



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

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA MDR-1 GEN  
POLİMORFİZMİNİN HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİNE ETKİSİ**

**Dr. Mustafa SAĞCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Abdulkerim YILMAZ**

**TOKAT**

**2013**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum tez hocam Dr. Abdülkerim YILMAZ, değerli hocalarım Dr. Faruk KUTLUTÜRK, Dr. Türker TAŞLIYURT, Dr. Banu ÖZTÜRK , Dr. Şafak ŞAHİN, Dr. Pelin AYTAN ve Dr. Berna YELKEN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım Dr. Hakan ŞIVGIN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tezim sırasında çalışmalarına destek olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümü öğretim üyesi Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU başta olmak üzere ilgili birimlerin tüm çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım ve tez çalışmalarım sırasında sabırla beni destekleyen eşim ve çocuklarıma, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve ağabeyim Doç.Dr. Abdi SAĞCAN başta olmak üzere tüm aileme şükranlarımı sunarım.

Mustafa SAĞCAN

## ÖZET

Ülseratif kolit kolonun distalinden proksimaline doğru diffüz mukozal tutulum gösteren patogenezi kısmen anlaşılabilmiş kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çeşitli tedavi seçeneklerine rağmen (aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünsüpresifler ve biyolojik ajanlar) günümüzde uzun dönem remisyon sağlayacak ve relapsı engelleyecek küratif tedavisi yoktur. Ülseratif kolitin etyopatogenezinde intestinal lümende yaşayan bakterilere karşı hücre aracılı immün cevap rol oynamaktadır. Barsağın ksenobiyotiklere ve bakteri toksinlerine karşı korunmasında, MDR-1 geni tarafından kodlanan P-glikoproteininin fonksiyonunun ve ekspresyon seviyesinin önemli olduğu ileri sürülmektedir. MDR-1 geni 3435T allelinin ülseratif kolit riskini azalttığı gösterilmiştir. MDR-1 gen mutasyonların inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada ülseratif kolit hastalarında MDR-1 geninin C3435T SNP'sinin genotipleri ve allelleri belirlenerek bu polimorfizmin hastalığın seyri ve tedavi yanıtları arasındaki olası ilişkiler araştırıldı.

Çalışmaya, ülseratif kolit tanılı, tedavi altında olan 71 (E/K:47/14) hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları  $46 \pm 14.7$  yıl (aralık=19-77 yıl), ortalama hastalık süreleri  $58.36 \pm 79.59$  ay olarak hesaplandı. Başvuru semptomları 43 (%60.6) hastada kanlı ishal, 28 (%39.4) hastada rektal kanamaydı. Kırk (%56.3) hastada proktit (E1), 6 (%8.5) hastada sol kolon (E2), 25 (%35.2) hastada pankolit (E3) şeklinde tutulum saptandı. Tutulum şiddeti; 31 (%43.7) hastada hafif, 21 (%29.6) hastada orta, 19 (%26.8) hastada ise şiddetliydi. Hastalar tedavi şekillerine göre 5-ASA alan (Grup 1) ve kombine tedavi alan (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Daha sonra bu gruplar kendi içinde klinik seyirlerine göre nüks ve remisyon grupları olarak ayrıldı.

Grup 1'de 57 (K/E:17/40) ve Grup 2'de 14 (K/E:7/7) hasta mevcuttu. Hastaların yaş ortalamaları sırasıyla grup 1 için  $45.21 \pm 13.48$  ve grup 2 için  $49.28 \pm 19.3$  idi ( $p=0.378$ ). Grup 2'de CRP, WBC, sedimentasyon ve EAI değerleri grup 1'e göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek, Hgb ve albumin değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ). Klinik seyre göre remisyon grubunda ( $n=47$ , K/E:14/33) ise CRP, ESR, EAI nüks grubuna ( $n=24$ ,

K/E:10/14) göre istatistiksel açıdan anlamlı daha düşük, Hgb, albumin anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Gruplarda, MDR-1 geni C3435T SNP'sinin CC (Wild type), CT (heterozigot) ve TT (homozigot) genotipleri ile C ve T allel frekansları kaydedilip, karşılaştırıldı. Grup 1 ve 2'deki hastaların genotip dağılımları sırasıyla; CC %35.09 ve %50, CT %49.1 ve %50, TT %15.79 ve %0 olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında genotip dağılımları benzer bulundu ( $p=0.121$ ). Nüks ve remisyon grupları arasında genotip dağılımları incelendiğinde; CC %41.67 ve %36.17, CT %58.33 ve %44.68 ve TT %0 ve %19.15 olarak saptandı. Remisyon grubunda TT genotipi lehine istatistiksel fark anlamlı bulundu ( $p=0.018$ ). C ve T allel dağılımları grup 1 ve 2 için sırasıyla, %59.65 ve %75, %40.3 ve %25 olarak saptandı. Remisyon ve nüks gruplarında C ve T allel dağılımları sırasıyla, %58.51 ve %70.84, %41.49 ve %29.7 idi. Gruplar arasında genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Grup 1'de C allelinin oranı arttıkça nüks oranının artmasının hasta sayısı arttığında istatistiksel olarak anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak Grup 2'de T alleli oranı azaldıkça ve C alleli oranı arttıkça nüks görülme oranı artmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu bulgular sonucunda TT genotipinin klinik seyrinin daha iyi olduğu ve 5-ASA ile remisyona sokulabileceği ve bu genotipe sahip olanların nükse karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir. CC genotipinin hastalığın klinik seyrini olumsuz etkilediği görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca, T allelinin hastalığın klinik seyrini olumlu etkilediği ve nükse karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak; insan MDR-1 gen polimorfizmi P-gp ekspresyonunu değiştirerek ülseratif kolit hastalığında hastalık seyrini ve tedavi yanıtlarını etkileyen bir faktör olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif kolit, MDR-1 gen polimorfizmi

**Destekleyen kurumlar:** GOÜ-BAP 2012/33

## ABSTRACT

Diffuse which is from ulcerative colitis colon's distal towards to proximal, shown mucosal involvement, and partially understood its pathogenesis, is a chronic inflammatory disease. Nowadays, there is no curative treatment to supply long-term remission and prevent the relapse though there are various treatment options (aminosalicylates, corticosteroids, immune suppressants and biological agents). To protect against xenobiotics and bacterial toxins of intestine, it has been suggested that P-glycoprotein function and expression levels, encoded by the MDR-1 gene are important. It is shown that MDR-1 gene allele 3435T reduces the risk of ulcerative colitis. It is thought that MDR-1 gene mutations are associated with inflammatory bowel disease (IBD) pathogenesis.

In this study, C3435T SNP genotypes and alleles of MDR-1 gene were identified, and the potential relations between this polymorphism disease progression and treatment response were investigated in patients with ulcerative colitis.

71 (M / F: 47/14) patients, diagnosed with ulcerative colitis under treatment were included to the study. Average age of the patients was  $46 \pm 14.7$  years (range: 19-77 years), average disease duration was determined as  $58.36 \pm 79.59$  months. Application symptoms were determined that 43 patients (60.6%) are bloody diarrhea and 28 patients (39.4%) are rectal bleeding. Involvement was found out that forty patients (56.3%) had proctitis (E1), 6 patients (8.5%) had the left colon (E2), and 25 patients (35.2%) had pancolitis (E3). Involvement severity was slightly for 31 patients (43.7%), moderate for 31 patients (43.7%), and severe 19 patients (26.8%). The patients are divided into two groups as Group 1(5-ASA treatment) and Group 2 (combined treatment) according to treatment types. Then, these groups are divided into relapse and remission groups based on clinical progress.

57 patients (F / M: 17/40) were included in group 1. There were 14 patients (F / M: 7/7) in group 2. The mean age of patients was  $45.21 \pm 13.48$  for group 1 and it was  $49.28 \pm 19.3$  for group 2 ( $p = 0.378$ ). In Group 2, CRP, WBC, sedimentation, and EAI values were statistically significant and higher than group 1, but Hgb and albumin levels were statistically significant and lower ( $p < 0.05$ ). According to the

clinical course, CRP, ESR, EAI levels in remission group (n = 47, M / F: 14/33) were found out statistically significant and lower than recurrence group (n = 24, M / F: 10/14), whereas Hgb, albumin were determined statistically significant and higher (p <0.05)

In groups, CC (Wild type) of MDR-1 gene's C3435T SNP, CT (heterozygous), TT (homozygous) genotypes, allele frequencies of C and T were recorded and compared. Genotype distributions of Group 1 and 2 patients were determined CC: 35.09% and 50%, CT: 49.1% and 50%, and TT 15.79% and 0%, respectively. Genotype distributions were similar when two groups were compared (p = 0.121). When genotype distributions were examined in between relapse and remission groups, CC was 36.17%, and 41.67%, CT was 58.33% and 44.68%, and TT was 0% and 19.15%, respectively. TT genotype was statistically significant in remission group (p = 0.018). C and T allele distributions in groups 1 and 2 were observed 59.65% and 75%, 40.3% and 25%, respectively. C and T allele distributions remission and relapse groups were found out around 58.51% and 70.84%, 41.49% and 29.7%, respectively. Genotype distributions were no statistically significant difference between the groups. It was considered that it could be statistically significant when C allele ratio and the number of patients increase in group 1. Furthermore, incidence rate of recurrence in Group 2 was increased when T allele ratio decreases, and C allele ratio increases, but they were no statistically significant (p > 0.05).

As a result of these findings, clinical course of TT genotype was better than 5-ASA, and it can be in remission with 5-ASA, and also having this genotypes were more resistant against to recurrence. It was observed that CC genotype affected negatively on clinical course of the disease. Furthermore, it was determined that T allele has a positive effect on the clinical course of the disease and it was protective against relapse in this study.

As a conclusion, human MDR-1 gene polymorphism may be a factor that changes P-gp expression and affects on disease course and treatment responses.

**Key words:** Ulcerative colitis, MDR-1 gene polymorphism

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ülseratif Kolit.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.4. Klinik.....	7
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.6. Tedavi.....	12
2.2 Multidrug Rezistans-1 Geni.....	14
2.2.1 Multidrug Rezistans Gen Polimorfizmleri.....	15
2.2.2 C3435T Polimorfizmi.....	16
2.2.3 G2677T/A Polimorfizmleri.....	17
2.3 MDR-1 Gen Polimorfizmi ve İlişkili Hastalıklar.....	17
3. MATERYAL VE METOT.....	19
3.1. Hasta Seçimi.....	19
3.2. Yöntem.....	19
3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu.....	19
3.2.2. DNA'nın Kalitatif Tayini.....	20
3.2.3. DNA'nın Kantitatif Tayini.....	20
3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)- Restriksiyon Fragmanı	

Uzunluk Polimorfizmi Mutasyon Belirleme Tekniği (RestrictionFragmentLenghtPolymorphism, RFLP).....	21
3.2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	21
3.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi.....	22
3.2.6. İstatistiksel Analizler.....	22
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>30</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>36</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>



## KISALTMALAR

ÜK	: Ülseratif kolit
GİS	: Gastrointestinal sistem
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalıkları
MDR-1	: Multi drug rezistans-1
5-ASA	: 5- aminosalisilik asit
ABD	: Amerika Birlesik Devletleri
CH	: Crohn Hastalığı
İBS	: İrritabl Barsak Hastalığı
İL	: İnterlökin
İNF- $\gamma$	: İnterferon gamma
KOS	: Klinik Ortalama Skorlar
NK	: Doğal Öldürücü hücre (Natural Killer)
NO	: Nitrik oksit
NOD 2	: Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2
NSAİD	: Nonsteroid Antiinflamatuvar ajan
p-ANCA	: Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
SIgA	:Sekretuar İmmünglobin A
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Factor beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta),
Th1, Th2,	
Th3, Thr	: Yardımcı T lenfositler
TLR-9	: Toll-like receptor
TNF- $\alpha$ :	Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktör alfa)
UDKA	: Ursodeoksikolik asit (ursodeoxycholic acid)
$\mu$ g	: Mikrogram
MRP-1	: Multi drug rezistans ilişkili protein-1
KOAH	: Kronik obsrüktif akciğer hastalığı
ALL	: Akut lenfoid lösemi
mRNA	: Mikrozomal ribonükleik asit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri.....	4
<b>Şekil 2.</b> İBH patogeneğinde genetik zemin.....	7
<b>Şekil 3.</b> Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarının dağılımı.....	23
<b>Şekil 4.</b> Tedavi gruplarının genotip dağılımları. ....	26
<b>Şekil 5.</b> Nüks ve remisyon gruplarına göre genotip dağılımları.....	28

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Ülseratif kolitte başlangıç semptomları .....	7
<b>Tablo 2.</b> Ülseratif kolit tutulumuna göre Montreal klasifikasyonu.....	8
<b>Tablo 3.</b> Ülseratif kolit ciddiyetine göre Montreal klasifikasyonu.....	8
<b>Tablo 4.</b> Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi.....	11
<b>Tablo 5.</b> Truelove ve Witts kriterlerine göre klinik aktivite sınıflandırması..	11
<b>Tablo 6.</b> P-gp'in dokulardaki hücresel lokalizasyonu ve fonksiyonları.....	15
<b>Tablo 7.</b> Agaroz jel elektroforezinde kullanılan tampon ve solüsyonu.....	20
<b>Tablo 8.</b> PCR işlemi.....	21
<b>Tablo 9.</b> Hastaların demografik özellikleri.....	24
<b>Tablo 10.</b> Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri.....	25
<b>Tablo 11.</b> Hasta gruplarının özellikleri .....	25
<b>Tablo 12.</b> Hastaların genotipik dağılımı.....	26
<b>Tablo 13.</b> Grupların genotipik dağılımı.....	27
<b>Tablo 14.</b> Klinik seyre göre hastaların özellikleri .....	27
<b>Tablo 15.</b> Klinik seyre göre grupların genotipik dağılımı .....	28
<b>Tablo 16.</b> Hasta gruplarının allel dağılımları.....	29

## 1. GİRİŞ AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK), kolonun distalinden proksimaline doğru diffüz mukozal tutulum gösteren, patogenezi kısmen anlaşılabilmiş, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünsüpresifler ve biyolojik ajanlar hastalığın tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır (1). Aktif ülseratif kolit tedavisinde genel prensipler arasında hastalığın aktivitesinin ve yaygınlığının değerlendirilmesi (proktit, sağ taraf kolit, pankolit), hastalık paterni (relaps sıklığı, hastalık seyri), daha önceki tedavilere yanıt-yan etkiler, extraintestinal tutulum varlığı yer almaktadır (2).

Tedavide kullanılan birçok ilaca rağmen günümüzde uzun dönem remisyona sağlayacak ve relapsı engelleyecek küratif tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Konvansiyonel tedavinin yetersizliği nedeniyle hastaneye başvuran fulminan ülseratif kolit hastalarının yaklaşık %33-50'sinde kolektomi gerekmektedir. Avrupa'da yapılan populasyon temelli çalışmalarda, ülseratif kolitli hastalarda kolektomi geçirme riski 10 yılda %8,7 bulunmuştur. Yapılan populasyon çalışmalarında başlangıçta pankolit varlığı, artmış sedimentasyon hızı (ESR  $\geq$ 30 mm/h) ve sklerozan kolanjit varlığının kolektomi riskini arttırdığı saptanmıştır (3,4). Buna karşılık hastalığın ileri yaşta başlaması (yaş  $\geq$ 50) ve sigara içimi kolektomi riskini azaltan faktörler olarak bildirilmiştir (5-7).

Multidrug rezistans-1 geni (MDR-1) polimorfizmi bugüne kadar pek çok hastalıkta araştırılmıştır. İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ile MDR-1 C3435 ve G2677 polimorfizminin ilişkisini inceleyen bir meta-analizde C3435T allelinin ülseratif kolit riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (8).

MDR-1 geninin İBH patogenezinde ve tedavisindeki rolü güncel araştırma konusudur (8). Bugüne kadar MDR-1 geninde 50'den fazla Single Nucleotide Polymorphism (SNP) tanımlanmıştır. ABCB1 olarak da bilinen insan MDR-1 geni 7p21'de lokalizedir ve 28 ekzon içermektedir. Bu gen P-glikoprotein (P-gp) olarak bilinen 170 kDa'luk bir transmembran taşıyıcı protein kodlar. P-gp, ATP bağımlı olarak ksenobiyotiklerin, metabolik artık ürünlerin ve pek çok ilacın hücre dışına pompalanmasında fonksiyon görür (9, 10). MDR-1 geninde yaygın olarak gözlenen ve literatürde en çok üzerinde durulan üç SNP; C3435T, G2677T ve C1236T'dir ve söz konusu SNP'ler yaygın bir haplotipin bileşenidir (11). Yapılan çalışmalarda

irinotekan ve metabolitlerinin böbrekten atılmasında C3435T, G2677T ve C1236T'ni içeren MDR-1 haplotiplerinin etkili olduğu gösterilmiştir (12). Kim ve Illmer'in yaptıkları iki ayrı çalışmada C3435T, G2677T ve C1236T polimorfizmlerinin akut myeloid lösemi tedavisinin etkinliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13, 14). Meme kanseri gibi solid tümörlerin tedavisinde C3435T polimorfizminin klinik cevapla ve kemoterapiye direncin belirlenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Green ve ark.'nın yaptığı çalışmada over kanseri olan hastaların paklitaxel'e verdikleri cevabın G2677T polimorfizmi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmektedir (16).

Ülseratif kolit hastalığı intestinal lümende yaşayan bakterilere karşı hücre aracılı immün cevap ile karakterize edilir. Barsağın ksenobiyotiklere ve bakteri toksinlerine karşı korunmasında, MDR-1 geni tarafından kodlanan P-glikoproteininin fonksiyonunun ve ekspresyon seviyesinin önemli olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle MDR-1 genindeki mutasyonların inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9,10). Bu çalışmada ülseratif kolit hastalarında MDR-1 geninin C3435T SNP'sinin genotipleri ve allelleri belirlenerek bu polimorfizmin hastalığın seyri ve tedaviye yanıt oranları arasındaki olası ilişki araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ülseratif Kolit

#### 2.1.1. Tanım

Ülseratif kolit 1860'lı yıllardan beri bilinen, etyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı, patogenezi tam aydınlatılmamış kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır (17).

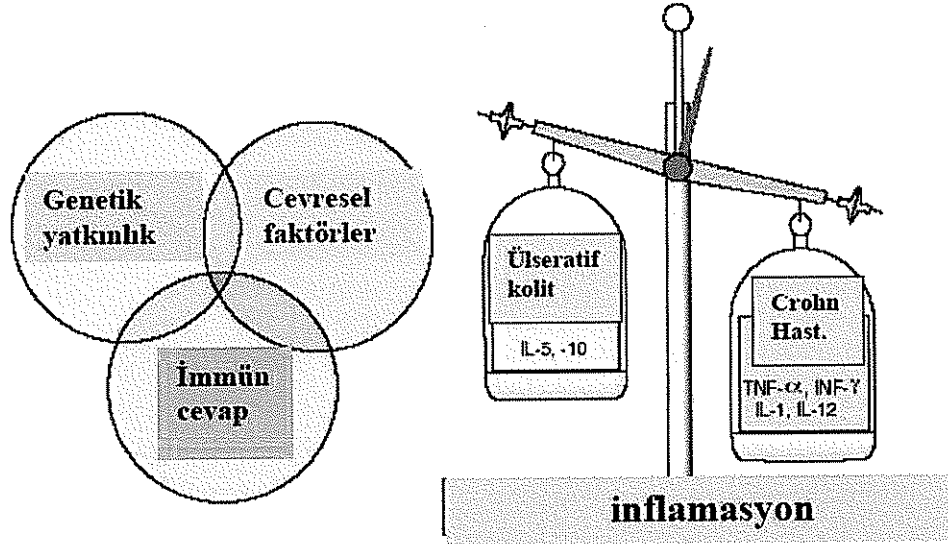
#### 2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Hastalığın sıklığı 0,5-24,5/100.000 arasında değişmektedir (18). Ülseratif kolitin insidans ve prevalansı coğrafik bölgelere bağlı olarak büyük oranda farklılık göstermektedir. En yüksek insidans ve prevalans oranları Skandinavya, İngiltere ve ABD'den bildirilmekteyken, 1980'lerin ortalarından 1990'lara Avrupa, Pasifik ülkeleri, Orta Doğu ve Latin Amerika' da insidans ve prevalansda artış olmuştur (19, 20). Ülkemizde bu alanda yapılmış en önemli çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre ise ÜK insidansı 4.4/100.000 bulunmuştur (21). Trakya bölgesinde yapılan bölgesel bir çalışmada ise 100000'de 4.9 bulunmuştur (22). Tek yumurta ikizlerinde % 14-19, çift yumurta ikizlerinde % 0-7 konkordans oranları bildirilmiştir (23-26). ÜK hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık sıklığı % 7-12 bulunmuştur (27-30).

#### 2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolit olgularında genetik yük, çevresel faktörler ve mukozal immün yanıtın karmaşık bir etkileşimi söz konusudur. İmmün yanıt hem doğal (innate), hem de edinsel (adaptif) immün sistemin aktif olarak olaya katıldığı bir inflamasyonla sonlanan bir süreçtir. Bu süreç başladıktan sonra kronik, tekrarlayıcı bir karakter kazanır, denetlenemez, kontrol edilemez, hafifletilemez ve doku hasarı ile sonuçlanır. İnflamasyon sadece gastrointestinal kanala lokalize olmayıp, eklem, göz, cilt, hepatobiliyer alanları da ilgilendiren zengin klinik tablolara neden olabilir (31).

Ülseratif kolit için genetik yatkın kişilerde bakteriyel antijenlere karşı uygunsuz immün cevap geliştiği, inflamasyon oluştuğu, çeşitli faktörlerin etkisiyle oluşan inflamasyonun baskılandığı ya da alevlendiği düşünülmektedir (23) (Şekil 1).



Şekil 1. İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri (13)

Ülseratif Kolutin Genetik Geçişini Destekleyen Özellikler : (18)

- ❖ Aynı ailede birden çok ÜK hastası bulunması
- ❖ Nadir ailevi sendromlarla birlikteliği
- ❖ Aynı aile bireylerinde benzer patern göstermesi
- ❖ Bazı etnik gruplarda sık görülmesi

Ülseratif kolit ve enfeksiyöz kolit arasındaki bazı benzerlikler kalın barsaktaki kronik inflamasyonun oluşumunda bilinmeyen mikroorganizmaların etkili olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda enterik bakterilere karşı anormal mukozal immün reaktivite geliştiği ve böylece barsak hasarının oluştuğu düşünülmektedir. Batı tipi beslenme, kemoteropatik ve antibiyotik kullanımı, bebek mamaları, yüksek hijyenik standart ve sanitasyonlar intestinal bakteriyel floranın gelişimini etkilemektedir (18).

Barsak bakterileri barsak mukozal immün sisteminin oluşumu ve intestinal epitelyum hücrelerinin indüksiyonunda önemli fonksiyonlara sahiptir. Ayrıca lenfosit

apoptozisinin önlenmesi ve lenfositlerin uyarılmasında da rol alırlar (32). Gram pozitif bakteriler IL-12 ve gram negatif bakteriler IL-4 aracılığıyla selektif bakteriyel stimülasyona neden olabilirler (18). Standart tekniklerle mikrofloradaki organizmaların ancak %30 kadarı saptanabilmektedir. ÜK'li hastalarda bifidobakteri ve laktobasiller gibi yararlı bakteriler genellikle yoktur. Ayrıca E.coli, fusobacterium gibi gram negatif anaerob bakterilerin arttığı gösterilmiştir (33). Bazı çalışmalarda ÜK'li hastaların kolon biyopsi örneklerinde mukozal bakteriyel invazyon saptanmıştır (34-37). Genetik yatkın kişilerde lüminal bakteri mevcudiyeti kronik intestinal inflamasyona yol açabilir (38,39). Bu çalışmalar ÜK'de bakteriyel etkenlerin önemini vurgulamaktadır. Ancak aksi görüşü savunan ve ÜK etyolojisinde enfeksiyöz nedenlerin bulunmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (18). Günümüze kadar hastalık etyolojisinde suçlanabilecek spesifik bir mikrobiyal ajan saptanamamıştır. Bu görüşü destekleyen otörlere göre hastalığın etyolojisinde enfeksiyöz nedenlerin bulunmadığının kanıtları şunlardır (18):

- ❖ Hastalar arasında ÜK geçişinin olmaması,
- ❖ Barsak enfeksiyonlarının düşük sıklıkla görüldüğü bölgelerde ÜK'in sık saptanması,
- ❖ Düşük sanitasyon ve işlenmemiş gıdaların hastalık riskini azaltıcı etkisi,
- ❖ Çocukluk çağında erken ve sık antibiyotik kullanımının hastalık riskini artırıcı etkisi,
- ❖ Antimikrobiyal ajanların ÜK tedavisinde kalıcı etkisi olmaması,
- ❖ ÜK'li hastalarda dışkı kültür sonuçlarının tutarsızlığı.

Ülseratif kolit hastalarında epitel hücrelerinde de anormallikler bildirilmiştir. Bu anormallikler  $\beta$ -oksidasyon eksikliği, hücre membran geçirgenliğinde anormallik, mukus anormallikleri, strese hücresel cevapta bozukluk, toll-like gen reseptör polimorfizmi ve defensincathelicidin gibi antimikrobiyal peptitlerin eksikliğidir (18).

İntestinal epitelyum hücrelerinin kendi aralarında iletişimi ve patojenlerin saptanması için sahip oldukları mekanizmalardan en iyi bilineni tolllike reseptör (TLR) ve nucleotide binding oligomerisatin domain (NOD) reseptördür. Bakteriler epitel hücreleri ve lenfoid dokuları uyararak lokal veya sistemik immün cevabı aktifleştirir. Bakteriyel antijenlerin teması membranöz TLR veya intrasellüler NOD



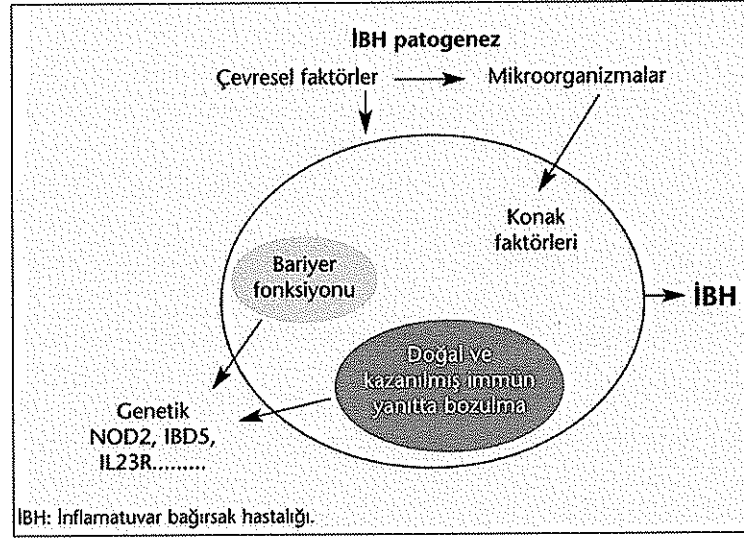
reseptörlerince tanınır. Bakteriyel ligandlar intestinal hücre reseptörlerine bağlandığında sitokinler, eikosanoidler ve antimikrobiyal peptitler gibi değişik moleküllerin yapımına yol açarlar. Bu aşamadan sonra sınırlanamayan kronik bir inflamasyonun oluştuğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar TLR'lerden özellikle 4 ve 9'un ÜK etiyoloji ve patogenezinde sorumlu olabileceğini desteklemektedir (40). İmmünsüpressiflerin ÜK tedavisindeki etkinliği ve immün hastalıklarla birlikteliği patogenezde immün sistemin etkisini düşündürmektedir (41).

Ülseratif kolit sigara içmemiş ya da içip bırakmış kişilerde daha sık görülmektedir. Sigara içimi atakları düzeltebilir, oral steroid kullanımı ve kolektomi ihtiyacını azaltabilirken kesilmesi hastalığın aktivasyonunu artırır (42).

Sigaranın ÜK üzerine olumlu etkileri şu nedenlere bağlanabilir: (18)

- ❖ Müsin sentezini artırması
- ❖ Proinflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltması
- ❖ Barsaklardaki düz kas tonusunu azaltması
- ❖ Makromoleküllerin intestinal permeabilitesini değiştirmesi

Ülseratif kolitte oral kontraseptif ilaç kullanımının etkisi tartışmalı olmakla birlikte hastalığın aktivasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (43). Bir çalışmada stresin lokal ve sistemik immün cevap üzerinden inflamasyonu etkileyebileceği gösterilmiştir (44). Remisyondaki inflamatuvar barsak hastalığında depresyon skorunun artışı hastalığın aktivasyonunda önemli bir risktir ve negatif emosyonel olaylar ÜK'i aktive edebilir (45-47). Aşırı miktarda süt ve süt ürünlerinin veya az miktarda lifli gıdaların alımı ile sülfat ve sülfür içeren gıdalarla beslenmenin ÜK'i aktive edebileceği düşünülmektedir (48-50). Tanı öncesi apendektomi yapılan hastalarda ÜK gelişim riski ve atak şiddetinin azaldığı, coğrafik ve sosyal durum gibi çeşitli çevresel faktörlerin İBH için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (51, 52).



**Şekil 2.** İBH patogenezinde genetik zemin (53)

#### 2.1.4 Klinik

Ülseratif kolitin başlıca semptomları; kanlı ishal, mukuslu dışkılama, karın ağrısı, acil dışkılama ihtiyacı ve tenesmustur. Bu semptomlarının hiçbiri ÜK için spesifik değildir. Hasta doktora başvurduğunda, semptomlar genellikle haftalar veya aylardır mevcuttur. Hastalık karakteristik olarak sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Ancak bazen hastalık çok daha akut bir başlangıç göstererek enfektif bir etyolojiyi taklit edebilir. Bazen distal tutulumlu düşük şiddetteki hastalıkta rektal kanama olmayabilir ve irritabl barsak sendromu ile karışabilir. Hastalık genellikle semptomların şiddeti ile hastalığın şiddeti paralellik gösterir (54, 55)

**Tablo 1:** Ülseratif kolitte başlangıç semptomları (31)

Semptom	%	Semptom	%
İshal	96	Cilt değişikliği	20
Dışkıda kan	89	İştahsızlık	15
Karın ağrısı	81	Oftalmopati	7
İyi hissetmeme	40	Bulantı-Kusma	6
Kilo kaybı	38	Apse	4
Artralji	28	Fistül	4
Ateş	20	Lenfadenopati	2

Ülseratif kolit; kolonda hastalığın tutulum yerine göre sınıflandırılır. Ülseratif kolit sadece rektumu tutar ise (genellikle distal 10-20 cm'e sınırlıdır) ülseratif proktit olarak adlandırılır. Ülseratif kolit, splenik fleksura distaline sınırlı ise sol taraf koliti, splenik fleksuranın proksimalindeki kolon segmentlerini de kapsar ise yaygın kolit (ekstansif), hepatik fleksuranın proksimali veya tüm kolon tutulur ise pankolit olarak adlandırılır. Hastalığın yaygınlığının tarifinde değişkenlik nedeniyle klinikte her bir kategoriye giren hasta yüzdesini söylemek güçtür (56, 57) (Tablo 2, 3).

**Tablo 2.** Ülseratif kolit tutulumuna göre Montreal klasifikasyonu (58)

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

**Tablo 3.** Ülseratif kolit ciddiyetine göre Montreal klasifikasyonu (58)

<b>Şiddet</b>		<b>Tanım</b>
S0	Klinik remisyon	Asemptomatik
S1	Hafif ÜK	≤4 kez/gün dışkılama (kanlı veya kansız), Sistemik hastalık bulunmaması, normal ESR
S2	Orta ÜK	>4 kez/gün dışkılama ile birlikte minimal sistemik toksisite bulguları
S3	Ciddi ÜK	≥6 kez/gün kanlı dışkılama, nabız 90/dk, ateş ≥ 37,7°C, Hgb ≤ 10,5gr, ESR ≥ 30mm/saat

Hafif ve sınırlı tutulum olan hastalarda semptomlar silik veya hiç olmayabilir. Orta ve şiddetli aktiviteli ÜK'de sistemik semptomlar mevcut olabilir. Sıvı kaybına ve toksisiteye bağlı sistemik belirtiler örneğin; ateş, taşikardi, belirgin abdominal hassasiyet ve kilo kaybı görülür. Toksik megakolon gelişen hastalarda ek olarak karında distansiyon ve izole veya genaralize peritonit bulguları olabilir. Hastaların

klirik bulguları hastalığın seyir şekline göre farklılıklar gösterir; Ülseratif kolitli hastaların %80'in de hastalık intermittan ataklar tarzında seyreder. Ataklar arasındaki remisyonların süresi birkaç haftadan yıllara kadar değişebilir. Hastaların %10-15'inde hastalık kronik devamlı bir seyir gösterir. Kalan hastalarda hastalık acil kolektomi gerektirecek kadar şiddetli seyreder. Çok az sayıda hastada yalnızca bir tek atak gelişir (59).

ÜK hastalarında intestinal semptomların yanında oküler, oral, eklem ve deriyle ilgili semptomların da dikkatlice sorgulanması gerekir. Ekstraintestinal bulgular sık görülür ve hastalık aktivasyonu ile ilişkilerine göre şu şekilde sınıflandırılabilirler (60):

**1- Kolit Aktivasyonu ile İlişkili Olanlar:**

- ❖ Eritema Nodosum
- ❖ Aftöz Ülser
- ❖ Episklerit
- ❖ Akut Artropati

**2- Kolit Aktivitesiyle Genellikle İlişkili Olanlar:**

- ❖ Pyoderma gangrenosum
- ❖ Anterior Üveit

**3- Kolit Aktivitesiyle İlişkili Olmayanlar:**

- ❖ Sakroiliitis
- ❖ Ankilozan Spondilitis
- ❖ Primer Sklerozan Kolanjit

**2.1.5. Tanı**

Laboratuvar testleri hastalığın tanısını destekleme, hastalığın şiddetini belirleme, seyrini tahmin etme, tedavinin düzenlenmesi, takibi ve alevlenmelerin tespitinde faydalıdır. Klinik pratikte hastalığın yaygınlığı ve aktivitesini belirlemede laboratuvar araştırmaları (seroloji dahil), radyoloji, endoskopi ve patolojiden

faydalanılmaktadır ve ayrıca ÜK ve Crohn ayrımında tanıya yardımcı olabilirler (54, 61).

Ülseratif kolitte hastalığın aktivasyonunu gösteren laboratuvar bulguları hemoglobin, lökosit, albumin, serum elektrolitleri ve ESR'dir. Laboratuvar bulguları hafif ve orta şiddetli hastalarda genellikle normaldir, fakat hafif ESR yüksekliği ve hafif anemi görülebilir. Şiddetli durumda yüksek ESR, anemi, hipoalbuminemi, hipokalemi ve metabolik alkaloz belirgindir. Hastalığın başlangıcında enfeksiyöz kolit için gaita kültürü özellikle *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* ve *Yersinia* aranmalıdır. Sulu diyarede, parazit yumurtası ve parazitin kendisi aranmalıdır (*Giardia lamblia* gibi). Eğer antibiyotik kullanılmışsa gaitada *C.difficile* toksini araştırılmalıdır. İmmünsüpressif hastalıklarda CMV koliti akla getirilmelidir, çünkü kliniği ülseratif kolit kliniğine benzerdir. Dışkıda ileri derecede yağ kaybı, ileal hastalığın mevcut olduğunu gösterir. Ekstraintestinal komplikasyonlarda çok yüksek lökositoz (nötrofil hakimiyeti) ülseratif kolitte perforasyonu veya toksik megakolonu gösterir. Perikolanjit, sklerozan kolanjit, karaciğer testlerinde anormallik ve ALP yüksekliği saptanır. Radyoloji endoskopiye yardımcıdır. Direkt karın grafisi toksik megakolonu gösterebilir. Pnömoperitoneum ise barsak perforasyonunda görülür. Ülseratif kolitin başlangıcında radyoloji normal olabilir, fakat ilerlemiş formda lümende daralma, tübüler, bağırsağın kısalması, haustraların kaybolması ve kolonun düzleşmesi görülür. Mukoza nodüler görünebilir, ülseratif kolitin % 15-20'sinde terminal ileum genişlemiş ve irregülerdir (Backwash ileitis) (62). Ülseratif kolitte klinik, endoskopik ve histolojik aktivite büyük ölçüde korelasyon gösterir. ÜK'de hastalığın aktivitesi birçok yöntemle belirlenebilmesine rağmen en sık kullanılan yöntem endoskopik değerlendirme için "Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi" dir (Tablo 4). Klinik aktivitenin değerlendirilmesi için ise "Truelove ve Witts kriterleri" kullanılmaktadır (Tablo 5). Bu sınıflama olguları diyare semptomları, vital bulguları ve basit laboratuvar değerlerine göre hafif, orta veya şiddetli olarak gruplandırır. Bu indeks basit, çabuk ve kolaylıkla uygulanabilir (63, 64).

**Tablo 4.** Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (63, 64)

<b>Özellik</b>	<b>skor</b>
Granülasyon	
Var	0
Yok	2
Vasküler Görünüm	
Normal	1
Azalmış	2
kaybolmuş	3
Frajilite	
Yok	0
Dokunma ile kanama	2
Spontan kanama	4
Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)	
Yok	0
Hafif	2
Belirgin	4

Toplam skor  $\geq 4$  ise aktif,  $<4$  ise remisyon anlamına gelir.

**Tablo 5.** Truelove ve Witts kriterlerine göre klinik aktivite sınıflandırması (63, 64)

<b>Hastalık şiddeti</b>	<b>Kriterler</b>
<b>Şiddetli</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Günde 6 ya da daha fazla sayıda kanlı defekasyon</li><li>• Akşam yapılan ateş ölçümünün <math>37.5^{\circ}\text{C}</math>'den yüksek olması veya gün içinde en az iki gün herhangi bir zamanda <math>37.7^{\circ}\text{C}</math>'den yüksek olması</li><li>• Ortalama nabız hızının 90 atım/dakika'dan fazla olması</li><li>• Hemoglobün değerinin 7.5 gr/dl veya normal değerleri ile karşılaştırılınca düşük bulunması ya da kan transfüzyonu gerektirecek ağırlıkta anemi</li><li>• Sedimentasyon hızının 30 mm/saatten fazla olması</li></ul>
<b>Orta</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Şiddetli ve hafif şiddette hastalık kriterleri arasındaki bulguları içeren hastalar (minimal sistemik rahatsızlık ve günde 4 kereden fazla dışkılama)</li></ul>
<b>Hafif</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Az miktarda kanla karışık ve kansız günde 4 veya daha az sayıda defekasyon</li><li>• Ateş ve sistemik rahatsızlık yoktur</li><li>• Taşikardi tespit edilmez</li><li>• Hafif anemi olabilir</li><li>• Sedimentasyon hızı 30 mm/saatten azdır</li></ul>

### 2.1.6.Tedavi

Aktif ülseratif kolit tedavisinde genel prensipler arasında hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi, hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi (proktit, sağ taraflı kolit, pankolit), hastalık paterni (relaps sıklığı, hastalık seyri) daha önceki tedavilere yanıt ve yan etkiler, extraintestinal tutulum varlığı yer almaktadır (65).

❖ Remisyon: Semptomların tamamen gerilemesi ve endoskopik mukozal iyileşme sağlanması

❖ Yanıt: Aktivite indeksinde klinik ve endoskopik düzelme sağlanması

❖ Relaps: Remisyonunda olan hastada semptomların alevlenmesi

**Proktit:** Hafif-orta dereceli aktif proktitte 1gr/gün mesalazin suppozituar tercih edilen başlangıç tedavisidir. Mesalazin köpük lavmanlar efektif bir alternatiftir. Suppozituarlar ilacın rektuma dağılımında daha etkilidir ve lavmana göre daha iyi tolere edilmektedir. Topikal mesalazinin oral mesalazin veya topikal kortikosteroid ile kombinasyonu daha etkili olabilir. Tek başına oral mesalazinin etkinliği daha düşüktür (66).

**Sol Taraflı Kolit:** Hafif-orta dereceli vakalarda başlangıç tedavisi olarak topikal aminosalisilatlarla kombine >2gr/gün oral mesalazin tercih edilmelidir. Topikal steroidler veya mesalazinler tek başına da etkili olmakla birlikte ikisinin kombinasyon tedavisi daha başarılıdır. Topikal mesalazin tedavisi topikal steroidden daha etkilidir. Tek başına oral aminosalisilatların başarısı daha düşüktür. Mesalazine yanıtız vakalarda sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır. Ciddi vakaların sistemik tedavi gereksinimi nedeniyle hastanede takibi gerekmektedir (65).

**Pankolit:** Hafif-orta dereceli vakalarda topikal mesalazin ile kombine >2gr/gün mesalazin ile tedavi edilmelidir. Tek başına oral aminosalisilatların remisyon induksiyonunda başarısı düşüktür. Mesalazine yanıtız olgularda veya mesalazin/immünmodülator tedavi altında relaps olan vakalarda KS tedavisi düşünölmelidir. Ciddi pankolit vakaları hastanede takip gerektirmektedir (65).

**Ciddi Ülseratif Kolit (herhangi bir lokalizasyonda):**Sistemik toksisite bulguları olan vakalar İV steroid (MP 60mg/gün veya hidrokortizon 400mg/gün) tedavisi verilerek hastanede tedavi edilmelidir. İV steroid tolere edemeyen hastalarda İV siklosporin verilebilir. Genel cerrahi hastayı değerlendirmelidir (65).

## **Klasik tedavi**

**5- Aminosalisilik asit (5-ASA):** Hafif-orta şiddetteki ÜK tedavisinde kullanılabilir. Aminosalisilatlar; 5-ASA+sülfopiridin olarak kombine veya sadece 5-ASA (mesalamin, balsalazin, olsalazin) olarak bulunabilir. 5-ASA tedavide esas etkili olan molekül olup anti-inflamatuvar etkinliğini; prostaglandin ve lökotrien üretimini bloke ederek, nötrofil kemotaksisini, IL-1, IL-2 ve nükleer faktör (NF) üretimini inhibe ederek gösterir (55, 56,66). Bunlara ek olarak monosit ve lenfosit fonksiyonlarını düzeltir, anti-oksidan aktivitelerini düzenler ve barsakta sülfid üretimini bloke eder (67). Uzun süreli kullanımda 5-ASA, bütirat oksidasyonunu inhibe ederek kısa zincirli serbest yağ asidi metabolizmasını düzenler. Sülfasalazin içindeki sülfopiridin sistemik yan etkilerin gelişmesinden sorumludur (68).

Sülfasalazin kullanan hastaların yaklaşık %30'unda bulantı, kusma, baş ağrısı, deride döküntü, ateş, agranülositoz, pankreatit, nefrit, hepatit ve erkek hastalarda infertilite gibi yan etkiler görülebilir. Bunlara ek olarak, içerdiği sülf grubu folik asit emilimini bozabileceğinden dolayı folik asit replasmanı gerekebilir. Sadece 5-ASA kullanan bireylerde ise az da olsa ishal ve karın krampları görülebilir. Distal kolit veya proktiti olan vakalarda suppozituar ve enema formları kullanılabilir (67).

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler ÜK'in akut ataklarında kullanılır. Güçlü immünsüpresif etkileri; araşidonik asit yolağını, IFN- $\infty$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-8'i inhibe etmelerinin sonucudur (67). Yan etkilerinin fazla olması nedeniyle sadece hastalık kontrol altına alınmaya kadar kullanılmalıdır. Yan etki gelişimi kullanılan doz ve tedavi süresi ile doğru orantılıdır. Tedavinin başlangıcından itibaren kortikosteroid kullanımına bağlı osteoporoz (buna yönelik kalsiyum, D vitamini desteği ve gerekli ise bifosfanat tedavisi uygulanabilir), hipertansiyon ve kan şekeri yüksekliği açısından dikkatli olunmalıdır (55). Kortikosteroid kullanımına bağlı erken dönemde sıvı ve tuz retansiyonu, kilo alımı ve duygu durum değişikliği görülebilirken, uzun dönemde katarakt, myopati, bağışıklık sisteminin baskılanması ve adrenal yetmezlik görülebilir (69).

**Antibiyotikler:** Crohn hastalığından farklı olarak tedavide antibiyotikler ile başarı şansı azdır. Tanı konulduktan sonra ilk tedavi aşamasında vankomisin, metronidazol, tobramisin ve siprofloksasin kullanılabilir (55, 70).



**İmmünmodülatör ilaçlar:** Steroid bağımlı vakalarda azotiopürin ve 6-merkaptopürin kullanılabilir. Bu ilaçlar etkilerini lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek ve ribonükleotid sentezini bozarak gösterir. Böylece doğal öldürücü (Natural Killer) hücre aktivitesi ve T hücre fonksiyonları bozulur. Başlıca yan etkileri; pankreatit, deride döküntü, artralji, ateş, bulantı ve ishaldir (70).

**Siklosporin:** Steroide bağımlı ÜK tedavisinde kullanılabilen bir ilaçtır. IL-2, IL-3, IL-4, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\infty$  blokajı ile T-helper lenfosit aktivitesini inhibe eder. Ancak parestezi, tremor, hipertansiyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, konvülziyon ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (70, 71).

### **Alternatif Tedavi Yöntemleri**

Mevcut tedavi yöntemleri ile sınırlı yanıtlar alınabilmesi ve hastalığın tekrarlayıcı ve kronik vasıflı olması nedeniyle ÜK tedavisinde birçok alternatif yöntem denenmiştir.

**Cerrahi Tedavi:** Ülseratif kolitte tıbbi tedavinin yetersizliği, ciddi aktiviteli atağın komplikasyonları (perforasyon, toksik megakolon), hayat kalitesini bozan kronik aktif hastalık, displazi ve kolorektal kanser durumlarında cerrahi tedavi uygulanır (72).

## **2.2 Multidrug Rezistans-1 Geni**

ABCB1 olarak da bilinen insan MDR-1 geni 7p21'de lokalizedir ve 28 ekzon içermektedir. Bu gen P-glikoprotein (P-gp) olarak bilinen 170 kDa'luk bir transmembran taşıyıcı protein kodlar. P-gp, ATP bağımlı olarak ksénobiyotiklerin, metabolik artık ürünlerin ve pek çok ilacın hücre dışına pompalanmasında fonksiyon görür (9, 10).

P-gp'in klinik açıdan önemi, ilk olarak kanser hücrelerinde bu proteinin artmış aktivitesi ile ilişkili olarak antikanser ilaçlara karşı gelişen kemoterapötik direnç fenotipi sonucu ortaya konmuştur. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu proteinin sadece kanser hücrelerinde değil aynı zamanda ince ve kalın bağırsağın epitel hücreleri, lökositler, beyin ve testisteki kapiller endotel hücreleri gibi normal hücrelerde de ifade bulduğu gösterilmiştir (10, 73). Bugün için P-gp'nin

gastrointestinal yol boyunca ilaç absorpsiyonunu etkilediği, ilaçların safra ve idrara atılımını sağladığı ve yine ilaçların kan-beyin bariyerini geçişini engellediği bilinmektedir. Sonuç olarak P-gp, yalnızca kanser hücrelerinde gözlenen çoklu ilaç direncine neden olmakla kalmayıp aynı zamanda pek çok ilacın (steroid hormonlar, immünsüpresanlar, antimikrobiyal ajanlar, vb.) normal dokulardaki farmakokinetiklerini de belirlemektedir (10). (Tablo 6).

**Tablo 6.** P-gp'in dokulardaki hücrel lokalizasyonu ve fonksiyonları (74)

<b>Doku</b>	<b>Lokalizasyon</b>	<b>Fonksiyon</b>
İnce barsak ve kolon	Epitel hücreleri apikal membran	İlaçların barsak içine sekresyonu
Karaciğer	Hepatosit kanaliküler membran	İlaçların safra içine sekresyonu
Böbrek	Proksimal tübül epitelyal hücrelerinin apikal membranı	İlaçların tübül lümenine sekresyonu
Testis	Kapiller kan damarlarını endotel hücreleri	Kan-testis bariyeri
SSS	Kan-beyin bariyerini oluşturan endotel hücrelerin lüminal membranı	Ksenobiotiklerden SSS'ni korumak
Plasenta	Trofoblast	Ksenobiotiklerden Fetüsü korumak

Bugüne kadar MDR-1 geninde 50'den fazla SNP tanımlanmıştır. MDR-1 geninde yaygın olarak gözlenen ve literatürde en çok üzerinde durulan üç SNP, C3435T, G2677T ve C1236T'dir ve söz konusu SNP'ler yaygın bir haplotipin bileşenidirler (11).

### 2.2.1 MDR-1 Gen Polimorfizmleri

MDR-1 genine ilişkin çok sayıda SNP bulunmaktadır. Bu polimorfizmlerin bazıları aminoasit değişikliğine neden olmazken (C1236T, C3396T ve C3435T),

bazıları ise kodlanan aminoasitte değişime sebep olmaktadır (A61G, G1199A,A2956G, T3421A) (75). Hoffmeyer ve ark, MDR-1 gen polimorfizmlerini belirlemek için sağlıklı Kafkas populasyonu üzerinde yaptığı araştırmada, intron ve ekzon bölgelerinde 15 farklı SNP göstermişlerdir (76). MDR-1 geni ait tekli nükleotid polimorfizmlerinden bazılarının P-gp ekspresyonunu etkilediği düşünölmektedir. Yapılan çalışmalar normal dokularda C3435T (ekzon 26), G2677T (ekzon 21) ve T129C (ekzon 1b) polimorfizmlerinin düşük P-gp ekspresyonuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (57, 58).

### 2.2.2. C3435T Polimorfizmi

Ekzon 26'da wobble pozisyonundaki C3435T polimorfizmi (rs1045642) kodlanan aminoasitlerde herhangi bir değişikliğe neden olmayan sessiz bir polimorfizmdir. Marzouk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bu polimorfizmin P-gp ekspresyonunda değişikliğe neden olduğu gözlenmiş ve dolayısıyla substrat-ilacı farmakokinetiğiyle ilişkili olabileceği düşünölmüştür (77).

C3435T polimorfizmi ile ilaç kullanımı/dağılımı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bir hipoteze göre, C3435T polimorfizminin alternatif splicing oluşturduğu ve bunun sonucunda yabancı tip P-gp ile kıyaslandığında daha kısa bir proteinin meydana geldiği belirtilmiştir. Bazı populasyonlarda çoğunlukla C3435 pozisyonundaki polimorfik allelin, P-gp ekspresyonunu etkileyen başka polimorfizmlerle (G2677T/A, T129C) bağlantılı olduğu gözlenmiştir (77). C3435T polimorfizminin (rs 1045642), mRNA işlenmesi ile ilgili diziler, promotor veya enhancer bölgeler gibi ekspresyonu kontrol eden MDR-1 gen bölgelerinde gözlenen değişimlerle ilişkili olduğu, posttranskripsiyonel modifikasyonları etkilediği ve mRNA'nın translasyonel kontrolünü değiştirdiği düşünölmektedir (75).

C3435T polimorfizmine ilişkin Hoffmeyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TT genotipine sahip bireylerde intestinal P-gp ekspresyonunun azaldığı ve dolayısıyla digoksin ilaç alımının arttığı, CC genotipindeki bireylerde ise P-gp ekspresyonunun arttığı ve dolayısıyla digoksin ilaç alımının da azaldığı gözlenmiştir (76).

### 2.2.3. G2677T/A Polimorfizmleri

G2677T ve G2677A polimorfizmleri 21. ekzonda lokalize olmuştur. 2677. pozisyondaki G→T ve G→A dönüşümleri anlamsız mutasyonlardır ve P-gp intrasellüler kısmında yer almaktadırlar. 2677. pozisyonda Ala893, threonin veya serin aminoasitiyle yer değiştirmekte ve bu durum lipofilik rezidünün hidrofilik rezidüye dönüşümüyle sonuçlanmaktadır. Alanin yapısal olarak nötral bir aminoasit olduğu için serinle yer değiştirmesi, P-gp etkileşim bölgesinin geometrik kesinliğini ve ikincil yapısını etkileyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, G2677T polimorfizmi için TT homozigot genotipe sahip bireylerin daha düşük P-gp ekspresyonuna sahip olduğu gözlenmiştir (78).

### 2.3. MDR-1 Gen Polimorfizmi ve İlişkili Hastalıklar

MDR-1 geninde yaygın olarak gözlenen ve literatürde en çok üzerinde durulan üç SNP, C3435T, G2677T ve C1236T'dir ve söz konusu SNP'ler yaygın bir haplotipin bileşenidir (11). Yapılan çalışmalarda irinotekan ve metabolitlerinin böbrekten atılmasında C3435T, G2677T ve C1236T'ni içeren MDR-1 haplotiplerin etkili olduğunu gösterilmiştir (12).

Yapılan iki çalışmada C3435T, G2677T ve C1236T polimorfizmlerinin akut myeloid lösemi tedavisinin etkinliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdi (3, 14). Meme kanseri gibi solid tümörlerin tedavisinde C3435T polimorfizminin klinik cevapla ve kemoterapiye direncin belirlenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Green ve ark. ovaryum kanseri hastalarının paklitaxel'e verdikleri cevabın G2677T polimorfizmi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildirmektedir (16).

Renal transplant geçirmiş siklosporin tedavisi altındaki hastaların CC, CT ve TT genotip dağılımları ile terapötik konsantrasyonunu sağlamaları için gereken siklosporin A dozu ve akut rejeksiyon hızları karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanmamıştır. İlaçların toksik etkileri ile genotipik dağılımları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TT genotipinin siklosporin nefrotoksitesisi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (79).

Ülseratif kolit hastalığı intestinal lümende yaşayan bakterilere karşı hücre aracılı immün cevap ile karakterize edilir. Barsağın ksenobiyotiklere ve bakteri toksinlerine karşı korunmasında, MDR-1 geni tarafından kodlanan P-glikoproteininin fonksiyonunun ve ekspresyon seviyesinin önemli olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle MDR-1 genindeki mutasyonların İBH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.(9, 10).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine 2010-2011 yılları arasında başvuran, daha önce histopatolojik olarak ülseratif kolit tanısı konulmuş, tedavi altında remisyonda yada nüks etmiş, 71 ülseratif kolit hastası alındı. Çalışma öncesi hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Ayrıntılı tıbbi öyküleri alınarak yaş, cinsiyet, hastalığın süresi, kullandığı ilaçlar ve ek hastalıkları kaydedildi. Çalışmaya başlamadan önce Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan 11-BADK-043 kayıt numarası ile etik kurul onayı alındı ve bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Proje no: 2012/33). Tüm genetik ve laboratuvar analizler Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların tamamı tedavi almakta olup gebeler, 18 yaş altı hastalar, histopatolojik tanısı olmayan ve tedavi almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba ayrıldı;

**Grup 1:** 5-ASA kullanan hastalar

**Grup 2:** 5-ASA tedavisine ek olarak steroid ve/veya immünsüpresif kullanan (kombine tedavi) hastalar

Bu hastalar tekrar kendi içinde klinik seyirlerine göre remisyonda olanlar ve nüks kabul edilen hastalar olarak sınıflandırıldı.

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmaya dahil edilmiş ülseratif kolit hastalarından 5 ml'lik EDTA'lı tüplere alınan kanlardan Invitrogen firmasına ait DNA izolasyon kiti kullanılarak her bir bireye ait 200 µl hacimde DNA'lar elde edildi.

### 3.2.2. DNA'nın Kalitatif Tayini

0.5 g. agaroz, 50ml 0.5XTEB içerisinde kaynatılarak çözündürüldü, 60°C'ye kadar soğutulduktan sonra 2.5µl EtBr (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. 1-2µl DNA, toplam hacim 4µl olacak şekilde 6x yüklem tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 0.5XTEB tamponu içerisinde, 120 V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

**Tablo 7.** Agaroz jel elektroforezinde kullanılan tampon ve solüsyonu

TAMPON/SOLÜSYON ADI	İÇERİK	SON KONSANTRASYON
5X (TEB) Tamponu (pH=8.0)	Trizmabaz	445 mM
	Na <sub>2</sub> EDTA	10 mM
	Borik asit	445 mM
Elektroforez Yükleme Solüsyonu	Bromofenol mavisi	2.5 mg/ml
	% 10 SDS	%1 (w/v)
	Gliserol	% 87 (v/v)

### 3.2.3. DNA'nın Kantitatif Tayini

Kandan izole edilen DNA'ların derişimleri, 260nm dalga boyunda okunan OD değerinin, sulandırma katsayısı ve DNA katsayısı ile çarpılması sonucu µg/ml cinsinden belirlendi. 260nm/280nm değeri, izole edilen DNA'nın saflığının bir ölçüsü olup, 1.8 değerinde DNA'nın saf olduğu kabul edilmektedir

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = A_{260} \times \text{Sulandırma oranı} \times 50 \text{ (katsayı)}$$

### 3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)- Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi Mutasyon Belirleme Tekniği (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)

#### 3.2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

İlk olarak SNP için aşağıda belirtilen uygun primer çiftleri kullanılarak PCR gerçekleştirilmiştir. Her bir PCR işleminde final konsantrasyonları 100 ng DNA, 0.1µM primer çifti, 1XPCR tamponu, 200 µM her bir dNTP ve 1 U Taq polimeraz (Invitrogen, GM008-1000-5) olacak şekilde karışım hazırlanmış ve aşağıda belirtilen koşullarda reaksiyon gerçekleştirilmiştir. C3435T SNP'si PCR-RFLP yöntemi ile aşağıda tanımlandığı şekilde belirlendi (80). İlk olarak her dört SNP için aşağıda belirtilen uygun primer çiftleri ve reaksiyon koşulları kullanılarak PCR gerçekleştirildi:

**Tablo 8.** PCR işlemi

SNP	Primerler	Reaksiyon Koşulları	
C3435T	F: 5'- TGT TTT CAG CTG CTT GAT GG -3	94 °C	2 dk
	R: 5'- AAG GCA TGT ATG TTG GCC TC -3'	94 °C	30 sn
		60 °C	30 sn
		72 °C	30 sn
		72 °C	7 dk

Her bir PCR işleminde final konsantrasyonları 50-150 ng DNA, 0.1-0.8 µM primer çifti, 1XPCR tamponu, 200 µM her bir dNTP ve 1 U Taq polimeraz olacak şekilde reaksiyon karışımları hazırlanacak ve yukarıda belirtilen koşullarda reaksiyon gerçekleştirildi. PCR ürünlerinin varlığı %1'lik agaroz jel elektroforezi ile gösterildi.

Daha sonra her bir PCR ürünü uygun restriksiyon enzimi ile üretici firmanın önerdiği koşullarda kesimlendi. C3435T polimorfizmi için SauIIAI restriksiyon enzimleri kullanıldı. Kesim ürünleri %3.5'luk agaroz jelde elektroforetik olarak ayrıldı. Jel, Etidyum Bromür ile boyanarak UV tablada ürünler görünür hale getirildi ve SNP için genotip belirlendi. SNP'nin genotip sıklıkları ve oluşturdukları haplotip sıklıkları Arlequin 3.11 istatistik yazılımı kullanılarak hesaplandı. Çalışmada elde



edilen olan değişkenlerin dağılım yapısına uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı.

### 3.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi

SNP için PCR işlemleri bittikten sonra ürünün varlığını kontrol etmek amacıyla %1'lik agaroz jelde 90 Volt'da 30 dakika elektroforez yapılmıştır. Jel, 1XTBE [0.089M Trizma Base (Sigma, T8524), 0.089M Borik Asit (Sigma, B6768), 0.002M EDTA] içinde 0.1µg/µl Etidyum bromide (Sigma, E8751) içerecek şekilde hazırlanmıştır .

Fragman boylarının belirlenmesi için kesim ürünleri %3'lük agaroz jelde 90 Volt'da 60 dakika olacak şekilde, uzunlukları bilinen kontrol "marker" (Amresco, J130) eşliğinde yürütülmüştür. Jel, 1XTBE [0.089M Trizma Base (Sigma, T8524), 0.089M Borik Asit (Sigma, B6768), 0.002M EDTA] içinde 0.1µg/µl Etidyum bromide (Sigma, E8751) içerecek şekilde hazırlanmıştır. Kesim ürünleri UV tablada görünür hale getirilmiştir.

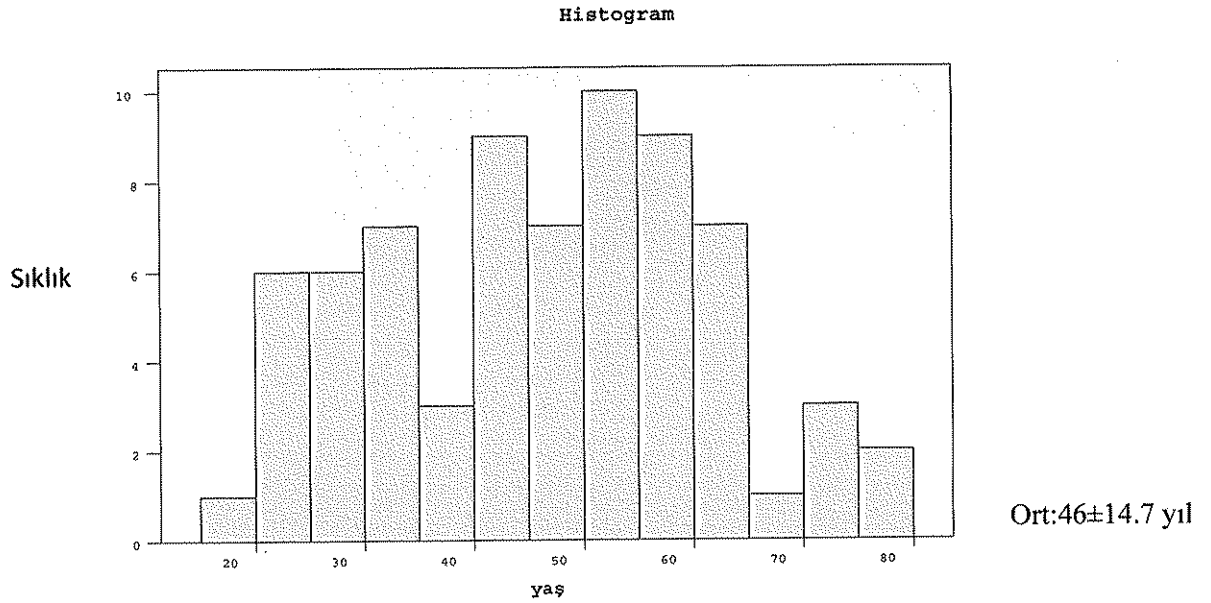
### 3.2.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnow/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında bağımsız gruplarda t testi ve kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Hasta gruplarında SNP için allel/genotip sıklıklarının belirlenmesinde Arlequin 3.11 yazılım programı kullanılmıştır. Tespit edilen genotip sıklıkları için Hardy-Weinberg dengesinden sapma olup olmadığı Fischer'in kesin ki-kare testi ile araştırılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta gruplarının verilerinin karşılaştırılmasında ve OR (Odds Ratio) değerlerinin hesaplanmasında SPSS 15.0 yazılım programı kullanılmıştır.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya 71 (erkek/kadın=47/24) ülseratif kolit hastası alındı. Hastaların ortalama yaşları  $46 \pm 14.7$  yıl (aralık=19-77 yıl), ortalama hastalık süreleri  $58.36 \pm 79.59$  aydı.



**Şekil 3.** Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarının dağılımı

Başvuru semptomları 43(%60,6) hastada kanlı ishal, 28 (%39,4) hastada rektal kanamaydı. Kırk (%56,3) hastada proktit (E1), 6 (%8,5) hastada sol kolon (E2), 25 (%35,2) hastada pankolit (E3) şeklinde tutulum saptandı. Tutulum şiddeti; 31 (%43,7) hastada hafif, 21 (%29,6) hastada orta, 19 (%26,8) hastada ise şiddetli tutulum olarak saptandı.

Gaitada E.histolika 15 (%21,1) hastada negatif saptanırken, 56 (%79,9) hastada pozitif saptandı.

Sigara kullanımını açısından hastalar değerlendirildi. Aktif sigara içici hasta sayısı 7 (%9,9) hiç sigara içmemiş hasta sayısı 45 (%63,4), sigara içip bırakmış hasta sayısı ise 19 (%26,8) olarak bulundu.

**Tablo 9.** Hastaların demografik özellikleri

Özellik	n	%
Yaş (ort±SD)	46±14.7	
Cinsiyet		
Erkek	47	66.2
Kadın	24	33.8
Sigara kullanımı		
Hiç içmemiş	45	63.4
Bırakmış	19	26.8
Aktif içici	7	9.8
İlk semptom		
Kanlı ishal	43	60.6
Rektal kanama	28	39.4
Tutulum yeri		
E1	40	56.3
E2	6	8.5
E3	25	35.2
Tutulum şiddeti		
Hafif	31	43.7
Orta	21	29.6
İleri	19	26.8
EAI		
4	28	39.4
6	20	28.2
8	12	16.9
10	9	12.7
12	2	2.8
Tedavi		
ASA	57	80.3
Kombinasyon	14	19.7

**Tablo 10.** Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri

Özellik	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
WBC (K/uL)	9.664	8.330	0.54
Hgb (gr/dL)	12.96	13.32	0.024*
CRP (mg/L)	17.8	4.2	0.06
ESR (mm/s)	20.84	10.43	0.57
Albumin (gr/dL)	4.01	4.52	0.47
Dışkılama sayısı	7.39	1.41	0.008*

\*p<0.05

5-ASA kullanan hastalardan oluşan Grup 1’de 57 hasta mevcuttu. Hastaların 17’si (%29.8) kadın, 40’ı (%71.2) erkekti ve yaş ortalamaları 45.21±13.48 idi. Kombinasyon grubunda ise (Grup 2) 14 hasta olup bu hastaların 7’si (%50) erkek, 7’si (%50) kadındı ve hastaların yaş ortalamaları 49.28±19.3 idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p= 0.378). Grup 2’de CRP, WBC, ESR ve EAI değerleri Grup 1’e göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek, Hgb ve albumin değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edildi (p<0.05) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hasta gruplarının özellikleri

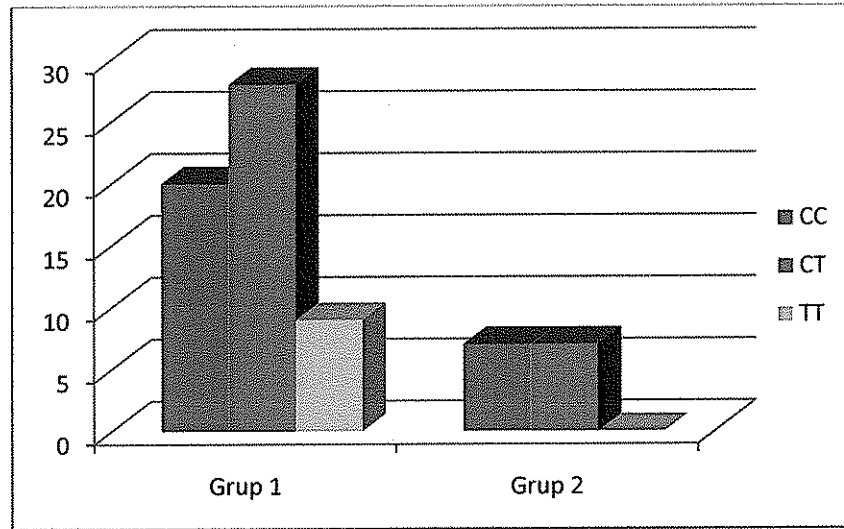
Özellik	Grup 1 n=57	Grup 2 n=14	P değeri
Yaş	45.21±13.48	49.28±19.30	0.378
Cinsiyet			
Erkek	40	7	
Kadın	17	7	
CRP (mg/L)	14.38±25.13	28.71±23.58	0.002*
WBC (K/uL)	9.322±7.675	11.057±4.085	0.03*
ESR (mm/s)	17.29±14.82	35.78±33.12	0.018*
Hgb (gr/dL)	13.31±2.22	11.55±2.24	0.007*
EAI	5.65±2	8.57±1.98	0.001*
Albumin (gr/dL)	4.12±0.62	3.59±0.59	0.014*

\*p<0,05

Gruplarda, MDR-1 geni C3435T SNP'sinin CC (Wild type), CT (heterozigot) ve TT (homozigot) genotipleri ile C ve T allel frekansları kaydedilip, karşılaştırıldı. Hastaların genelinde (n=71) CC genotipi (n=27) %38.03, CT genotipi (n=34) %49.29, TT genotipi (n=10) %12.68 olarak saptandı (Tablo 12). Tedavi gruplarına göre genotip dağılımları araştırıldı (Şekil 4). Grup 1'de CC genotipi (n=20) %35.09, CT genotipi (n=30) %49.1, TT genotipi (n=9) %15.79 olarak bulundu (Tablo 13). Grup 2'de ise 7 hastada CC (%50), 7 hastada CT (%50) saptandı, TT genotipi ise saptanmadı. İki grup karşılaştırıldığında genotip dağılımları benzer bulundu (p=0.121, p>0.05)

**Tablo 12.**Hastaların genotipik dağılımı

Genotip	Hasta sayısı(n)	%
CC	27	38.03
CT	35	49.29
TT	9	12.68
Total	71	100.0



**Şekil 4.** Tedavi gruplarının genotip dağılımları

**Tablo 13.**Grupların genotip dağılımı

Genotip	Grup 1 (n=57)	Grup 2 (n=14)	P
CC(Wild Type)	20 (%35.09)	7 (%50)	AD
CT (Heterozigot)	28 (%49.12)	7 (%50)	AD
TT(Homozigot)	9 (%15.79)	0 (%0)	AD
Toplam	(%100)	(%100)	AD

AD: Anlamlı Değil

Klinik seyre göre hastalar sınıflandırıldığında; nüks olan grupta 14'ü erkek (%58.3), 10'u kadın (%43.7) toplam 24 hasta mevcuttu. Bu hastaların yaş ortalamaları 48.2±16.14, hastalık süreleri 65.58±94.29 iken, bu grupta 11 hasta (%45.8) mesalazin, 13 hasta (%54.2) kombine tedavi almaktaydı.

Remisyonda olan grupta ise hastaların 33'ü erkek (%70.2), 14'ü kadın (%29.8) 47 hasta mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların yaş ortalamaları 44.89±14.02, hastalık süreleri 53.58±70.89 iken 46 hasta mesalazin (%97.9), 1 hasta (%2.1) kombine tedavi almaktaydı.

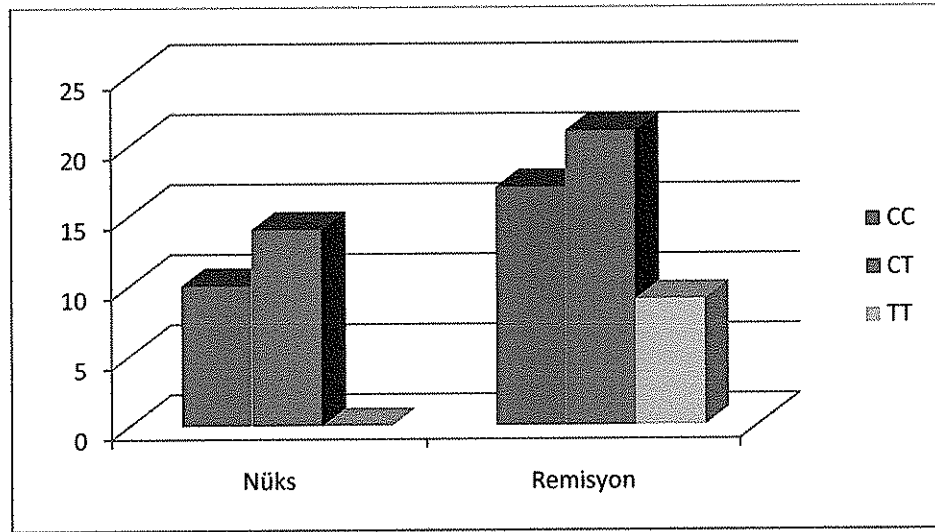
Klinik seyre göre nüks ve remisyon grupları arasında yaş, sedimentasyon ve WBC ortalamaları benzer bulundu. Remisyon grubunda CRP ve EAI nüks grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha düşük, Hgb ve albumin istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Klinik seyre göre hastaların özellikleri

Özellik	Remisyon n=47	Nüks n=24	p değeri
Yaş	44.89±14.02	48.20±16.14	0.391
Cinsiyet	47	24	
Erkek	33	14	
Kadın	14	10	
CRP (mg/L)	14.76±27.16	22±21.91	0.001*
WBC (K/uL)	9.781±8.414	9.435±3.555	0.419
ESR (mm/s)	16.7±14.14	29.2±28.51	0.068
Hemoglobin (gr/dL)	13.51±2.17	11.88±2.26	0.03*
Albumin (gr/dL)	4.21±0.58	3.63±0.76	0.001*
EAI	5.45±1.94	7.75±2.23	0.001*

\*p&lt;0.05

Genotip dağılımları nüks ve remisyon gruplarında ayrı ayrı incelendi (Şekil 5). Nüks grupta 10 (%41.67) hastada CC, 14 (%58.33) hastada CT genotipi saptandı, TT genotipi saptanmadı. Remisyonunda olan hasta grubunda ise 17 (%36.17) hastada CC, 21 (%44.68) hastada CT, 9 (%19.15) hastada TT genotipi saptandı. Remisyon grubunda genotip açısından TT genotipi lehine istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur (p=0.018) (Tablo 15).



Şekil 5. Nüks ve remisyon gruplarına göre genotip dağılımları

Tablo 15. Klinik seyre göre grupların genotipik dağılımı

Genotip	Remisyon Grubu (n=47)	Nüks Grup (n=24)	p değeri
CC(Wild Type)	17 (%36.17)	10 (%41.67)	AD
CT (Heterozigot)	21 (%44.68)	14 (%58.33)	AD
TT(Homozigot)	9 (%19.15)	0 (%)	0.018*
Toplam	(%100)	(%100)	

\*p<0,05 AD: Anlamlı değil

Hastaların genel allel dağılımları sırasıyla, C alleli %62.68 (n=89), T alleli %37.32 (n=53), Grup 1'de C alleli %59.65 (n=68), T alleli %40.35 (n=46), Grup 2'de C alleli %75 (n=21), T alleli %25 (n=7), remisyonunda olan grupta C alleli %58.51 (n=55), T alleli %41.49 (n=39), nüks olan grupta ise allel dağılımları C alleli %70.84 (n=34), T alleli %29.7 (n=14) idi ve dağılımlar istatistiksel olarak anlamlı

bulunmazken ( $p>0.05$ ) Grup 1’de C allelinin oranı arttıkça nüks oranının artmasının hasta sayısı arttığında istatistiksel olarak anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak Grup 2’de T alleli oranı azaldıkça ve C alleli oranı arttıkça nüks görülme oranı artmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hasta gruplarının allel dağılımları

<b>Hasta Grubu</b>	<b>C alleli N (%)</b>	<b>T alleli N(%)</b>	<b>p değeri</b>
Genel Hasta	89 (62.68)	53(32)	AD
Grup 1	68 (59.65)	46 (40.35)	AD
Grup 2	21 (75)	7 (25)	AD
Nüks Grup	34 (70.84)	14 (29.17)	AD
Remisyon Grubu	55 (58.51)	39 (41.49)	AD

AD: Anlamlı değil



## 5.TARTIŞMA

Ülseratif kolit kolonda mukozal inflamasyona yol açan, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyolojisi tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Genellikle gelişmiş ülkelerde sık görülür. Küratif bir medikal tedavisi yoktur, yaşam boyu sürer (2). Ülseratif kolitli hastaların bir kısmı tedaviye olumlu yanıt verirken, bir kısmında ise tedaviye karşı direnç gözlenmektedir. Çoklu ilaç direnci olarak adlandırılan bu direnç tedavide önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle hastalık sürecini etkileyen birçok gen polimorfizmi olduğu düşünülmektedir. Bu gen polimorfizimleri içinde, hastaların çeşitli MDR-1 substratlarına karşı farklı tepkiler vermesini sağlayan MDR-1 geninin 26. ekzonunda yer alan C3435T polimorfizmi önemli yer tutmuştur (81). Literatürde ülseratif kolit MDR-1 gen polimorfizmi birlikteliğini araştıran çalışmalar mevcuttur (10,82,83). Onnie ve ark., yaptığı ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile MDR-1 C3435T ve G2677 polimorfizmlerinin ilişkisini inceleyen bir meta-analizde C3435T genotipinin ülseratif kolit ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (82). Schwab ve ark. tarafından yapılan çalışmada MDR-1 C3435T genotipine sahip bireylerin bariyer fonksiyonun bozulması sonucu ülseratif kolite yakalanma riskinin 2 kat arttığını göstermektedir (80). Bu genotipe sahip bireylerde daha az olan P-gp ekspresyonu intestinal bakterilere karşı savunmayı azaltmakta ve ülseratif kolit gelişimi için bir zemin hazırlamaktadır (10). Japon toplumunda yapılan çalışmalarda ise 3435. pozisyonda T alleli taşıyanlarda P-gp ekspresyonu artmış olarak saptanmıştır (71).

Moriya ve ark. sağlıklı bireylerden duodenum biyopsi materyalleri üzerinde yaptığı çalışmada TT3435 genotipini taşıyanların CC3435 veya CT3435 genotiplerini taşıyanlara oranla daha yüksek MDR-1 mRNA seviyeleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, MDR-1 mRNA konsantrasyonları ile CYP3A4 arasında ilişki saptanması üzerine, TT3435 genotipini taşıyan bireylerde CYP3A4 substratı olan maddelerin daha düşük duodenal emilime uğradıkları sonucuna varılmıştır (84). MDR-1 polimorfizmlerinin İtalyan nüfusta inflamatuvar barsak hastalıklarına karşı duyarlılıkta ve medikal tedaviye yanıtta anlamlı bir rolü olduğu bildirilmiştir (85). Kolon epitelinde P-gp düzeyinde azalmanın ülseratif kolit

yatkınlığını arttırdığını ve ülseratif kolitle yüksek frekanslı T allel varyasyonları ve TT genotipi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (86, 87).

Sapmaz ve ark.'nın MDR-1 geni G2677T/A triallelik bölgesi polimorfizminin inflamatuvar barsak hastalığı olan Türk hastalarındaki etkisini araştırmak için yaptığı çalışmada 35 crohn, 82 ülseratif kolit hastası ve 70 sağlıklı bireyin genotipleri karşılaştırılmış, MDR-1 geninin triallelik bir polimorfizm taşıyan 2677 pozisyonundaki allel frekansı hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiş, ayrıca 2677A alleleline her iki grupta da rastlanılmamış ve sonuçta MDR-1 geninde incelenen G2677T/A polimorfizmi crohn veya ülseratif kolit için risk faktörü olarak bulunmamıştır (88). Cortada ve ark. ise çalışmalarında aktif kolitli 27 hastayı (refrakter 16, yanıt alınan 11), 68 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış, bunlarda periferik kandan izole edilen lenfositlerde işlevselliği inceleyerek, ülseratif kolitte tedavi yanıtında P-gpnin rolünü araştırmışlar ve sonuçta P-gpnin ülseratif kolitte tedavi yanıtında rolünü ve P-gp fonksiyonel testinin erken teşhiste yararlı olduğunu göstermişlerdir (89). Çalışmamızda ülseratif kolitli hastalarda MDR-1 gen polimorfizm dağılımı ve bu dağılımın ülseratif kolit hastalığının klinik seyriyle ilişkisi araştırıldı.

Hastaların çeşitli MDR-1 substratlarına karşı farklı tepkiler vermesini sağlayan MDR-1 geninin 26. ekzonunda yer alan C3435T polimorfizmi ilaç direnci açısından önemlidir. Bu polimorfizmin, MDR-1 geninde herhangi bir aminoasit değişikliğine neden olmadan, MDR-1 geni mRNA ekspresyonu ve P-gp aktivitesini çeşitli mekanizmalarla etkilediği düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan ilkinde, C3435T polimorfizmi ile MDR-1 geninde bulunan diğer polimorfizmler (promotor/enhancer bölgede bulunanlar, T129C veya G2677T/A gibi) arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir (81). İkinci mekanizmada, MDR-1 C3435T polimorfizminin translasyonel etkinliği azaltabileceğinden söz edilmektedir. Üçüncü mekanizmada ise, bu polimorfizmin mRNA'nın işlenmesini ve translasyonel kontrolü değiştirdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda C3435T polimorfizminin posttranskripsiyonel modifikasyonları etkilediği veya mRNA'nın işlenmesinde önemli olduğu düşünülen bir dizi ile bağlantılı olabileceği de düşünülmektedir. Bu polimorfizmin P-gp ekspresyon/ aktivitesini değiştirmesi kişinin tedaviye yanıtını etkileyerek ilaç direncinin gelişimine sebep olmaktadır (81).

Farmakogenetik çalışmalar, MDR-1 geninin polimorfizmi ile P-gp'nin ekspresyonunun değişik etnik gruplarda farklılıklar gösterdiğini ispatlamışlardır (78, 90). Şimdiye kadar MDR-1 geninin 50 tek nükleotid polimorfizmi ve 3 insersiyon/delesyon polimorfizmi bulunmuştur.

En sık görülen polimorfizm ekzon 26 da bulunan C3435T polimorfizmidir. Bu polimorfizm şimdiye kadar tanımlanmış tek sessiz polimorfizmdir. Bu polimorfizm değişik insan dokularında değişen oranlarda P-gp ekspresyonunu etkilemektedir (91).

MDR-1 polimorfizmi bugüne kadar pek çok hastalıkta araştırılmıştır. Özellikle vücuda giren zararlı maddelere ve zenobiyotiklere karşı defans görevi olan gastrointestinal sistemle ilgili hastalıklarda, kronik inflamatuvar hastalıklarda, kan-beyin bariyerinde yer aldığı için bir çok nörolojik hastalıkta ve P-glikoprotein taşıyan tüm dokuların malignitelerinde MDR-1 polimorfizminin etkileri araştırılmıştır. Bunun yanında bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların bazı hastalarda etkinliğinin azalmasının da MDR-1 gen polimorfizmi ile ilişkili olabileceği düşünülerek pek çok araştırma yapılmıştır (92, 93).

Osswald E. ve arkadaşları kolorektal kanser ile MDR-1 polimorfizminin ilişkisini göstermişlerdir (92). Sigara içen KOAH olmayan insanlarla, KOAH'lı hastaların alındığı bir çalışmada; bronş epitelinde bakılan taşıyıcı proteinlerden MDR-1 P-gp ekspresyonu açısından iki grup arasında fark yok iken, Multidrug rezistans protein (MRP-1) taşıyıcısının KOAH'lılarda daha düşük eksprese olduğu gösterilmiştir (80). Ülkemizde ise Turgut ve ark.'ları yaptıkları çalışmada MDR-1 geni C3435 T alleli taşıyıcılarında meme kanseri gelişimi için 1,5 kat artmış risk olduğunu göstermişlerdir (94).

Renal transplant geçirmiş, siklosporin tedavisi altındaki hastaların MDR-1 geninin CC, CT ve TT genotip dağılımları ile terapötik konsantrasyonunu sağlamaları için gereken siklosporin A dozu ve akut rejeksiyon hızları karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanmamıştır. İlaçların toksik etkileri ile genotipik dağılımları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TT genotipinin siklosporin nefrotoksitesisi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (79).

Jamroziak K. ve ark. yapmış oldukları çalışmada C3435CT polimorfizmi ile çocukluk çağı ALL gelişimi arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve TT genotipi

taşıyanların, diğer genotipleri taşıyanlara oranla ALL geliştirme riski daha yüksek riskli bulunmuştur. Aynı çalışmada CC genotipini taşıyanların kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (95). Siegmund ve arkadaşları, T alleli ve TT genotipi ile renal epitelyum tümör riski arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (91).

Tufan ve ark. tarafından yapılan çalışmada FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) hastalarında kolşisin ilaç direnci ve MDR-1 C3435T polimorfizmi arasında ilişki incelenmiş; kolşisin direnci ile C alleli arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (96). Sarıcaoğlu ve ark., yaptıkları çalışmada Behçet hastalarında MDR-1 C3435T polimorfizminin, hasta ve kontrol grupları arasında allel dağılımı açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (65).

Bu çalışmada, ülseratif kolitli hastalarda MDR-1 gen polimorfizminin dağılımı ve bu dağılımın klinik seyir ve tedavi sonuçlarına etkisi araştırıldı. Grup 1 ve Grup 2'nin, MDR-1 geni C3435T SNP'sinin CC, CT ve TT genotipleri ile C ve T allel frekansları kaydedilip, karşılaştırıldı. Hastaların genelinde; CC genotipi %38.03, CT genotipi %49.29 VE TT genotipi %12.68 oranındaydı. Grup 1'de CC genotipi %35.09, CT genotipi %49.1 ve TT genotipi oranında; grup 2'de ise CC %50, CT %50 oranında saptanırken, TT genotipi saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamı fark olmasa da grup 2'de hiç TT saptanmaması, TT genotipine sahip hastaların 5-ASA ile remisyona sokulabileceğini ve grubun nüks gelişimine karşı daha dirençli olduğunu düşündürülebilir. Nüks grubunda TT genotipinin daha düşük olması bu hipotezi destekler niteliktedir. Remisyonda olan grupta TT genotipi daha sıktır.

Literatürde ülseratif kolitte MDR-1 gen polimorfizmi ve tedavi yanıtını inceleyen bir veriye rastlanmasa da çeşitli hastalıklarda farklı genotiplerle ilgili sonuçlar mevcuttur. Siegmund ve ark. (91), TT genotipi ile renal epitelyal tümör riski arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ek olarak TT genotipinin siklosporin nefrotoksisitesi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (91). Jamroziak K. ve ark. (97) tarafından C3435CT polimorfizmi ile çocukluk çağı ALL gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu ve TT genotipi taşıyanların, diğer genotipleri taşıyanlara oranla artmış ALL riskine sahip oldukları bildirilmiştir.

Çalışmamızda ÜK hastalarında, CC genotipi açısından gruplar kıyaslandığında; Grup 2'de Grup 1'e göre, nüks ile seyreden grubun ise remisyon

grubuna göre daha yüksek oranda CC genotipine sahip olduğu tespit edildi. Daha yüksek değerler tespit edilmesine rağmen gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu hastalığın klinik seyir açısından bakıldığında, CC genotipinin hastalık seyrini olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Fiedler ve ark. (98) tarafından Alman popülasyonunda CC genotipi sıklığının ülseratif kolit hastalarında sağlıklı bireylerden fazla olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Farnood ve ark. C3435T alleli taşıyıcıları ve C3435TT homozigotlarda ülseratif kolit gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ve ayrıca C3435CC genotipinin ülseratif kolit açısından koruyucu role sahip olduklarını bulmuşlardır (99). Literatürde, başka hastalıklarda CC genotipinin tedavi yanıtı ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar vardır. ALL hastalarında CC genotipini taşıyanların kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (97). Hoffmeyer ve ark. yaptığı çalışmada, C3435 pozisyonundaki C→T dönüşümü ile intestinal P-gp ekspresyonunun azaldığı ve digoksin ilaç kullanımının arttığı gözlenmiş ve CC genotipine sahip bireylerde ise intestinal P-gp seviyesinin arttığı ve intestinal digoksin ilaç alımının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca MDR-1 geni C3435T polimorfizmi ile MDR1 geni mRNA düzeylerini karşılaştırmış ve CC genotipine sahip bireylerde mRNA ekspresyonunu TT genotipine sahip bireylerden daha yüksek bulmuşlardır. CT genotipine sahip bireylerdeki ekspresyon düzeyinin ise orta seviyede olduğunu gözlemişlerdir (76).

Hastaların genel allel dağılımları sırasıyla, C alleli %62.68 ve T alleli %37.32 oranında saptandı. Grup 1’de ise C alleli %59.65, T alleli %40.35 iken, Grup 2’de C alleli %75, T alleli %25 saptandı. Remisyonda olan grupta C alleli %58.51, T alleli %41.49, nüks olan grupta C alleli 70.84, T alleli %29.7 idi. Grup 2 ve nüksle seyreden hasta grubunda C allel dağılımı daha yüksek, T allel dağılımı daha düşük tespit edilmesine rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu, C allel dağılımının ÜK hastalarındaki tedavi başarısını negatif yönde, T allel dağılımının pozitif yönde etkilediğini düşündürülebilir. Hasta sayısı arttıkça aradaki farkın anlamlı hale gelebileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında C alleli ile kolşisin direnci arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiştir (96). Bu çalışmanın sonucu bizim bulguları desteklemekle birlikte Sakaeda ve ark.’nın (100) yaptığı çalışmada T allelinin digoksin etkinliğini azalttığını bulunmuştur.

Literatürde MDR polimorfizm ve ülseratif kolit ilişkisi hakkındaki çalışmalar daha önce ÜK gelişimine yatkınlığı araştıran çalışmalardır. Farnood ve ark. C3435T alleli taşıyıcıları ve C3435TT homozigotlarda ülseratif kolit gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ve ayrıca C3435CC genotipinin ülseratif kolit açısından koruyucu role sahip olduklarını bulmuşlardır (99). Alman popülasyonunda yapılan çalışmada C3435TT genotipinin ÜK riskini 2 kat arttırdığı, yine aynı çalışmada riskin tek 3435T alleli için 1.4 kat olduğu gösterilmiştir (10). Yine Alman popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada C3435CC genotipi frekansı ülseratif kolit hastalarında sağlıklı bireylerden daha fazla bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (99). Ancak çalışmamızda gen polimorfizmin ÜK gelişiminden ziyade klinik seyir ve tedavi sonuçlarına etkileri araştırıldı. 7000 kişiyi kapsayan bir meta-analizin sonuçlarına göre C3435T allelinin ÜK riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda T allelinin klinik seyri olumlu etkilediği saptanmıştır. Daniel ve ark. tarafından steroide dirençli ülseratif kolit hastalarına siklosporin verilmiş ve MDR-1 TT genotipinin siklosporine dirençle ilişkili olduğunu saptanmıştır (101).

P-gp miktarının artışı birçok ilacın dışa akımını artırarak etken maddenin hücre içinde birikimine engel olur. Sambuelli ve ark. 19 aktive refrakter ülseratif kolit hastasıyla yaptıkları bir çalışmada P-gp ekspresyonunun steroide dirençte kritik bir rol oynadığını bulmuşlardır (102). Bizim çalışmamız ise tespit edilen genotip ve allel dağılımına göre TT genotipi ve T allelinin nükse karşı koruyucu olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak; insan MDR-1 gen polimorfizmi P-gp ekspresyonunu değiştirerek literatürde değinilen diğer hastalıklarda olduğu gibi ülseratif kolit hastalığında da değişik klinik sonuçlara yol açabilir ve tedavinin seyrini ya da sonuçlarını etkileyebilir. Bu çalışmada, tedavi gruplarının klinik seyir ve sonuçları üzerine MDR-1 polimorfizminin önemi vurgulanmıştır. MDR-1 polimorfizminin ÜK hastalarında klinik seyir ve sonuçları üzerine etkisini araştıran az sayıdaki çalışmadan biridir. MDR-1 polimorfizmi gelecekte ÜK'de tedavi başarısını ön görmede katkı sağlayacaktır. Ülseratif kolit ile MDR-1 gen polimorfizmi arasındaki bu ilişkiyi gösterecek daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- ❖ TT genotipinin klinik seyrinin daha iyi olduğu ve 5-ASA ile remisyona sokulabileceği ve bu genotipe sahip olanların nükse karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir.
- ❖ CC genotipinin mevcut hastalık klinik seyrini olumsuz etkilediği görülmüştür.
- ❖ T allelinin hastalığın klinik seyrini olumlu etkilediği ve nükse karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-10.
2. Üzerk M, Çetinkaya H. Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2011, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
3. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1994;89(1):43-6.
4. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabre E, Acero D, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1993;88(2):227-32.
5. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(27):3204-12.
6. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(7):872-9.
7. Andersson P, Soderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis*. 2009;27(3):335-40.
8. Annese V, Valvano MR, Palmieri O, Latiano A, Bossa F, Andriulli A. Multidrug resistance 1 gene in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(23):3636-44.
9. Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2005;20(6):391-414.
10. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, Metzler J, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124(1):26-33.



11. Kimchi-Sarfaty C, Marple AH, Shinar S, Kimchi AM, Scavo D, Roma MI, et al. Ethnicity-related polymorphisms and haplotypes in the human ABCB1 gene. *Pharmacogenomics*. 2007;8(1):29-39.
12. Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, et al. Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics*. 2003;13(12):741-57.
13. Kim DH, Park JY, Sohn SK, Lee NY, Baek JH, Jeon SB, et al. Multidrug resistance-1 gene polymorphisms associated with treatment outcomes in de novo acute myeloid leukemia. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(9):2195-201.
14. Illmer T, Schuler US, Thiede C, Schwarz UI, Kim RB, Gotthard S, et al. MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer research*. 2002;62(17):4955-62.
15. Kafka A, Sauer G, Jaeger C, Grundmann R, Kreienberg R, Zeillinger R, et al. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predicts response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *International journal of oncology*. 2003;22(5):1117-21.
16. Green H, Soderkvist P, Rosenberg P, Horvath G, Peterson C. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(3 Pt 1):854-9.
17. Yıldırım B. Ülseratif Kolit Hastalarında FMF Gen Mutasyonu Sıklığı ve Hastalığın Klinik Seyrine Etkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Yandal Uzmanlık Tezi 2008.
18. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(972):620-5.
19. Dağlı U. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genetik. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009;2(1) 2009.

20. Loftus EV, Jr., Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31(1):1-20.
21. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.
22. Tezel A DG, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR. . Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31(2):141-8. 2003.
23. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1767-73.
24. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(23):3668-72.
25. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(10):1075-81.
26. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*. 1996;312(7023):95-6.
27. Halme L, Turunen U, Helio T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(6):692-8.
28. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 1991;324(2):84-8.
29. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut*. 1993;34(11):1547-51.

30. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517-24.
31. Tezel A. Etiopathogenesis of Ulcerative colitis. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009;2(1) 2009
32. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Dore J, Pochart P, et al. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20 Suppl 4:18-23.
33. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(9):1034-41.
34. Furrie E, Macfarlane S, Cummings JH, Macfarlane GT. Systemic antibodies towards mucosal bacteria in ulcerative colitis and Crohn's disease differentially activate the innate immune response. *Gut*. 2004;53(1):91-8.
35. Macfarlane S, Furrie E, Cummings JH, Macfarlane GT. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(12):1690-9.
36. 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. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(8):849-53.
37. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(1):1-4.
38. Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C, Hoentjen F, et al. *Lactobacillus GG* prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut*. 2003;52(3):370-6.
39. Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA, Grenther WB, Wyrick PB, Tonkonogy SL, et al. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(2):71-80.

40. İsmail AS, Hooper LV. Epithelial cells and their neighbors. IV. Bacterial contributions to intestinal epithelial barrier integrity. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2005;289(5):G779-84.
41. Zhang SZ, Zhao XH, Zhang DC. Cellular and molecular immunopathogenesis of ulcerative colitis. *Cellular & molecular immunology*. 2006;3(1):35-40.
42. Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking--a review. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(2):144-9.
43. 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.
44. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47(6):861-9.
45. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(1):79-84.
46. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, de BEMD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2203-8.
47. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(10):1481-91.
48. Fernandez-Banares F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL, Navarro E, Martinez-Salmeron JF, Garcia-Puges A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(2):427-33.
49. Tilg H, Kaser A. Diet and relapsing ulcerative colitis: take off the meat? *Gut*. 2004;53(10):1399-401.
50. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1998;10(3):243-9.

51. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(1):171-6.
52. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity reviews*. 2004;3(5):394-400.
53. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427-34.
54. Jewell DP. *Ulcerative Colitis*. Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management* 8th ed. 2006.
55. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):417-29.
56. TA. J. *Inflammatory Bowel Disease Current diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. 2003.
57. Özin YÖ. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ, eds. *Gastroenteroloji*. 1. baskı. 2002.
58. 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.
59. Nak SG. Ülseratif Kolinin Klinik Özellikleri, Doğal Seyir ve Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special 20 Topics* 2009;2(1). 2009.
60. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ*. 2006;333(7563):340-3.
61. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31(1):133-45.
62. Oktay E. *Gastrointestinal Sistem Hastalıklar Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul*, s. 199-206. 2001.
63. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298(6666):82-6.
64. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041-8.

65. Saricaoglu H, Yilmaz M, Karkucak M, Ozturk HZ, Yakut T, Gulden T, et al. Investigation of ABCB1 gene polymorphism with colchicine response in Behcet's disease. *Genetics and molecular research : GMR*. 2011;10(1):1-6.
66. Wahl C, Liptay S, Adler G, Schmid RM. Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(5):1163-74.
67. Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, de Ponti F, Frigo G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2002;46(1):1-6.
68. Jani N, Regueiro MD. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):147-66.
69. Roediger W, Schapel G, Lawson M, Radcliffe B, Nance S. Effect of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and other salicylates on short-chain fat metabolism in the colonic mucosa. *Pharmacological implications for ulcerative colitis. Biochemical pharmacology*. 1986;35(2):221-5.
70. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2003;8(3):247-83.
71. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;108(4):1056-67.
72. Amano T, Tanabe K, Eto T, Narumiya S, Mizuno K. LIM-kinase 2 induces formation of stress fibres, focal adhesions and membrane blebs, dependent on its activation by Rho-associated kinase-catalysed phosphorylation at threonine-505. *The Biochemical journal*. 2001;354(Pt 1):149-59.
73. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics*. 2003;13(8):481-94.

74. Timuçin M. Kronik Hepatit C Hastalarında Multidrug Rezistans Gen Mustasyonu Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi 2010.
75. Gong B, Zhu J, Li L, Qiang K, Ren L. Synthesis of non-porous poly(glycidylmethacrylate-co-ethylenedimethacrylate) beads and their application in separation of biopolymers. *Talanta*. 2006;68(3):666-72.
76. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(7):3473-8.
77. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical biochemistry*. 1987;162(1):156-9.
78. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2001;297(3):1137-43.
79. Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, Scheuermann EH, Wegner B, Gossmann J, et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(5):1501-11.
80. Gumus-Akay G, Rustemoglu A, Karadag A, Sunguroglu A. Haplotype-based analysis of MDR1/ABCB1 gene polymorphisms in a Turkish population. *DNA and cell biology*. 2010;29(2):83-90.
81. Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi chuan xue bao = Acta genetica Sinica*. 2006;33(2):93-104.
82. Onnie CM, Fisher SA, Pattni R, Sanderson J, Forbes A, Lewis CM, et al. Associations of allelic variants of the multidrug resistance gene (ABCB1 or MDR1) and inflammatory bowel disease and their effects on disease behavior: a case-control and meta-analysis study. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(4):263-71.

83. Ho GT, Soranzo N, Nimmo ER, Tenesa A, Goldstein DB, Satsangi J. ABCB1/MDR1 gene determines susceptibility and phenotype in ulcerative colitis: discrimination of critical variants using a gene-wide haplotype tagging approach. *Human molecular genetics*. 2006;15(5):797-805.
84. Moriya Y, Nakamura T, Horinouchi M, Sakaeda T, Tamura T, Aoyama N, et al. Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2002;25(10):1356-9.
85. Palmieri O, Latiano A, Valvano R, D'Inca R, Vecchi M, Sturniolo GC, et al. Multidrug resistance 1 gene polymorphisms are not associated with inflammatory bowel disease and response to therapy in Italian patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(11-12):1129-38.
86. Ho GT, Moodie FM, Satsangi J. Multidrug resistance 1 gene (P-glycoprotein 170): an important determinant in gastrointestinal disease? *Gut*. 2003;52(5):759-66.
87. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, Fennell J, Drummond H, Mowat C, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):288-96.
88. Sapmaz A, Ozen Karatayli SC, Dagli U, Kilic ZM, Toruner M, Celik Y, et al. Effects of polymorphism in G2677T/A triallelic region of MDR1 gene in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2008;19(3):168-73.
89. Cortada CM, Gil A, Goncalves S, Sambuelli A, Rubio MC, Carballo MA. [P-glycoprotein functional activity in peripheral blood lymphocytes in ulcerative colitis]. *Medicina*. 2009;69(4):437-41.
90. Siegmund W, Ludwig K, Giessmann T, Dazert P, Schroeder E, Sperker B, et al. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;72(5):572-83.
91. Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T)



- polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(7):1847-54.
92. Osswald E, Johne A, Laschinski G, Arjomand-Nahad F, Malzahn U, Kirchheiner J, et al. Association of MDR1 genotypes with susceptibility to colorectal cancer in older non-smokers. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(1):9-16.
  93. Westerlund M, Belin AC, Anvret A, Hakansson A, Nissbrandt H, Lind C, et al. Cerebellar alpha-synuclein levels are decreased in Parkinson's disease and do not correlate with SNCA polymorphisms associated with disease in a Swedish material. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22(10):3509-14.
  94. Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R, Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Archives of medical research*. 2007;38(5):539-44.
  95. Jamroziak K, Mlynarski W, Balcerczak E, Mistygacz M, Trelinska J, Mirowski M, et al. Functional C3435T polymorphism of MDR1 gene: an impact on genetic susceptibility and clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *European journal of haematology*. 2004;72(5):314-21.
  96. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(7):1540-4.
  97. Jamroziak K, Mlynarski W, Balcerczak E, Mistygacz M, Trelinska J, Mirowski M, et al. Functional C3435T polymorphism of MDR1 gene: an impact on genetic susceptibility and clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *European journal of haematology*. 2004;72(5):314-21.
  98. Fiedler T, Buning C, Reuter W, Pitre G, Gentz E, Schmidt HH, et al. Possible role of MDR1 two-locus genotypes for young-age onset ulcerative colitis but not Crohn's disease. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(10):917-25.
  99. Farnood A, Naderi N, Moghaddam SJ, Noorinayer B, Firouzi F, Aghazadeh R, et al. The frequency of C3435T MDR1 gene polymorphism in Iranian patients

with ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(9):999-1003.

100. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharmaceutical research*. 2001;18(10):1400-4.
101. Daniel F, Lorient MA, Seksik P, Cosnes J, Gornet JM, Lemann M, et al. Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(1):19-23.
102. Sambuelli AM, Negreira SM, Gil AH, Huernos SP, Goncalves S, Toro MA, et al. Multidrug resistance gene (MDR-1) expression in the colonic mucosa of patients with refractory ulcerative colitis. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 2006;36(1):23-32.