif dönemdeki VKİ'nin düşük çıktığı hastaların remisyona girmesi ile VKİ'nin de yükseldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada aktif ve remiyon dönemlerinde serum protein seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiş. Sonuç olarak bu çalışmada inflamasyonun baskılanması ve nutrisyonel durumun düzeltilmesi ile serum IGF-1 seviyelerinin yakın ilişkisinin olduğu, serum IGF-1 seviyelerinin hastaların remisyona girmesi ile düzeldiği belirtilmiştir.

Haris L ve arkadaşlarının (125), kolit oluşturulmuş farelerde yaptıkları çalışmada İBH aktif ve remisyon dönemlerindeki KMD ile serum TNF- $\alpha$  ve IGF-1 düzeyleri araştırılmıştır. Hastalığın aktif dönemindeki yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri ve düşük IGF-1 düzeyleri ile KMD'deki azalma paralel seyretmiştir. Hastalığın remisyonu ile TNF- $\alpha$  değerlerinde düşme, IGF-1 değerlerinde yükselme ve KMD'de artış oluşmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada İBH' ında kemik dansitesinin baskılanmasında inflamasyonun ve bununla ilişkili olarak da IGF-1' in önemli rolü olduğu ancak bu ilişkinin tam aydınlatılması için ileri çalışmalara gerek duyulduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel sonuçlar elde edilmiş olup hastaların aktif dönemdeki IGF-1 düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ancak bizim çalışmamızda hastaların aktif dönemdeki IGF-1 düzeyleri ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı. Haris L ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da hastaların aktif dönemdeki IGF-1 düzeyi remisyon dönemindeki IGF-1 düzeyine göre düşük bulundu. Benzer olarak bizim çalışmamızda da hastalar remisyona girdikten sonra IGF-1 değerleri artış gösterdi.

Bizim çalışmamızda da yukarıda belirtilen çalışmalara paralel sonuçlar elde ettik. Hastaların aktif dönemdeki IGF-1 düzeyleri remisyon dönemindeki IGF-1 düzeylerine göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Hastaların aktif dönemdeki IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu serum IGF-1 düzeylerine göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Remisyon dönemindeki hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu serum IGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastaların aktif dönemdeki IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi arasında korelasyon tespit edilmedi. Hastaların aktif dönemdeki serum IGF-1 düzeyleri ile femur boynu T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0.05$ ). Pek çok dokuya anabolizan etkileri olan, kemik mineralizasyonunu ve osteoblastik aktiviteyi artırıcı etkisi zaten bilinen IGF-1'in düşüklüğünün KMD' deki düşüklükle korelasyon göstermesi literatürdeki yayınlarla paralellik göstermiştir. Hastaların remisyon dönemindeki serum IGF-1 düzeyi ile serum TNF- $\alpha$  düzeyi ve KMD arasında da korelasyon tespit edilmedi. Aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile steroid kullanmayan hastaların serum IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Aktif dönemdeki hastaların IGF-1 düzeylerinin hem remisyondaki hastalara göre, hem de kontrol grubuna göre düşük tespit edilmesi ÜK hastalarında IGF-1 döngüsünün bozulduğunu göstermiştir. Bu durum intestinal inflamasyona neden olan adipoz yağ dokuda üretilen leptin, ghrelin

gibi sitokinlerin bozulmuş salınımından kaynaklanabilir. Yine ÜK hastalarında artmış olan diğer inflama uyarıcı hadiseler de IGF-1 salınımında hasara neden olabilir. ÜK hastalarında bozulmuş olan IGF-1 döngüsü ve nihayetinde serum IGF-1 düzeylerinin düşük seyretmesi bu hastalarda artmış olan katabolizmanın açıklanmasında yardımcı olabilir.

Ülseratif kolitte inflamasyon kaskadının aktivasyon döneminde makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler CD4 T lenfositlerde aktivasyon ve farklılaşmaya neden olur. T lenfosit hücreleri, T helper (TH)1 ve TH2 hücrelerine farklılaşır. TH1 hücreleri interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-2, IL-12, IL-18 sekrete ederler. TH2 hücreleri de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 sekrete ederler. TH1 hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$  da makrofaj ve monositlerin TNF- $\alpha$  üretimlerini stimüle ederler. ÜK hastalarında TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksek seyretmesi pek çok çalışmada gösterilmiştir (126).

Funakoshi K ve arkadaşlarının (99), yapmış oldukları çalışmada ÜK hastalarının kolon mukozasında TNF- $\alpha$  ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiş ve hastalığın patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmüştür.

Gimbaud R ve arkadaşlarının (127), yapmış oldukları bir çalışmada da ÜK hastalarında 4 inflamatuvar sitokinin IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ÜK patofizyolojisinde bu sitokinlerdeki yüksekliğin önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Masuda H ve arkadaşları (128), yapmış oldukları çalışmada 27 ÜK hastasında mukozal IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-6 mRNA ekspresyonunu araştırmışlardır. ÜK hastalarında IL-8, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  mRNA ekspresyonunun belirgin artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bu çalışmada ÜK patogenezini ile artmış olan mukozal IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-6 mRNA ekspresyonunun ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Komatsu M ve arkadaşları (129), yapmış oldukları çalışmada 29 ÜK ve 7 crohn hastası ile 54 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun TNF- $\alpha$  düzeylerini araştırmışlar. Bu çalışmada ÜK hastalarının serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağlıklı kişilerden 380 kat daha yüksek, crohn hastalarının TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağlıklı kişilerden 640 kat daha yüksek seyrettiğini tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada aktif dönemdeki hastaların TNF- $\alpha$  düzeyi remisyon dönemindeki hastaların TNF- $\alpha$  düzeyinden daha yüksek tespit edilmiş. Sonuç olarak bu çalışmada TNF- $\alpha$ ' nın İBH patofizyolojisinde rol aldığı anlatılmış, hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda aktif dönemdeki hastalar ile remisyon dönemindeki hastaların serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum TNF- $\alpha$  düzeyleri remisyon dönemindekilere göre daha yüksek tespit edildi. Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubu serum TNF- $\alpha$  düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum TNF- $\alpha$  düzeyleri daha yüksek tespit edildi. Aktif dönemdeki hastalarda hem remisyon dönemindeki hastalara hem de sağlıklı kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  düzeylerinin belirgin olarak yüksek tespit edilmesi, TNF- $\alpha$ 'nın zaten bilinmekte olan proinflamatuvar rolünün göstergesidir. Remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubunun serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların remisyona girmesi ile TNF- $\alpha$  değerinin düşmesi, zaten artık ÜK hastalarında kullanılmaya başlanan TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda tespit etmiş olduğumuz bütün bu değişiklikler ve özellikle son zamanlarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin İBH tedavisinin temel tedavisini oluşturmaya başlaması, TNF- $\alpha$ 'nın intestinal inflamasyonun esas sitokinlerinden olduğunu düşündürmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) osteoporoz/osteopeni için bir risk faktörüdür. Literatürde İBH olan hastalarda osteopeni/osteoporoz prevalansı % 7 ile % 56 arasında değişmektedir. CH'da ÜK hastalarına göre belirgin olarak daha fazla görülmektedir. Düşük kemik yoğunluğu kısmen İBH'nin doğal seyrine bağlı olmakla birlikte özellikle steroidler olmak üzere kullanılan ilaçların da olaya katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Yaşlı ve uzun süredir hasta olan İBH hastalarında KMD' de azalma daha belirgindir. Hastalarda osteoporoz gelişmesi multifaktöryel olarak gelişmektedir. Bu çok faktörlü sürece yaş, kalsiyum dengesi bozukluğu, malabsorbsiyon, D vitamini eksikliği, seks hormonlarının eksikliği, inflamatuvar sitokinlerin bizzat kendisi ve düşük vücut kütle indeksi gibi faktörler katkıda bulunabilmektedir (104).

De Silva AP ve arkadaşları (65), yaptıkları çalışmada 111 İBH ve 333 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun kemik mineral yoğunluğunu araştırmışlar. İBH' nda belirgin olarak osteoporoz sıklığı daha fazla bulunmuş ancak bu hastalardaki osteoporozun steroid kullanımı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada İBH osteoporoz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmemiştir. Bu çalışmada steroid kullanımının İBH' nda osteoporoz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da hastaların hem aktif dönemdeki hem de remisyon



dönemindeki KMD T skorları, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuş, hasta grubunda osteoporoz riski yüksek tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edildi, aktif dönemde remisyon induksiyonu için steroid kullanan hastaların KMD T skorları, steroid kullanmayan hastaların KMD T skorlarından belirgin olarak düşük bulundu.

Koutroubakis IE ve arkadaşlarının (130), yaptıkları çalışmada 118 adet İBH olan hasta ile ghrelin, leptin ve KMD arasındaki ilişki araştırılmış. Hastaların bakılan KMD sonucu 118 hastadan 40 hasta (%33.9) normal, 55 hasta (%46.6) osteopenik, 23 hasta da (%19.5) osteoporotik olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda da 38 adet hastanın 10'u (%27) normal, 19'u (%50) osteopenik, 9'u da (%23) osteoporotik bulunmuştur. Koutroubakis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ghrelin seviyeleri ve hastalığın süresi arttıkça KMD' nin daha düşük olduğu ve osteoporoz sıklığının arttığı anlaşılmıştır. Bizim çalışmamızda ise ghrelin seviyeleri ile KMD arasında korelasyon tespit edilmedi. Koutroubakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada leptin ile KMD arasında korelasyon saptanmamıştır Bizim çalışmamızda da buna benzer sonuç elde edilmiş olup ghrelin düzeyleri ile KMD arasında korelasyon saptanmadı.

Reffitt DM ve arkadaşlarının (131), aktif ve remisyon dönemlerindeki İBH olan hastaların KMD üzerindeki değişiklikler araştırılmış. Çalışmaya 137 hasta (64 ÜK, 73 CH) alınmış. Hem ÜK' te hem de CH' da, aktif dönemdeki hastaların femur ve vertebra Z skorunun, üç yıldan uzun süredir remisyonunda olanlara göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastaların aktif dönemdeki KMD ile remisyon dönemindeki KMD arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Frei P ve arkadaşlarının (132), yapmış oldukları çalışmada 55 Crohn, 30 ÜK ve 3 indetermine kolitli 88 hastanın KMD ölçümleri yapılmıştır. Hastalar yaş, steroid ve azatiopurin kullanımı, barsak rezeksiyonu, VKİ' ne göre karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda osteopeni ve osteoporozun İBH'lı hastalarda yaygın olarak görüldüğü steroid kullanımı ile barsak rezeksiyonun osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da paralel bulgular elde edilmiş olup steroid kullanan hastaların KMD daha düşük tespit edilmiştir.

Loftus EV ve arkadaşlarının (133), yaptığı bir çalışmada 1940-1993 yılları arasında ÜK teşhisi konan toplam 273 hasta teşhis sonrasındaki fraktür insidansı açısından araştırılmıştır. Çalışmada ortalama takip süresi 13 yıl olarak ele alınmış. ÜK hastalarında ilk teşhisten sonraki fraktür insidansı % 40, kontrol grubunda % 42 olarak bulunmuştur. Östrojen kullanımının koruyucu etkisi görülmüştür. Steroid kullanımı ve barsak rezeksiyonu ile fraktür arasında ilişki görülmemiştir.

Jahnsen J ve arkadaşlarının (134), yaptığı çalışmada 60 ÜK ve 60 Crohn hastası 2 yıl süreyle takip edilmiş. İkinci yılın sonunda KMD ölçümleri tekrarlanmış ve başlangıca göre KMD kaybına etkili olan faktörler araştırılmış. CH' nin % 22' sinde ve ÜK hastalarının % 27' sinde yeni KMD kaybı gelişmiştir. Crohn hastalarının % 42' sinde, ÜK hastalarının % 46' sında önceki KMD ölçümlerine göre düşmeler görülmüştür. Çalışmanın sonucunda İBH' nda KMD' deki düşmenin multifaktöriyel olduğu ve tüm faktörlerin KMD' deki düşmelere etkisini tek tek araştırmanın zor olduğu, buna rağmen CH grubunda hastalık aktivitesi ile kortikosteroid tedavisinin KMD düşmesinde etkili olduğu ifade edilmiştir.

Bjarnason I ve arkadaşlarının (135), yaptığı bir çalışmada KMD için herhangi bir risk faktörü olmayan 79 hasta (44 CH ve 35 ÜK) değerlendirilmiştir. Serum ve idrarda osteoblastik (alkalen fosfataz, prokollagen 1 karboksi terminal peptid ve osteokalsin) aktiviteyi ve osteoklastik (piridinolin, deoksipiridinolin ve tip 1 kollagen karboksi terminal peptid) aktiviteyi gösteren biyokimyasal belirteçler ölçülerek kemik "turnover" ı hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. KMD T skora göre İBH' nda osteopeni prevalansı % 51-77, osteoporoz prevalansı %17-28 olarak saptanmıştır. KMD' deki düşümlere kortikosteroid kullanımı, hastalık tipi ve hastalık aktivitesinin herhangi bir etkisi bulunamamıştır. Kalsiyum homeostazı normal olmasına rağmen kemik yıkımını gösteren belirteçler (piridinolin, deoksipiridinolin ve tip 1 kollagen karboksi terminal peptid) yüksek olarak tespit edilmiştir.

Schulte C ve arkadaşlarının (136), yaptıkları çalışmada 45'i ÜK olan 149 İBH hastasının KMD T ve Z skorları incelenmiş. Bu çalışmada ÜK hastalarında osteopeni sıklığı % 32, osteoporoz sıklığı ise % 7 olarak bulunmuştur. Pollak RD ve arkadaşlarının (137), 26'sı ÜK olan 59 İBH hastası ile yaptıkları çalışmada, ÜK hastalarında osteopeni sıklığı %34.6, osteoporoz sıklığı ise %50 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 38 ÜK hastasının 10'u normal (% 27), 9'u osteoporotik (%23), 19'u da osteopenik (%50)

tespit edildi. Çalışmamızdaki osteopeni ve osteoporoz sıklıkları da literatürde yer alan önceki çalışmalara yakın oranlarda bulundu.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların aktif dönemdeki KMD T ve Z skorları ile remisyon dönemindeki KMD T ve Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yaptığımız çalışmada aktif ve remisyon dönemlerindeki hastaların KMD arasında anlamlı fark bulunamaması çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Hastaların takiplerindeki aktif ve remisyon dönemleri arasındaki zaman diliminin 3 ay ile 1 yıl gibi kısa bir süre olması, yalnızca küçük hasta populasyonunda çalışılmış olması gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Hastaların aktif dönemdeki KMD T ve Z skorları sağlıklı kontrol grubunun KMD T ve Z skorlarına göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu da ÜK hastalarında oluşan intestinal inflamasyonun ve bu süreçte salınımı artan sitokinlerin hastalarda osteoporotik süreci başlatmış olabileceğini düşündürmüştür. Hastaların remisyon dönemindeki KMD T ve Z skorları, sağlıklı kontrol grubu KMD T ve Z skorlarına göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ). Bu da aktif dönemdeki hastalarda başlamış olan osteoporotik sürecin hastaların remisyon dönemine girmesi ile hemen gerilemediğini göstermiş, belki de bu hastalarda osteoporozun önlenmesi ve tedavi edilmesi için daha agresif davranılması gerektiğini düşündürmüştür.

Silvennoinen JA ve arkadaşları (138), 67'si ÜK hastasından oluşan 152 inflamatuvar barsak hastası ve 73 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile KMD T ve Z skorlarını ve bu değerlerin steroid kullanımı ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada hastalığın türünün, süresinin veya önceki barsak rezeksiyonunun KMD' de önemli bir etki oluşturmadığı tespit edilmiştir. KMD ile steroid dozu arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuş. İBH olan hastalarda, sağlıklı kontrol grubundan daha düşük KMD T ve Z skorları bulunmuş. Ancak bu çalışmada İBH olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasındaki KMD farkının literatürde belirtildiği kadar yüksek olmadığı ve bu hastalardaki KMD düşüklüğünün yüksek kümülatif steroid dozuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada İBH hastalarında KMD' nin hastalık aktivitesinin, kortikosteroid kullanımının ve beslenme koşullarının birlikte etkili olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların remisyon döneminde bakılan KMD T ve Z skorları, steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde bakılan KMD T ve Z skorlarından anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ). Bu sonuç bize ÜK hastalarında zaten mevcut olan osteoporoz riskinin vermiş olduğumuz steroid tedavisi ile katlanarak artmış olduğunu gösterdi. Bu yüzden ÜK hastalarında hastaların hayat tarzından vermiş olduğumuz tedaviye kadar osteoporoz veya osteopeni geliştirebilecek bütün riskler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu değerlerle ilgili daha aydınlatıcı sonuçlar elde edebilmek için daha fazla sayıda hasta ile daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Yapmış olduğumuz çalışma sonuçlarını şöyle sıralayabiliriz:

1. Ülseratif kolit (ÜK) hastalarının aktif dönemdeki serum leptin değerleri ile remisyon dönemindeki serum leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Hastaların aktif dönemdeki serum leptin değerleri remisyon dönemindeki serum leptin değerlerine göre düşük tespit edildi.
2. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum leptin düzeyleri ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Aktif dönemdeki hastaların serum leptin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük tespit edildi.
3. Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum leptin düzeyleri ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).
4. Aktif dönemdeki hastaların serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
5. Remisyon dönemindeki hastaların serum leptin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
6. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların remisyon döneminde bakılan serum leptin düzeyleri, remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan hastaların serum leptin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ).
7. Ülseratif kolit hastalarında adipoz dokudan bozulmuş leptin sekresyonu, intestinal immüitenin bozulmasına katkı sağlıyor olabilir.
8. Aktif dönemdeki hastaların serum leptin düzeylerinin düşük çıkması intestinal inflamasyon nedeniyle vücutta gelişen veya gelişmekte olan malnutrisyonu kompanse etmek için oluşturulmuş tepki olabilir.
9. Ülseratif kolit hastalarının aktif dönemdeki serum ghrelin düzeyleri ile remisyon dönemindeki serum ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).
10. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum ghrelin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ).

11. Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum ghrelin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ).
12. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
13. Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum ghrelin düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
14. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan ÜK hastalarının remisyon döneminde bakılan serum ghrelin düzeyleri ile remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde bakılan serum ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
15. Ghrelin salınımının yalnızca inflamasyon sürecine değil pek çok metabolik hadiselerle bağlı, multifaktöryel olabileceği düşünüldü.
16. Proinflamatuvar etkisi bilinen ghrelinin artmış salınımı ÜK' te gerçekleşen intestinal inflamasyona katkıda bulunuyor olabilir.
17. Ülseratif kolit hastalarında gelişmekte olan malnutrisyona sekonder vücutta kompanse olarak ghrelin seviyelerinin yüksek tutulduğu düşünülebilir.
18. Ülseratif kolit hastalarının aktif dönemdeki serum IGF-1 düzeyleri, hastaların remisyon dönemindeki serum IGF-1 düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ).
19. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum IGF-1 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum IGF-1 düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ).
20. Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum IGF-1 düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun serum IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
21. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
22. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum IGF-1 düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0.37$ ,  $p<0.05$ ).
23. Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum IGF-1 düzeyleri ile serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve KMD arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
24. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan ÜK hastalarının remisyon döneminde bakılan serum IGF-1 düzeyleri ile remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan

- hastaların remisyon döneminde bakılan serum IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
25. Ülseratif kolit hastalarında artmış olan inflamaüvar hadiseler serum IGF-1 düzeylerinde azalmaya neden olabilir.
  26. Ülseratif kolit hastalarında bozulmuş olan IGF-1 döngüsü ve nihayetinde düşük seyreden serum IGF-1 düzeyleri, bu hastalarda özellikle kemik dokuda artmış olan katabolizmanın açıklanmasına yardımcı olabilir.
  27. Ülseratif kolit hastalarının aktif dönemdeki serum TNF- $\alpha$  düzeyleri, remisyon dönemindeki serum TNF- $\alpha$  düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ).
  28. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının serum TNF- $\alpha$  düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- $\alpha$  düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ).
  29. Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
  30. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların remisyon döneminde bakılan serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ile remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde bakılan serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
  31. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının TNF- $\alpha$  düzeylerinin belirgin olarak yüksek tespit edilmesi, TNF- $\alpha$ 'nın zaten bilinmekte olan proinflamatuvar rolünün göstergesidir.
  32. Hastaların remisyona girmesi ile TNF- $\alpha$  değerinin düşmesi, zaten artık ÜK hastalarında kullanılmaya başlanan TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermiştir.
  33. Çalışmamızda tespit etmiş olduğumuz bütün bu değişiklikler ve özellikle son zamanlarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin İBH tedavisinin temel tedavisini oluşturmaya başlaması, TNF- $\alpha$ 'nın intestinal inflamasyonun esas sitokinlerinden olduğunu düşündürmektedir.
  34. ÜK hastalarının aktif ve remisyon dönemlerinde bakılan kemik mineral dansitometrisi (KMD) T ve Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

35. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının KMD T ve Z skorları, sağlıklı kontrol grubu KMD T ve Z skorlarından istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ).
36. Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının KMD T ve Z skorları, sağlıklı kontrol grubu KMD T ve Z skorlarından istatistiksel açıdan anlamlı sayılacak düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ).
37. Remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastaların KMD T ve Z skorları, remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan hastaların KMD T ve Z skorlarından istatistiksel açıdan anlamlı sayılacak düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ).
38. Ülseratif kolit hastalarında KMD hastalık aktivitesi ve kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olabilir.
39. Hastaların aktif ve remisyon dönemlerindeki bakılan KMD arasında anlamlı fark bulunamaması çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Hastaların takiplerindeki aktif ve remisyon dönemleri arasındaki zaman diliminin 3 ay ile 1 yıl aralığında kısa bir süre olması, yalnızca küçük hasta popülasyonunda çalışılmış olması gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir.
40. ÜK hastalarında oluşan intestinal inflamasyonun ve bu süreçte salınımı artan sitokinlerin hastalarda osteoporotik süreci başlatmış olabileceğini düşündürmüştür.
41. Remisyon dönemindeki hastaların KMD T ve Z skorları kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Bu da aktif dönemdeki hastalarda başlamış olan osteoporotik sürecin hastaların remisyon dönemine girmesi ile hemen gerilemediğini göstermiş, belki de bu hastalarda osteoporozun önlenmesi ve tedavi edilmesi için daha agresif davranılması gerektiğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak ÜK fizyopatolojisi ve etyolojisi henüz net anlaşılmamıştır. Adipoz yağ dokudan salgılanan sitokinlerin bozulmuş salınımının ÜK patofizyolojisinde ve ÜK hastalarında oluşan klinik bulgu ve komplikasyonlarda önemli rolü olabileceği anlaşılmıştır. Yine ÜK hastalarında bozulmuş olan leptin, ghrelin, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin ve bozulmuş olan IGF-1 döngüsünün hastalarda gelişen osteopenik ve osteoporotik süreçte etkili olabileceği düşünülmüştür. ÜK hastalarında osteopeni ve osteoporoz gelişme sıklığı arttığından özellikle steroid kullanan hastalarda gerekli önlemlerin alınması, gereğinde bu açıdan da profilaktik tedavilerinin düzenlenmesi uygun olacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Benjamin I. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. Tercüme: Selçuk Mıstık. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine Türkçe. 7. baskı. İstanbul: Nobel 2007: sayfa: 406-413
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Tercüme: Uğur Çevikbaş. Temel Patoloji. 6. baskı. İstanbul: Nobel 2000: sayfa: 500-503
3. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin—Implications for inflammatory bowel disease. Mol. Nutr. Food Res. 2008; 52: 855-866
4. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: New perspectives on fat. Acta Physiologica Scandinavica. 2005; 184: 285-293
5. Jensen MD, Moller N, Nair KS, Eisenberg P, Landt M, Klein S. Regional leptin kinetics in humans. AmJ Clin Nutr. 1999; 69: 18-21
6. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol. 2000; 62: 413-437
7. Lönnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thörne A, Schalling M, Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. J Clin Invest. 1997; 99: 2398-2404
8. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation Ann Clin Biochem. 2000; 37: 244-252
9. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004; 30: 113-118
10. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005; 48: 196-201
11. Berberoğlu A. Periodontal Dokuların İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 2007; 31: 1141-1121
12. Berköz M, Yalın S. Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 2008; 1: 1-9
13. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Gut. 2003; 52: 63-64
14. Siegmund B, Zeitz M. Ulcerative colitis? Guidelines 2004. Praxis. 2005; 94: 1599-1604
15. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. J Clin gastroenterol. 1988; 10: 286-297
16. Hawkins HP. An address on the natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. BMJ. 1909; 1: 765 -770
17. Hurst AF. Ulcerative colitis. Guy's Hosp Rep. 1909; 71: 26

18. Levine J. Where was Crohn's colitis in 1932? *J Clin Gastroenterol.* 1989; 11: 187-192
19. Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet.* 1993; 342: 407-411
20. Friedmen S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York: The McGraw-Hill Companies 2008: p: 1886-1899
21. Papadakis KA, Targan SR. Current Theories On The Causes Of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clin North Am.* 1999; 28: 283-284
22. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11: 1085-1091
23. Tözün N, Över HH. İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler. *Güncel Gastroenteroloji.* 1997; 2: 287-294
24. Leshner BA. Ulcerative Colitis. In: Koch TR (Ed). *Colonic Diseases.* Totowa: Humana Press 2003: p: 479-487
25. Parkers M, Barnada MM, Satsangi J, et al. The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn's Disease. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 1605
26. Duerr HR. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2002; 31: 63-76
27. Uzunismail H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (Eds). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları.* İstanbul: Medikal Yayıncılık 2005: 819-827
28. Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med.* 2001; 194: 629-644
29. Nakamura K, Kitani A, Fuss I, et al. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J Immunol.* 2004; 172: 834-842
30. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007; 369: 1627-1640
31. Berkes J, Viswanathan V, Savkovic S et al. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier on transport, and inflammation. *Gut.* 2003; 52: 439-451
32. Nusrat A, Turner J, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions, IV: regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 279: 851-857

33. Bruewer M, Luegering A, Kucharzik T et al. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J Immunol.* 2003; 171: 6164-6172
34. Bojarski C, Gitter A, Bendfeldt K et al. Permeability of human HT-29/ B6 colonic epithelium as a function of apoptosis. *J Physiol.* 2001; 535: 541-552
35. Bojarski C, Weiske J, Schoneberg T et al. The specific fates of tight junction proteins in apoptotic epithelial cells. *J Cell Sci.* 2004; 117: 2097–2107
36. Lamm ME. Current concepts in mucosal immunity, IV: how epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense. *Am J Physiol.* 1998; 274: 614–617
37. Yang P, Berin M, Yu L et al. Enhanced intestinal transepithelial antigen transport in allergic rats is mediated by IgE and CD23 (FcεR2). *J Clin Invest.* 2000; 106: 879-886
38. Kucharzik T, Maaser C, Luegering A et al. Recent Understanding of IBD Pathogenesis: Implications for Future Therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 1068-1083
39. Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *Isr Med Assoc J.* 2009; 11: 558-563
40. Friswell M, Campbell B, Rhodes J. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver.* 2010; 4: 295-306
41. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe ulcerative colitis. *Gut.* 1986; 27: 481
42. Wright R, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. *BMJ.* 1965; 2: 138-141
43. Olbrisch ME, Ziegler SW. Psychological adjustment to inflammatory bowel disease: informational control and private self-consciousness. *J Chronic Dis.* 1982; 35: 573-580
44. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 1717-1721
45. Ripoli J, Miszputen SJ, Ambrogini Jr O, Carvalho L. Nutritional follow-up of patients with ulcerative colitis during periods of intestinal inflammatory activity and remission. *Arq Gastroenterol.* 2010; 47: 49-55
46. Koutrobakis IE, Ulachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis; results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 171-176.

47. Mendeloff AI, Calkins BM. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG (eds). *Inflammatory Bowel Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1995: p: 31
48. Rubin DT, Siegel CA, Kane SV, et al. Impact of Ulcerative Colitis from Patients' and Physicians' Perspectives: Results from the UC: Normal Survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 581-588
49. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1995; 29: 1041-1048
50. Silverberg D, Rogers AG. Toxic Megacolon In Ulcerative Colitis. *Can Med Assoc J*. 1964; 90: 357-363
51. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55: 749-753
52. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106: 123-133
53. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007; 76: 1323-1330
54. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1851-1858
55. Jevon GP, Madhur R. Endoscopic and histologic findings in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 6: 174-180
56. Ardizzone S, Porro BG. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med*. 2002; 6: 475
57. D'Haens G, Geboes K, Peeters M et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: A prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 1275-1279
58. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? *Gastroenterology*. 1994; 107: 586-589
59. 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*. 2000; 119: 310-322

60. Caprilli R, Vernia P, Latella G, Torsoli A. Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol.* 1987; 9: 160-164
61. Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Digestive Diseases.* 2010; 28: 619-624
62. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med.* 2010; 42: 97-114
63. Feliciani C, De Simone C, Amerio P. Dermatological signs during inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009; 13: 15-21
64. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 110-119
65. De Silva AP, Karunanayake AL, Dissanayaka TG, et al. Osteoporosis in adult Sri Lankan inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 3528-3531
66. Hauzeur JP, Malaise M, Gangji V. Osteonecrosis in inflammatory bowel diseases: a review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2009; 72: 327-334
67. Yamamoto-Furusho JK, Sánchez-Osorio M, Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of Abnormal Function Liver Tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol.* 2010; 9: 397-401
68. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979; 77: 847-869
69. Katz S, Lichtenstein GR, Safdi MA. 5-ASA Dose-Response: Maximizing Efficacy and Adherence. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010; 6: 1-16
70. MacDermott RP, Green JA, Ashley CC. What is the optimal therapy for severe ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 228-231
71. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 354-377
72. Ardizzone S, Cassinotti A, Manes G, Porro GB. Immunomodulators for all patients with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3: 31-42
73. Hwang JM, Varm MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 2678-2690
74. Maffei M, Fei H, Lee GH, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 6957-6960

75. Flier JS. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell*. 1995; 80: 15-18
76. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995; 269: 540-543
77. Paz-Filho GJ, Delibasi T, Erol HK, Wong ML, Licinio J. Cellular immunity before and after leptin replacement therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22: 1069-1074
78. Özbalcı D, Şahin M. Leptin ve İmmün Sistem. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2007; 14: 51-55
79. Howard JK, Lord GM, Matarese G, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest*. 1999; 104: 1051-1059
80. Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, et al. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 2002; 128: 21-26
81. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity. Role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 2367-2372
82. Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 199: 15-24
83. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J*. 1998; 12: 57-65
84. Juge-Aubry CE, Meier CA. Immunomodulatory action of leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002; 194: 1-7
85. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004; 35: 842-849
86. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-660
87. Bilgin HM. Ghrelin; Gündemdeki Hormon. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006; 33: 268-272
88. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005; 48: 196-201
89. Asakawa A, Inui A, Kaya T. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001; 120: 337-345
90. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the

- activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*. 2001; 50: 227-232
91. Inui A: Ghrelin an somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Nuerosci*. 2001; 2: 551- 560
92. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol*. 2003; 59: 649-654
93. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145: 711-716
94. Clemmons DR. IGF-1 and Its Binding Proteins. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. 4th ed. Philedelphia: WB Saunders Company 2001: p: 439-460
95. Tvarijonaviciutea A, Eralp O, Kocaturk M, Yilmaz Z, Cerona JJ. Adiponectin and IGF-1 are negative acute phase proteins in a dog model of acute endotoxaemia. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011; 140: 147-151
96. Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like Growth Factors and their Binding Proteins: Biological Actions. *Endocr Rev*. 1995; 16: 3-34
97. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi*. 2005; 32: 211-217
98. Akoğlu S, Babayiğit C, Karazincir S, Balcı A, Hanta İ. Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$  A Antagonisti Kullanımı Sonrası Gelişen Tüberküloz Plörezi: Olgu Sunumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2008; 56: 448-452
99. Funakoshi K, Sugimura K, Sasakawa T, et al: Study of cytokines in ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 1995; 30: 61-63
100. Diamond T, Nery L, Hales JA. A therapeutic dilemma: Supressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol and Metab*. 1991; 72: 1184-1188
101. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res*. 1992; 7: 633-638
102. Akpolat V. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008; 35: 216-220

103. Odabaşı E. Kemik mineral yoğunluk ölçümünün klinik değeri. In: Koçar İH, Erikçi S, Baykal Y (eds). İç Hastalıklarında Karar Verme. Ankara: GATA basımevi 2002:sayfa: 524-527
104. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Gut. 2003; 52: 63-64
105. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating Levels of Leptin, Adiponectin, Resistin, and Ghrelin in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2006; 12: 100-105
106. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. Cell. 1995; 83: 1263-1271
107. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. J Leukoc Biol. 2000; 68: 437-446
108. Dawson-Hughes B. Prevention. In: Riggs BL, Melton Lii LJ (Eds). Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Philadelphia: Lippincott- Raven 1995: p: 335-350
109. Ballinger A. Divergency of leptin response in intestinal inflammaion. Gut. 1999; 44: 588-589.
110. Franchimont D, Roland S, Gustot T, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3510-3516
111. Van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 758-763
112. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, et al. Overexpression of Leptin mRNA in Mesenteric Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterol Clin Biol. 2003; 27: 987-991
113. Sitaraman S, Liu X, Charrier L, et al. Colonic leptin: source of a novel pro-inflammatory cytokine involved in inflammatory bowel disease. Faseb J. 2004; 18: 696-698
114. Barbier M, Cherbut C, Aubé AC, Blottière HM, Galmiche JP. Elevated plasma leptin concentrations in early stages of experimental intestinal inflammation in rats. Gut. 1998; 43: 783-790
115. Ateş Y, Değertekin B, Erdil A, Yaman H, Dağalp K. Serum Ghrelin Levels in Inflammatory Bowel Disease with Relation to Disease Activity and Nutritional Status. Dig Dis Sci. 2008; 53: 2215-2221



116. Lanzini A, Magni P, Petroni ML, et al. Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as in functional dyspepsia and reverts to normal during gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 23: 907–913
117. Peracchi M, Bardella MT, Caprioli F, Massironi S, Conte D. Circulating ghrelin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006; 55: 432–436
118. Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, et Al. Ghrelin Ameliorates Colonic Inflammation. Role Of Nitric Oxide And Sensory Nerves. *Journal Of Physiology And Pharmacology*. 2009; 60: 41-47
119. Theiss AL, Fruchtmann S, Lund PK. Growth Factors in Inflammatory Bowel Disease The Actions and Interactions of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: 871-880
120. Pöykkö SM, Ukkola O, Kauma H, Kellokoski E, Hörkkö S, Kesäniemi YA. The negative association between plasma ghrelin and IGF-I is modified by obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48: 309-316
121. Eivindson M, Nielsen JN, Gronbaek H, Flyvbjerg A, Hey H. The insulin-like growth factor system and markers of inflammation in adult patients with inflammatory bowel disease. *Horm Res*. 2005; 64: 9-15
122. Katsanos KH, Tsatsoulis A, Christodoulou D, Challa A, Katsaraki A, Tsianos EV. Reduced serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 levels in adults with inflammatory bowel disease. *Growth Horm IGF Res*. 2001; 11: 364-367
123. Vespasiani GU, Caviglia R, Picardi A, et al. Infliximab reverses growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 1063-1071
124. Corkins MR, Gohil AD, Fitzgerald JF. The insulin-like growth factor axis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36: 228-234
125. Haris L, Senagore P, Young VB, McCabe LR. Inflammatory bowel disease causes reversible suppression of osteoblast and chondrocyte function in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 296: 1020-1029
126. Sands BE, Kaplan GG. The Role of TNF $\alpha$  in Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47: 930-941
127. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 2397-2404

128. 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. *J Clin Lab Immunol.* 1995; 46: 111-123
129. Komatsu M, Kobayashi D, Saito K, et al. Tumor necrosis factor-alpha in Serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clinical Chemistry.* 2001; 47: 1297-1301
130. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, et al. Role of Ghrelin and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 in the Development of Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 1539-2031
131. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 1267-1273
132. Frei P, Fried M, Hungerbuhler V. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2006; 73: 40-46
133. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ et al. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002; 123: 468-475
134. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland P. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 145-153
135. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997; 40: 228-233
136. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1998; 4: 268-275
137. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 1483-1490
138. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995; 37: 71-76

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Aktivasyon ve Remisyon Döneminde, Ülseratif Kolit Hastalarının Serum Leptin, Ghrelin ve IGF-1 Düzeylerinin Serum Tümör Nekroz Faktör Alfa ve Kemik Mineral Danistometrisi ile Olan İlişkisi

Dr. Abdülkerim Furkan TAMER

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 29.01.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 06.02.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 15.03.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Adnan OKUR

Jüri üyesi : Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART-2011  
ERZURUM