



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜLSERATİF KOLİT VE KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA E-KADERİN VE FİBRONEKTİN DÜZEYİNİN
KARSİNOGENEZ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Filiz SARPDAĞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM**

**SİVAS
2009**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜLSERATİF KOLİT VE KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA E-KADERİN VE FİBRONEKTİN DÜZEYİNİN
KARSİNOGENEZ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Filiz SARPDAĞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM**

**SİVAS
2009**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen **“Tez Yazım Kılavuzu”** na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda değerli katkılarını benden esirgemeyen, ve çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren Sayın Hocam Doç.Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM' e teşekkürü bir borç bilir, yine değerli katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr.Yüksel SEÇKİN'e, Yrd. Doç. Dr.Ersin TUNCER' e, Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve Uzm. Dr. Gürsel YILDIZ' a teşekkür ederim.

Ayrıca; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Hocalarım Prof.Dr.Mehmet ŞENCAN, Prof.Dr.Saniye TOPÇU, Prof.Dr.H.Sebila DÖKMETAŞ, Prof.Dr.Fusun GÜLTEKİN, Prof.Dr.Ferhan CANDAN, Prof.Dr.Mansur KAYATAŞ, Prof.Dr.Hakan ALAGÖZLÜ, Yrd.Doç.Dr.Serhat İÇAĞASIOĞLU, Yrd.Doç.Dr.Cihat SARKIŞ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince bana destek olan ve sorumluluklarımı paylaşan eşime ve aileme teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

E-kaderin kalsiyum bağımlı bir hücrel adezyon molekülüdür. Tümör invazyonunun ilerlemesinde rol alır. Normal epitelde E-kaderin, epitelyal dokunun gelişmesinde ve korunmasında önemli rol oynar. Fibronektin adezyon, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi hücrel işlevlerde rol oynayan bir glikoproteindir. Ayrıca apoptozisi baskıladığı, inflamatuvar hücrelerin adezyonunu düzenlediği bilinmektedir. Ülseratif kolit (ÜK) hastalarında kolorektal kanser (KRK) insidansının arttığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; fibronektin ve E-kaderinin ÜK'te kanser gelişiminde rolü olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmaya ÜK, sporadik kolorektal kanser (SKRK) ve kontrol grubu olarak toplam 70 kişi alındı. 1. grup 18'i erkek, 4'ü kadın toplam 22 kişiden oluşan ÜK'li olgulardı. 2. grup SKRK'li olgulardan oluşuyordu. Bu grupta 15'i erkek 9'u kadın toplam 24 kişi vardı. 3. grup ise 13'ü erkek, 11'i kadın toplam 24 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuydu.

Çalışma grubundaki olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş kolon dokusu içeren preperatlarda, immünohistokimyasal yöntemle E-kaderin ve fibronektin ekspresyonu araştırıldı. Gruplara ait E-kaderin değerleri karşılaştırıldığında, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Buna göre ÜK'li olgularda daha az olmak üzere hem ÜK hem de SKRK'li olgularda çeşitli derecelerde E-kaderin ekspresyon kaybı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise E-kaderin ekspresyonu korunmuştu. Gruplara ait fibronektin değerleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). ÜK ile SKRK'li olgularda fibronektin ekspresyonunda artış gözlemlendi. Ancak bu artış SKRK'li olgularda daha belirgindi. Kontrol grubunun fibronektin düzeyinde ise değişiklik saptanmadı.

Çalışmaya alınan ÜK'li olguların başvuru anındaki kan beyaz küre sayısı, hemoglobin ve CRP düzeyi, kolonoskopik tutulum derecesi ve hastalık şiddeti ile E-kaderin ve fibronektin değerleri karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak E-kaderin ve fibronektinin immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin ülseratif kolitli hastalarda, sporadik kolorektal kanser ve normal bireylerin arasında bir boyanma oranı gösterdiği için ülseratif kolitin karsinogenezisin de rol alabileceklerini ve belki de erken bir belirleyici olarak kullanılabileceğini düşündük ancak bunun için sporadikden ziyade ülseratif kolit zemininden gelişmiş kolorektal kanser olgularının dahil edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: E-kaderin, fibronektin, ülseratif kolit, kolorektal kanser

SUMMARY

The E-cadherin is a calcium cycline adhesion molecule which has a role in tumor invasion. The E-cadherin in normal epithelium, has important role in development and protect of epithelium tissue. Fibronectin is a glicoprotein that has a role in cellular processes such as adhesion, migration, differantiation and proliferation. Also it is known to regulate apoptosis, and inflammatory cell's adhesion. Colorectal cancer (CRC) incidence increases in patients with ulcerative colitis (UC). The aim of this study is to investigate the role of fibronectin and E- cadherin in the carcinogenesis of ulcerative colitis..

Totally 70 patients were included in the study belonging to either UK, SCRC or to control group. There were 22 cases with UC (18 men, 4 women) in the first group, 24 patients with CRC (15 men , 9 women) in the second group and 24 healthy people (14 men,11 women) in the third group.

E- cadherin and fibronectin expressions were investigated immunohistochemically in preperations formed by fixing colonic tissue with %10 formaldehyde solution. The e-cadherin values between the groups were significantly different ($p<0.05$). We observed a loss of e-cadherin expression in both the UC and CRC groups with more loss in the CRC group. The E-kaderin expression was preserved in the control group. There was a statistically significant difference between the groups by means of fibronectin expression. Fibronectin expression in both the UC and the CRC cases were increased being more evident in the CRC group. There was no staining of fibronectin in the control group.

We did not find a significant correlation of fibronectin and e-cadherin with either white blood cell count, haemoglobin, serum CRP, the extent of colonoscopic involvement or the disease severity at application.

As a result we think that e-cadherin and fibronectin could play a role and perhaps be used as an early marker in the carcinogenesis of ulcerative colitis by taking into consideration that the staining ratio of e-cadherin and fibronectin in UC patients is between the CRC and healthy controls. But future studies which include CRC cases originating from UC rather than sporadic ones are needed .

Key Word: E-Cadherin, fibronectin, ulcerative colitis, colorectal carcinoma

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1 . GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜLSERATİF KOLİT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.4. İmmünopatogenez	5
2.1.5. Patoloji	8
2.1.6. Klinik Bulgular	8
2.1.7. Tanı	9
2.1.8. Ayırıcı Tanı	11
2.1.9. Eksraintestinal Bulgular	11
2.1.10. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	13
2.1.11. Tedavi	15
2.1.11.1. Tıbbi Tedavi	15
2.1.11.2. Cerrahi Tedavi	23
2.1.12. Komplikasyonlar	23
2.2. KOLOREKTAL KANSER (KRK)	27
2.2.1. Epidemiyoloji	27
2.2.2. Etyoloji	28
2.2.3. Patoloji	30
2.2.4. Klinik Özellikler ve Tanı	31
2.2.5. Evreleme	32
2.2.6. Tarama	33
2.2.7. Tedavi	35

2.3. E-KADERİN	37
2.4. FİBRONEKTİN	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışmanın şekli	40
3.2. Olgu seçimi	40
3.2.1. Boyama Yöntemi	41
3.2.2. Değerlendirme	42
3.3. Kan beyaz küre ve Hemoglobin sayımı	42
3.4. Kan CRP düzeyi tayini	42
3.5. İstatistiksel Yöntem	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	65

TABLULAR	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2. 1. ÜK'te Truelove ve Witts sınıflaması.	13
Tablo 2. 2. ÜK'in endoskopik derecelendirilmesi.	14
Tablo 2. 3. Hastalık şiddetine göre ÜK'in induksiyon tedavisi.	15
Tablo 2. 4. ÜK'in idame tedavisi.	16
Tablo 2. 5. CRC'lerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflaması.	30
Tablo 2. 6. CRC'de Dukes evrelendirmesi.	32
Tablo 2. 7. CRC'de TNM klinik sınıflaması.	33
Tablo 4. 1. Çalışmaya alınan ÜK hastalarının tanımlayıcı özellikleri.	43
Tablo 4. 2. ÜK'li hastaların histopatolojik değerlendirilmesi.	42
Tablo 4. 3. Gruplara ait E-kaderin ve fibronektin değerlerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 4. 4. Gruplara ait E-kaderin değerlerinin derecelendirilmiş olarak karşılaştırılması.	46
Tablo 4. 5. Gruplara ait fibronektin değerlerinin derecelendirilmiş olarak karşılaştırılması.	48
Tablo 4. 6. ÜK'li bireylerin hastalık şiddetine göre E-kaderin ve fibronektin değerleri ile karşılaştırılması.	50
Tablo 4. 7. ÜK'li bireylerde endoskopik aktivite indeksi ile E-kaderin skorunun karşılaştırılması.	51
Tablo 4. 8. ÜK'li bireylerde endoskopik aktivite indeksi ile fibronektin skorunun karşılaştırılması.	51
Tablo 4. 9. ÜK'li bireylerin hastalık tutulumuna göre E-kaderin skorunun karşılaştırılması.	52
Tablo 4. 10. ÜK'li bireylerin hastalık tutulumuna göre fibronektin skorunun karşılaştırılması.	52
Tablo 4. 11. ÜK'li bireylerin başvuru anındaki kan beyaz küre sayısı, hemoglobün, Crp değerleri, yaş, hastalık süresi ile E-kaderin ve fibronektin değerlerinin karşılaştırılması.	53
Tablo 4. 12. ÜK'li bireyler cinsiyet açısından E-kaderin ve fibronektin değerleri ile karşılaştırılması.	53

ŞEKİLLER**Sayfa No**

Şekil 1. İBH'da inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler.	7
Şekil 2. Ülseratif kolitte kolonoskopik görüntüler.	10
Şekil 3. Kolorektal kanserde kolonoskopik görüntüler.	32
Şekil 4. Ülseratif kolitli hastalarda takip.	35
Şekil 5. A. Goblet hücre kaybı, kriptit, kript absesi gösteren ÜK olgusu.	44
Şekil 5. B. ÜK'li olguda kriptit, kript absesi yakın plan görünümü.	44
Şekil 6.A. Normal kolon mukozasındaki kuvvetli E-kaderin boyanması, İHKx25	46
Şekil 6.B. Normal kolon mukozasındaki kuvvetli E-kaderin boyanması, İHKx50	46
Şekil 7. A. Skor 1 (%75-99) E-kaderin kaybının gözleendiği ÜK olgusu, İHKx25.	47
Şekil 7. B. Skor 1 E-kaderin kaybının gözleendiği ÜK olgusu, İHKx50.	47
Şekil 8. Skor 2 (%75'in altında) E-kaderin kaybının gözleendiği ÜK olgusu, İHKx25	47
Şekil 9. Skor 1 E-kaderin (%75-99) E-kaderin kaybının gözleendiği kolo rektal adenokarsinom olgusu, İHKx25	47
Şekil 10. Skor 2 (%75'in altında) E-kaderin boyanması gösteren kolorektal adenokarsinom vakası	48
Şekil11. Orta derecede, skor 1, fibronektin boyanması gösteren ÜK vakası, İHKx25	49
Şekil 12. Skor 2, kuvvetli stromal ve stoplazmik fibronektin boyanması gösteren kolorektal adenokarsinom olgusu, İHKx25	49
Şekil 13. Skor 0, fibronektin boyanmasının olmadığı normal kolon dokusu, İHKx25	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANCA:	Antinötrofilik stoplazmik antikor
ASA:	Amino salisilik asit
ASCA:	Anti saccharomyces cerevisiae antikor
BT:	Bilgisayarlı tomografi
cANCA:	Sitoplazmik antinötrofilik stoplazmik antikor
CEA:	Karsinoembriyojenik antijen
CH:	Crohn hastalığı
CMV:	Sitomegalovirüs
C3b:	Kompleman 3b
CRP:	C reaktif protein
DALM:	Lezyon veya kitle ile ilişkili displazi
DSS:	Dekstran sülfat sodyum
EDTA:	Etilen daimin tetra asetikasit
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
HNPCKK:	Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
IFN:	İnterferon
IgG:	İmminglobulin G
IL:	İnterlökin
IV:	İntravenös
İBH:	İnflamatuvar barsak hastalığı
İEL:	İntra epitelyal lenfositler
KRK:	Kolorektal kanser
MMP:	Metilmercaptopurin
MP:	Mercaptopurin
NF-KB:	Nükleer faktör kapp beta
NOS:	Nitrik oksit sentaz
NSAII:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
P-ANCA:	Perinükleer antinötrofilik stoplazmik antikor
PBS:	Phosphate Buffer Saline
SKRK:	Sporadik kolorektal kanser
Th:	T-helper lenfositler

TGF $-\beta$:	Transforming growth faktör β
TGN:	Thioguanin
TNF:	Tümör nekroz faktör
TNF- α :	Tümör nekroz faktör alfa
ÜKİKRK:	Ülseratif kolit ile ilişkili kolorektal kanser
USG:	Ultrasonografi
ÜK:	Ülseratif kolit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK) genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon periyotları olan inflamatuvar bir hastalıktır (1). ÜK'in en çok bilinen semptomları ishal, acil dışkılama hissi, karın ağrısı ve dışkılama ile birlikte veya dışkılama olmaksızın oluşan rektal kanamadır. ÜK etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte insidans ve prevalansı coğrafi bölge ve etnik yapıya göre farklılık göstermektedir (2). ÜK prekanserözdür ve özellikle kolorektal kanser (KRK) ile ilişkilidir. Kanser riski normal popülasyona göre yüksek olup hem hekimlerde hem de hastalarda anksiyete yaratmaktadır. Kanser başlangıcı ve metastatik tümör haline gelmesinde inflamatuvar kaskatın rolü vardır (3).

İnflamasyon sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, araşidonik asit metabolitleri, sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteazlar, adhezyon molekülleri ve integrinler, DNA hasarı ve hücre replikasyonunda gerekli olan kritik genlerin mutasyonuna yol açarak displazi, kanser, invazyon ve metastaza yol açarlar (4). Ancak kronik inflamasyona rağmen her ÜK olgusunda kanser ve/veya displazi görülmemektedir.

KRK'ler tüm dünyada en yaygın görülen kanserlerden biridir. Ülkemizde tüm kanserler arasında dördüncü, dünyada ise üçüncü sırada yer almaktadır. Kadınlarda meme, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (5). Genetik deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar KRK'lerin kalıtsal ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Hastaların çoğunluğunda etyolojide çok sayıda faktörün rol oynayabileceği düşünülmele birlikte, kesin neden bilinmemektedir (6,7).

Fibronektin adezyon, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi hücre işlevlerinde rol oynayan bir glikoproteindir. Hücreler arası sinyal iletimini de kontrol etmektedir (8). Fibronektinin kronik inflamasyon, infeksiyon, yara iyileşmesi, malignensi, metastaz, koagülasyon ve trombozu içeren klinik problemlerde rol oynadığı düşünülmelektedir (9).

Kaderin ailesi, yapısal ve fonksiyonel olarak kalsiyum iyonu bağımlı glikoprotein yapısında, hücre zarındaki desmozomlarda lokalize bir grup adhezyon

molekölüdür. Epitel hücrelerini birbirine bağlayacak şekilde yerleşirler. Epitelyal tip (E-kaderin) ve nöral tip (N-kaderin) en çok bilinen kaderin çeşitleridir (10).

E-kaderin ekspresyonunun baskılanması moleküler seviyede hücreler arası adhezyon fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Tümörlerin birçoğunda hücresel yapı ve doku ilişkisinin kaybı sonucunda lokal invazyon oluşur. E-kaderin proteininin fonksiyon kaybı tümörlerin invazyon ve metastaz yapabilme yeteneğinin artmasına yol açar (11).

Bu çalışmanın amacı ekstraselüler matriks proteini olan fibronektin ve intrasellüler adhezyon molekölü olan E-kaderinin ÜK'te kanser gelişiminde rolü olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

2.1.1. Tanım

Ülseratif kolit (ÜK), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) grubunda yer alan, kalın barsağı etkileyen, gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar hastalığıdır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

ÜK prevalansı coğrafi bölge ve etnik yapıya göre farklılık göstermektedir. ÜK'in prevalans ve insidansının yüksek olarak bildirildiği alanlar Kuzey Amerika, İngiltere, Kuzey Avrupa ve Avustralya'dır. Kuzey Amerika'da insidans oranları senelik 100.000'de 6.0-14.3 olarak değişmektedir. Asya, Afrika ve Latin Amerika gibi dünyanın diğer bölgelerinde 100.000 kişide 0.6-6 olacak şekilde önemli düzeyde düşük senelik insidans bildirilmiştir (12).

ÜK insidansında belirli bir etnik farklılık olduğu görünmektedir. Beyazlarda, zenci ve sarı ırka kıyasla, aynı bölgede yaşayan İsraililerde Araplara kıyasla, orta Avrupa kökenli askanazi yahudilerinde Polonya ve Rusya kökenli yahudilere kıyasla daha sık görülmektedir (13). Asya'da ÜK genel olarak Batı ülkelerindekinden daha az yaygındır (14).

Düşük riskli coğrafi bölgeden yüksek riskli coğrafi bölgeye göç eden bireylerde ÜK insidansının artması çevresel etkininde var olduğunu desteklemektedir (15).

ÜK bütün yaşlarda görülebilir. ÜK'in pik insidansı yaşamın 20-30'lu yıllarındadır. Çalışmalar 60-70 yaşları arasında ikinci ancak küçük pik durumu olduğunu göstermiştir. ÜK'in ortaya çıkışında herhangi bir cinsiyet farkı yoktur. Bütün yaş gruplarında erkek-kadın oranı yaklaşık 1:1'dir (16).

2.1.3. Etyoloji

ÜK etyolojisi tam olarak bilinmeyen, ancak genetik, çevresel ve mikrobiyal faktörlerin rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır.

a. Çevresel Faktörler :

Diyet; rafine şeker, yağ asitleri, lifli gıdalar, kahve ve alkol, fast food tipi hazır beslenme, tahıl ve hububatlar, diş macunu, bebek mamaları ÜK gelişimi ile

ilişkili çevresel faktörlerdir. Yüksek hijyen seviyesi, yüksek sosyoekonomik seviye, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), mevsimsel değişiklikler, stres ÜK ile ilişkili diğer faktörlerdir (20).

ÜK ile ilişkili en iyi tanımlanan çevresel faktör sigara içimidir. Birçok çalışma ÜK'in sigara içmeyenlerde sigara içenlerden daha yaygın olduğunu göstermiştir; bu ilişki genetik yapı ve cinsiyetten bağımsızdır (16,17).

Çalışmalar apendektomi ve daha sonra ÜK gelişmesi arasında negatif bir ilişki göstermiştir (18).

Topluma dayalı bir çalışmada oral kontraseptif kullanıcıları arasında ÜK'de hafif artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişki sosyal sınıf ve sigara içimi değerlendirildikten sonra önemsiz bulunmuştur (19).

b. Genetik Faktörler :

Aile öyküsü hastalığın gelişmesinde en önemli risk faktörlerinden biridir. Veriler farklılık göstermekle birlikte ÜK'li bireylerin %10 ile %20'sinde ailede en az bir birey daha etkilenmiştir. Bu ailesel ilişki genellikle birinci dereceden akrabalarda ortaya çıkar. İkinci derece akrabalar ÜK gelişimi açısından daha düşük risklidir. (20). İkizlerde yapılan çalışmalar genetik ve çevresel etkiyi açıklamada yardımcıdır. Çünkü bunlar hem genetik olarak benzerdir hemde çevre koşulları aynıdır. Üç büyük Avrupa çalışmasında monozigotik ikizlerin %6-16'sının uyumlu ÜK'leri vardı, dizigotik ikizlerde bu oran %0-5'di. Crohn hastalığı (CH) için se bu oran monozigotlarda %30-67 dizigotlarda %4'dür (21).

ÜK'in kalıtımı basit mendel modeli ile tanımlanamaz. Bağlantılı çalışmalar koromozom 2,3,6,7 ve 12 üzerinde ÜK için yatkın genlerin olduğunu göstermiştir. Koromozom 12 üzerindeki İBH bölgesi ile güçlü bir bağlantı gösterilmiştir (22). Yapılan bir çalışma ÜK'e yatkınlık ile insan çoklu ilaç direnci 1 (MDR1) geninin C3435T polimorfizmini ilişkilendirmiştir. ÜK ile çeşitli HLA grupları arasında ilişki vardır. ÜK hastalarında HLA-DRB1*1502 aleli ile pozitif, DR B1*0103 aleli ile negatif bir ilişki saptanmıştır (23).

c. Mikrobiyal faktörler

ÜK'in patogeneğinde mikobakteriyum ve viral ajanlar gibi birçok enfeksiyöz organizma gösterilmekle birlikte ÜK'li hastalardan spesifik infektif organizma izole edilememiştir ve bu nedenle hastalığın tek bir yaygın enfeksiyon ajanından ortaya

çıkması olası değildir. ÜK'li hastalarda bifidobakteri ve laktobasiller genellikle yoktur (24). Birçok klinik ve deneysel gözlemlerde ÜK'in patogeneğinde normal intestinal floranın bileşenlerinin kronik inflamatuvar durumun gelişmesini başlatabileceği veya katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (25). Çalışmalar deneysel kolit modellerinde ve aktif ÜK olan hastalarda anaerobik bakteri ve lactobasillus spp sayısında azalma olduğunu göstermiştir (25).

2.1.4. İmmünopatogenez

İBH'nın nedeni mültofaktöryeldir. Genetik yatkınlığı olan bir konakta barsak kökenli antijenlere karşı abartılı bir immün yanıt gelişir (1,2). Mukozal immün sistemdeki bozulmalar kronik kontrol edilemeyen mukozal inflamasyona yol açar. ÜK'in patogeneğindeki immünolojik mekanizmalar hem humoral hem de hücrel immüniteyi içermektedir.

Humoral immünite

İnflamasyonlu kolonda histolojik olarak plazma hücresi sayısının belirgin olarak arttığı görülmektedir. Bu artış antikor sınıfları içinde en yüksek patojenik potansiyele sahip olan IgG sentezindeki artışı da içerir. ÜK'te IgG sentezindeki artış Crohn hastalığının tam tersi IgG1 ve IgG3 alt sınıflarında bildirilmektedir, Crohn hastalığında ise IgG2 sentezinde artış vardır (26). İBH'da artan IgG sentezi poliklonal uyarıyı gösterebilir; ancak serum antikor titreleri klinik parametrelerle ilişkili değildir (26).

ÜK'in otoimmün bir hastalık olduğu kavramı tiroid hastalığı, diyabet ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla artan ilişkisi ile desteklenmektedir. ÜK olan hastaların lenfositler, RNA, düz kas, gastrik parietal hücre ve tiroid antikorlarına yönelik farklı otoantikorları vardır. En iyi karakterize edilen intestinal otoantijen normal kolonik epitelde bulunan 40 kd büyüklüğündeki epitelyal antijendir (29). Bu otoantijen ÜK'li hastanın inflamasyonlu kolonik mukozasından ayrılan IgG tarafından tanınır. Bu 40 kd'lik proteine antikor tepkisi ÜK'e özgü görünmektedir ve Crohn hastalığında veya diğer inflamatuvar hastalıklarda bulunmamıştır. Bu otoantijen deride, safra kanalında, gözlerde, eklemlerde ve sıklıkla ÜK'in ekstraintestinal bulgularının yer aldığı alanlarda bulunan antijenlerle aynı epitopyu paylaşır (30).

Dikkat çeken bir otoantikör perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikör (pANCA)'dır. Bu otoantikör ÜK'li hastaların %60-85'inde vardır (31). pANCA titre düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir, ancak uzun süreli remisyonu olan hastalarda veya en az 10 yıllık hastalığı olup kolektomi uygulanan hastalarda azalabilir. Çalışmalar pANCA'nın daha agresif hastalık gidişatı ve ÜK'li hastalarda ileal kese-anal anastomozu (IPAA) takiben poşit gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (32,33).

Hücrel immünite

ÜK'te hücre aracılı immünitede de bozukluk saptanabilir. Mukozal T hücreleri anatomik olarak iki farklı gruba ayrılabilir: lamina propria lenfositleri ve intraepitelyal lenfositler (IEL). Lamina propriadaki immün hücreler T hücreler, B hücreleri, makrofajlar ve dentritik hücre karışımından oluşur. En yaygın immün hücreler IgA sekrete eden plazma hücreleridir. Lamina propria lenfositleri periferal immün hücreler için mukozal alanlara uyarı ileten $\alpha 4\beta 7$ yüzey adhezyon molekülünü oluşturur. Lamina propria lenfositlerinin otolog kolonik epitelyal hücrelere sitotoksik olduğu bildirilmiştir (34).

ÜK'li hastalarda IEL'lerin sayısı normaldir veya azalmıştır. Bu hücrelerin çoğu $CD8^+$ hücrelerdir ve IEL'lerin fonksiyonu iyi karakterize edilmemiştir (35). Sitotoksik oldukları ve lokal immün tepkiyi suprese etmede aktif olabilecekleri bildirilmektedir. Çalışmalar lamina propriadaki ve epiteldeki mukozal T hücreleri ile periferik kan T hücreleri reseptör içeriğinin aktif İBH'da bozulduğunu göstermiştir (36).

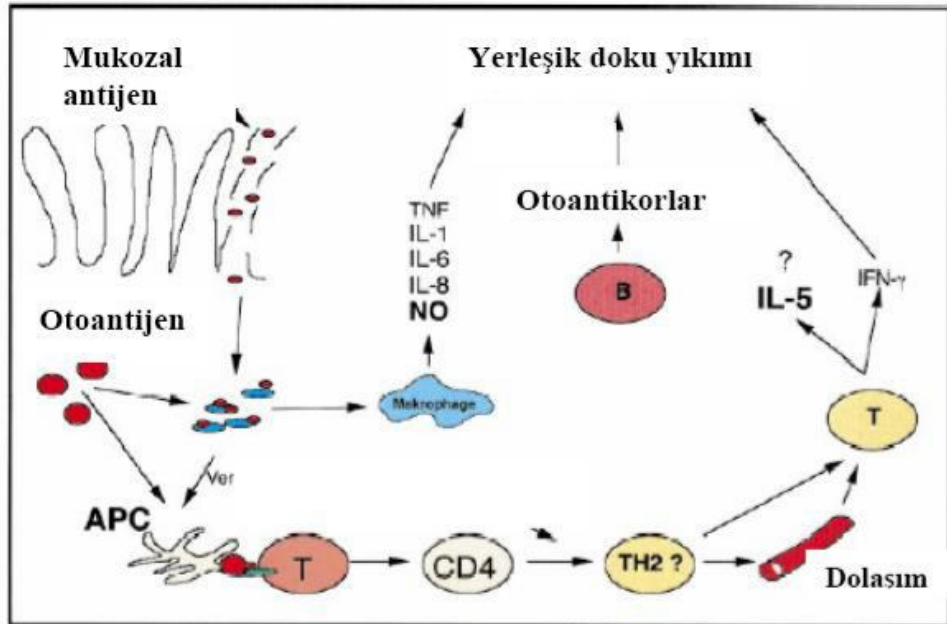
Aktif ÜK'li hastalarda monositler ve mukozal makrofajların aşırı üretimi söz konusudur. ÜK'li hastanın inflamasyonlu mukozasında granülosit infiltrasyonu artmıştır (37).

Epitel hücreleri

İntestinal epitelyal hücreler bariyer fonksiyonu görür ve enterik immünitede önemli rol oynarlar. Kolonositler sınıf II antijenleri ile antijen sunan hücreler olarak fonksiyon görürler (20). Ayrıca sitokin reseptörleri ile farklı sitokinler ve kimokinler sekrete ederler ve lökosit adhezyon moleküllerini oluştururlar. Bu nedenle kolonik epitelyal hücrelerdeki anormallikler ÜK gelişimine katkıda bulunabilir (38).

İmmün aktivasyonun sonuçları

Makrofajların, lenfositlerin ve kolonik epitelyal hücrelerin aktivasyonu ÜK'te doku hasarı ile sonuçlanan farklı sitokinler ve mediatörlerin salınımına yol açar. Th 1 hücre aracılı immünite ile karakterizedir ve interlökin (IL)-2 ve interferon (IFN)- γ üretimi artar. Humoral immün tepkiyi artıran sitokinler ise IL-4, IL-5 ve IL-10'dur (39). Aktif ÜK'li hastalarda inflamasyonlu kolondaki makrofajlar IL-1 β , TNF ve IL-6 sentezlerler, oysaki lamina propria T hücreleri IL-2 ve IFN- γ üretirler. Bu sitokinlerin salınımı ÜK'de görülen epitelyal hücre geçirgenliğinde artma ve kollajen sentezinde artma gibi anormalliklere yol açar. Farklı sitokinler tarafından endotelin bozulması lokal iskemi ile sonuçlanır. İnflamatuar mediatörlere tepki olarak endotel adezyon moleküllerinin artışı granülositler ve monositlerin inflamasyonlu dokulara gidişini güçlendirir. Mukozadaki yükselmiş sitokin düzeyleri matriks indirgemesi ile fibroblastlardan metalloproteinaz salınımını stimüle eder (40). Aktif ÜK'li hastalarda lökotrienler, tromboksan, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit ve reaktif oksijen metabolitleri gibi birçok mediatörün mukozal konsantrasyonları yükselmiştir. Çoğunluğu aktif makrofajlar ve nötrofillerden salınan bu mediatörler inflamasyona ve mukozal yaralanmaya katkıda bulunurlar, epitelyal hücre geçirgenliğini bozarlar, demir transportunu etkilerler ve diyareye katkıda bulunurlar (41).



Şekil 1. İBH'da inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler

2.1.5. Patoloji

Crohn hastalığının tersine, ÜK'de barsağın hastalıklı ve sağlıklı segmentleri arasında devamlılık vardır ve simetrik ilerler (42).

Makroskopik olarak ÜK'teki mukoza hafif hastalıkta hiperemik, ödemli ve granüler görünür. Hastalık ilerledikçe, mukoza ülserle birlikte hemorajik hale gelir. Bu ülserler genişler ve lamina proprianın içine ilerler. Tekrarlayıcı ataklarla birlikte epitel rejenerasyonu uzun süreli ÜK'te tipik olan psödöpolip oluşumu ile sonuçlanır, ancak akut hastalıkta da görülebilir. Uzun süreli hastalığın bir başka karakteristik görünümü kolonun kısalması ve daralması ile ilişkili atrofik kolonik mukozadır. Şiddetli hastalığı olan hastalarda akut kolon dilatasyonu gelişebilir. Perforasyon ile barsağın serözal yüzeyinde fibrinopürülanlı eksuda görülebilir (43).

Mikroskopik olarak, ÜK'in ilk evresi lamina propria ödemi, kapiller ve venüllerde konjesyonun bulunmasıdır. Bunu nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların akut inflamatuvar hücre infiltratları izler. Eozinofil ve mast hücresi sayısında artma olabilir. Kolonik kriptlerin nötrofilik infiltrasyonu kriptitin artmasına ve kript absesine neden olur. Kriptit goblet hücrelerinden mukus akıntısı ve artan epitelyal hücre devir hızı ile ilişkilidir. Bu nedenle akut inflamatuvar infiltrasyon goblet hücresinde müsin azalması, eksuda oluşumu ve epitelyal hücre nekrozu gibi karakteristik histopatoloji ile sonuçlanır. Ancak bu histolojik bulguların hiçbiri ÜK'e özgü değildir (42).

ÜK'teki inflamasyon karakteristik olarak Crohn hastalığının transmural olmasının tersine mukoza ile sınırlıdır. İnflamasyon muskularis mukozaya kadar ilerleyebilir (43).

ÜK'in iyileşmesi süresince inflamatuvar infiltrat azalması ve epitelyal rejenerasyon ortaya çıkar. Rejeneratif değişime uğrayan epitel hücreleri eksantrik, büyük çekirdek ve belirgin çekirdekçikle kübik hale gelir. Bu özellikler displazi ile karışabilir (47)

2.1.6. Klinik Bulgular

ÜK'te inflamasyonun derecesini tanımlamak için farklı terimler kullanılmaktadır: Ülseratif proktitis rektumla sınırlı hastalığı, distal kolit veya proktosigmoiditis genellikle orta sigmoid kolona kadar ilerleyen inflamasyonu, sol

kolit splenik eğrilikten ileriye ulaşmayan hastalığı yansıtır. Yaygın kolit splenik eğriliğin ilerisine kadar ulaşan ancak çekuma kadar ilerlemeyen hastalık olarak tanımlanır. Pankolit terimi ise inflamatuvar süreç çekuma ilerlediğinde kullanılır (44).

ÜK'li hastalar farklı semptomlar gösterebilirler. Yaygın semptomlar diyare, rektal kanama, mukuslu gayta, gaytada zorlanma, acil gayta yapma isteği ve karın ağrısıdır. Daha şiddetli vakalarda ateş ve kilo kaybı belirgindir (44).

Hafif Hastalık: Hastalığı rektumla veya rektosigmoid ile sınırlı olan hastalarda sıklıkla mukusla birlikte aralıklı rektal kanama ve günde 4'ten daha az diyare görülür. Hafif karın ağrısı, gayta yaparken zorlanma ve konstipasyon dönemleri de siktir, ancak şiddetli karın ağrısı, aşırı kanama, ateş ve kilo kaybı hafif hastalık spektrumunun bir parçası değildir (45).

Orta Derecede Hastalık: Orta dereceli hastalık genellikle anatomik olarak en az splenik yapıya kadar ilerleyen inflamatuvar süreçle karakterizedir. Klinik gösterge sık ve yumuşak gayta yapma, kanlı gayta (günde yaklaşık 10 kadar), kan transfüzyonunu gerektirmeyen hafif anemi, şiddetli olmayan karın ağrısı ve düşük düzeyde ateş ile karakterizedir. Yeterli beslenme genellikle sağlanır (45).

Şiddetli Hastalık: Şiddetli veya fulminant göstergesi olan hastaların genellikle yaygın koliti vardır, ancak sıklıkla çekuma ilerleme göstermez. Bu hastaların genellikle şiddetli kramp, 39.5 ateş ve kan transfüzyonunu gerektiren kanama ile birlikte sık ve yumuşak gaytaları (günde 10'dan fazla) vardır. Hızlı kilo kaybı ve yetersiz beslenme nedeniyle sıkıntı yaşarlar (45).

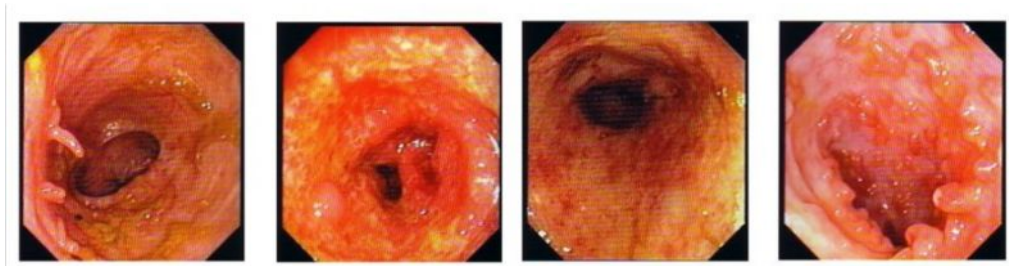
Şiddetli hastalığı olanlarda inflamatuvar süreç kolonun kas tabakasına doğru genişler. Bu durumda kolonik motilite bozulur, kolon genişler, barsak hareketleri seyrekleşir, toksik megakolon olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Hastalık sürecinin serozaya doğru ilerlemesi kolonik perforasyona yol açar (46).

2.1.7. Tanı

ÜK'in tanısı için tek bir test yoktur. Bu nedenle tanı klinik özellikler, endoskopik görünüm ve histolojik bulgulara dayandırılmaktadır. Rektal kanama, ishal, mukuslu gayta, gaytada zorlanma, acil gayta yapma isteği, karın ağrısı hastalığın yaygın klinik bulgularını oluşturur. Rektumda sınırlı hastalığı olanların yaklaşık %25'inde rektal kanamayla beraber konstipasyon başlangıç semptomunu

oluşturabilir. Daha şiddetli vakalarda ateş ve kilo kaybı belirgindir. Birinci derece akrabalarda ülseratif kolitin olması yararlı bir ipucudur (42).

Fleksible Sigmoidoskopi: ÜK tanısı çoğu vakada fleksible sigmoidoskopi ile konulabilir. ÜK'te hastalık rektumdan başlar, devamlı ve simetrik bir şekilde proksimale doğru ilerler. ÜK'in ilk endoskopik bulgusu mukozanın eritemli ve ödemli olması ile birlikte normal vasküler görüntüde azalma veya kayıptır. Hastalığın ilerlemesi ile mukoza granüler ve frajil hale gelir. Daha şiddetli inflamasyonda mukoza, mukozal ülserasyonlarla ilişkili sarı kahverengi eksuda ile kaplanır. Kronik hastalıkta mukoza düzleşir ve psödopolip oluşabilir. Biyopsili sigmoidoskopi tanıyı doğrulamak için yeterlidir. Biyopsi kript apseleri ve kript dallanmaları, gland atrofisi ve goblet hücrelerinde musin kaybı gibi kronik değişiklikleri açığa çıkarabilir. Total kolonoskopi genellikle gerekli değildir. Total kolonoskopi ayrıca yaygın bir şekilde şiddetli hastalığı olan bireylerde megakolon veya perforasyona neden olabilir (47).



Şekil 2. Ülseratif kolitte kolonoskopik görüntüler

Baryumlu Grafi: Ülseratif kolit tanısında baryumlu grafi nadiren kullanılır. Hastalığın hafif şekillerinde normal olabilir, ancak şiddetli hastalığı olan bireylerde toksik megakolonlu ileusu tetiklediği için kaçınılmalıdır.

Ultrasonografi: Bazı merkezlerde özellikle Avrupa'da kolitin boyutunu değerlendirmek için ultrasonografi kullanılır.

Serolojik göstergeler: İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda hastalığın tanılanmasında ve Crohn hastalığını (CH) ÜK'ten ayırmak için klinik olarak yararlı olan bir takım otoantikorlar belirlenmiştir. Antinötrofilik stoplazmik antikor (ANCA) rutin olarak çeşitli vaskülitlerin tanısında kullanılır. Sitoplazmik ANCA (c-ANCA) paterni Wegener's granülomatozis'i için karakteristiktir. Perinükleer ANCA (pANCA) paterni ise mikroskopik vaskülitler, polianjiit ve

glomerülonefritler için karakteristiktir. ÜK'in yaklaşık % 60-80'i , CH'nın %5-10'unda pANCA paterni gözlenir. pANCA ÜK için % 90 spesifiktir (48,49). Anti saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) CH için % 88 spesifiktir CH'da % 50-80 ASCA IgG ve % 35-50 ASCA IgA antikorları bulunmaktadır. Bu oran ÜK'te %2-14 ve sağlıklı kontrollerde ise %1-7'dir (48,49).

Spesifikliği arttırmak için ASCA ve ANCA test sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. ASCA özellikle ANCA ile kombine edildiğinde "belirsiz form kolit" vakalarını çözümlenmede çok büyük fayda sağlar. Bu vakalar ASCA pozitif, pANCA negatif ise CH, ASCA negatif, pANCA pozitif ise ÜK olarak değerlendirilmelidir. Serolojik markerların negatif olması İBH'nı ekarte ettirmez. Genel bir kural olarak tanının konulmasında sadece yardımcı bir role sahiptirler .

2.1.8. Ayırıcı Tanı: Kolonun inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan farklı hastalıkları ÜK'i taklit edebilir. Bunlar Crohn hastalığı, radyasyon koliti, iskemik kolit, farklı enfeksiyöz nedenler ve ilaçlarla ilişkili kolitlerdir (50). Özellikle hastalığın ilk görüldüğü dönemde ve kötüleşme dönemlerinde Salmonella, Shigella, Campylobacter, Aeromonas, Escherichia coli 0157:H7 gibi enfeksiyöz hastalıkları ve proktitli hastalarda cinsel yolla bulaşan hastalıkları elemek çok önemlidir. Ayrıca daha önce antibiyotik tedavisi alma Clostridium difficile kolitine neden olabilir. Bu rahatsızlık ÜK'i taklit edebilir. ÜK'i olan hastalarda da görülebilir (51).

İmmün sistemi baskılanan hastalarda CMV ve Kaposi sarkomu ülseratif koliti taklit edebilir. Bazı ilaçlar özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) da benzer semptomlara neden olabilirler (52). NSAII bazı hastalarda tolere edilmesine rağmen, İBH'nı kötüleştirebilir (53). İBH'na benzeyen klinik bir duruma neden olan diğer ilaçlar retinoik asit, altın ve oral kontraseptiflerdir. Penisilininden neden olduğu segmental hemorajik kolit kanlı diyarenin nadir bir nedenidir (54).

2.1.9. Ekstraintestinal Bulgular: ÜK'te ekstraintestinal bulgular siktir ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olanlar (periferal artropati, eritema nodosum, episklerit, ağızda aftöz ülserler ve yağlı karaciğer) hastalık remisyona girdiğinde düzelmektedir. Ekstraintestinal bulgular sıklıkla eklemler, göz, deri ve hepatobilier traktusta görülür (55).

Artritler:

ÜK hastalarının %20-25'inde görülür. Aksiyel iskeleti tutan artritler asemptomatik sakroileit ve ankilozan spondilit, Tip 1 (oligoartiküler), Tip 2 (poliartiküler) periferar artrit, daha nadir olarak da metabolik kemik hastalıkları görülebilir (56).

Göz Bulguları:

ÜK olgularının %1-13'ünde göz komplikasyonları oluşmaktadır. En sık iritis olarak da bilinen ön üveit ve episklerit görülür. Uzun süre kortikosteroid verilmesine bağlı katarakt gelişebilir (57).

Deri Bulguları:

En sık rastlanan deri bulgusu döküntülerdir ve tedavi ile ilişkilidirler. Sulfasalazin tedavisinde hipersensitivite ve fotosensitivite döküntüleri oluşabilir. Mesalamin ile ürtikeryal reaksiyonlar olur. Eritema nodozum sülfasalazine reaksiyon olarak oluşabilir. Fakat akut ÜK'li hastaların %2-4'ünde de oluşabilir. Eritema nodozum alt ekstremitelerin ön yüzlerinde multipl, hassas ve inflame nodüller olarak görülürler. Pyoderma gangrenozum daha nadirdir. Hastaların %1-2'sinde oluşabilir. Sıklıkla aktif kolonik inflamasyonla ilişkilidir. Lezyonlar genellikle çok sayıdadır ve gövde ve bacaklarda oluşur (58).

Hepatobilier Bulgular:

Şiddetli ÜK atağında AST ve ALP'de minör elevasyonlar olabilir ama remisyon ile normale döner. Nedenleri malnütrisyon, sepsis ve yağlı karaciğerdir. ÜK'in major karaciğer komplikasyonu primer sklerozan koanjittir (PSK) ki hastaların %3'ünde görülür. PSK'li hastaların çoğunda total kolit vardır. Kolonik epitel 40 kd'luk protein ile safra kanalı epiteli arasında benzerlik vardır. Das ve arkadaşları 40 kd'luk proteine karşı gelişen antikorların, safra epiteliyle de reaksiyona girdiğini göstermişlerdir (59,60).

İleri evre PSK olgularında kaşıntı ve sarılık vardır ancak erken evrelerde kolestatik tipte karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler dikkat çeker ve tanıya götürülebilir. ERCP ile çok sayıda intra ve ekstra darlık ve genişlemeler tanıyı teyit eder. PSK hastalığın seyrinden bağımsız olarak ilerler. Kronik karaciğer

hastalığının tüm bulguları gelişebilir. Ayrıca kolanjiyokarsinomu ile ÜK arasında da ilişki vardır. Bu da muhtemelen PSK ile ilişkilidir (59,60).

2.1.10. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

ÜK'in hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde birkaç araç geliştirilmiştir.

Klinik:

En yaygın kullanılanlardan biri Truelove ve Witts sınıflamasıdır (61). Bu sınıflama hastaları barsak hareketlerinin sıklığı, rektal kanama, ateş, taşikardi, anemi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi klinik bulgular ve laboratuvar parametrelerine dayalı olarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırır (Tablo 2.1).

Tablo 2. 1. Ülseratif Kolitte Truelove ve Witts Sınıflaması (61).

Hafif
Kanlı veya kansız günde 4'ün altında dışkılama
Ateş yok
Taşikardi yok
Hafif anemi
ESR < 30 mm/h
Orta
Günde 4-10 arası dışkılama
Minimal sistemik anormallik var
Şiddetli
Kanlı günde 6'nın üzerinde dışkılama
Ateş > 37.5°C
Nabız > 90 /dak
Anemi , hemoglobin normalin < 75%
ESR > 30 mm/h

ESR, eritrosit sedimentasyon hızı

Adapted from Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. BMJ 2:1041, 1955.

Sigmoidoskopik:

Direkt mukozal görüntüye dayandığından faydalıdır. Hastaların takibinde de faydalıdır. Aşağıdaki şekilde sınıflama yapılmaktadır (47).

Grade 0: Normal mukoza

Grade 1: Vasküler patern kaybı

Grade 2: Granüler, nonfriable mukoza

Grade 3: Friabilite (dokunma ile)

Grade 4: Spontan kanama, ülserasyon

Tablo 2.2. ÜK'in endoskopik derecelendirilmesi (Rachmilewitz aktivite indeksi)(62)

		Skor
1. Granulasyon	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, erozyon, ülser)	yok	0
	hafif	2
	belirgin	4

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

Histolojik:

Histolojik bulgular klinik semptomlar veya sigmoidoskopik görüntülere nazaran daha yavaş değiştiği için, mikroskopik değerlendirme tedavi hakkında karar vermede daha az yararlıdır. Aşağıdaki şekilde derecelendirilebilir.

1-Anlamli inflamasyon yok: Kronik hastalığın değişiklikleri ve küçük lenfosit odakları olabilir, fakat akut inflamasyon, kript abseleri veya destrüksiyon yoktur.

2-Hafif-orta inflamasyon: Ödem, vaskülarite, akut ve kronik inflamatuvar hücrelerde artış olur, fakat epitel sağlamdır.

3-Ciddi inflamasyon: Ağır akut ve kronik hücre infiltrasyonu, kript abseleri, yüzey epitelinde ülserasyon, pürülan eksuda.

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1.Tıbbi Tedavi

ÜK tedavisi aktif hastalığı tedavi etme (indüksiyon tedavisi) (Tablo2) ve remisyon elde edildiğinde hastalığın tekrarını önlemeye yönelik tedaviler (idame tedavisi) (Tablo3) şeklinde sınıflandırılabilir.

Tablo 2. 3. Hastalık Şiddetine Göre ÜK'in İndüksiyon Tedavisi (46)

Hafif hastalık	Orta derecede hastalık	Şiddetli hastalık
5-aminosalisilatlar	5-aminosalisilatlar	IV glukokortikoidler
(L1)Topical (distal kolit)	(L1)Topikal (distal kolit)	IV siklosporin
Oral (distal/yaygın kolit)	Oral (distal/yaygın kolit)	IV infliximab
Kombinasyon(/L1)	Kombinasyon(/L1)	
	Glucokortikoidler	
	(L1)Topical (distal)	
	Oral (distal/yaygın)	
	Kombinasyon(/L1)	
	Azathioprine veya 6-mercaptopurine	

IV, intravenöz

Tablo 2. 4. ÜK'in İdame Tedavisi (46)

Preparat	Tip
5-Aminosalisilatlar	Topikal (distal) Oral (distal/yaygın)
Azathioprine veya 6-mercaptopurine	—

- **Aminosalisilatlar**
- **Oral aminosalisilatlar**

Sulfasalazin bir salisilat olan 5-aminosalisilik asit (5-ASA, mesalamin) ve bir antibakteriyel bileşen olan sulfapiridinden oluşur.(62) Sulfasalazinin sulfapiridin bileşeni ince barsakta 5-ASA'nın emilimini engelleyen bir inaktif taşıyıcı olarak hizmet verir. Sulfasalazinin yaklaşık %90'ı kolona ulaşır ve sadece küçük bir miktarı ince barsakta emilir (63).

Sulfasalazin birinci kuşak bir tedavidir ve hafif-orta ÜK olan hastalarda remisyonu sağlamada etkindir. Günlük 3-6 gr bir dozda (3-6 g/gün) sulfasalazin hafif-orta şiddetli ÜK'i olan hastaların %39-62'sinde remisyon sağlamaktadır (64).

Doza bağımlı yan etkilerin sulfasalazin molekülündeki sulfapiridin komponentiyle oluştuğu bilinmektedir. Bu nedenle çoğu yan etkiden sorumlu olduğu düşünülen sulfapiridin olmadan gastrointestinal alanın spesifik alanlarına 5-ASA'yı salmak için farklı oluşumlar geliştirilmiştir. 5-ASA'nın kolona ulaştırılmasında iki tipi kullanılmaktadır;

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

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

Enterik kaplı ve geç salınımlı preparatların jenerik ismi mesalamindir. Asacol, eudragit S ile kaplanır ve bu pH>7'de çözülür. Salofalk ve claversal eudragit L ile kaplanır ve bunlar pH>6'de çözülürler. Pentosa semipermeabl bir membranın içinde mesalamini bulundurur ve luminal pH>6 olunca salınmaya başlar (42). İki prodrug olsalazin (iki molekül 5-ASA diazo bağı ile bağlıdır) ve balsalazide (5-ASA peptide bağlanmış) dir (65).

Bu oral 5-ASA türevleri ve mesalaminlerin hafif ve orta dereceli ÜK'de etkin olduğu gösterilmiştir (66). Balsalazidenin diğer mesalamin ajanları ile

karşılaştırıldığında daha üstün etkinlik ve hızlı tepki gösterdiği gösterilmiştir. Balsalazidenin en büyük yararının yeni tanı konulan sol yanlı ÜK'i olan hastalarda olduğu gösterilmiştir (67)

Remisyona ulaşıldığında, sulfasalazin ve diğer aminosalisilatlar remisyonu devam ettirmede etkindir (94,95). Ancak sulfasalazinin yeni 5-ASA'lara göre remisyonu devam ettirmede istatistiksel olarak önemli terapotik üstünlüğü vardır (68).

Sulfasalazinin yaygın yan etkileri ateş, kaşıntı, bulantı, kusma ve baş ağrısını içerir (69). Daha az görülen ancak önemli diğer yan etkiler hipersensitivite reaksiyonları, geriye dönüşümlü sperm anormallikleri ve folat emiliminde bozulmadır (70).

- **Topikal aminosalisilatlar**

Topikal aminosalisilatlar 5-ASA enemaları, 5-ASA supozituarları ve 5-ASA köpüğü şeklinde verilebilir.

Topikal mesalamin türevleri sol kolitli hastalarda alternatif bir monoterapi veya oral ajanlara ek tedavi olarak kullanılabilirler. Hafif-orta şiddetli aktif distal ÜK'i olan hastalarda remisyonu sağlamada etkindirler (71). Topikal ve oral mesalamin kombinasyonu tek başına oral mesalaminden daha etkindir (72). Mesalamin köpüğü mesalamin eneması ile karşılaştırıldığında distal kolonda daha düzenli dağılım ve daha uzun devamlılık gösterir. Köpük preparatlarının hastalar tarafından enema preparatlarından daha fazla kabul gördüğü gösterilmiştir (72).

- **Glukokortikoidler**

- **Sistemik glukokortikoidler**

40-60 mg/gün prednisona eşit dozlarda glukokortikoidler ÜK'in orta ve şiddetli alevlenmelerinde etkin olan birinci kuşak tedavilerdir. Günde 60 mg'dan fazla doz kullanımı fark edilir bir klinik yarar olmadan yan etki oranında artışa neden olur ve bu nedenle kaçınılmalıdır. Aktif ÜK'de kortikosteroidlere sulfasalazinin eklenmesi ek bir yarar sağlamaz. Parenteral glukokortikoidler şiddetli hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır (42).

Glukokortikoidlerin ÜK'li hastalarda devamlı yararı yoktur. Glukokortikoidlerin sağladığı remisyonu devam ettirmede mesalamin tedavisini ve etkinliğini değerlendiren çalışma yoktur (73). Daha sonra tartışılacak olan immünomodülatör ilaçlar steroide bağımlı hastalarda, klinik cevap indüksiyonu veya 1 yıl içinde remisyon için iki sefer glukokortikoid gerektiren hastalar ya da remisyonu sağlamak için parenteral glukokortikoid gerektiren hastalar için düşünülmelidir (73).

Glukokortikoidler elektrolit imbalansı, hipokalemi, sıvı retansiyonu, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, osteoforoz, adrenal yetmezlik, dispepsi, disfaji gibi bir çok hafif ve ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkiler nedeniyle glukokortikoid kullanımı en aza indirilmelidir (74).

- **Topikal glukokortikoidler**

Sıvı ve köpük oluşumlar şeklindeki topikal glukokortikoidler splenik yapının distalindeki aktif ÜK için etkili kısa dönemli tedavilerdir. Köpük preparatları sıklıkla hastalar tarafından daha iyi tolere edilir ve devam ettirilmesi sıvı preparatlardan daha kolaydır. Topikal glukokortikoidlerin distal ÜK remisyonunu sağlamada topikal mesalaminden daha az etkin olduğu bulunmuştur (75); ancak, topikal kortikosteroidler ve topikal mesalamin kombinasyonu distal ÜK'in kısa dönemli tedavisinde tek başından daha etkindir (76)

- **İmmünomodülatörler**

- **Azathioprine ve 6-Merkaptopürin(6-MP)**

Farklı immünomodülatör ajanlardan en geniş çaplı kullanılanları azathioprine ve 6-MP'dir. Bu iki ajan nükleik asit metabolizmasını ve hücre büyümesini etkileyen ve lenfoid hücre üzerinde sitotoksik etki gösteren purin analoglarıdır. Bu ilaçlar hafif yapısal farklılıkları olan inaktif ilaçlardır. 6-MP'nin iki primer metaboliti 6-thioguanine (6-TGNs) ve 6 metilmerkaptopürin (6-MMP)'dir. 6-TGN metabolitlerinin azathioprinin ve 6-MP'nin immünomodülatör etkisinden ve onların kemik iliğini baskılayıcı özeliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir, hepatotoksisite ise 6-MP ile ilişkilidir (77).

4 kontrollü çalışma aktif ÜK'in tedavisinde azathioprinin etkinliğini göstermiştir. Var olan veriler ayrıca ÜK'li hastalarda remisyona devamlılığında da bu ilacın etkinliğini göstermiştir (78,79). Küçük randomize bir çalışma şiddetli aktif ÜK'i olan hastalarda steroidin sağladığı remisyona takiben devamlılık tedavisi olarak yüksek dozda sulfasalazinle (6g/gün) en iyi karşılaştırılabilir ilacın tekli azathioprine olduğunu bildirmiştir (80).

Azathioprine ve mesalamin ile remisyona ulaşabilen ve glukokortikoidlere devam etmeyen steroide bağımlı hastalar azathioprine ile tek başına remisyonda kalabilirler (78). Azathioprine veya 6-MP'nin önemli diğer endikasyonu intravenöz siklosporinin sağladığı remisyona devam ettirilmesidir (81,82).

Azathioprine ve 6-MP tedavisinin etkisi geç başlar. ÜK'li hastalarda Azathioprine ve 6-MP ile klinik cevabın ortalama zamanı çalışmalarda 3-4 ay olarak bildirilmiştir (82).

Azathioprine ve 6-MP'nin sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, kemik iliği baskılanması, pankreatit, alerjik reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır. Kemik iliği baskılanması hastaların %2-5'inde görülür. Doza bağlıdır ve üç hücrenin hepsi etkilenmesine rağmen primer olarak kendini lökopeni olarak gösterir (83). Azathioprine ve 6-MP'ye alerjik reaksiyonlar genellikle ateş, kaşıntı ve artralji ile kendini gösterir ve ilacın kesilmesini takiben çözülür (84). Pankreatit idiosenkreatiktir ve dozdan bağımsızdır. Genellikle tedavinin ilk ayında görülür ve ilacın bırakılması ile geri dönüşümlüdür (85).

- **Siklosporin**

Siklosporin hücre aracılıklı immünitenin güçlü bir inhibitörüdür. ÜK'de primer olarak şiddetli, steroid refrakter hastalarda kullanılır. Şiddetli ÜK'de iv siklosporine cevap veren hastalarda Azathioprine ve 6-MP'nin eklenmesi relaps ve kolektomi oranını azaltmaktadır (81,82). Bu nedenle elektif cerrahi için beklerken veya Azathioprine ve 6-MP'nin etkisinin başlamasını beklerken siklosporin aktif hastalığın kontrol edilmesinde bir köprü tedavisi olarak düşünülebilir. Şiddetli aktif ÜK'i olan hastalarda tek başına iv siklosporin tedavisi iv glukokortikoid tedavisi kadar etkin olabilir, böylece kombinasyon tedavisinin toksisitesi azaltılmış olur (86).

Siklosporinin parestezi, tremor, hipertrikozis ve diş eti hipertrofisi gibi birçok yan etkisi vardır. Diğer olası ciddi toksisiteler hipertansiyon, nöbet, elektrolit anormallikleri ve karaciğer enzim yüksekliği, nefrotoksisite, anafilaksi ve fırsatçı enfeksiyonları içerir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla doza bağlıdır. Şiddetli nefrotoksisiteyi en aza indirmek için kreatinin klirensi bozulmuş hastalarda siklosporin tedavisinden kaçınılmalıdır (87,88).

- **Antibiyotikler**

Aktif ülseratif kolitli hastalarda klinik-endskopik düzelme ve remisyonu sağlamak için birçok antibiyotik tedavide denenmiştir. Bu çalışmalarda antibiyotik kullanımının aşağıdaki etkileri nedeniyle faydalı olabileceği düşünülmektedir (89):

- Tetikleyici bakteriyel antijenlerin eradikasyonu
- Bakteriyel çoğalmanın durdurulması
- Proinflamatuvar bakteriyel toksinlerin azaltılması
- Antibiyotiklerin potansiyel immunosupressif etkileri

Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda poşit vakaları hariç aktif ÜK hastalarında antibiyotik tedavisinin yararı gösterilememiştir (90,91). Gilat ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü çalışmada akut hafif-orta şiddetteki ÜK hastalarına dört haftalık oral metranidazol tedavisinin etkisiz olduğunu göstermişlerdir (92). Benzer şekilde Chapman ve arkadaşları intravenöz steroid tedavisi verilen ciddi ÜK'li hastalara intravenöz metranidazol eklenmesini etkisiz bulmuşlardır (93). Siprofloksasin etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalarda steroid tedavisi alan hastalara oral ya da intravenöz siprofloksasin eklenmesinin olumlu etkisi saptanmamıştır (94,95). Bu bulguların aksine Turunen ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü çalışmada tedavi cevabı kötü olan aktif ÜK'li hastalarda 6 aylık günde iki kez 500-750 mg Siprofloksasin tedavisiyle 3. ayda endoskopik ve histolojik düzelme, 6. ayda tedavi cevapsızlık oranlarında olumlu değişiklikler izlenmiştir (96). Oral Tobramisin tedavisinin (1 hafta boyunca günde üç kez 120 mg) klinik düzelme sağladığı ve kısa dönemde ÜK relapsını düzelttiği ileri sürülse de (97), tek başına (98) veya metranidazolle kombine kullanıldığında (99) etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Diğer bir kombinasyon çalışmasında (amoksisiklin, tekrasiklin veya metranidazol) Ohkusa ve arkadaşları 2

haftalık antibiyotik tedavisiyle klinik-endoskopik aktivite ve histolojik skorlarda anlamlı düşüklük ve remisyon oranlarında anlamlı yükseklik saptamışlardır (100). Poşit tedavisinde antibiyotik kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda ise iki haftalık (101) ve 4 haftalık (102) metranidazol + siprofloksasin kombinasyonu etkin bulunmuştur. Ancak tek metranidazol kullanımının dışkılama sıklığını azaltmakla birlikte semptom skoru, endoskopik aktivite ve histolojik skoru etkilemediği bildirilmiştir (103). Sonuç olarak antibiyotikler yeni tanı, tanısız sorun bulunan, amibiyazisin endemik olduğu bölgelere seyahat hikâyesi olan, ilk atakla gelen hastalarda ve poşit tedavisinde önerilebilir (42,101). Ancak yine de antibiyotik tedavisinin primer tedavide ya da steroid tedavisine ek olarak kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur. Özellikle steroid kullanan toksik megakolon gibi fulminan kolit hastalarında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kaçınılmazdır (90).

• Probiyotikler ve Prebiyotikler

Aktif ÜK'li hastalarda aerobik bakteri ve enterobakterlerin sayısı değişmezken gram negatif anaerobik bakteriler ve laktobasillerin sayısında anlamlı azalma görülür. Ancak inaktif ÜK'li hastalar ve sağlıklı kişilerin kolon mukozasındaki mikroflora benzerdir. Bozulan mikroflora antiinflamatuvar fonksiyonların da kaybına yolaçar. Probiyotiklerin verilmesi barsak mikrobiyal florasının tekrar oluşmasını ve kaybolan antiinflamatuvar fonksiyonların düzelmesini sağlar (104). Probiyotiklerin ÜK tedavisindeki etkileri umut vericidir. Yapılan çalışmalarda ÜK tedavisinin idamesinde nonpatojenik *Escherichia coli* Nissle 1917 ile mesalazine benzer etki elde edilmiştir (105,106). Probiyotik VSL#3 verilmesinin ÜK tedavisinin idamesinde (107,108) ve poşit tedavisinde (109,110) olumlu etkileri bildirilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalıklarının probiyotik kullanımının etkileri şunlardır (89):

- Enterik patojen bakterilerin inhibisyonu
- Luminal pH azalması
- Bakterisidal proteinlerin sekresyonu
- Kolonizasyona direnç
- Epitele bağlanma blokajı
- Mukozal bariyer ve epitel fonksiyonlarında düzelme

- Kısa zincirli yağ asitlerinin yapımı
- Mukus üretiminde değişim
- Bariyer bütünlüğünün artması
- İmmunoregulasyonun değişimi
- İnterlökin-10 ve TGF β artışı, TNF azalması
- IgA yapımının artması

Ülseratif kolit hastalarında prebiyotiklerle yapılan bir çalışmada ise endoskopik aktivite indeksinde gerileme ve relaps oranlarında azalma saptanmıştır (111).

- **Besinsel Tedavi**

Kısa zincirli yağ asitlerinin özellikle bütüratın kolonositler için temel enerji substratı olduğu gösterilmiştir. ÜK'de kısa zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda bozulma olduğu düşüncesi besinsel tedavinin bu formunun terapötik araştırılmasına yol açmıştır. Gerçekten de plasebo kontrollü çalışmalarda hafif aktif sol kolit tedavisinde bütürat enamasının yararlı olduğu bulunmuştur (112,113).

Balık yağlarının kolonik mukozanın bütünlüğünü koruyarak, inflamatuvar tepkiyi baskılayarak veya her ikisini birden yaparak kolitli hayvan modellerinde koliti hafiflettiği bulunmuştur (114,115).

Barsak dinlenmesi ve total parenteral beslenmenin Crohn hastalığının aksine ÜK'li hastalarda herhangi bir terapötik avantajının olmadığı saptanmıştır (116).

- **Biyolojik Tedavi**
- **Antitümör nekroz faktör antikor tedavisi**

ÜK'li hastalarda kolonik mukoza ve plazmada TNF- α düzeyinin artabileceği gösterilmiştir (117,118). Bu nedenle anti-TNF antikorlarının ÜK'te kullanımı gündeme gelmiştir. Bu grupta en fazla kullanılmış ve deneyime sahip olan ajan infliximab'dır. İnfliximab %75 insan, %25 fare proteininden oluşan, şimerik TNF- α monoklonal antikorudur. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte soluble TNF α

nötralizasyonu ile hücre sinyallerini değiştirdiği ve yüzeyinde TNF- α ekspresyonu yapan aktive T lenfosit ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin apoptozisini indüklediği düşünölmektedir (119,120). İnfliximab tedavisi genellikle 5-10 mg/kg dozda 0, 2 ve 6. haftalarda verilip 8 haftada bir tekrarlanır (120). Ülseratif kolitte kullanımı hala tartışmalı olmakla birlikte orta ve ciddi formdaki ülseratif kolitlerin akut ve idame tedavisinde kullanımını öneren yayınlar mevcuttur (121,122). Bu görüş 34 çalışmadan oluşan metaanaliz verilerinde de desteklenmektedir (123). Etanercept ve certolizumab gibi ajanların ÜK'de kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

2.1.11.2. Cerrahi Tedavi

ÜK'in cerrahi endikasyonları; tıbbi tedaviye refrakter hastalık, yaşam kalitesinin bozulduğu inatçı hastalık ve tıbbi tedavinin kabul edilemez yan etkilerinin olduğu durumlardır. Diğer cerrahi endikasyonları kontrol edilemeyen hemoraji, toksik megakolon, perforasyon, displazi veya karsinoma, sistemik komplikasyonlar ve büyüme geriliğini içermektedir (124). Cerrahi tedavinin amaçları idrar ve gayta yapma devamlılığını ve cinsel fonksiyonu devam ettirirken, hastalıklı kolonu çıkarmaktır (125).

İleal kese anal anastomozlu (IPAA) proktokolektomi şimdilerde elektif kolektomi gerektiren ÜK hastalarının çoğu için tercih edilen bir ameliyattır. (126). Erken postopratif periyotta hastaların yaklaşık %20'sinde noktürnal sızıntı ortaya çıkar. Komplikasyonları obstrüksiyon, sepsis, apse, anostomik kaçağı, kese yetmezliği ile sonuçlanan kese enfeksiyonu (poşit), fekal inkontinans ve cinsel ve üriner disfonksiyondur (126).

2.1.12. Komplikasyonlar

- **Toksik megakolon**

Toksik megakolon şiddetli kolit atağı olan bir hastada kolon çapının 6 cm'den daha büyük olması ile kolonun akut dilatasyonu ve kese şeklindeki boğumların kaybı olarak tanımlanmaktadır. Maksimal kolonik dilatasyon en sık transvers

kolonda gözlenir. İnflamatuar reaksiyon nedeniyle kontraktilite kaybı lümeninde gaz ve sıvı birikmesine ve kolonik dilatasyona neden olur (127).

Toksik megakolon şiddetli ÜK alevlenmesinin yaklaşık %5'inde ortaya çıkar. Toksik megakolon genellikle yaygın koliti olan hastalarda ortaya çıkar, ancak sol kolona sınırlı hastalığı olan hastalarda da gelişebilir. Toksik megakolonu tetikleyen faktörler elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalemi), antikolinergik ajanlar gibi antimotoilite ilaçlar ve narkotiklerin kullanımı ve şiddetli bir atak sırasında baryumlu enema veya kolonoskopinin uygulanmasını içermektedir (128). Şiddetli ÜK alevlenmesi durumunda bu yöntemlerden kaçınılmalıdır. Klinik kötüleşme durumunda hastalarda ateş, taşikardi, hipotansiyon, diffüz abdominal distansiyon ve duyarlılık ve barsak seslerinde azalma gelişir. Progresif şiddetli inflamasyonu yansıtan diğer laboratuvar parametreleri lökositoz, metabolik alkaloz ve elektrolit dengesizliklerini içerir (128).

Toksik megakolonun yaklaşık %50'si tıbbi tedavi ile çözülür (129). Ancak kolonik perforasyonun olması en önemli mortalite belirleyicisidir. Genellikle tıbbi tedaviden 48-72 saat sonra düzelmeyen hastalara ameliyat uygulanmalıdır. Progresif abdominal distansiyon, rebound duyarlılığı ve hemodinamik dengesizlik gelişen hastalara hemen kolektomi uygulanmalıdır (129).

- **Kanal daralmaları**

ÜK'teki kanal daralmaları hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir (130). Bu komplikasyon en sık yaygın ve uzun süreli koliti olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Kolonik daralması olan hastalar genellikle barsak alışkanlıklarında konstipasyon ve diyare gibi değişiklikler yaşarlar. Klinik olarak önemli obstrüksiyon nadirdir (130). ÜK'le ilişkili kolonik daralması olan hastalarda özellikle splenik yapıya proksimal yerleşenlerde malignensiden şüphelenmek gerekir. Karsinomunun mukozal biyopside belirlenememesi nedeniyle, özellikle uzun süreli ÜK'i olan hastalarda daralan yapının cerrahi olarak rezeksiyonu önerilmektedir (131).

- **Displazi ve Kolorektal kanser (KRK)**

ÜK'li hastalarda KRK riskinde artma vardır. Bu risk en önemlisi hastalığın süresi ve boyutu olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Diğer risk faktörleri primer sklerozan kolanjit, kolon kanseri aile öyküsü, hastalığın tanı konulduğu yaş ve inflamasyonun şiddetini içermektedir (132,133). ÜK'de KRK insidansı primer olarak hastalığın süresi ve boyutuna bağlı olarak farklılık gösterir, ancak hastalığın 20. yılında %7-10 olarak bildirilmiştir ve hastalığın 35. yılından sonra %30 kadar yüksektir. Bu nedenle genel olarak KRK riski yaygın ÜK'li hastalarda 8-10 yıldan sonra her yıl %0.5-1 oranında artmaktadır (3).

ÜK'de KRK riski hastalığın süresi ve boyutuna bağlıdır. Çalışmalar riskin yaygın hastalık veya pankoliti olan bireylerde önemli derecede arttığını göstermiştir (134-136). Ayrıca primer sklerozon kolonjitle komplike olan ÜK hastalar sklerozan kolanjiti olmayan hastalara göre risk artışı gösterebilirler (137). Bir vaka kontrol çalışması KRK riskinin antiinflamatuvar ajanların (aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve 5-aminosalisilik asit ajanları) kullanılması ve izlem kolonoskopisi ile azaldığını, ancak postinflamatuvar psödöpolip öyküsü olan hastalarda ise arttığını bulmuştur (138). İnflamasyonun şiddeti önemli bir risk göstergesi olabilir. İnflamasyonun şiddeti ve kolorektal neoplazi riski arasında önemli bir korelasyon vardır (139). Ülseratif proktiti ve proktosigmoiditi olan hastalarda muhtemelen KRK riskinde artış yoktur (140).

Patogenez: İBH'da kolon kanseri patogenezi tam anlaşılamamaktadır. Ancak birçok kanıt patobiyolojinin sporadik kolorektal kanser (SKRK)'den farklı olduğunu göstermektedir. İBH durumunda KRK gelişmesine özgü ortalama yaş SKRK'den daha düşüktür (40-50'ye karşı 60 yaş) (141).

SKRK'in %40-60'ında *ras* protoonkogeninde mutasyonlar vardır ve muhtemelen ilk olaylardandır. Tam tersine bu mutasyonlar ülseratif kolitle ilişkili kanserde (ÜKİKRK) daha az sıklıkla gözlemlenir ve muhtemelen geç bir olaydır (141,142).

P53 geni heterozigosite kaybı ve *src* aktivasyonu SKRK'den çok ÜKİKRK'lerde erken dönemlerde ortaya çıkar (142-144). ÜK'te *src* aktivitesi displazi derecesi ile ilişkilidir (142). P53 konumu anormallikleri SKRK olan

hastaların nondisplastik mukozalarında yoktur (166). Tam tersine ÜK'te nondisplastik mukoza aneuploid DNA içeriğine sahiptir ve p53 geninin heterozigosite kaybı olan hücre klonları gösterebilir (145).

Patolojik olarak ÜKİKRK polipoid, nodüler, ülserli veya plak şeklinde görünebilir (146H48). SKRK'lerde olduğu gibi kolondaki çoğu lezyon adenokarsinomadır (168inf49). Ancak yetersiz olarak farklılaşmış, anaplastik ve müsinöz karsinomalar ÜKİKRK'de SKRK'den daha yaygındır (142).

ÜKİKRK en yaygın rektumda ve sigmoid kolondadır (147). Kanser her zaman kronik inflamasyonun olduğu alanlarda ortaya çıkar (147). Senkronize tümörler inflamatuvar barsak hastalığında SKRK'den daha fazla yaygındır (142).

ÜKİKRK'in displazi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu nedenle displastik epitelyum var olan malignansinin bir göstergesi olabilir ve izlem için bir hedef oluşturur. ÜK'te displazi için histolojik olarak negatif, belirsiz ve pozitif olarak sınıflandırılır (148). Displazinin iki evresi bilinmektedir: düşük ve yüksek. Endoskopik olarak displazi displastik alanın yüzeyinin görünümüne dayalı olarak düz veya kabarık olarak sınıflandırılabilir. Düz displazi ÜK'li hastaların çoğunda görülen displazidir. Kabarık displazi de lezyon veya kitle ile ilişkili displazi olarak isimlendirilir ve polipoid lezyon, kitle, plak veya daralma olarak bulunabilir (149).

İnflamasyon nedeniyle displaziye epitelyal rejenerasyondan histolojik olarak ayırmak zordur. Displazi kriteri kript ve yüzey epitelinin bütün bölümlerini etkileyen displastik değişimleri içerir. Tam tersine rejeneratif değişimler en çok genellikle kriptlerin tabanında belirgindir (150).

Displastik epitelde görülen diğer yapısal ve sitolojik anormallikler; mitozda artma (tipik veya atipik), sırt sırta vermiş gland görüntüsü, artmış çekirdek boyutu, çekirdeğin büyüklüğü ve şeklinde değişim, nukleus/sitoplazma oranında artma, değişmiş nukleer polarite, hiperkromasite, yüzey maturasyon eksikliği, çekirdeğin tabakalaşmasını içermektedir (148,151,152).

Lezyon veya kitle ile ilişkili displazi: ÜK'i olan hastalar sporadik adenoma yönünden genel popülasyon ile aynı riske sahiptir. Ancak adenoma benzer olmayan, lezyon veya kitle ile ilişkili dizplazisi (DALM) olan ÜK'li bazı hastaların endoskopik biyopsi ile belirlenemeyen ve kolektomiye gerektiren altta yatan invazif

karsinomaları olabilir (153). Rezeksiyon uygulanan ve DALM'ı olan 12 hastaya yönelik bir çalışmada DALM ile ilişkili kanser riski gösterilmiştir (154).

Adenom olmayan DALM kolektomi için bir endikasyondur, oysaki sporadik adenoma histolojik olarak kolitle birlikte olmasına rağmen, endoskopik olarak çıkarılabilir. Adenom olmayan DALM'ı olan hastalar muhtemelen daha gençtir ve uzun süreli hastalık süreleri, daha yaygın hastalık ve daha büyük lezyonları vardır. Endoskopik olarak adenom gibi görünen lezyonların endoskopik çıkarım ve yakın izlem ile prognozu iyidir (155,156).

Yukarıda tanımlanan klinik ve histolojik özelliklere ek olarak DALM'ı sporadik adenomdan ayırmak için birçok moleküler gösterge vardır. Bunlardan ikisi beta catenin ve P53'tür (157). Beta catenin SKRK'li hücrelerin çekirdeğinde daha sık toplanan bir hücre membran proteindir. Karşılaştırma yapıldığında P53 ile mutasyonlar DALM'da sporadik adenomdan daha sık görülür (158).

Uzun süreli izlem tam eksizyonla birlikte polipektominin ve devamlı izlemin adenoma benzer DALM'ı olan hastalarda yeterli tedavi sağladığını göstermektedir (159).

İnflamatuvar psödöpolipler İBH'nda ortaya çıkan mukozal ülserasyonun ve rejenerasyonun sonucu olarak rezidüel sağlam kolonik mukozanın düzensiz şekilli adalarıdır. Displastik değildirler ve KRK için bir risk faktörü oluşturmazlar (159).

2.2. KOLOREKTAL KANSER

Kanser artık dünyada birinci öncelikli sorun haline gelmektedir. Ve bu büyük sorun içerisinde KRK ülkemizde dördüncü ve tüm dünyada üçüncü sıraya yerleşmiştir (5). KRK erken tanındığında küratif tedavi edilebilen, ileri evrelerde ise halen ciddi ölüm nedeni olan bir hastalıktır. Ülkemizde sağlıklı istatistikler bulunmamakla birlikte, Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm kanserler içinde KRK dördüncü sırayı almaktadır (160).

2.2.1. Epidemiyoloji

KRK tüm dünyada en sık görülen üçüncü kanserdir ve 1990'lı yıllardan sonra her yıl 800.000 kadar yeni olgu tanı almaktadır (161). KRK Avrupa ve batı ülkelerinde kanserden ölüm nedenleri arasında kadınlarda meme kanserinden,

erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. KRK görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir (161).

2.2.2. Etyoloji

Genetik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar KRK'in kalıtsal ve çevresel faktörlerin biraraya gelmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Hastaların çoğunluğunda etyolojide çok sayıda faktörün rol oynayabileceği düşünülmekle birlikte, kesin neden bilinmemektedir. Buna karşılık hastaların çok az bir kısmında herediter geçiş sorumludur. KRK'lerin büyük çoğunluğu bir adenom zemininde gelişirken, az bir kısmı doğrudan epitelden kanser olarak başlar (10-12).

- **Çevresel Faktörler:**

Endüstrileşmiş ülkelerde KRK'ler daha sıktır. Buna karşılık az gelişmiş ülkelerde daha az izlenmektedir. Düşük riskli bölgelerden göç edenlerde riskin artması da çevresel faktörlerin etyolojideki önemini göstermektedir. Çevresel faktörlerden diyet önemlidir. KRK'in yağ bakımından zengin, lif bakımından zayıf beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olduğu gözlenmektedir (6,7).

- **Kişisel Özellikler, Yaşam Biçimi ve Alışkanlıklar:**

Yüksek beden kitle indeksi, abdominal yağlanma, yüksek bel kalça oranının kolon kanseri riskini arttırdığı öne sürülmektedir (163). Sigara ile ilişkili çalışmalar çelişkilidir. Fizik inaktivite ve sedanter mesleğe sahip olmak riski arttırmaktadır. Yalnız yaşayan kadınlarda adenom gelişme riski daha fazladır; evli ve ilk çocuğunu erken doğuranlarda ise daha azdır (164). Düzenli aspirin ve NSAII tüketenlerde KRK riski azalmaktadır. Daha önceden kolon kanseri olmak, uzun süreli ÜK, radyasyona maruziyet, meme kanseri anamnezi KRK riskini arttıran diğer faktörlerdir (165).

- **Klinik Risk Faktörleri:**

Polipler KRK gelişimi için önemli risk faktörlerindedir. Kolondaki polipler neoplastik, hamartomatöz, nonneoplastik ve submukozal olarak sınıflandırılırlar. Kolondaki poliplerin 2/3'ü ise adenomlardır ve toplumda sık olarak görülürler.

Adenomlar yapılarına göre tübüler, villöz ve tübülövillöz olarak sınıflandırılır. Adenomlar displazi içerirler, histolojik yapılarına ve büyüklüklerine göre değişen oranlarda malignite riski taşırlar (166). Villöz histoloji ve polip çapının artışı ile KKK gelişimi korelasyon gösterir (167).

- **Ailevi Polipozis Sendromları:**

Çeşitli herediter sendromlar adenomatöz polipozis ile birlikte ve KKK için yüksek risk taşırlar (168,169). Bunlardan biri familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromudur. Otozomal dominant geçiş gösterir. Bu hastalarda 10-20 yaş arası tüm kolonda polipler ve %100 oranında kanser gelişir (168). Bir başka ailevi polipozis sendromu Gardner Sendromudur. Kalıtsal olup otozomal dominant geçer. İnce ve kalın barsakta yerleşir. Diğer mezenkimal anormalliklerle birlikte olur. Osteom, desmoid tümör, epidermoid kist, diş anomalileri, deri lezyonları gibi kemik ve yumuşak doku patolojileri bulunur. Gardner sendromunda gastrointestinal sistem dışında malign tümörler bildirilmektedir (169). Glioblastoma multiforme, tiroid papiller kanseri, çeşitli endokrin malign tümörler, hepatoblastoma, safra kesesi ve yolları kanserleri, pankreas karsinomu bunlara örnektir (168). Oldfields Sendromu, Turcot Sendromu, Peutz Jegher Sendromu diğer nadir görülen ailevi polipozis sendromlarıdır.

KRK'in genel olarak belli bir genetik sendrom olmaksızın da ailesel bir yatkınlık gösterdiği kabul edilir. Bu yatkınlık özellikle genç hastaların (50 yaşın altında) ailelerinde belirgindir. H herediter nonpolipozis kolorektal kanser tip a ve b (Lynch sendromu I ve II) olarak adlandırılan ailesel hastalık grubunda da kolonda adenomatöz polipler bulunmaksızın meme, mide ve jinekolojik kanserlerin yanı sıra KKK riski de artar (170).

- **İltihabi Barsak Hastalığı:**

ÜK'li hastalarda hastalığın süresi ile ilişkili olarak KKK riskinin ilk 10 yılda yaklaşık %3, 10-20 yılda %20, 30 yıldan sonra ise %30'dan daha fazla arttığı hesaplanmaktadır. Crohn hastalığında da ÜK'ten daha az olmakla birlikte kanser riski artmıştır (3).

2.2.3. Patoloji

KRK'lerin büyük kısmı sigmoid kolon ve rektumda görülmektedir (171).

- **Makroskopi**

KRK'ler makroskobik olarak dört tipte görülebilir. Bazen tümörler birkaç tipin özelliğini birarada gösterebilirler (172).

1. Ekzofitik/fungatif/polipoid, intraluminal gelişim
2. Endofitik/ülseratif tip, intramural gelişim
3. Difüz infiltratif/linitis plastica tipi- endofitik, intramural gelişim
4. Annüler-peçete halkası şeklinde, lümeni daraltan gelişim

Sağ kolon tümörleri fungatif/polipoid tipte gelişirken, sol kolondaki tümörlerde genellikle ülseratif ya da annüler tipte gelişim şekli izlenmektedir. Difüz infiltratif tipteki kanserler en sık distal kolonda görülmektedir (173). ÜKİKRK'lerde makroskopik olarak belirgin bir tümöral görünümü olmadığından endoskopik ve radyolojik olarak tanı güçlüklerine yol açmaktadır (147).

- **Histopatoloji**

KRK'lerin histopatolojik sınıflaması Tablo 2. 5 'de gösterilmektedir.

Tablo 2. 5. KRK'lerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflaması.

Adenokanser (%85-90)

Müsinöz adenokanser

Taslı yüzük hücreli kanser

Küçük hücreli kanser

Skvamöz hücreli kanser

Adenoskvamöz kanser

Medüller kanser

Undiferansiye kanser

KRK'lerin %85-90'ı adenokanser tipindedir. Adenokanserler atipik tümör hücrelerinin değişik boyutlarda ve şekillerde adenoid yapıları oluşturması ile

karakterlidir. Adenoid oluşturma özelliğine ve yaygınlığına dayanılarak iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye olarak derecelendirilir (172).

2.2.4. Klinik Özellikler Ve Tanı

KRK'ler genellikle sinsi seyreder. Sağ kolon tümörlerinde çoğu kez az miktarda kanama olur ve demir eksikliği anemisi etyolojisi araştırılırken tanı konur. Tümör büyüdükçe karında dolgunluk hissi artar. Tümöral kitle ileoçekal kapak bölgesini tutarsa intestinal tıkanma belirtileri oluşabilir (173).

Sol kolonun çapı ve genişleme özelliği sağ kolona göre daha az, barsak içeriği daha katı ve şekilli olduğu ve genellikle tümör anüler tarzda büyüdüğü için tıkanma belirtileri daha sık görülür (173). Başlangıçta dışkılama alışkanlığındaki değişme sonucu kabızlık görülür. Tümörün proksimalindeki distansiyona bağlı olarak, özellikle yemek sonrası artan, aralıklı kramp tarzında ağrı şikayeti görülür (174). Dışkı çapında incelmeye, dışkılama sayısında artış, aşırı gaz şeklinde bulgular olabilir. Sol kolon tümörlerinde distale yaklaştıkça artmak üzere hematokezya sık bir bulgudur (175).

Rektal kanserlerde ise tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve boşalamama hissi görülür (176).

KRK'in tanısı, tüm tümörlerde olduğu gibi tümörden kuşkulananmak ve bütün belirtilerin değerlendirilmesi ile konur. Hastalığın tanısında dikkatli öykü, belirtilerin değerlendirilmesi ve fizik muayene önemlidir. Fizik muayenenin bir parçası olan dijital rektal muayenenin yapılması rektum kanserinin tanınmasında yararlıdır. KRK düşünülen hastada ilk olarak tanısal amaçlı aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır (153):

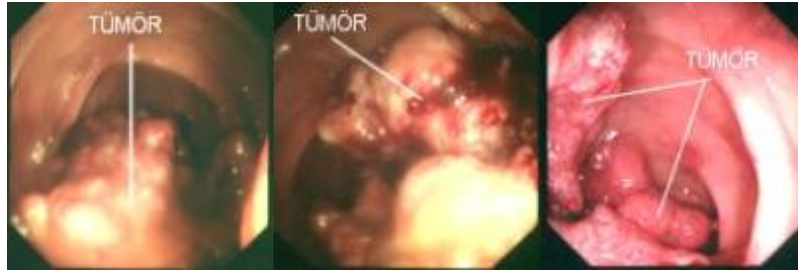
- Dijital rektal muayene ve dışkıda gizli kan testi,
- Kolonoskopi,
- Kolonoskopik biyopsi.

Tedaviye başlamadan önce evreleme ve takip amacıyla aşağıdaki tetkikler mutlaka yapılmalıdır (178,179):

- Akciğer grafisi,
- Abdomen ve pelvisin BT ile değerlendirilmesi,
- Tam kan sayımı,

- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,
- Tam idrar tetkiki,
- Tümör belirleyicileri.

Diğer tanısal işlemler arasında fleksibl sigmoidoskopi ve kolonoskopi, çift kontrastlı baryum grafisi, radyolojik yöntemler; BT, BT kolonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transrektal USG yer almaktadır (178,179). Kemik filmleri, ürografi, sistoskopi lokal yayılımı ve metastazları göstermek açısından seçilmiş vakalarda yapılabilir (180). İzlemde bulgu ve belirtilere göre değişen tetkikler yapılır. CEA, Ca19-9, Ca72-4 gibi tümör belirleyicileri hastalığın takibinde yararlıdır, ancak tanıda yerleri yoktur (181).



Şekil 3. Kolorektal kanserde kolonoskopik görüntüler.

2.2.5. Evreleme

Evrelemede amaç; hastalığın yayılım derecesini saptamak bu şekilde tedavinin planlanması ve prognoz açısından tahminde bulunabilmektir. Bu amaçla en sık kullanılan sistemler TNM ve Dukes evreleme sistemleridir (181-183):

Tablo 2. 6. KRK'de Dukes Evrelendirmesi (181,182).

Evre	Yayılım
A	Sadece mukozada
B	Tüm duvar (+), lenf ganglionu (-)
C	Tüm duvar(+), lenf ganglionu (+)
D	Uzak metastaz (+)

Tablo 2. 7. KRK'de TNM Klinik Sınıflaması (183)

T-	Primer tümör
Tx	Primer tümör değerlendirilmiyor
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozaya yayılmış
T2	Tümör muskularis propria'ya yayılmış
T3	Tümör subserozaya veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokulara geçmiş
T4	Tümör visseral peritonu (seroza) geçmiş ve komşuluk yolu ile diğer organları tutmuş
N-	Bölgesel lenf nodülleri
Nx	Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodüllerine yayılım yok
N1	1 -3 perirektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var
N2	4 veya daha fazla pararektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var
N3	Vasküler yapılar boyunca herhangi bir lenf nodülünde metastaz var
M-	Uzak metastaz
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

2.2.6. Tarama

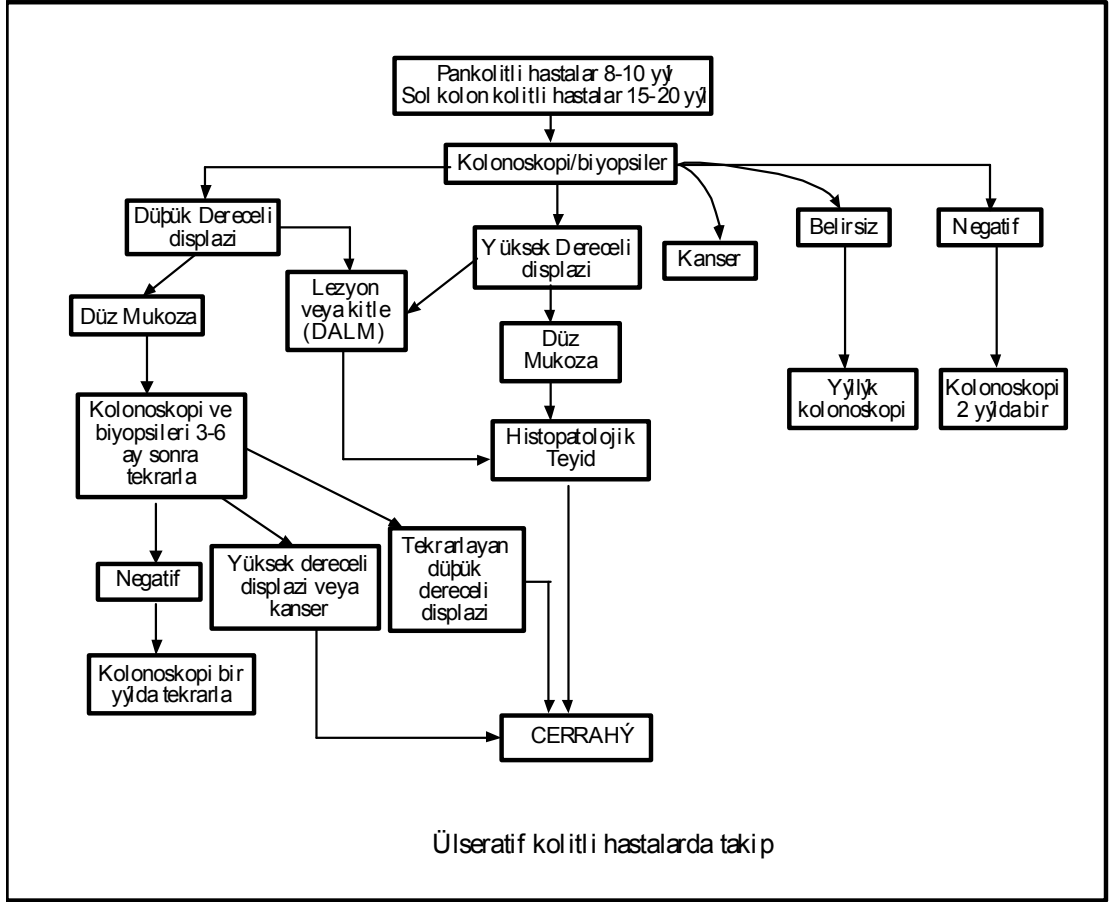
Herkesin üzerinde anlaştığı bir tarama programı yoktur. Son zamanlarda daha ağırlık kazanan düşünce hastaların risk faktörlerine göre sınıflandırılmasıdır (184):

Düşük riskli hastalar: Tarama 50 yaşından başlanarak aşağıdaki beş şekilde yapılabilir (184);

- Yıllık dışkı gizli kan tahlili: Hasta arka arkaya yaptığı üç dışkılamanın her birinden ikişer örnek verir. Eğer herhangi biri pozitif bulunursa kolonoskopi ya da kolon grafisi ile birlikte sigmoidoskopi yapılır
- Her 5 yılda bir sigmoidoskopi
- Her 5 yılda bir sigmoidoskopi ve yıllık gizli kan
- 10 yılda bir kolon grafisi (tercihen sigmoidoskopi ile birlikte)
- Her 10 yılda bir kolonoskopi

Yüksek riskli hastalar (185,186):

- Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser bulunanlar, risksiz hastalar gibi takip edilir, ancak takip 50 yaş yerine 40 yaşında başlar.
- Daha önce adenomatöz polip nedeniyle polipektomi yapılan hastalara 3 yıl sonra kolonoskopi yapılır. Normalse hasta 5 yıl sonra kontrole çağırılır.
- FAP ailesindeki bireylerde FAP geni varlığı genetik testlerle araştırılır. 18 yaşından başlanarak her yıl fleksible sigmoidoskopi yapılır.
- HNPCKR' de kesinleşmiş bir takip protokolü yoktur. Ya 18 yaşından başlanarak 1-2 yıl arayla kolonoskopiler yapılır. 40 yaşından sonra ise yılda bir kolonoskopi yapılır. Ya da ailedeki en genç KRK'li vakanın tanı yaşından 5 yıl önce takibe başlanır.
- İBH'nda kanser riski, pankolit oluşumundan itibaren 8 yıl içinde, sol kolonda kolit tablosunun oluşumundan sonra ise yaklaşık 12-15 yıl içinde belirgin olarak artmaktadır (3). Bunlar displazi gelişimini saptamak için kolonoskopik tetkik ve biyopsi ile yılda bir kez takip edilmelidir. Eğer tarama testi olarak kolonoskopi yapılamıyorsa, kontrendike ise veya hasta kabul etmiyorsa çift kontrastlı baryumlu grafiyi takiben fleksibl sigmoidoskopi ile değerlendirme yapılmalıdır (185,186).



Şekil 4. Ülseratif kolitli hastalarda takip.

2.2.7. Tedavi

• Cerrahi Tedavi

KRK'lerin tedavisi öncelikle cerrahidir. Kemoterapi ve radyoterapi diğer tedavi yöntemleridir. Bazı durumlar dışında tedavide ana amaç primer tümörün bölgesel lenf bezleriyle birlikte geniş olarak çıkarılmasıdır (187). Tümörün ince barsak, mide, mesane, uterus, vagina gibi organlara invazyonu rezeksiyon kararını değiştirmez. Uzak metastaz varlığında bile primer tümör çıkarılabiliriyorsa rezeksiyon yapılmalıdır (188).

Tedavi tümörün lokalizasyonuna göre değişir (187,188):

- Çekum ve çıkan kolon tümörleri; Sağ hemikolektomi
- Transvers kolon kanserleri; Genişletilmiş sağ hemikolektomi veya transvers kolektomi
- Splenik fleksura ve inen kolon kanserleri; Sol hemikolektomi
- Sigmoid kolon; Sigmoid kolektomi veya sol hemikolektomi
- Rektum kanseri; Rektum kanserlerinde tedavi tümörün dentate lineden uzaklığı, evresi ve yayılım derecesi başta olmak üzere hastanın yaşı, genel durumu, vücut yapısı ve diferansiasyon derecesine göre değişir (189,190).

Tedavi seçenekleri(188,191,192):

1. Low anterior rezeksiyon
2. Abdominoperineal rezeksiyon
3. Lokal eksizyon (Transanal eksizyon,transanal endoskopik mikrocerrahi, endokaviter radyasyon)(193)
4. Fulgurasyon
5. Laser fotokoagülasyon ve
6. Kolostomidir

Temel amaç tümörün sağlam sınırlarla çıkartılmasıdır. Sonuçlar üzerine en etkili faktörler uygulanan teknik ve cerrahın deneyimi bulunmuştur (187,199). Diğer faktörler perforasyon oluşumu, obstrüksiyon, diferansiasyon derecesi, lenfatik invazyon, perinöral invazyon varlığı, CEA yüksekliği, DNA anoploididir (194,195).

- **Adjuvan Kemoterapi**

Cerahi uygulanan hastaların üçte birinden fazlasında hastalık nüks eder. Bu nedenle küratif cerrahi sonrasında çeşitli adjuvan kemoterapi rejimleri denenmiştir. Levamizol ve 5-Fluorourasil adjuvan tedavisinin Dukes C hastalarında yaşam süresini anlamlı arttırdığı gösterilmiştir (196) .Dukes A ve B hastalarında herhangi bir kemoterapi rejimi faydalı bulunmamıştır. 5-Fluorourasil +Leucovorin kombinasyonu daha etkili tedavi şemasıdır (197,198).

- **Metastatik Hastalıkta Rezeksiyon**

CEA ve BT taramaları ile çok sayıda izole karaciğer metastazı olan hasta tespit edilmektedir. Eğer tek bir hepatik metastaz veya bir lobda çok sayıda metastaz saptanır ve karaciğer dışı yayılım saptanmaz ise bu lezyonların rezeksiyonu seçilecek tedavidir. Bu yaklaşım uzun süreli hastalıksız yaşam için tek çaredir ve %25-35 kadar 5 yıllık hastalıksız yaşam sağlar. Rektum dışındaki kolon tümörlerinde radyoterapinin bir yararı söz konusu değildir (199,200)

2.3. E-KADERİN

Hücre yüzeyinden hücre gelişimi ve davranışını düzenleyen birçok molekül salgılır. Bu moleküller büyüme inhibitör faktörü olarak bilinen “transforming growth faktör-beta” (TGF- β) ve hücre adezyon molekülleri olarak bilinen “kaderin”lerdir (201).

“Kaderin” ailesi, yapısal ve fonksiyonel olarak kalsiyum iyonu bağımlı glikoprotein yapısında, hücre zarındaki dezmozomlarda lokalize bir grup adezyon molekülüdür. Epitel hücrelerini birbirine bağlayacak şekilde yerleşirler. Epitelyal tip (E-kaderin) ve nöral tip (N-kaderin) en çok bilinen kaderin çeşitleridir (10).

“Catenin” molekülü E-kaderin’in hücrenin aktin iskeletine bağlanmasını sağlayan intrasitoplazmik bir proteindir. Cateninlerin α , β ve γ ya da “desmoglein” ve “desmocollin I” ve “desmocollin II” olarak isimlendirilen üç ana tipi vardır (202). Kaderinler hücre migrasyonu, diferansiasyonu, proliferasyonu ve apoptozunu da içine alan birçok önemli biyolojik süreçte catenin ile kompleks yaparlar. Bu bağlanma, stabil hücre-hücre adezyon formasyonu için gereklidir ve α -catenini, E-kaderinin adheziv fonksiyonunun bir regülatör molekülü haline getirir. Bu kompleksler sıklıkla karsinomlarda kaybolurlar. Karsinomların diferansiasyonu ile catenin ve kaderin ekspresyonu arasında doğru ilişki vardır (10).

Farklı kaderin tiplerinin ekspresyonunun, dokuların embriyolojik gelişiminde ve morfolojisinde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir (203). Bunun yanında kaderinler normal hücrelerin korunmasında ve malign hücre gelişmesinde özelliklede tümör gelişmesi ve progresyonunda son derece önemli görevler üstlenir (11).

E-kaderin ekspresyonunun baskılanması moleküler seviyede hücreler arası

adezyon fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Tümörlerin bir çoğunda hücre sel yapı ve doku ilişkisinin kaybı sonucunda lokal invazyon oluşur. E-kaderin proteininin fonksiyon kaybı tümörlerin invazyon ve metastaz yapabilme yeteneğinin artmasına yol açar (11).

Membranöz E-kaderin ekspresyonundaki ciddi azalma hem ÜKİKRK hem de SKRK'lerde gözlemlenmiştir. E-kaderinin azalmış membranöz ekspresyonu E-kaderin aracılı hücre-hücre adezyon rahatsızlıkları, SKRK'lerde (204-206) ve ÜKİKRK'lerde (207) tanımlanmıştır.

Normal epitelde E-kaderin epitelyal dokunun gelişmesinde ve korunmasında önemli rol oynar (208). ÜK ve CH gibi İBH'larında, kript enterositlerinde E-kaderin fonksiyonunun bozulması, kript-villus aksı boyunca artmış hücre migrasyonu, artmış hücre proliferasyonu ve apoptozisi, mukozal bariyer fonksiyonunun engellenmesi ile birlikte progresif inflamatuvar değişikliklerin gelişimine neden olur (209). KRK'lerde E-kaderinin ekspresyon ve fonksiyon kaybı artmış invazivlik ve diferansiyasyon kaybı ile ilişkilidir (210).

E-kaderin geni (CDH 1) epitelyal hücrelerde tümör invazyonunu baskılayıcı olarak kabul edilir ve meme ve difüz gastrik kanserleri kapsayan epitelyal kanserlerin bir kısmında mutasyonlar tanımlanmıştır (211,212).

2.4. FİBRONEKTİN

Fibronektin molekül ağırlığı 440.000 Dalton olan dimerik bir glikoproteindir. Epitel, deri, endotel gibi örtücü dokularda kollajen ve kendisi gibi kollajen olmayan laminin, elastin gibi yapıtaşlarıyla birlikte, hücreler arası ve hücrelerle bazal lamina arası bağlantının sağlanması gibi işlevler üstlenmiştir (213). Bir grup membranla ilişkili proteinin, ekstraselüler yerleşimli fibronektinin intaselüler aktin filamentleriyle bağlantısını sağladığı öne sürülmektedir. Bunlar arasında, transmembran fibronektin reseptörü (α ve β inregrin) ve intraselüler proteinler olan talin, vinkulin ve α aktinin sayılabilir (214).

Fibronektin hücre göçü ve farklılaşması, hemostaz, pıhtı stabilizasyonu ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik bazı olaylarda da rol oynar. Ayrıca fibronektin, opsonin ve kemotaktik ajan olarak inflamasyonda da rol alabilir. En iyi bilinen opsoninler immunoglobulin G (IgG) ve komplemanın C3b bileşeni iken son yıllarda

bunlara glikoprotein yapısında ve adeziv özelliği olan fibronektinde eklenmiştir (214).

Fibronektin organizmada, çözünebilir ve bağlı formlarda bulunur. Çözünebilir fibronektin plazma, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı, tükürük, servikal mukus ve inflamatuvar eksudada bulunur (8). Bağlı fibronektin ise örtücü dokuların bazal membranları, hücre yüzeyi ve bağ dokusunun bir bileşenidir. Üretim birçok hücrede olmasına rağmen ana üretim yeri hepatositlerdir. Sentezlenen bu fibronektin soluble (eriyik) formu oluşturmaktadır. Fibronektinin diğer formu olan sellüler fibronektin; fibroblast, epitelyal hücreler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir (215).

Fibronektin adezyon, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi hücrel süreçlerde rol oynayan bir glikoproteindir. Hücreler arası sinyal iletimini de kontrol etmektedir (8). Fibronektin embriyogenezin pek çok yönüyle ilgili görülmektedir (215). Ayrıca apoptozisi baskıladığı, hemopeotik prekürsor hücre maturasyonu ve diferansiyasyonunu etkilediği, inflamatuvar hücrelerin adezyonunu düzenlediği, bazı vakalarda makrofajlarla olan fagositozu potansiyalize ettiği ve yara iyileşmesinde rol aldığı bilinmektedir (214). Fibronektinin kronik inflamasyon, infeksiyon, yara iyileşmesi, malignensi, metastaz, koagülasyon ve trombozu içeren klinik problemlerde rol oynadığı düşünülmektedir (9).

Fibronektin bazal membranlar, gevşek bağ dokusu, ve vücut sıvılarında bulunan bir glikoproteindir (216). Malign olgularda immünohistokimyasal çalışmalarla hücre yüzey fibronektininde azalma saptanmıştır (217). Malign asitlerin malign olmayan asitlerin ayırımında fibronektin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip uygun bir tümör belirleyicisi olarak bulunmuştur (218). İmmünohistokimyasal çalışmalar normal hücrelerle karşılaştırıldığında değişime uğrayan hücrelerin yüzeyinde önemli derecede daha düşük fibronektin olduğunu açığa çıkarmıştır (219), Abe ve arkadaşları fare gibi hayvanların over karsinoma hücresi olan OV2944'den düşük veya yüksek metastatik potansiyel alt grupları izole etmişlerdir. Bu çalışmada zayıf metastatik olan grubun yüksek metastatik aktivite gösteren gruba göre, fibronektine daha yüksek bağlanma gösterdiği ve hücre yüzeyi üzerinde daha fazla fibronektin depolanmasının olduğu gösterilmiştir (220).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın şekli:

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20.02.2007 tarih ve 2/7 numaralı karar ile izin alınmıştır. Yapılan bu çalışma prospektif bir çalışmadır.

3.2. Olgu seçimi:

Bu çalışma Kasım 2004 ile Şubat 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışma için Gastroenteroloji polikliniği'ne başvuran Ülseratif kolit ve sporadik kolorektal kanser tanısı konulan hastalar seçildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 70 (Erkek:46, Kadın:24) hastanın 22'si (Erkek:18, Kadın:4) ülseratif kolitli, 24'ü (Erkek:15, Kadın:9) SKRK'li hastalar idi.

Kontrol grubu olarak, aynı bölgede yaşayan coğrafi ve kültürel olarak benzer alışkanlığı olan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş olan, kolonoskopik biyopsi sonucu normal olarak değerlendirilen 24 sağlıklı birey (Erkek:13, Kadın:11) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen ÜK'li hastaların anamnez ve fizik muayene bilgileri kaydedildi. Başvuru anındaki kan beyaz küre sayısı, hemoglobin ve CRP düzeyi, kolonoskopik tutulum derecesi, hastalık şiddeti açısından incelendi. Hastalık şiddeti hesaplanırken Truelove ve Witts Sınıflaması kullanıldı. Endoskopik aktivite indeksi hesaplanırken Rachmilewitz aktivite indeksi kullanıldı. Kolonoskopik biyopsiler inflamasyonun en şiddetli olduğu yerden alındı.

Çalışma grubundaki olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı kolon dokusu içeren preparatlar yeniden değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal incelemede olgulara ait tipik ÜK özellikleri gösteren kolonoskopik biyopsi materyallerine ait parafin bloklar seçildi. Bu parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler elde edildi. Daha sonra bunlara, hücre adezyon molekül ailesinden olan E-kaderin (Mouse Monoclonal Antibody, Clone 36 B5; Labvision Corporation Neomarkers; Cat. #MS-1479- R7 (7.0 ml)) ve ekstraselüler

matriks proteini olan Fibronectin (FBN-11, Mouse Monoclonal Antibody, MS-1351-R7, Lot:1351RI06, Neomarkers, Fremont, CA) antikorları uygulandı.

3.2.1. Boyama Yöntemi:

Boyama işlemi nemlendirilmiş, ısısı 24 °C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı.

1. Formalinle fikse edilen ve parafine gömülü bloklardan 5 µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65 °C 'de bir gece etüvde bekletildikten sonra 50°C'de 30 dk. süreyle ksilende deparafinize edildi.
2. Bu işlemden sonra dokular sırayla 5'er dk. 80°, 90° ve 96° lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi.
3. Dehidratasyondan sonra 5dk. distile su ve 10dk. PBS solüsyonunda tutulan preparatlar endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırabilmek için 5dk. hidrojen peroksit ile inkübe edildi.
4. PBS solüsyonunda 10dk. tutulduktan sonra, dokudaki antijenleri ortaya çıkarabilmek için kesitler Arçelik marka mutfak tipi, 3 kademeli mikrodalga fırında E-kaderin ve fibronektin için, 35 dk. süreyle 3. kademedeki ısıda kaynatıldı. Kaynatma solüsyonu olarak pH: 7 olan EDTA tamponu kullanıldı. Takiben, 20dk. aynı solüsyonlar içerisinde oda ısısında tutularak soğutuldu.
5. PBS solüsyonunda 10dk. bekletilen kesitlere U-V blok ile 15dk. inkübasyon uygulandı.
6. PBS solüsyonundan geçirilen preparatlar kullanıma hazır solüsyonları olan ve hücresel lokalizasyonu hücre membranı olan E-kaderin (Neomarkers, Mouse MAb IgG1) ve fibronektin (Neomarkers, Mose Mab-11) antikorları ile 60dk. oda ısısında ve nemli ortamda inkübe edildi.
7. Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20dk. oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 5 dk. PBS tutuldu.
8. Streptavidin- Peroksidaz (Label) ile 20dk. oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 5 dk. PBS tutuldu.
9. Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için bir damla AEC kromojen ile 2ml H₂O₂ 'li substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 20dk. oda ısısında inkübasyon işlemi yapıldı.

10. Zıt boyama için 1dk. süre ile Mayer'in Hematoksilen'in kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve gliserin jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.

3.2.2. Değerlendirme

Her iki antikor, boyanma şiddetinin derecelendirildiği semikantitatif bir metod ile değerlendirildi. Boyanma şiddeti; E-kaderin için (skor 0; >%99, skor 1; %75-99, skor 2; <%75) olarak, fibronektin için (skor 0; negatif boyanma (-), skor 1; orta dereceli boyanma (+), skor 2; kuvvetli boyanma (++)) olarak derecelendirildi.

3.3. Kolonoskopik biyopsi

Kolonoskopik biyopsi işlemi uygun barsak temizliği yapılan hastalardan inflamasyonun en şiddetli olduğu alanlardan alınmıştır. İşlem sırasında Olympus GIF Q160 markalı kolonoskopi cihazı kullanılmıştır.

3.4. Kan beyaz küre ve Hemoglobin sayımı

Tam kanda beyaz küre ve hemoglobin sayımı Coulter Gen-S System cihazıyla, beyaz küre Scatter PAK kiti, hemoglobin ise Coulter Lyse S kiti kullanılarak yapılmıştır.

3.5. Kan CRP düzeyi tayini

Kan CRP düzeyi Beckman Coulter (USA) marka kitlerle İmmage cihazında tam otomatik olarak Nephelometry yöntemi ile çalışılmıştır.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde, Kruskal Wallis testi, Mon Whitney U testi, Khi kare testi ve Korelasyon analizi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

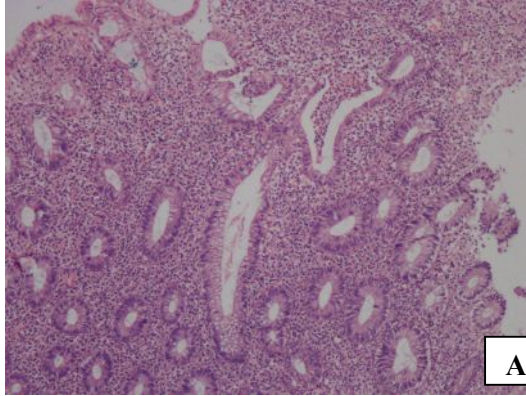
4. BULGULAR

Çalışmaya, ÜK, SKRK ve kontrol grubu olarak toplam 70 olgu alınmıştır. Olgular 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup ÜK'li kişilerden oluşuyordu. Bu grupta 22 kişi vardı. Bu kişilerin 18'i (%81.8) erkek, 4'ü (%18.2) kadındı. Bu grubun yaş ortalaması 40.68 ± 11.28 yıl (20-66 yıl) idi. 2. grup SKRK'li kişilerden oluşuyordu. Bu grupta 24 kişi vardı. Bu kişilerin 15'i (%62.5) erkek, 9'u (%37.5) kadındı. Bu grubun yaş ortalaması 61.66 ± 12.77 yıl (42-82 yıl) idi. 3. grup ise kontrol grubundan oluşuyordu. Bu grupta 24 kişi vardı. Bu kişilerin 13'ü (%54.2) erkek, 11'i (%45.8) kadındı. Bu grubun yaş ortalaması 54.00 ± 14.57 yıl (22-78 yıl) idi.

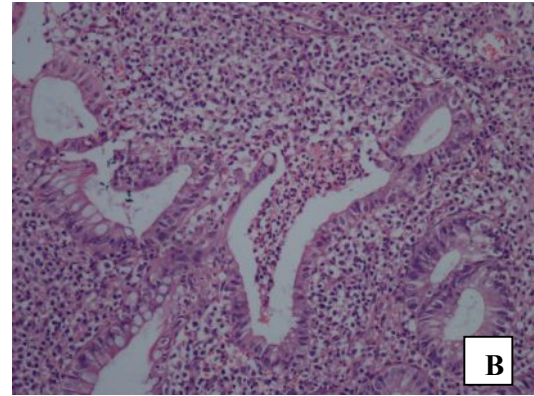
Çalışmaya alınan ÜK'li bireylerin tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Çalışmaya alınan toplam 22 ÜK hastasının tanımlayıcı özellikleri.

Yaş (ortalama yıl)	40.68 ± 11.28 yıl	
Cinsiyet (n, %)	n	%
Erkek	18	% 81.8
Kadın	4	% 18.2
Ülseratif kolit semptom süresi (ay)	62.18 ± 35.01	
Ülseratif kolit tanı süresi (ay)	49.08 ± 20.02	
Kolonoskopik tutulum (n, %)	n	%
Rektal	6	% 31.8
Sol kolon	11	% 50.0
Yaygın	4	% 18.2
Pankolit	-	
Hastalık şiddeti (başvuru anında) (n, %)	n	%
Hafif	15	% 68.2
Orta	6	% 27.3
Şiddetli	1	% 4.5



Şekil 5. A. Goblet hücre kaybı, kriptit ve kript absesi ve glandlarda yapısal bozukluk gösteren ÜK olgusu, H-EX25



Şekil 5. B. ÜK'li olguda kriptit, kript absesi yakın plan görünümü, H-EX50

Çalışmaya alınan ülseratif kolitli bireylerin histopatolojik değerlendirilmesi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4. 2. ÜK'li hastaların histopatolojik değerlendirilmesi.

Histopatolojik değerlendirme	Var		Yok	
	S	(%)	S	(%)
Kriptlerde yapısal değişiklik	19	86.4	3	13.6
Kriptlerde dallanma	16	72.7	6	27.3
Paralel dizilimde kayıp	21	95.5	1	4.5
Kript tabanında genişleme	13	59.1	9	40.9
Kriptlerde atrofi	21	95.5	1	4.5
Kriptlerde metaplazi	2	9.1	20	90.9
Kriptlerde goblet hücre kaybı	22	100	-	-
İnflamasyon özellikleri	22	100	-	-
Granulom	1	4.5	21	95.5
Epitelyum özellikleri	22	100	-	-
Lamina propria özellikleri	14	63.6	8	36.4
Submukoza özellikleri	12	54.5	10	45.5

Gruplara ait E-kaderin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait E-kaderin değerleri ikişerli karşılaştırıldığında ÜK ile SKRK, ÜK ile kontrol grubu, SKRK ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplara ait fibronektin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait fibronektin değerleri ikişerli karşılaştırıldığında ÜK ile SKRK, ÜK ile kontrol grubu, SKRK ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait E-kaderin ve fibronektin değerlerinin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4. 3. Gruplara ait E-kaderin ve fibronektin değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar (X ± S)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Sonuç
E-kaderin	1.18 ± 0.50	1.87 ± 0.33	0.00 ± 0.00	KW=37.72 P=0.01 P<0.05
Fibronektin	0.36 ± 0.49	1.37 ± 0.49	0.04 ± 0.20	KW=47.63 P=0.01 P<0.05
Grup 1- ÜK	Grup 2- SKRK	Grup 3- Kontrol grubu		

Çalışmaya alınan her üç gruptaki bireylerin E-kaderin değerleri derecelendirilmiş olarak alınıp gruplar arası farklılık araştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi boyanma skoru olarak en fazla 0'a (boyanma şiddeti >%99) kontrol grubunda, 1'e (boyanma şiddeti %75-99) ÜK grubunda, 2'ye (boyanma şiddeti <%75) SKRK grubunda rastlanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin hepsinde skor 0 iken, ÜK'li bireylerin 1'inde (%4.5) skor 0, 16'sında (%72.7) skor 1, 5'inde (%22.7) ise skor 2 idi. SKRK'li bireylerin ise 3'ünde (%12.5) skor 1, 21'inde (%87.5) skor 2 idi. Gruplara ait E-kaderin değerlerinin derecelendirilmiş olarak karşılaştırılması Tablo 4.5'de verilmiştir.

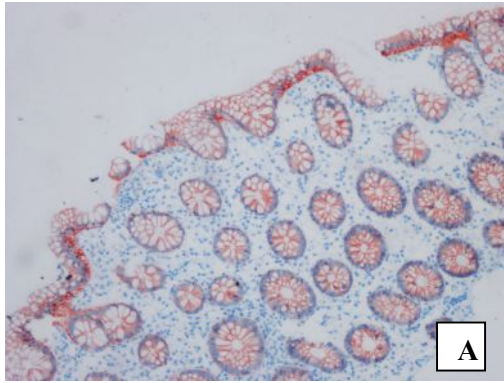
Tablo 4. 4. Gruplara ait E-kaderin değerlerinin derecelendirilmiş olarak karşılaştırılması.

Gruplar	0	1	2	Toplam
1 n	1	16	5	22
%	4.5	72.7	22.7	100.0
2 n	-	3	21	24
%	-	12.5	87.5	100.0
3 n	24	-	-	24
%	100	-	-	100.0
Toplam n	25	19	26	70
%	35.7	27.1	37.1	100.0
Sonuç	$\chi^2=94.11$	$P=0.001$	$P<0.05$	

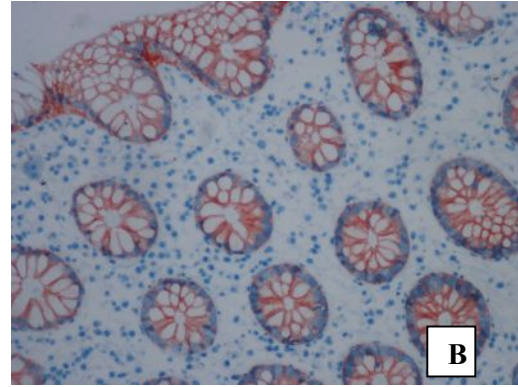
Grup 1- ÜK

Grup 2- SKRK

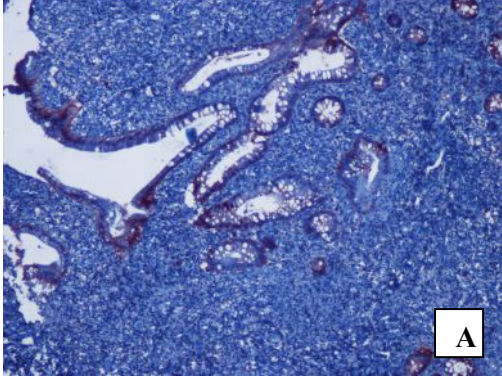
Grup 3- Kontrol grubu



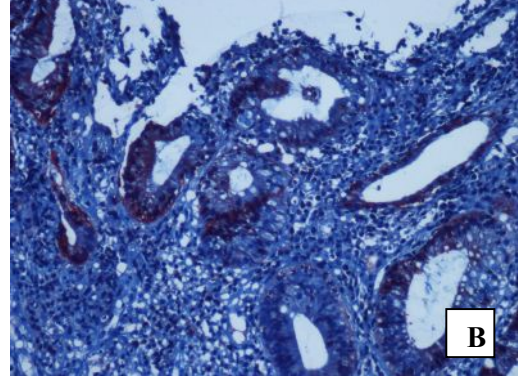
Şekil 6.A. Normal kolon mukozasındaki kuvvetli E-kaderin boyanması, İHKx25



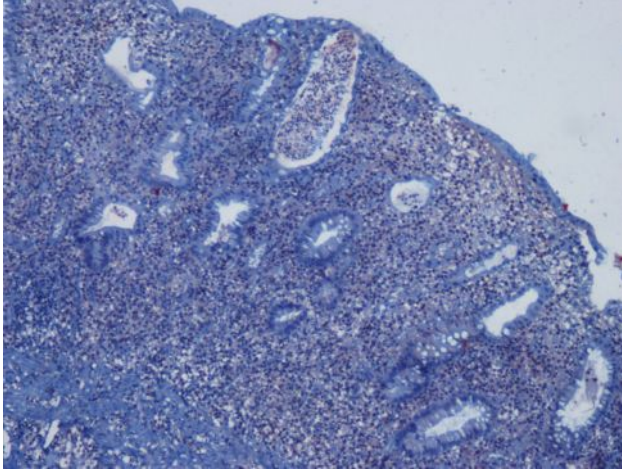
Şekil 6. B. Normal kolon mukozasındaki kuvvetli E-kaderin boyanması, İHKx50



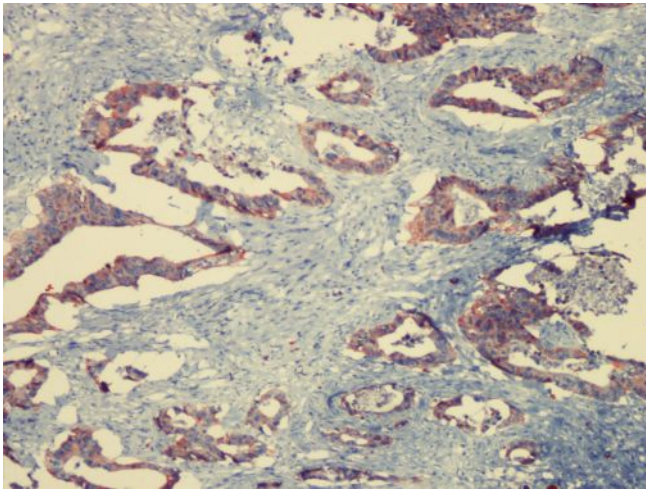
Şekil 7. A. Skor 1 (%75-99) E-kaderin kaybının gözleendiği ÜK olgusu, İHKx25



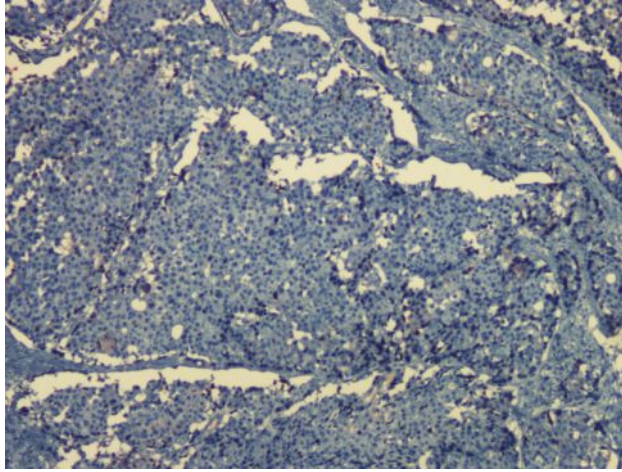
Şekil 7. B. Skor 1 E-kaderin kaybının gözleendiği ÜK olgusu, İHKx50



Şekil 8. Skor 2 (%75'in altında) E-kaderin kaybının gözleendiği ÜK olgusu, İHKx25



Şekil 9. Skor 1 E-kaderin (%75-99) E-kaderin kaybının gözleendiği kolo rektal adenokarsinom olgusu, İHKx25

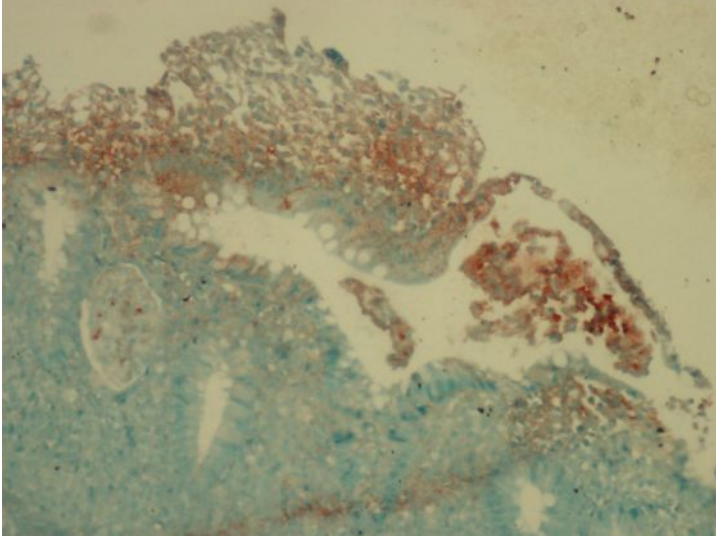


Şekil 10. Skor 2 (%75'in altında) E-kaderin boyanması gösteren kolorektal adenokarsinom vakası

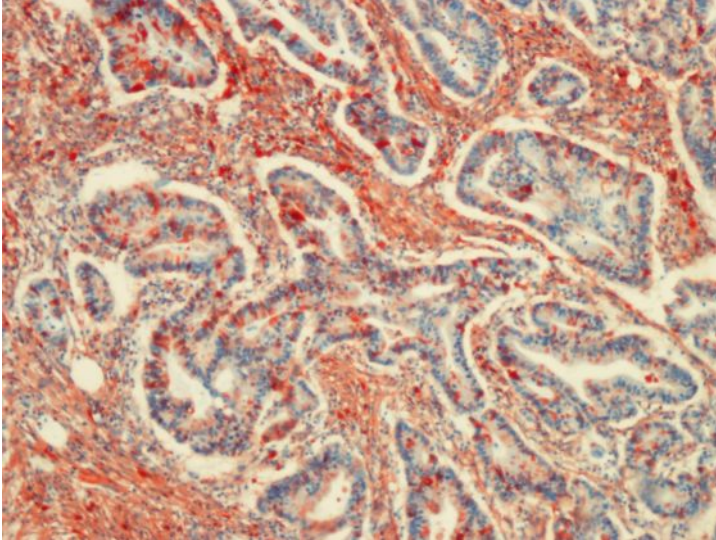
Çalışmaya alınan her üç gruptaki bireylerin fibronektin değerleri derecelendirilmiş olarak alınıp gruplar arası farklılık araştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki bireylerin hepsinde (%100) skor 0 iken, ÜK'lilerin 14'ünde (%63.6) skor 0'dır. Buna göre en fazla 0'a kontrol grubu ve ÜK'te rastlanırken, en fazla 1'e (58.3) ve 2'ye (%41.7) SKRK'li grupta rastlanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4. 5. Gruplara ait fibronektin değerlerinin derecelendirilmiş olarak karşılaştırılması.

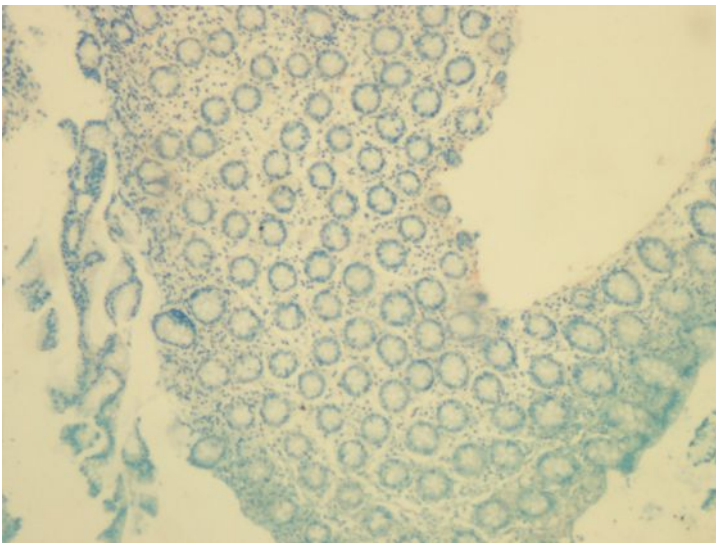
Gruplar		0	1	2	Toplam
1	n	14	8	-	22
	%	63.6	36.4	-	100.0
2	n	-	14	10	24
	%	-	58.3	41.7	100.0
3	n	24	-	-	24
	%	100	-	-	100.0
Toplam	n	38	22	10	70
	%	54.3	31.4	14.3	100.0
Sonuç		$\chi^2=55.03$	$P=0.001$	$P<0.05$	
Grup 1- ÜK		Grup 2- SKRK	Grup 3- Kontrol grubu		



Şekil 11. Orta derecede, skor 1, fibronektin boyanması gösteren ÜK vakası, İHKx25



Şekil 12. Skor 2, kuvvetli stromal ve stoplazmik fibronektin boyanması gösteren kolorektal adenokarsinom olgusu, İHKx25



Şekil 13. Skor 0, fibronektin boyanmasının olmadığı normal kolon dokusu, İHKx25

ÜK grubunda hastalık şiddeti ile E-kaderin ve fibronektin değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.6). Hastalık şiddeti, şiddetli olan 1 vaka olduğu için analize dahil edilmemiştir. Bu bireyin E-kaderin değeri 1, fibronektin değeri 1'dir.

Tablo 4. 6. ÜK'li bireylerin hastalık şiddetine göre E-kaderin ve fibronektin değerleri ile karşılaştırılması.

Hastalık şiddeti	E-kaderin	Fibronektin
Hafif (n=15)	1.20 ± 0.41	0.26 ± 0.45
Orta (n=6)	1.16 ± 0.75	0.50 ± 0.54
Sonuç	P = 1.000 p >0.05	P = 0.387 p >0.05

ÜK'li bireyler endoskopik aktivite indeksine göre fibronektin ve E-kaderin değerleri ile karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Endoskopik aktivite indeksi ile E-kaderin değerleri karşılaştırıldığında; 4 ve 4'ün altında olan 13 bireyin 10'unda (%76.9) E-kaderin skoru 1, 3'ünde (%23.1) E-kaderin skoru 2 iken, endoskopik aktivite indeksi 4'ün üzerinde olan 9 hastanın 1'inde (%11.1) E-kaderin skoru 0, 6'sında (%66.7) skor 1, 2'sinde de (%22.2) skor 2'dir. Görüldüğü gibi her 2 grupta da oranlar birbirine yakın şekilde dağılmaktadır (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. ÜK'li bireylerde endoskopik aktivite indeksi ile E-kaderin skorunun karşılaştırılması

Endoskopik aktivite indeksi		0	1	2	Toplam
4 <	n	-	10	3	13
	%	-	76.9	23.1	100
4 ve üzeri	n	1	6	2	9
	%	11.1	66.7	22.2	100
Toplam	n	1	16	5	22
	%	4.5	72.7	22.7	100

Endoskopik aktivite indeksi ile fibronektin değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Endoskopik aktivite indeksi 4'ün üzerinde olanlarda daha fazla fibronektin skoru görülmesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak önemsizdir (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. ÜK'li bireylerde endoskopik aktivite indeksi ile fibronektin skorunun karşılaştırılması

Endoskopik aktivite indeksi		0	1	Toplam
4<	n	10	3	13
	%	76.9	23.1	100
4 ve üzeri	n	4	5	9
	%	44.4	55.6	100
Toplam	n	14	8	22
	%	63.6	36.4	100

ÜK'li bireyler hastalık tutulumuna göre sınıflandırılıp E-kaderin ve fibronektin değerleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Hastalık tutulumuna göre E-kaderin ve fibronektin değerleri Tablo 4.9 ve 4.10'da görüldüğü gibidir.

Tablo 4.9. ÜK'li bireylerin hastalık tutulumuna göre E-kaderin skorunun karşılaştırılması

Hastalık tutulumu		0	1	2	Toplam
Rektal	n	-	4	3	7
	%	-	57.1	42.9	100
Sol kolon	n	1	9	1	11
	%	9.1	81.8	9.1	100
Yaygın	n	-	3	1	4
	%	-	75.0	25.0	100
Toplam	n	1	16	5	22
	%	4.5	72.7	22.7	100

Tablo 4. 10. ÜK'li bireylerin hastalık tutulumuna göre fibronektin skorunun karşılaştırılması

Hastalık tutulumu		0	1	Toplam
Rektal	n	6	1	7
	%	85.7	14.3	100
Sol kolon	n	4	7	11
	%	36.4	63.6	100
Yaygın	n	4	-	4
	%	100	-	100
Toplam	n	14	8	22
	%	63.6	36.4	100

Çalışmaya dahil edilen ÜK'li bireylerin beyaz küre sayısı, hemoglobin, CRP değerleri, hastalık süresi ile E-kaderin ve fibronektin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

ÜK süresi ile E-kaderin arasında ($r = -0.04$) negatif yönlü istatistiksel olarak önemsiz ($p>0.05$) bir ilişki katsayısı bulunmuştur. Yine ÜK süresi ile fibronektin

arasında ($r = -0.03$) negatif yönlü istatistiksel olarak önemsiz ($p > 0.05$) bir ilişki katsayısı bulunmuştur.

Yaş ile E-kaderin arasında ($r = 0.24$) aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) korelasyon bulunmuştur. Yaş ile fibronektin arasında da ($r = 0.25$) aynı yönlü korelasyon bulunmuştur.

Tablo 4. 11. ÜK'li bireylerin başvuru anındaki kan beyaz küre sayısı, hemoglobin, Crp değerleri, yaş, hastalık süresi ile E-kaderin ve fibronektin değerlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	E-kaderin	Fibronektin
Crp	$r = 0.42$ $p = 0.051$ $p > 0.05$	$r = -0.13$ $p = 0.562$ $p > 0.05$
Beyaz küre sayısı	$r = 0.10$ $p = 0.659$ $p > 0.05$	$r = 0.12$ $p = 0.592$ $p > 0.05$
Hemoglobin	$r = 0.08$ $p = 0.723$ $p > 0.05$	$r = -0.20$ $p = 0.367$ $p > 0.05$
Hastalık süresi	$r = -0.04$ $p = 0.892$ $p > 0.05$	$r = -0.03$ $p = 0.889$ $p > 0.05$
Yaş	$r = 0.24$ $p = 0.049$ $p < 0.05$	$r = 0.25$ $p = 0.040$ $p < 0.05$

ÜK'li bireyler cinsiyet açısından E-kaderin ve fibronektin değerleri ile karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. ÜK'li bireyler cinsiyet açısından E-kaderin ve fibronektin değerleri ile karşılaştırılması.

Cinsiyet	E-kaderin X ± S	Fibronektin X ± S
Erkek n=18	1.22 ± 0.54	0.33 ± 0.48
Kadın n=4	1.00 ± 0.00	0.50 ± 0.57
Sonuç	P = 0.381 P > 0.05	P = 0.540 P > 0.05

5. TARTIŞMA

ÜK, kolonun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Uzun süreli ve geniş çaplı ülseratif kolitler adenokarsinom (ÜK ilişkili adenokarsinom = ÜKİKRK) gelişimi ile ilintilidir (Ekbom ve arkadaşları, 1990). ÜK'de kolon kanseri insidansı primer olarak hastalığın süresi ve boyutuna bağlı olarak farklılık gösterir, 20 yıllık olgularda KRK insidansı % 7-10, 35 yılın üstündeki olgularda KRK insidansı %30 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle genel olarak KRK riski yaygın ÜK'i olan hastalarda 8-10 yıldan sonra her yıl % 0.5-1 oranında artmaktadır (3).

İBH'ndaki uygunsuz intestinal inflamasyon sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, araşidonik asit metabolitleri, sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteazlar, adhezyon molekülleri ve integrinler, DNA hasarı ve hücre replikasyonunda gerekli olan kritik genlerin mutasyonuna yol açarak displazi, kanser, invazyon ve metastaza yol açarlar (4). Ancak kronik inflamasyona rağmen her ÜK olgusunda kanser ve/veya displazi görülmemektedir.

Birçok kanıt zinciri kronik inflamasyonun ÜK'de KRK ye yönelik temel tetikleyici faktör olduğunu göstermektedir (221). Kronik inflamasyona eşlik eden oksidatif stresin neden olduğu hücre hasar kolitin patogenezinde ve kolon karsinogenesizinde temel rol oynadığı düşünülmektedir (222). Bu durum hayvan modellerindeki çalışmalarla desteklenmiştir. Peroksidazın farelerde rektal olarak verilmesi kolonik inflamasyona neden olmuştur (223). Süperoksit dismutaz, katalaz ve NOS inhibitörleri gibi antioksidanların kullanılması kimyasal nedenli kolonik yaralanması olan hayvan modellerinde kolonik inflamasyonu hafifletmiştir (224). NOS inhibitörü kullanılan fare yaralanmaya cevap olarak kolitte hafifleme göstermiştir (225) ve genellikle çoklu adenomalara yatkın olan APC mutant farede NOS inhibitörü adenoma prevelansını önemli ölçüde azaltmıştır (226).

Yapılan bir çalışmada dextran sülfat sodyum (DSS) gibi yaralayıcı, inflamatuvar ajanların tekrarlayan kullanımı ile kolit oluşturulan farelerde displazi ve kanser ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu modelde uzun süreli hastalık döngüsü (3-6 ay) neoplazi oranında artma ile ilişkilidir (227). DSS modelinde antioksidan N-asetilsistein ile tedavi hem inflamasyonu hem de tümör insidansını azaltmıştır (228)

Greten, Karin ve ark.ları DSS hayvan modelinde; kolitle ilgili tümör başlangıcında rol oynayan, inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile aktive olan

transkripsiyon faktörü, nükleer faktör kapa B (NF- κ B)'nin inhibisyonu ile premalin lezyonların çeşitliliğinin dramatik olarak azaldığını göstermişlerdir (229). Bu son gözlem bazı sitokinlerin NF- κ B aktivasyonunu ile tümör hücrelerini büyütüp ilerlemelerini sağlayarak tümör gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir (230)

. Popivanova ve ark. nın çalışması hayvan modelinde tümör ilerlemesinde TNF- α 'nın rolünü incelemişlerdir (231). TNF- α farelerde özellikle deri kanseri gibi diğer bazı epitel malignensilerin gelişiminde de pozitif bir faktör olarak gösterilmiştir ve bu TNF- α 'nın kolitle ilişkili kanserde de benzer bir tümör-geliştirme rolü oynadığı olasılığını artırmaktadır (232). TNF- α 'ya yönelik önceki veriler ışığında Popivanova ve ark. tip I TNF receptörü p55 yetersizliği olan fare kullanarak kolitle ilişkili kanserde TNF- α 'nın spesifik katılımını incelemişlerdir. İBH olan insanlarda gözlemlendiğine benzer şekilde TNF- α 'nın ortadan kaldırılması mukozada azalmış doku yaralanması, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sitokin izlenimi ile farelerde koliti büyük ölçüde düzeltmiştir. TNF- α 'nın kaybı kolitle ilişkili kanseri büyük ölçüde baskılamıştır (233).

Popinova ve ark.nın bildirdiği şaşırtıcı sonuçlardan biri yazarların etanercept ile TNF- α blokajının β -catenin mutasyonlarını engelleyerek neoplastik kolon epitelyum hücrelerinin büyümesi ve/veya sürekliliğinde inhibitör etkisinin olabildiğini bulmasıdır. β -catenin mutasyonel defektlerin insanlarda kolitle ilişkili kanser patogeneğinde geç bir olay olduğu bildirilmiştir (234).

ÜK kolonun kronik inflamatuvar hastalığıdır. Yukarıda bahsedilen sitokinler hastalığın kronik karakterine ve ÜK ile ilişkili kanser gelişimine aracılık eder. Biz bu çalışmada kronik inflamasyon süresince ekspresyonu çeşitli derecelerde etkilenen, intraselüler adezyon molekülü olan E-kaderin ve ekstraselüler matriks proteini olan fibronektinin ÜK ile ilişkili karsinogeneziste rolü olup olmadığını araştırdık.

E-kaderin, epitelyal hücrelerdeki intraselüler adezyonun başlıca mediatörüdür. Hücrelerin kalsiyum bağımlı adezyonuna aracılık eden, transmembran glikoproteinlerin bir subtipi olan E-kaderin epitelde ekspresse olur. Normal epitelde E-kaderin kriptin bütün uzunluğu boyunca bazolateral membranda yerleşmiştir ve epitelyal dokunun gelişmesinde ve korunmasında anlamlı rol oynar. Tümör invazyonunun ilerlemesinde rol alan moleküllerden bir tanesidir. E-kaderin

kateninler diye adlandırılan stoplazmik proteinlerle ilişkilidir. Beta-katenin direkt olarak E-kaderinin stoplazmik bölgesine bağlanmasına rağmen alfa-katenin, bağlı olan beta-katenini hücrel iskeletin aktin mikrofilamentlerine bağlar. Bu bağlanma hücreler arası adezyon için gereklidir (10).

ÜK'deki uygunsuz intestinal inflamasyon, hücreler arası sıkı bağlantı moleküllerinin kontrolsüz down-regülasyonuna yol açan mekanizmalardan birisi olabilir (235,236,237). ÜK'deki bozulmuş bariyer fonksiyonunun, değişmiş hücreler arası sıkı bağlantı (tight junction) yapısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (238,239,240). Gassler ve ark. hücreler arası sıkı bağlantı ile ilgili çeşitli moleküllerin ÜK' deki aktif inflamasyondan etkilendiğini, özellikle transmembran proteinleri (occludin, E-kaderin, desmoglein-2) ekspresyonunun ileri derecede suprese olduğunu göstermişlerdir (241). E-kaderinin mRNA transkriptleri ÜK ve CH'nın aktif inflame mukozal dokusunda eksprese olmuştur ancak immunreaktif matur E-kaderin proteini saptanamamıştır (241) . Yine bu çalışmada interepitelyal bağlantıların disorganizasyonunun hücrel de-diferansiasyon ve karsinogenezis'de rol oynadığı belirtilmektedir (241).

Aynı çalışmada aktif İBH'nda, yapısal olarak E-kaderin, occludin ve desmozomal kaderinler gibi hücreler arası sıkı bağlantı proteinleri ekspresyonunun çeşitli derecelerde etkilendiği gösterilmiştir. Bu proteinlerin değişmiş veya azalmış ekspresyonu İBH'nın kronik karakterinde olduğu gibi luminal antijenlerin ve inflamatuvar hasarı ile ilişkilidir (241).

Jankowski ve ark. iki klasik kaderin molekülü olan E-kaderin ve P-kaderinin deregülasyonu ile ÜK progresyonu arasında güçlü bir ilişki göstermiştir (242).

Bizim çalışmamızda da ÜK'li olgularda benzer şekilde E-kaderin ekspresyonu çeşitli derecelerde etkilenmişti olguların % 72.7'sinde skor 1, %22.7'sinde (kolorektal kanserli olgularla benzer şekilde) skor 2 E-kaderin ekspresyon kaybı mevcuttu.

Deneysel olarak intestinal epitelde E-kaderin aracılı hücre adezyonunun önemi farelerde yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (208). Bu deneysel modelde, kript enterositlerinde E-kaderin fonksiyonunun bozulması, kript-villus aksı boyunca artmış hücre migrasyonu, artmış hücre proliferasyonu ve apoptozisi, mukozal bariyer fonksiyonunun engellenmesi ve CH'nın özellikleri ile birlikte progresif

inflamatuvar değişikliklerin gelişimi ile ilişkilidir (209). Buna karşın, E-kaderin ekspresyonu bozulmuş hücre siklusunu onarır (242). Benzer şekilde, villöz enterositlerde E-kaderin aracılı hücre adezyonunun engellenmesi, diferansiyasyon kaybı ve hücre siklus değişikliği ile sonuçlanır (243). İBH’ında, bozulmuş E-kaderin ekspresyonu aynı zamanda insan dokularında da gösterilmiştir (244,245).

E-kaderin ekspresyonunun baskılanması moleküler seviyede hücreler arası adezyon fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Tümörlerin bir çoğunda hücre sel yapı ve doku ilişkisinin kaybı sonucunda lokal invazyon oluşur. E-kaderin proteininin fonksiyon kaybı tümörlerin invazyon ve metastaz yapabilme yeteneğinin artmasına yol açar (11).

Jankowski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızdaki verilere benzer şekilde SKRK’lilerde E-kaderin ekspresyon kaybı kaydedilmiştir ve invaziv davranışı belirleyen önemli bir mekanizma olarak bildirilmiştir (246).

Shiozaki ve ark. kolon kanserlerini içeren birkaç kanserde E-kaderin veya katenin ekspresyonunun azalmasının invazivlik veya kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (247).

Kitadai ve ark. azalmış E-kaderin ekspresyonu ile kolon karsinomu metastazları arasında bir bağlantı olduğunu bildirmiştir (248).

Shiozaki ve ark. kolon karsinomunda E-kaderinin adheziv fonksiyonunun regülatör bağlantı proteini olan alfa-katenin seviyesinde bir azalma olduğunu göstermiştir (249).

Takayoma ve arkadaşları E-kaderinin sitoplazmik bağlantı proteini olan beta-katenin ekspresyon kaybının, kolonik karsinom hücrelerinin diferansiyasyonu ve kanser progresyonu ile ilişkili olduğunu bildirdi (250). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da SKRK’li olgularda E-kaderin ekspresyon kaybı gözlendi.

E-kaderin ve α -kateninin diffüz stoplazmik immünreaktivitesi birkaç adenokarsinomda gözlenmiştir ve diferansiyasyon, invazivlik ve metastaz gibi hücrelerarası adezyon bağımlı histolojik özellikler ile ilişkilendirilmiştir (249,250-254). Bu durum, azalmış E-kaderin ve α -katenin ekspresyonu ile birlikte olan çok agresif tümörlerde gözlenmiştir (254).

E-kaderin geni (CDH 1) epitelyal hücrelerde tümör invazyonunu baskılayıcı olarak kabul edilir ve lobuler meme ve difüz gastrik kanserleri kapsayan epitelyal

kanserlerin bir kısmında bu gende mutasyonlar tanımlanmıştır (211,212). Son zamanlarda, insan KRK hücre dizilerindeki CDH-1 geninde inaktive edici mutasyonlar tanımlanmıştır. Ayrıca, E-kaderin ekspresyonunun meme, prostat ve hepatoselüler karsinomu içeren bazı tümörlerdeki CDH 1 geninin baskılandığı da gösterilmiştir (255,256).

Aust ve ark. normal mukoza ile KRK' yi karşılaştırdıklarında; hem ÜKİKRK hem de SKRK'lerde β -katenin ve membranöz E-kaderinin ekspresyonunda azalma tanımlamışlardır (257). Bu çalışmada yaşları 20-83 yıl (ort 47.2 yıl)arsında değişen toplam 22 ÜK'li hasta değerlendirilmiş olup, ÜK tanısı ile ÜKİKRK/DALM gelişimi arasında ortalama süre 13.4 yıl (0-24 yıl) idi. Bizim çalışmamızda ise yaşları 20-66 yıl arasında değişen toplam 22 ÜK'li hasta değerlendirilmiş olup ÜK süresi ortalama 4.1 yıl (2.3-5.9 yıl) idi. Çalışmamızdaki 22 ÜK vakasının hastalık süresi ÜKİKRK gelişimi için gereken süreden (8-10 yıl) kısa olmasına rağmen çeşitli düzeylerde E-kaderin ekspresyon kaybı gözlenmesi önemlidir. Çalışmaya dahil edilen toplam 22 ÜK vakasının hiçbirisinde displazi görülmemiş olup, nondisplastik mukozada E-kaderin ekspresyon kaybı saptanması anlamlı olup, bu durum membranöz E-kaderin düzeyindeki azalmanın ÜKİKRK'te erken bir olay olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, Hill ve ark. SKRK ve ÜKİKRK'lerde E-kaderinin immünohistokimyasal boyanmasında bir azalma bildirmişlerdir (258). Azarschob ve ark. ÜK'te displastik mukozadaki E-kaderin ekspresyonu down-regülasyonunun adenokarsinom gelişme riski olan hastalar için bir biyomarker olabileceğini ileri sürmüşlerdir (259). Biz çalışmamızda displastik olmayan mukozada da E-kaderin ekspresyon kaybı olduğunu gösterdik.

Stoplazmik E-kaderin ekspresyonundaki konkomitan artış ile birlikte membranöz E-kaderin ekspresyonundaki ciddi azalma hem ÜKİKRK hem de SKRK'lerde gözlemlenmiştir. E-kaderinin azalmış membranöz ekspresyonu ile birlikte E-kaderin aracılı hücreler arası adezyon bozukluğu, daha önce SKRK'lerde (204-206) ve ÜKİKRK'lerde (207) tanımlanmıştır. SKRK'lerde E-kaderin ekspresyon kaybı için öngörülen primer mekanizma, promotor bölgenin hipermetilasyonu tarafından gen silinmesidir (255,261-263).

ÜKİKRK'lerde E-kaderin ekspresyon kaybı mekanizması belirsizdir. (207,264). Membranöz E-kaderindeki azalma, ÜK ile ilişkili karsinogeneziste erken bir olay olabilir, çünkü azalmış membranöz E-kaderin ekspresyonu, ÜK'ten etkilenmiş nondisplastik kolonik mukozada da saptanabilir (265,242).

Sonuç olarak çalışmamızda ÜK ve SKRK'lerde E-kaderin boyanması yönünden benzer değişiklikler görüldü. Membranöz E-kaderin ekspresyonunda azalma SKRK'lerdekine benzer şekilde ÜK'te de gözlemlendi. Ancak E-kaderin ekspresyondaki azalma ÜK'te SKRK'lere göre daha az miktardaydı. ÜK olgularının % 22.7'sinde, sporadik tümörlerin ise %87.5'inde skor 2, E-kaderin ekspresyon kaybı görülmüştür.

Fibronektin embriyogenezis, onkojenik transformasyon, hücre adezyonu, doku tamiri, trombosit fonksiyonları ve hücre migrasyonunda önemli roller oynar. Ayrıca fibronektin, opsonin ve kemotaktik ajan olarak inflamasyonda da rol alır. Retiküloendotelial sistem aracılığı ile tümör hücrelerine karşı savunmada yer alması nedeniyle kullanımına bağlı tümörlerde hücre yüzey fibronektin seviyesinde düşme beklenebilir (214).

Malign değişimle birlikte hücre yüzeyinde saptanan değişiklikler, hücre yüzeyinde bulunan glikoproteinlerin bir tümör belirleyicisi olarak kullanımına yönelik çalışmaları gündeme getirmiştir. Fibronektin de bu glikoproteinlerden biridir (266).

Kanserli hastaların prognozu tümör büyümesi, lokal invazyon ve metastazdan etkilenir ve bu süreçler kısmen ekstraselüler matriks ve tümör hücrelerinin etkileşimi ile belirlenir (267,268). Çoğu kanser hücresi fibronektin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini depolamada yetersiz kalmaktadır (269,271-275). Hücreler fibronektinle çoğunlukla integrin ailesine ait olan spesifik hücre yüzey reseptörleri ile etkileşim kurarlar. Spesifik fibronektin reseptörü $\alpha 5\beta 1$ 'dir.

Bozulmuş integrin ekspresyonunun malign transformasyon ile ilişkili olduğuna yönelik kanıtlar artış göstermektedir; bazı integrinlerin özellikle $\alpha 5\beta 1$ düzeyi malign hücrelerde azalmaktadır (272). Giacotti ve Ruoslahti (273) fonksiyonel olarak aktif $\alpha 5\beta 1$ komplekslerinin aşırı artışının hamster over hücrelerinde tümör oluşturma yeteneklerini baskıladığını bildirmişlerdir. Ayrıca

insan kolorektal adenomu ve karsinomunda, kolonik epitel hücrelerinde bulunan $\alpha 5\beta 1$ integrinlerinin ekspresyon yeteneklerinin kaybolduğu gösterilmiştir. (274).

Giancotti ve Ruoslahti (273) farelerde yüksek düzeyde fibronektin reseptörü içeren over hücrelerinin tümör oluşturmada başarısız olduklarını göstermişlerdir. Bu durumun tam tersine fare over hücreleri üzerindeki $\alpha 5\beta 1$ kaybı ilerlemiş tümörogenisite ile ilişkilidir (279). Yakın zamanda Varner ve ark. (280) $\alpha 5$ integrin alt ünitesinin kodlandığı cDNA'lı hücrelerin transfeksiyonu sonrasında kolon karsinoma hücrelerindeki $\alpha 5\beta 1$ integrin ekspresyonunun azaldığını ve azalmış fibronektine bağlanma yeteneği elde ettiklerini bildirmişlerdir. $\alpha 5$ alt ünitesinde aşırı ekspresyon gösteren hücreler ya tümörojenik değildir ya da önemli derecede daha az tümörojeniktir (281,282).

İmmüno kimyasal çalışmalar normal hücrelerle karşılaştırma yaptıklarında değişime uğrayan hücrelerin yüzeylerinde önemli derecede daha düşük düzeylerde fibronektin olduğunu açığa çıkarmışlardır (271). Abe ve ark. (283) farelerde over karsinoma hücrelerinde düşük veya yüksek metastatik potansiyel gösteren alt grupları izole etmişlerdir. Zayıf olan metastatik alt grup yüksek metastatik alt grup ile karşılaştırıldığında fibronektine daha yüksek bağlanma göstermiştir ve hücre yüzeyi üzerinde daha fazla fibronektin depolanması vardır.

Fibronektin bazal membranlar, gevşek bağ doku ve vücut sıvılarında bulunan bir glikoproteindir (216). Yapılan bir çalışmada malign olgularda immüno sitokimyasal çalışmalarla hücre yüzey fibronektininde azalma saptanmıştır (217). Malign asitlerin malign olmayan asitlerden ayrımında fibronektin, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip uygun bir tümör belirleyicisi olarak bulunmuştur (218).

Deverbızier ve arkadaşları (284) 48 asitli hastada yaptıkları çalışmada sıvıda ortalama fibronektin değeri malign grupta 116.5 ± 92.5 mg/L, malign olmayan grupta 30.5 ± 23 mg/L bulmuşlardır, Prieto ve arkadaşları (285) 85 asitli hastada yaptıkları çalışmada malign grupta 91.57 ± 41.52 μ g/mL, malign olmayan grupta 31.86 ± 10.51 μ g/mL olmak üzere malign grubun ortalama asit fibronektin değerinin malign olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır ($p < 0.01$).

Hanamura ve arkadaşları kolon kanserli vakalarda insitu hibridizasyon ve immünohistokimyasal boyama yöntemi ile dokuda fibronectin ekspresyonunu araştırdılar. Fibronectin ekspresyonunun normal dokularda görülmezken kanserli olgularda özellikle stromada yüksek oranda ifade olduğunu ve fibronectin ekspresyonu ile invazyon derinliğinin ve lenf noduna metastaz sıklığının doğrudan ilişkili olduğunu saptadılar (275). Çeşitli çalışmalarda fibronectinin kolon kanserinin farklı bölgelerinde immünohistokimyasal olarak farklı boyanma özellikleri gösterdiği tespit edilmiştir. Buna göre en fazla boyanma tümörün merkezindeki stromada iken yüzey epitelindeki ve karaciğer metastazı örneklerinde boyanma oldukça düşüktür (276). Bizim çalışmamızdaki kolon kanseri preparatlarında özellikle tümörün merkezindeki stromada kuvvetli boyanmanın olduğu görüldü.

Literatürde fibronectinin plazma düzeyi, 48 kronik inflamatuvar barsak hastalığı olan bireyle bunların yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş kontrol grubunu içeren bir çalışmada araştırılmıştır. İki grup arasında plazma fibronectin açısından immünohistokimyasal olarak ölçülen düzeylerde anlamlı bir farklılık saptanamazken, fonksiyonel bir assay(jelatin-bağlı) kullanıldığında hasta bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük seviye saptanmıştır (277). Literatür taramalarımızda ülseratif kolitli olgularda kolon dokusunda immünohistokimyasal olarak fibronectin boyanmasını inceleyen bir çalışma saptayamadık. Ancak in vitro bir çalışmada, ülseratif kolitte T hücrelerinin fibronectin reseptörlerini kullanarak inflamasyonlu dokuya geçtikleri gösterilmiştir (278). Çalışmamızın fibronectinle ilgili verilerini değerlendirdiğimizde, fibronectinin kanser stromasında en fazla, ülseratif kolitte bundan daha az oranda, normal dokuda ise hemen hemen hiç boyanmadığını tespit ettik. Bu nedenle fibronectin kanserogeneizde rol oynayan önemli bir ara basamak olabilir. Ülseratif kolit süresi ile kanser gelişimi arasında doğru bir orantı mevcuttur. Ancak biz fibronectinle ülseratif kolit süresi arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. Ancak yaş ve fibronectin arasında doğru orantı saptamamız ileri yaşta ülseratif kolit tanısı konulan hastalarda daha dikkatli olmamız gerektiği sonucuna varabileceğimizi düşündürmektedir. Bu konuda daha anlamlı bir sonuca ulaşabilmek için ülseratif kolitten gelişen kanser olgularının da dahil edildiği daha geniş vaka sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

Biz çalışmamızda gerek biyokimyasal (CRP, sedim, beyaz küre yüksekliği) gerekse histolojik ve endoskopik olarak inflamasyon şiddeti ile E-kaderin ve fibronektin düzeyi arasında hiçbir ilişki saptayamadık. Yalnızca yaş ile hem E-kaderin hende fibronektin arasında istatikselsel olarak anlamlı aynı yönlü korelasyon saptadık.

ÜK'ten kolon kanserine geçiş süresi yaklaşık 8-10 yıldır. Hastalığın 7. yılından sonra ÜKİKRRK riskini azaltmaya yönelik tarama başlar (izlem kolonoskopileri). Ancak daha erken yıllarda gözlenen E-kaderin kaybı ve fibronektin artışı karsinogeneziste ön gösterge olabilir. ÜK'li hastalarda KRRK riskinde artma vardır ancak ÜK'li her hastada KRRK gelişmemektedir. Bu risk en önemlisi hastalığın süresi ve boyutu olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Diğer risk faktörleri primer sklerozan kolanjit, kolon kanseri aile öyküsü, hastalığın tanı konulduğu yaş ve inflamasyonun şiddetini içermektedir KRRK risk artışı ile ilgili en önemli faktör kolitin süresidir. KRRK 7 yıllık kolitten önce nadiren görülür. Kolitin boyutu KRRK gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Kolitin yer aldığı yüzey alanı arttıkça KRRK riski artar. Endoskopik ve histolojik inflamasyon kanıtı özellikle yüksek riskli hastalarda geçerli alternatif bir kriterdir. Mikroskopik kolit kanıtının hastalık boyutunu belirleme de endoskopik ve radyolojik değişikliklerden daha iyi bir indikatör olmasına rağmen çok az çalışma KRRK riskini histolojik hastalık boyutu ile ilişkilendirilmiştir. Biz inflamasyon, endoskopik aktivite indeksi, histolojik aktivite indeksi ile E-kaderin ve fibronektin düzeyi arasında bir ilişki saptayamadık. Yalnızca yaş ile istatiktikselsel olarak aynı yönlü korelasyon saptanmış olup, yaşın prediktif bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak ÜK'in kolon kanserine ilerlemesinde E-kaderin kaybı ve fibronektin artışı erken bir değişiklik olabilir. E-kaderin kaybı ve fibronektin artışı bulunan özellikle ileri yaştaki bireylerin kolon kanseri taramasının daha erken yaşlara kaydırılmasıyla, ÜKİKRRK daha erken yakalanabilir. Bu vakalar 10 cm'de bir biyopsi almak yerine kromoendoskopi için sevk edilebilir. Belki de E-kaderin kaybını veya fibronektin artışı engelleyecek yeni tedavi modaliteleri geliştirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 22 ülseratif kolit, 24 kolorektal kanser ve 24 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olgu dahil edildi.
2. ÜK'li 22 bireyin 18'i (%81.8) erkek, 4'ü (%18.2) kadındı. KRK'li'li grubun 15'i (%62.5) erkek, 9'u (%37.5) kadın, kontrol grubunun ise 13'ü (%54.2) erkek, 11'i (%45.8) kadındı.
3. ÜK'li grubun yaş ortalaması 40.68 ± 11.28 yıl, KRK'li grubun 61.66 ± 12.77 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 54.00 ± 14.57 yıl idi.
4. Çalışmaya alınan ÜK'li olguların tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde ÜK septom süresi 62.18 ± 35.01 ay idi. % 31.8 rektal, % 50.0 sol kolon, % 18.2'sinde yaygın kolon tutulumu mevcuttu. Başvuru anındaki hastalık şiddeti % 68.2'sinde hafif, % 27.3'ünde orta, % 4.5'inde şiddetliydi.
5. Gruplara ait E-kaderin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Gruplara ait E-kaderin değerleri ikişerli karşılaştırıldığında ÜK ile KRK, ÜK ile kontrol grubu, KRK ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).
6. Gruplara ait fibronektin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Gruplara ait fibronektin değerleri ikişerli karşılaştırıldığında ÜK ile KRK, ÜK ile kontrol grubu, KRK ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).
7. ÜK'li bireylerin endoskopik aktivite indeksi ile E-kaderin ve fibronektin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).
8. ÜK'li bireylerin hastalık tutulum derecesi ile E-kaderin ve fibronektin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).
9. ÜK'li bireylerin beyaz küre sayısı, hemoglobin, CRP değerleri, hastalık süresi ile E-kaderin ve fibronektin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).
10. ÜK süresi ile E-kaderin arasında ($r = -0.04$) negatif yönlü istatistiksel olarak önemsiz ($p > 0.05$) bir ilişki katsayısı bulunmuştur. Yine ÜK süresi ile fibronektin arasında ($r = -0.03$) negatif yönlü istatistiksel olarak önemsiz ($p > 0.05$) bir ilişki katsayısı bulunmuştur.

11. Yaş ile E-kaderin arasında ($r= 0.24$) aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) korelasyon bulunmuştur. Yaş ile fibronektin arasında da ($r= 0.25$) aynı yönlü korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).
12. ÜK'li olgular cinsiyet açısından E-kaderin ve fibronektin değerleri ile karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).
13. ÜK grubunda hastalık şiddeti ile E-kaderin ve fibronektin değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Hastalık şiddeti, şiddetli olan 1 vaka olduğu için analize dahil edilmemiştir. Bu bireyin E-kaderin değeri 1, fibronektin değeri 1'dir.
14. ÜK ve KRK'li olgularda kolonoskopik biyopsi materyallerinde E-kaderin ve fibronektin düzeyine baktık. ÜK'li olgularda KRK'li olgulara benzer şekilde E-kaderin ekspresyon kaybı bulundu. Kontrol grubunda ise E-kaderin ekspresyon kaybı bulunmadı. Fibronektin düzeyinde de KRK'li olgulara benzer şekilde bir artış gözlemlendi. Bu artış kontrol grubunda görülmedi. E-kaderin düzeyindeki azalma ve fibronektin düzeyindeki artış, ülseratif kolit ilişkili tümörigeneziste erken bir olay olabilir. Bu nedenle ÜK'li hastalarda E-kaderin ve fibronektin düzeylerine bakılmasını ve bu konuda geniş çaplı araştırmalar yapılmasını öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Scott MM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:416-420.
2. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504. Loftus J rEV: C
3. Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR: Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:459
4. Boughton-Smith N, Pettipher R: Lipid mediators and cytokines in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2:241.
5. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Epidemiology of cancer. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993: 150-81.
6. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
7. Rozen P, Young G, Levin B (eds). How does colorectal cancer develop? In: *Colorectal Cancer in Clinical Practice. Prevention, Early Detection, and Management*. UK: London, Martin Dunitz, 2002:23-37.
8. Hynes R. Fibronectins. *Springer Series in Molecular Biology* 1990;1:1-538.
9. Limper A. H, Roman J. Fibronectin: a versatile matrix protein with roles in thoracic development, repair, and infection. *Chest*.1992;101:1663-1673
10. Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology* (8th. ed) Mosby, USA 2004, pp. 154-76.
11. Nives Pećina-Šlaus. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell International* 2003; 3: 17.
12. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*. 2006;82(967):332-7.Review
13. Sandler RS, Loftus EV: Epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Sartor RB, Sandborn WJ, ed. *Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:245.
14. Yoshida Y, Murata Y: Inflammatory bowel disease in Japan: Studies of epidemiology and etiopathogenesis. *Med Clin North Am* 1990; 74:67.
15. Lee YM, Fock K, See SJ, et al: Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:622.
16. Carr I, Mayberry JF: The effects of migration on ulcerative colitis: A three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2918.

17. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al: Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:1147.
18. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):171-6
19. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668-73
20. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med J*. 2006;82(972):620-5. Review
21. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, et al: Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1075.
22. Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al: Two-stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7, and 12. *Nat Genet* 1996; 14:199.
23. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al: Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124:26.
24. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand. Gastroenterol*. 2002;37(9):1034-41
25. Macfarlane S, Furrrie E, Cummings JH, Macfarlane GT. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1690-9
26. Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Okayasu I. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(8):849-53
27. Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, et al: Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. *Digestion* 1993; 54:248.
28. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P: Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 1987; 93:919.
29. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP: The association of auto-immune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989; 72:835.
30. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S: A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990; 98:464.

31. Seibold F, Slametschka D, Gregor M, et al: Neutrophil autoantibodies: A genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107:532
32. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, et al: "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.
33. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:740.
34. Gibson PR, van de Pol E, Pullman W, Doe WF: Lysis of colonic epithelial cells by allogeneic mononuclear and lymphokine activated killer cells derived from peripheral blood and intestinal mucosa: Evidence against a pathogenic role in inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29:1076
35. Dalton HR, Hoang P, Jewell DP: Antigen induced suppression in peripheral blood and lamina propria mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33:324
36. Duchmann R, Strober W, Alling DW, et al: T-cell receptor V β gene expression in inflammatory bowel disease lamina propria lymphocytes: Evidence for altered V β gene usage. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1:184.
37. Meuret G, Bitzi A, Hammer B: Macrophage turnover in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1978; 74:501
38. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, et al: A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995; 95:55
39. Hermiston ML, Gordon JI: Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995; 270:1203.
40. Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, et al: Oral tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:S175.
41. Boughton-Smith N, Pettipher R: Lipid mediators and cytokines in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2:241.
42. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006;333:3403
43. 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
44. Kornbluth, A, Sachar, DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1371.

45. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6): 749-53
46. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg*. 2005;140(3):300-10
47. Williams CB, Waye ID. Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2nd Ed., Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:2571-89.
48. Zholudev A, Zurakowski D, Young Y, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2235-2241.
49. Saibeni S, Folli C, de Franchis R. Diagnostic role and clinical correlates of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2003;35:862-868.
50. Rodemann, JF, Dubberke, ER, Reske, KA, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:339.
51. Issa, M, Vijayapal, A, Graham, MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:345.
52. Davies, NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1311
53. Felder, JB, Korelitz, BI, Rajapakse, R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1949.
54. Dietrich, CF, Lembcke, B, Seifert, H, et al. [Ultrasound diagnosis of penicillin-induced segmental hemorrhagic colitis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125:755.
55. Charles N Bernstein: Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:428-434.
56. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: An epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:711-716.
57. Kiran M. Das. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999;14:1-14.
58. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB: The extra-intestinal complications of Crohn's disease and Ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-412.

59. Edward V, Loftus, Jr. William, Sandborn J. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 1997;3(4):288-302.
60. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79:200-206.
61. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041
62. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. *Br Med J* 1989;298:82-86.
63. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2:892.
64. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al: Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000543
65. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA: Sulfasalazine revisited: A meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118:540.
66. Sutherland L, MacDonald JK: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000543
67. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, et al: Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3078.
68. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000544
69. Katz S. Update in medical therapy of ulcerative colitis: a practical approach. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(4):397-407. Review
70. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53 Suppl 5:V1-16
71. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, et al: A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1263.
72. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al: A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1867.
73. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, et al: How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:280.

74. Petitjean O, Wendling JL, Tod M, Louchahi K, Nicolas P, Perret G, Astier A. Pharmacokinetics and absolute rectal bioavailability of hydrocortisone acetate in distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(3):351-7
75. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al: Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas versus hydrocortisone enemas in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32:67S.
76. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al: Beclomethasone dipropionate (3mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:549.
77. Weinshilboum RM, Sladek SL: Mercaptopurine pharmacogenetics: Monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32:651.
78. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al: A prospective, randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1122
79. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, et al: Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:330.
80. Sood A, Midha V, Sood N, et al: Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22:79
81. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB: Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1587.
82. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al: Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2498.
83. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, et al: Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: Twenty-seven years of experience. *Gut* 1993; 34:1081
84. Su CG, Stein RB, Lewis JD, et al: Azathioprine or 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease: Do risks outweigh benefits?. *Dig Liver Dis* 2000; 32:518.
85. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al: 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: Short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111:641.
86. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al: Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:1323

87. Loftus CG, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2003;52(2):172-3
88. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):937-43
89. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, Tambasco R, Calabrese C, Campieri M. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3306-13. Review
90. Chang JC, Cohen RD. Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(2):235-50. Review
91. Isaacs KL, Sartor RB. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(2):335-45. Review
92. Gilat T, Suissa A, Leichtman G, Delpre G, Pavlotzky M, Grossman A, Fireman Z. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine in active, not severe, ulcerative colitis. An Israeli multicenter trial. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(4):415-7
93. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1986;27(10):1210-2
94. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, Kourteas D, Amberiadis P, Florakis N, Petraki K, Spiliadi C, Triantafyllou G. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(3):454-6
95. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourteas D, Christidou A, Triantafyllou G. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(9):971-4
96. Turunen UM, Färkkilä MA, Hakala K, Seppälä K, Sivonen A, Ogren M, Vuoristo M, Valtonen VV, Miettinen TA. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1998;115(5): 1072-8
97. Burke DA, Axon AT, Clayden SA, Dixon MF, Johnston D, Lacey RW. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990;4(2):123-9
98. Lobo AJ, Burke DA, Sobala GM, Axon AT. Oral tobramycin in ulcerative colitis: effect on maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(2):155-8
99. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(1):43-6

100. Ohkusa T, Nomura T, Terai T, Miwa H, Kobayashi O, Hojo M, Takei Y, Ogihara T, Hirai S, Okayasu I, Sato N. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(11):1334-42
101. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, Bevins CL, Bambrick ML, Seidner DL, Fazio VW. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(4):301-5
102. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(5):909-17
103. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39(6):1193-6
104. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 9:23-33. Review
105. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with Standard mesalazine. *Gut.* 2004;53(11):1617-23
106. Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(5):853-8
107. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C, Sartor RB. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(7):1539-46
108. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, Matteuzzi D, Campieri M. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(8):1103-8
109. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004;53(1):108-14
110. Ulisse S, Gionchetti P, D'Alò S, Russo FP, Pesce I, Ricci G, Rizzello F, Helwig U, Cifone MG, Campieri M, De Simone C. Expression of cytokines, inducible nitric

- oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2691-9
111. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, Araki Y, Fujiyama Y, Toyonaga A, Sata M, Kojima A, Fukuda M, Bamba T. Germinated barley 55 foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med.* 2004;13(5):643-7
112. Scheppach W: Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas: A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41:2254.
113. Vernia P, Marcheggiano A, Caprilli R, et al: Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:309
114. Empey LR, Jewell LD, Garg ML, et al: Fish oil-enriched diet is mucosal protective against acetic acid-induced colitis in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:480.
115. Marotta F, Chui DH, Safran P, et al: Shark fin enriched diet prevents mucosal lipid abnormalities in experimental acute colitis. *Digestion* 1995; 56:46.
116. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, et al: Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980; 79:1199.
117. Shen EH, Das KM. Current therapeutic recommendations: infliximab for ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):741-5. Review
118. Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, Iizuka BE, Hayashi N. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2820-8
119. Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2058-69
120. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, Quartier G, Vidon N, Giroud JP, Couturier D, Chaussade S. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(12):2397-404
121. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805-11
122. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE,

- Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76
123. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):19-37. Review
124. Gorfine, SR, Bauer, JJ, Harris, MT, Kreel, I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1575.
125. Myrvold HE: The continent ileostomy. *World J Surg* 1987; 11:720.
126. Penna C, Daude F, Parc R, et al: Previous subtotal colectomy with ileostomy and sigmoidostomy improves the morbidity and early functional results after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:343
127. Bartram CI: Radiology in the current assessment of ulcerative colitis. *Gastrointest Radiol* 1977; 1:383
128. Hartong WA, Arvanitakis C, Skibba RM, et al: Treatment of toxic megacolon: A comparative review of 29 patients. *Am J Dig Dis* 1977; 22:195.
129. Panos MZ, Wood MJ, Asquith P: Toxic megacolon: The knee-elbow position relieves bowel distention. *Gut* 1993; 34:1726.
130. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ: Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992; 33:938
131. Reiser JR, Wayne JD, Janowitz HD, et al: Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:119.
132. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al: Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:841
133. Itzkowitz SH, Harpaz N: Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126:1634.
134. Rosenqvist, H, Ohrling, H, Lagercrantz, R, Edling, N. Ulcerative colitis and carcinoma coli. *Lancet* 1950; 1:906.
135. Edwards, FC, Truelove, SC. Course and prognosis of ulcerative colitis. IV: Carcinoma of colon. *Gut* 1964; 5:15.
136. MacDougall, IP. The cancer risk in ulcerative colitis. *Lancet* 1964; 19:655.
137. Devroede, GJ, Taylor, WF, Sauer, WG, et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971; 285:17.
138. Velayos, FS, Loftus, EV Jr, Jess, T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130:1941

139. Rutter, M, Saunders, B, Wilkinson, K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451.
140. Levin, B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer* 1992; 70:1313.
141. Gillen, CD, Walmsley, RS, Prior, R, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: A comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35:1590.
142. Itzkowitz, SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:129.
143. Baker, SJ, Preisinger, AC, Jessup, JM, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50:7717.
144. Hussain, SP, Amstad, P, Raja, K, et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000; 60:3333.
145. Burmer, GC, Rabinovitch, PS, Haggitt, RC, et al. Neoplastic progression in ulcerative colitis: Histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology* 1992; 103:1602.
146. Butt, JH, Konishi, F, Morson, BC, et al. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:18.
147. Choi, PM, Zelig, MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: Implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35:950.
148. Riddell, RH, Goldman, H, Ransohoff, DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardised classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14:931.
149. Odze, RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35:533.
150. Dorer, R, Odze, RD. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:871.
151. Albert, MB, Nochomovitz, LE. Dysplasia and cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:83.
152. Allen, DC, Hamilton, PW, Watt, PC, Biggart, JD. Architectural morphometry in ulcerative colitis with dysplasia. *Histopathology* 1988; 12:611.
153. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin N Am* 2002; 82:943-957.

154. Blackstone, MO, Riddell, RH, Rogers, BH, Levin, B. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: An indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80:366.
155. Odze, RD. Adenomas and adenoma-like DALMS in chronic ulcerative colitis: A clinical, pathological and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1746
156. Engelsjerd, M, Farraye, FA, Odze, RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117:1288.
157. Morin, PJ, Sparks, AB, Korinek, V, et al. Activation of B-catenin-TcF signaling in colon cancer by mutations in B-catenin or APC. *Science* 1997; 275:1787.
158. Walsh, SV, Loda, M, Torres, CM, et al. P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis--associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:963.
159. Odze, RD, Farraye, FA, Hecht, JL, Hornick, JL. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:534.
160. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savas Daire Başkanlığı. 1999.
161. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, et al. Cancer incidence in Five Continens. Vol. VII. Lyon: IARC 1997.
162. Devita VT, Helman JS and Rasenberg SA. (eds). In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia. JB Lippincott Company 2005 p:1063-1065
163. Slattering ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80.
164. Peipins Hill A, Sandler RS. Epidemiology of colorectal adenomas. *Epidemiol Rev* 1994;16:273.
165. Greenberg ER, Baron JA. Prospects for preventing colorectal cancer death. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1182.
166. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The national polyp study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98:371-379.
167. Otchy DP, Ransohoff DF, Wolff BG, et al. Metachronous colon cancer in persons who have had large adenomatous polyp. *Am J Gastroenterol* 1996;91:448-455.
168. John DJb, McDermond FT, Hopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Int Med* 1993;118:785-790.

169. Sondergaard JO, Rasmussen MS, Videbaek H et al. Mandibular osteomas in Sporadic Colorectal Carcinoma, A Genetic Marker. *Scant J Gastroenterol* 1993;28:23-24.
170. Kohlmeier L, Weterings KGC, Steck S, et al. Tea and cancer prevention: An evaluation of the epidemiologic literature. *Nutrition Cancer* 1997; 27:1-13.
171. Yu W, Murray NR, Weemes C, et al. Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase C beta II mediated colon carcinogenesis. *J Biol Chem* 2003; 278:1167-74.
172. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). Tumours of the colon and rectum. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System-World Healty Organization of Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press, 2000:104-19.
173. Kodner JI, Fry RD, Fieshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Colon, rectum, and anus. Colon cancer. In: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 7th edition. New York: McGraw-Hill, 1999:1265-1382
174. Rolandelli RH, Roslyn JJ. Colon and rectum. In: Townsend CM, ed. *Sabiston Textbook of Surgery*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001;929-73.
175. Özdal A, Karahasanoğlu T. Kolon kanserinde klinik. In: Alemdaroğlu K, ed. *Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları*. İstanbul: 2003:413-25.
176. Gönen Ömür. Kolon ve ince barsak tümörleri. *Temel _ç Hastalıkları* 1999; 1: 1023-33.
177. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin N Am* 2002; 82:943-957.
178. Winawer SJ, Schaottenfeld D, Flehinger BJ. Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:243-53.
179. Kaneko K, Hosakawa K. Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography for preoperative rectal cancer staging estimation. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26:30-35.
180. Gazelle GS, Gaa J, Saini S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:87-91
181. Dukes CE. The Classification of Cancer of the Rectum. *J Pathol* 1932; 354: 323-332
182. . Oliver HB, Donald EH (Eds). *Handbook for Staging of Cancer from the Manual for Staging of Cancer*. 4th edition. American Joint Commitee on Cancer. Philadelphia JB Lippincott Company 1993;p:95-101.
183. American Joint Commitee on Cancer. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:83.
184. Shelton AA, Wong WD. Colorectal cancer. In *Current Surgical Therapy*, Cameron SL (ed). St Louis, Mosby,1999;217-228.
185. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. CA

Cancer J Clin 2003; 53; 32-3.

186. Smith RA, Von Eschenbach AC, Wander R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometriak cancers. Also: Update 2001-testing for early lung cancer detection. CA Cancer J Clin 2001; 51: 38-75.

187. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. Ann Surg 1998; 227:157-67.

188. Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon. In Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus . Gordon PH, Nivatvongs S(eds), QMP, St.Louis, 1999; 575-718.

189. Breen E, Bleday R. Preservation of the anus on the therapy of distal rectal cancers. Surg Clin North Am 1997;77:71-83.

190. Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgery. Surg Clin North Am 1997; 77:229-239.

191. Mandava N, Kumar S, Pizzi WF, Aprile J. Perforated colorectal carcinomas. Am J Surg 1996; 172:236-8

192. Mulcahy HA, Skelly MM, Husain a, O'Donoghue DP. Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. Br J Surg 1996; 83:46-50.

193. Eisenstat TE, Oliver GC. Electrocoagulation for adenocarcinoma of the low rectum. World J Surg 1992; 16:458-62.

194. Secco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. Oncology 1994; 51:30-4.

195. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1991; 34:798-804.

196. Waters JS, Ross PJ, Popescu RA, et al. New approaches to the treatment of gastrointestinal cancer. Digestion 1997; 58: 508-19.

197. Kalofonos HP, Skarlos D, Bafaloukos D, et al. A phase II study with CPT-11 plus leucovorin and bolus IV 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. Cancer Invest. 2003;21(6):855-62.

198. Gil-Delgado MA, Guinet F, Castaing D, et al. Prospective phase II trial of irinotecan,5-Fluorouracil, and leucovorin in combination as salvage therapy for advanced colorectal cancer. Am J Clin Oncol 2001;24(1):101-5.

199. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg 1990;77:1241-6.

200. Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1078-82.
201. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease* (7th. Ed) WB Saunders, USA 2005, pp. 1230–36.
202. Evangelia P, Massimo P, Spyridon Z. et al. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. *J Pathol* 2002; 196: 154–62.
203. Benjamin G, Tova V, Dorit G. et al. Broad spectrum pan-cadherin antibodies, reactive with the C-terminal 24 amino acid residues of N-cadherin. *J Cell Science* 1990; 97: 607–14.
204. Hiscox S, Jiang WG. Expression of E-cadherin, alpha, beta and gamma-catenin in human colorectal cancer. *Anticancer Res* 1997;17:1349-54.
205. Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R; Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1993;142:981-6.
206. Gofuku J, Shiozaki H, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, et al. Expression of E-cadherin and alpha catenin in patients with colorectal carcinoma. Correlation with cancer invasion and metastasis. *Am J Clin Pathol* 1999;111:29-37.
207. Ilyas M, Tomlinson IP, Hanby A, Talbot IC, Bodmer WF. Allele loss, replication errors and loss of expression of E-cadherin in colorectal cancers. *Gut* 1997;40:654-9.
208. Gumbiner B. Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 1996;84:345-57
209. Hermiston ML, Gordon JI: Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995;270:1203-1207.
210. Kinsella AR, Lepts GC, Hill CL, et al. Reduced E-cadherin expression correlates with increased invasiveness in colorectal carcinoma cell lines. *Clin Exp Metastasis* 1994;12:335-42.
211. Bex G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, et al. E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. *EMBO* 1995;14:6107-15.
212. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3845-52.
213. Zubay G: *Biochemistry* 3rd Edition. WMC Brown Publishers, Dubuque, Iowa. 1993. Chapter 7. pp191.
214. Elices M. J, Tsai V, Strahl D. et al. *Molecules in Focus: Fibronectin* G. S. Expression and functional significance of alternatively spliced CSI fibronectin in rheumatoid arthritis microvasculature. *J. Clin. Invest.* 1994;93:405-416.

215. Debra JR. Molecules in focus. Fibronectin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999;29:939-943.
216. Mosesson MV, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980;56:145-58.
217. Vaheri A, Mosher DF. High molecular weight, cell surface-associated glycoprotein (fibronectin) lost in malignant transformation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1976;458:73-107.
218. Schölmerich J, Volk BA, Köttgen E et al. Fibronectin concentration in ascites differentiates between malignant and non malignant ascites. *Gastroenterology* 1984;87:1160-4.
219. Breen E, Bleday R. Preservation of the anus in the therapy of distal rectal cancers. *Surg Clin North Am* 1997;77:71-83.
220. Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgery. *Surg Clin North Am* 1997; 77:229-239.
221. Itzkowitz SH. Cancer prevention in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 31: 1133–1144, 2002.
222. 44. Hussain SP, Hofseth LJ, and Harris CC. Radical causes of cancer. *Nature Rev Cancer* 276: 276–285, 2003
223. Rachmilewitz D, Stampler JS, Karmeli F, Mullins ME, Singel DJ, Loscalzo J, Xavier RJ, and Podolsky DK. Peroxynitrite-induced rat colitis—a new model of colonic inflammation. *Gastroenterology* 105: 1681–1688, 1993..
224. Seril DN, Liao J, Yang GY, and Yang CS. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 24: 353–362, 2003.
225. Hokari R, Kato S, Matsuzaki K, Kuroki M, Iwai A, Kawaguchi A, Nagao S, Miyahara T, Itoh K, Sekizuka E, Nagata H, Ishii H, and Miura S. Reduced sensitivity of inducible nitric oxide synthase-deficient mice to chronic colitis. *Free Radic Biol Med* 31: 153–163, 2001.
226. Ahn B and Ohshima H. Suppression of intestinal polyposis in *Apc*^{- (Min/-)} mice by inhibiting nitric oxide production. *Cancer Res* 61: 8357–8360, 2001.
227. Cooper HS, Murthy S, Kido K, Yoshitake H, and Flanigan A. Dysplasia and cancer in the dextran sulfate sodium mouse colitis model: relevance to colitis-associated neoplasia in the human. *Carcinogenesis* 21: 757–768, 2000.
228. Seril DN, Liao J, Ho KL, Yang CS, and Yang GY. Inhibition of chronic ulcerative colitis-associated colorectal adenocarcinoma development in a murine model by N-acetylcysteine. *Carcinogenesis* 23: 993–1001, 2002.

229. Greten, F.R., et al. 2004. IKKb links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*. 118:285–296.
230. Becker, C., et al. 2004. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity*. 21:491–501.
231. Popivanova, B.K., et al. 2008. Blocking TNF- α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J. Clin. Invest.* 118:560–570.
232. Moore, R.J. et al. 1999. Mice deficient in tumor necrosis factor- α are resistant to skin carcinogenesis. *Nat. Med.* 5:828–831.
233. Rutgeerts, P. et al. 2005. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 353:2462–2476.
234. Itzkowitz, S.H. 2006. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 35:553–571.
235. McKay DM and Baird AW. Cytokine regulation of epithelial permeability and ion transport. *Gut* 44:283-289, 1999.
236. Thiery JP and Boyer B. The junction between cytokins and cell adhesion. *Curr cell Biol* 4:782-792, 1992.
237. Youakim A and Ahdieh M. Interferon alpha decreases barrier function in T84 cells by reducing ZO-1 levels and disrupting apical actin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 276:G1279-G1288, 1999.
238. Kowalczyk AP, Bornslaeger EA, Norvell SM, Palka HL, and Gren KJ. Desmosomes: intercellular adhesive junctions specialized for attachment of intermediate filaments. *Int Rev Cytol* 1999;185:237-302.
239. Rajasekaran AK, Hojo M, and Rodriguez-Boulan E. Catenins and zonula occludens-1 form a complex during early stages in the assembly of tight junctions. *J Cell Biol* 1996;132:451-463.
240. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, Waldhöer T, and Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993;341:1437-1439.
241. McKay DM and Baird AW. Cytokine regulation of epithelial permeability and ion transport. *Gut* 44:283-289, 1999.
242. Hermiston ML, Wong MH, Gordon JI. Forced expression of E-cadherin in the mouse intestinal epithelium slows cell migration and provides evidence for nonautonomous regulation of cell fate in a self-renewing system. *Genes Dev* 1996;10:985-986.
243. Hermiston ML, Gordon JI. In vivo analysis of cadherin function in the mouse intestinal epithelium; essential roles in adhesion, maintenance of differentiation, and regulation of programmed cell death. *J Cell Biol* 1995;129:489-506.

244. Dogan A, Wang ZD, Spencer J. E-cadherin expression in intestinal epithelium. *J Clin Pathol* 1995;48:143-146.
245. Hanby AM, Chinery R, Poulsom R, Playford RJ, Pignatelli M. Downregulation of E-cadherin in the reparative epithelium of the human gastrointestinal tract. *Am J Pathol* 1996;148:723-729.
246. Jankowski JA, Bedford FK, and Kim YS. Changes in gene structure and regulation of E-cadherin during epithelial development, differentiation, and disease. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1997;57:187-215.
247. Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996;77:1605-13.
248. Kitadai Y, Ellis LM, Tucker SL, Greene GF, Bucana CD, Cleary KR, et al. Multiparametric in situ mRNA hybridization analysis to predict disease recurrence in patients with colon carcinoma. *Am J Pathol* 1996;149:1541-51.
249. Shiozaki H, Iihara K, Oka H, Kadowaki T, Matsui S, Gofuku J, et al. Immunohistochemical detection of alpha catenin expression in human cancers. *Am J Pathol* 1996;144:667-74.
250. Pignatelli M, Ansari TW, Gunter P, et al. Loss of membranous E-cadherin expression in pancreatic cancer: correlation with lymph node metastasis, high grade, and advanced stage. *J Pathol* 1994;174:243-248
251. Gagliardi G, Kandemir T, Waxman J, et al. Changes in E-cadherin immunoreactivity in the adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *Virchows Arch* 1995;426:149-154
252. Syrigos KN, Krausz T, Waxman J, et al. E-cadherin expression in bladder cancer using formalin-fixed, paraffin-embedded, tissues: correlation with histopathological grade, tumour stage and survival. *Int J Cancer* 1995;64:367-370.
253. Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, et al. E-cadherin and alpha catenin expression in human esophageal cancer. *Cancer Res* 1994;54:291-296.
254. Matsui S, Shiozaki H, Inoue M, et al. Immunohistochemical evaluation of alpha-catenin expression in human gastric cancer. *Virchows Arch* 1994;424:375-381.
255. Graff JR, Herman JG, Lapidus RG, et al. E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:5195-9.
256. Hiraguri S, Godfrey T, Nakamura H, et al. Mechanisms of inactivation of E-cadherin in breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1998;58:1972-7.
257. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, Chew K, Ferrel L, Florendo C, et al. Altered distribution of beta-catenin, and its binding proteins E-cadherin and APC, in ulcerative colitis-related colorectal cancers. *Mod Pathol* 2001;14:29-39.

258. Hill KA, Wang KL, Stryker SJ, Gupta R, Weinrach DM, Rao MS. Comparative analysis of cell adhesion molecules, cell cycle regulatory proteins, mismatch repair genes, cyclooxygenase-2, and DPC4 in carcinomas arising in inflammatory bowel disease and sporadic colon cancer. *Oncol Rep* 2004;11:951-6.
259. Azarschab P, Porschen R, Gregor M, Blin N, Holzmann K. Epigenetic control of E-cadherin gene (CDH1) by CpG methylation in colectomy samples of patients with ulcerative colitis. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35:121-6.
260. Graff JR, Greenberg VE, Herman JG; Westra WH, Boghaert ER, Ain KB, et al. Distinct patterns of E-cadherin CpG island methylation in papillary, follicular, Hurthle's cell, and poorly differentiated human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:2063-6.
261. Saito Y, Takazawa H, Uzawa K, Tanzawa H, Sato K, Reduced expression in oral squamous cell carcinoma: relationship with DNA methylation of 5' CpG island. *Int J Oncol* 1998;12:293-8.
262. Kanai Y, Ushijima S, Hui AM, Ochiai A, Tsuda H, Sakamoto M, et al. The E-cadherin gene is silenced by CpG methylation in human hepatocellular carcinomas. *Int J Cancer* 1997;71:355-9.
263. Yoshiura K, Kanai Y, Ochiai A Shimoyama Y, Sugimura T, Hirohashi S. Silencing of the E-cadherin invasion/suppressor gene by CpG methylation in human carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7416-9.
264. Tomlinson I, Ilyas M, Johnson V, Davies A, Clark G, Talbot I, et al. A comparison of the genetic pathways involved in the pathogenesis of three types of colorectal cancer. *J Pathol* 1998;184:148-52.
265. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Efstathiou J, Valizadeh A, Noda M, Playford RJ, et al. Expression of catenins and E-cadherin during epithelial restitution in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 1998;185:413-8.
266. Yogeswaran G. Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res* 1983;38:289-320.
267. Liotta LA, Rao CN and Barsky SH, 1983, Tumour invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest*, 49, 636-9.
268. Gui GPH, Puddefoot JR, Vision GP, et al, 1997, Altered cell-matrix contact: a prerequisite for breast cancer metastasis? *Br J Cancer* ,75, 623-33.
269. Ruoslahti E, 1994, Fibronectin and its receptors. *Ann Rev Biochem*, 57, 375-413.
270. Ruoslahti E, 1988, Fibronectin and its alpha (5) beta (1) integrin receptor in malignancy. *Inv Metastasis*, 14, 87-97.

271. Yamada KM, Yamada SS and Pastan I, 1976, Cell surface protein partially restores morphology, adhesiveness and contact inhibition of movement to transformed fibroblast. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73, 1217-21.
272. Planetfaber LC and Hynes RO, Changes in integrin receptors on oncogenically transformed cells, *Cell*, 56,281-90.
273. Giancotti F and Ruoslahti E, 1991, Elevated levels of alpha5 beta1 fibronectin receptor suppress the transformed phenotype in CHO cells, *Cell*, 60, 849-59.
274. Stallmach A, Vonlampe B, Matthes G, et al. 1992, Differential loss of integrin adhesion molecules on human colonic epithelial cells during the benign to malignant tumour transformation. *Gut* 33,342-6.
275. Hanamura N, Yoshida T, Matsumoto E, Kawarada Y, Sakakura T. Expression of fibronectin and tenascin-C mRNA by myofibroblasts, vascular cells and epithelial cells in human colon adenomas and carcinomas. *Int J Cancer*. 1997 Sep 26;73(1):10-5.
276. Gulubova M, Vlaykova T. Immunohistochemical assessment of fibronectin and tenascin and their integrin receptors alpha5beta1 and alpha9beta1 in gastric and colorectal cancers with lymph node and liver metastases. *Acta Histochem*. 2006;108(1):25-35. Epub 2006 Jan 23.
277. Fallingborg J, Nielsen D, Pedersen JO. Decreased gelatin-binding fibronectin in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Nov;20(9):1062-4.
278. Ito M, Hirata S, Arai S, Takahashi T. T cell adherence and mucosal injury in ulcerative colitis: involvement of integrin-fibronectin interaction in situ. *J Gastroenterol*. 1995 Nov;30 Suppl 8:70-2.
279. Schreiner C, Fisher M, Hussein S and Juliano RL, 1991, Increased tumorigenicity of fibronectin receptor deficient Chinese hamster ovary variants. *Cancer Res*, 51, 1738-44.
280. Varner JA, Emerson DA and Juliano RL, 1995, Integrin alpha5beta1 expression negatively regulates cell growth: reversal by attachment to fibronectin. *Mol Biol Cell*, 6, 725-40.
281. Delsal G, Ruaro ME, Philipson L and Scheiner C, 1992, The Growth arrest-specific gene, gas-1, is involved in growth suppression. *Cell*, 70, 595-607.
282. Delsal G, Collavin L, Ruaro ME, et al. 1994, Structure, function, and chromosome mapping of the growth suppressing human homology of the murine gas-1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 1848-52.
283. Abe Y, Tsutsui T, Mu J, et al. 1997, A defect in cell-to-cell adhesion via integrin-fibronectin interactions in a highly metastatic tumour cell line. *Jpn J Cancer Res*, 88, 64-71.

284. Deverbızier G, Beauchant M, Chapron A, Reiss D. Fibronectin, A marker for malignant ascites. *Lancet* 1984;10:1104.
285. Prieto M, Lecton JG, Hoyos M, Castelli JC. Diagnosis of malignant ascites. *Digestive Diseases and Sciences* 1988;33:833-8.