

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

**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA PARAOKSONAZ
VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Volkan GÖKBULUT

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Hakan DURSUN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ONAY.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42

ONAY

“Ülseratif kolitli hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerin araştırılması” konulu tez çalışması İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 21.05.2009 tarih ve 04 nolu oturumunun 2. bendi, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 21.06.2010 tarihli 3 sayılı oturumunun 14 sayılı kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı’nın 17.09.2010 tarihli 5 sayılı oturumunun 6 no’lu kararı ile Doç. Dr. Hakan DURSUN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Volkan GÖKBULUT tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

Ülseratif Kolitli Hastalarda Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerin Araştırılması

ÖZET

Amaç: Ülseratif kolit (ÜK) aktivasyon ve remisyon dönemleriyle seyreden, kronik intestinal bir hastalıktır. Bu çalışmada ÜK hastalığının tespit ve takibinde paraoksonaz (PON1) ve arilesterazın (ARE) iyi bir belirteç olup olamayacağı amaçlandı. ÜK tanısı olan hastaların aktif ve remisyon dönemlerindeki serum PON1 ve ARE aktiviteleri, hem kendi aralarında hemde sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine 2009-2010 tarihleri arasında başvurup ÜK tanısı almış ve aktivasyon döneminde olan 38 hasta (20 eski tanı, 18 yeni tanı), ve kontrol grubu olarak 38 sağlıklı erişkin bu çalışmaya katıldı. ÜK tanısı alan ve aktif dönemdeki hastalar gastroenteroloji kliniğine yatırıldı. Hastalar gastroenteroloji kliniğine yattıktan sonra tedavi almadan serum örnekleri alındı. Hastaların tamamı tedavi sonrasında remisyona girdi. Remisyon dönemindeki hastalar 3 ay ile 1 yıl arasındaki sürelerle kontrole çağrıldı. Kontrol sırasında tekrar serum örnekleri alındı. Aktif dönemdeki ÜK'li hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin serum PON1 ve ARE aktiviteleri ile açlık lipid parametreleri ölçüldü. Ayrıca remisyon dönemindeki ÜK'li hastaların serum PON1 ve ARE aktiviteleri ölçüldü. Aktif dönemdeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki gönüllüler arasındaki serum PON1 ve ARE aktiviteleri ve lipid profilleri ayrıca remisyon dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki gönüllüler arasındaki serum PON1 ve ARE aktiviteleri değerlendirildi.

Bulgular: Aktif ve remisyon dönemlerindeki hastaların sırasıyla serum PON1, ARE aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0.005$, $p<0.05$, $p<0.005$, $p<0.005$). Aktif ÜK dönemdeki hastaların PON1 ve ARE aktiviteleri remisyon dönemine göre anlamlı bir düşüş göstermiyordu (sırasıyla $p>0.05$, $p>0.05$)

Sonuç: Bu çalışmada ülseratif kolitin (ÜK) hem aktivasyon döneminde hem de remisyon dönemindeki paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri ölçülerek kontrol grubuyla karşılaştırıldı. ÜK hastalığının hem aktif hem remisyon dönemlerinde

bakılan PON1 ve ARE düzeylerinin kontrol grubunda bakılan PON1 ve ARE düzeylerine göre anlamlı olarak düşük gelmesi ÜK in tanısında kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini bize düşündürdü. Fakat ÜK hastalığının aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki PON1 ve ARE düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamasının da hastalığın takibinde kullanılabilecek biyokimyasal parametreler olmadığını akla getirmektedir. Ancak bu konuda kesin bir kanaate varabilmek için daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, paraoksonaz, arilesteraz, antioksidan.

Investigation of Paraoxonase and Arylesterase Activities in Patients with Ulcerative Colitis

ABSTRACT

Objective: Ulcerative Colitis (UC) is a chronic intestinal disease progressing with activation and remission periods. In this study, whether Paraoxonase 1 (PON1) and Arylesterase (ARE) are reliable markers for the diagnosis and patient follow-up in UC was evaluated. Serum PON1 and ARE activities in patients with UC in their active and remission periods were aimed to compare with their own group and healthy control group.

Instruments and Method: 38 patients (20 old diagnoses and 18 new diagnoses) with UC in their activation periods in 2009-2010 and 38 healthy individuals for the control group participated in the study at Ataturk University, Medical Faculty, Department of Internal Medicine, and Division of Gastroenterology. The patients with UC and in active period were hospitalized at the gastroenterology clinic. Prior to the therapy phase, serum samples were taken. Following the therapy, all the patients became in remission, and they were sought for control from 3 months to 1 year, and during these controls, serum samples were taken again. Serum PON1, ARE activities and lipid parameters of the active UC patients and the healthy volunteers in the control group were measured. Moreover, the serum PON1, ARE activities of the patients with UC in remission were measured. Finally, serum PON1, ARE activities and lipid parameters of the active patients and healthy volunteer individuals in the control group were measured, and the same procedure was implemented for the patients in remission and the healthy control group.

Findings: Serum PON1 ($p < 0.005$), ARE ($p < 0.05$), and PON1 ($p < 0.005$), ARE ($p < 0.005$), activities of the patients in active and remission periods were found to be significantly low compared to the control group. Further, in PON1 ($p > 0.05$), ARE ($p > 0.05$) activities of patients with UC in their active periods, a significant decrease was not found compared to remission period.

Conclusion: As a result, in this study the paraoxonase and arylesterase activities of Ulcerative colitis in both activation and remission periods were measured and compared with the control group's activities. That the levels of PON1 and ARE in active and remission periods of UK were seen to be significantly low, compared to the control group's PON1 and ARE levels, suggested us that this finding can be an indicator for UK diagnosis. However, since there were no significant differences between the PON1 and ARE levels of patients with UK in activation and remission periods, it can be considered that there are no biochemical parameters to use in the diagnosis of the disease. Yet, further studies with larger population are needed to reach more reliable judgments.

Key words: Ulcerative Colitis (UC), paraoxonase, arylesterase and antioxidant.

KISALTMALAR

5-ASA	5-aminosalisilikasit
6-MP	6-Merkaptopürin
ARE	Arilesteraz
ASCA	Anti-saccharomyces cerevisiae antikor
AZA	Azotiopürin
CARD 15	Caspase activation and recruitment domain 15
CH	Crohn hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA	Human Lökosit Antijen
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDR1	Multi drug resistance gen 1
MODS	Çoğul organ yetmezliği
NFκβ	Nükleer faktör kappa beta
NOD	Nücleotid-binding oligomerization domain
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
p-ANCA	Periferik antinötrofilik sitoplazmik antikor
PON	Paraoksonaz
SD	Standart deviasyon
TG	Trigliserid
TLR	Toll-like reseptör
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
UC	Ulcerative Colitis
ÜK	Ülseratif kolit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK) gastrointestinal sistemin kronik, idiyopatik yangısal hastalığıdır. Ülseratif kolit primer olarak kolonu tutar, mukoza ve submukozaya sınırlı kalır ve gerektiğinde cerrahi olarak sağaltılabilir [1]. Ülseratif kolitin insidans ve prevalansı coğrafik lokalizasyona göre değişir; beyaz nüfus için en yüksek oranlar insidansın her hastalık için yaklaşık 100.000 de 5 ve prevalansın yaklaşık 100.000 de 50 olduğu Kuzey Avrupa ve Güney Amerika'dadır. Oranlar Orta ve Güney Avrupa'da, Güney Amerika, Asya ve Afrika'da daha düşüktür. Ülseratif kolit Yahudilerde daha sık görülür. Birleşik devletlerde siyah nüfustaki inflamatuvar barsak hastalığı insidansı beyaz nüfusun beşte biri ile yarısı arasındadır, ancak son yıllarda bu aralık daralmıştır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika da ülseratif kolit insidansı azalmıştır. Hastalığın her iki cins için görülme sıklığı eşittir. Başlangıç yaşının en sık olarak görüldüğü dönem 15-25 arasındadır [2]. Her ne kadar inflamatuvar barsak hastalığı 100 yıldan daha uzun bir süredir klinik bir antite olarak tarif edilmiş ise de etyolojisi ve patogenezi kesin bir şekilde değerlendirilememiştir. Çeşitli çalışmalar, genetik olarak yatkın bireylerin hem dış faktörlerin hem de konak faktörlerin birlikte etkilerinin olması ve daha sonra sigara gibi özgül çevresel faktörlerin eklenmesi ile değiştirilen mukozal immün fonksiyon düzensizliğinin kronik bir duruma neden olduğu konusunda görüş birliği sağlanmıştır. Mukozal immün sistemin kronik aktivasyonunun kronik enfeksiyöz ajana karşı uygun bir cevap olarak çıkması mümkünse de böyle bir ajanın aranması çalışmaları sonuçsuz kalmıştır. Böylece, inflamatuvar barsak hastalığı güncel olarak ya barsaklar içerisinde bulunan endojen mikrobiyal floraya karşı uygunsuz bir cevap ya da birlikte veya tek başına otoimmünite şeklinde kabul edilmektedir [3]. Ülseratif kolitin klinik görünümü kolon tutulumunun yaygınlığına ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Hastalık sadece rektumu tutabileceği gibi, sol kolonu ya da tüm kolonu tutabilir. Fakat daima rektum tutulumu vardır. Hastalığın başlıca karakteristik bulguları kanlı diyare ve kramp tarzında karın ağrısıdır [4].

İnsanda 7. kromozomun q21-22 bölgesinde lokalize paraoksonaz (PON) multigen ailesi, PON-1, PON-2 ve PON-3 diye adlandırılan üç üyeden oluşmaktadır [5]. Paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili ve 43-45 kDa

molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır [6-9]. PON1 de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'de lizin bulunmamaktadır. Bu nedenle paraoksonu hidroliz edemedikleri ileri sürülmüştür [6]. PON1 ve PON3 plazmada bulunmasına karşılık PON2 bulunmaz [10]. PON1 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır [11]. PON 1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunmaktadır [6,12]. Yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesi ile serum ve makrofajlardaki oksidatif stres arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır [13]. PON1'in, primer fizyolojik rolü hala tam olarak bilinmemesine rağmen son çalışmalarda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidatif modifikasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayarak lipid peroksidasyonunun engellediği, antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmektedir [14-16].

Bu çalışmamıza yaklaşık 38 ÜK tanısı konulan (18 yeni tanı, 20 eski tanı) hasta, kontrol grubu olarak da sağlıklı, ek bir sistemik hastalığı olmayan 38 kişi dahil edildi. Çalışmamızda aktivasyon dönemindeki ÜK hastalarının serum Paraoksonaz1 (PON1) ve arilesteraz (ARE) düzeyleri ölçüldü. Tedaviden en az 3 ay olmak üzere 3 ay ile 1 yıl arasındaki zaman dilimlerinde hastaların remisyon dönemlerinde PON1 ve ARE düzeyleri tekrar ölçülerek bu dönemler arasındaki değişim incelendi. Aktivasyon ve remisyon döneminde tüm hastaların PON1 ve ARE düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Biz bu çalışmamızda ülseratif kolit hastalığının tespit edilmesinde PON1'in tanı koydurucu özelliğinin tespiti ve hastaların takibinde PON1'in değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit (ÜK) kolonda mukozal inflamasyona yol açan, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır [17]. Bu hastalıkta sadece kolon (en çok sol kolon, bazen rektum ve tüm kolon) hastalığa yakalanır [4].

2.1.1. Epidemiyoloji:

ÜK hastalığının insidans ve prevelansı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterdiği gibi etnik grup ve ırklara göre de farklılıklar gösterir. Kuzey ülkeleri hastalığın sık görüldüğü ülkelerdir. Bu ülkelerde hastalığın görülme oranları yüksek iken Güney Avrupa, Orta Amerika, Afrika ve Avustralya’da hastalığın insidansı daha düşüktür. Asya ve Güney Amerika da ise hastalık oldukça nadirdir [18]. Kuzey Amerikada ÜK için insidans oranı yılda 100.000 insanda 2.2-14.3 vaka iken prevelans oranı 100.000 insanda 37-246 vakadır. 2003 yılında Amerika ve Kanada popülasyonunu oluşturan 320 milyonluk kombinasyon incelendiğinde her yıl 7000 ile 46000 arasında insanın yeni tanı ÜK olduğu ve 780000 insanında ÜK olabileceği ortaya konmuştur. Avrupa da ÜK için insidans oranları yıllık 100000 insanda 1.5-20.3 vaka olarak bulunmuştur. Avrupadaki ‘*European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease*’ (EC-IBD) ÜK için insidans oranlarının 100.000 insanda 8.7-11.8 vaka arasında olduğu raporlamıştır. Avrupadaki kuzey-güney insidans farkının derecesi incelendiğinde inflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) insidans oranının kuzey bölgelerde %40 - %80 kadar fazla olduğu görüldü. Şu an bu farklılık aralığının daha dar olduğuna inanılmaktadır [19]. İBH yüksek sosyo-ekonomik tabakalarda daha sık görülme eğilimindedir [20]. Gelişmekte olan ülkelerdeki ÜK görülme sıklığı gelişmiş olan ülkelere göre daha düşüktür. Ancak bu fark giderek kapanmaktadır. Bunun nedeni tanı olanaklarının artması ile hastalığın daha kolay tanı alabilmesi ve yaşam tarzının batılılaşması (hazır gıda tüketiminin artması, diğer çevresel etkiler, ve sanitasyon koşullarında düzelme) olabilir [20,21]. İBH, Avustralya, Güney Afrika gibi bölgelerde nadir görülmektedir. Ancak şu an düşük insidansa sahip olan Japonya, Güney Kore, Singapur, kuzey Hindistan ve Latin Amerika gibi çeşitli bölgelerde inflamatuvar barsak hastalıklarından özellikle ÜK insidansı artmaktadır [19].

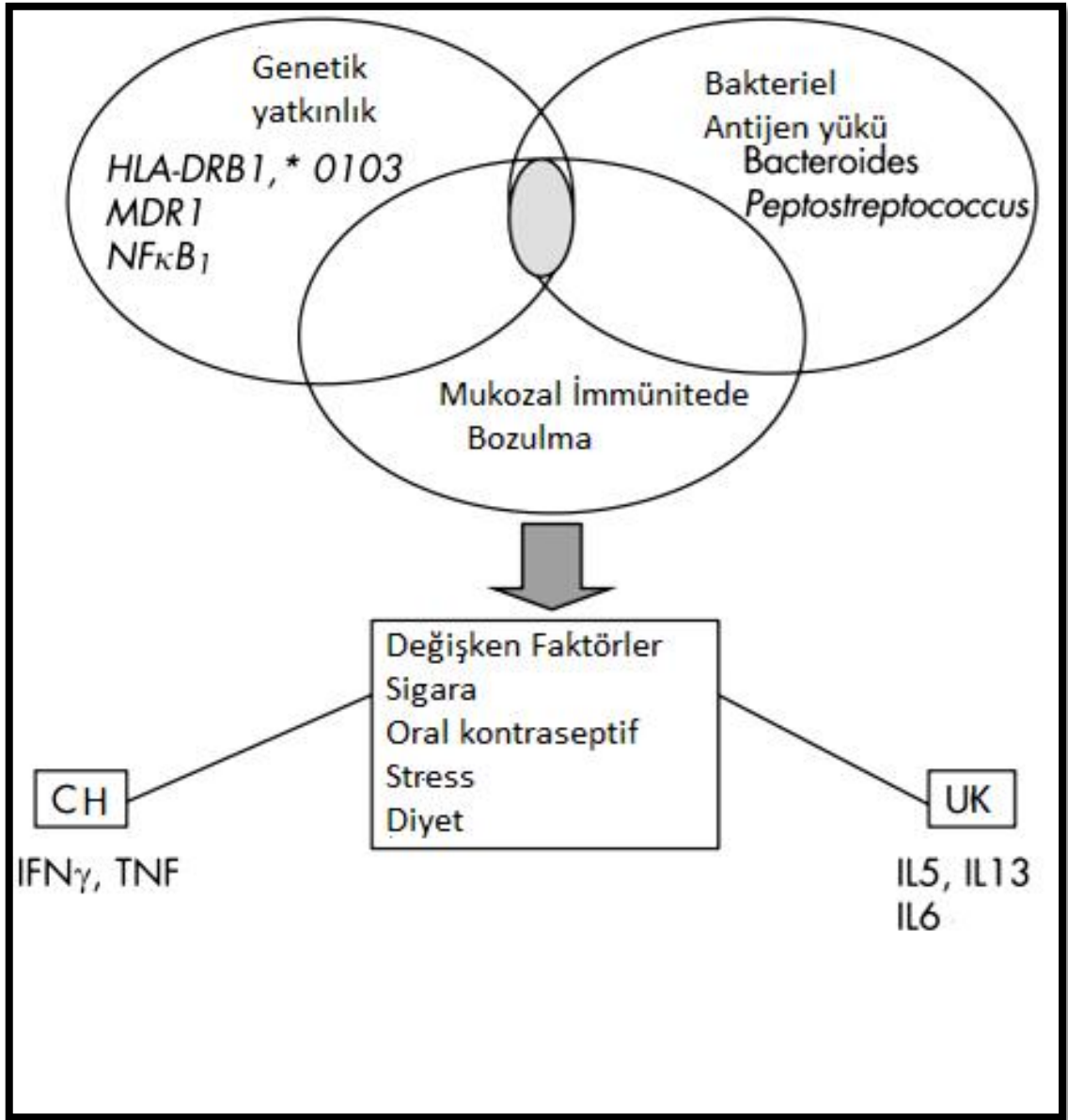
Göçmen popülasyonlarında yapılan çalışmalar gösterdi ki etnik ve radikal farklılıklar, genetik farklılıklara göre yaşam şekli ve çevresel etkilerle daha fazla ilişkili olabilir. Mesela şimdiye kadar Hindistan bölgesinde İBH'nın nadir olduğu düşünülürdü ancak İngiltereye göç eden Güney Asyalılar beyazlara göre ÜK için artan risktedirler [19].

İBH çoğunlukla genç popülasyonun hastalığıdır. Ancak hastalık başlangıcında yaş dağılımı bimodal olup en fazla insidans adolesan ve genç erişkinde (15-25 yaş) görülürken, daha küçük pik 5. ve 6. (55-65 yaş) dekadlar arasındadır [21].

2.1.2. Etyopatogenezi:

Yaklaşık bir asırlık bilinirliklerine rağmen İBH'nın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. İBH patogenezinde etkin faktörler olarak genetik, immünolojik, mikrobiyolojik, çevresel faktörler suçlansa da kesin etyolojik ajan belli değildir [22,23].

ÜK' in etyopatogenezi sistemik bakış şekli 1'de özetlenmiştir [24].



Şekil 1: ÜK' in etyopatogenezine sistemik bakış

2.1.2.1. Genetik Yatkınlık

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla, genetik faktörlerin İBH patogenezinde önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur [24].

ÜK'te genetik taban olduğunu destekleyen deliller:

1. ÜK de ailesel yığılmanın olması
2. Nadir görülen hereditör sendromlarla olan ilişki (glycogenosis, Hermansky-Pudlak sendrom)

3. Aile üyelerindeki ÜK'in benzer paternleri
4. Bazı etnik gruplardaki ÜK'in yüksek insidansı [24]

İBH olgularının %5-20'sinde pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Aile öyküsü Crohn hastalığında (CH) ÜK olgularına göre daha belirgin olarak saptanmıştır. ÜK olgularının birinci derece akrabalarında ÜK olasılığı %5.7-15.5, İBH olasılığı %6.6-15.8 olarak belirlenmiştir. İBH olgularında aile yığılmasını gösteren önemli bulgulardan biride ikizlerde yapılan çalışmalardır. ÜK için dizigot ikizlerde konkordans %3, monozigot ikizlerde ise %10 olarak bulunmuştur. CH için bu oranlar yaklaşık 3 kat daha fazladır [22].

Hem ÜK hem CH birçok ilişkili gen ve fazla sayıda heterojenite ile kompleks bir genetik tabana sahiptirler. Tek bir gen modeli ile açıklanamamaktadır. ÜK'in hastalık fenotipi ve gen etkileşimi çeşitli dış faktörlerin etkisiyle modifiye edilmiştir [18,24].

DNA analizi ile yapılan kromozomal tetkiklerde kromozom 1, 3, 6, 7, 14, 16 ve 19'da hastalıkla ilgili genler tesbit edilmiştir. Tesbit edilen en belirgin bağlantı 16. kromozomun perisentromerik bölgesindeki nücleotid-binding oligomerization domain 2 (NOD2) geni ve proteinidir. NOD 2, Caspase activation and recruitment domain 15 (CARD 15) olarak bilinir. CARD 15 polimorfik bir gen olup doğal immunité ile ilgilidir. İBH ile ilgili olduğu açıkça tesbit edilen ilk gendir [18]. Ancak daha sonra yapılan birçok bağımsız çalışma NOD2/CARD15 polimorfizmin ÜK ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak Avrupa ve Amerikadaki NOD2/CARD15 polimorfizmini taşıyan Kafkasların CH'na olan duyarlılıklarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir [19].

Deneyisel çalışmalar gösterdi ki multidrug resistance gen 1(MDR1) eksik farelerde ÜK gelişebilir. Ek klinik çalışmalar MDR1 geninin 2 polimorfizminin ÜK ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Human MDR1 ise kserobiyotiklere karşı bir bariyer oluşturan p-glycoprotein sekrete eder ve IL-10 artışına neden olur. Bu genin polimorfizmi, düşük protein ekskresyonuna sebep olurken barsak bakterilerine karşı defansda sorun oluşturabilir [24].

Nükleer faktör kappa beta (NFk β) ailesinin üyelerinin polimorfizimi ile İBH arasındaki ilişki tarif edilmiştir [25]. Bu ilgili çalışma 4q kromozom üzerindeki insan NFk β 1 geninin promotor bölgesindeki polimorfizime odaklanmıştır. NFk β 1 geni, NFk β ailesinin en önemli üyesidir. Doğal ve adaptif immüniteyi, hücrel büyüme, apoptozisi ve hücrel farklılaşmayı içeren düzenleyici prosesin farklılığında yer almaktadır. Bu gen ÜK'li hastalarca taşınmaktadır [26]. NFk β 1 ilişkili hastalığın ÜK'e olan duyarlılığının altında yatan kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Düşük seviyede transkripsiyonel proteinlere sahip olan kişilerdeki bakteriyel antijenlere karşı oluşan doğal immün yanıtta yetersizlik bir neden olarak gösterilebilir [24].

ÜK'li olgular ile human lökosit antijeni (HLA) class II ilişkisi araştırılmış, HLA DRB1*1502 ve HLA DRB1*0103 arasında bağlantı bulunmuştur. Ancak HLA DRB1*0103'ün sadece ÜK için değil, tüm kolon inflamasyonu için bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir [22].

2.1.2.2. Bakteriyel Antijen Yüğü

ÜK ile enfeksiyöz kolitler arasındaki bazı benzerlikler, kalın bağırsaktaki kronik inflamasyonu tetikleyen, bilinmeyen bir mikroorganizmayı araştırmaya dayalı birçok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Ancak şimdiye kadar herhangi bir mikroskopik ajanla ilişkilendirilememiştir. ÜK'in etyopatogeneğinde bağırsak bakterilerinin rolü aşağıda sıralandığı gibi özetlenebilir;

1. ÜK'li hastaların mikrobik florası kontrol gruplarına göre hem içerik hem dağılım açısından farklılık gösterir.
2. Bazı kommensal bakteriler mukozal hemostazda ve intestinal immün sistemin maturasyonunda esansiyel bir rol oynarlar.
3. Kommensal bakteriler genetik olarak hassas olan fare ve sıçanlarda kronik inflamasyon için gereklidirler. Farklı bakteriyel türler bu hayvanlarda kronik bağırsak inflamasyonuna neden olabilmek için farklı özelliğe sahiptirler.
4. ÜK'li hastalara probiyotiklerle yada antibiyotiklerle yapılan müdahaleyi konu alan çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre tedavi bakteriyel floranın manipülasyonundan sağlanmaktadır [24].

Bağırsak bakterileri bağırsak immün sistemin gelişiminde temel bir role sahiptirler. Bunlar klonal genişleme için lenfositleri stimule ederler ve lenfositleri apoptozisten korurlar [27]. Bifidobakteria ve laktobasiller gibi yararlı bakteri türleri aktif ÜK'li hastalarda mukoza ile ilişkili bakteri florasında genellikle yoktur [28]. Diğer taraftan gram negatif anaeroplara özellikle Ecoli, fusobakterium varium ve bakteriodes, yüksek sıklıkla peptostreptokok invazyonu artan mukozal konsantrasyonunda gösterilmiştir [29-31].

İBH'larındaki yüksek bakteriyel mukozal invazyon, bakteriyel antijenlere karşı olan IgG titre düzeyi ile uyum içindedir. Bu antikordlardan ÜK'i CH'ından ayırt etmede anti-peptostreptococcus anaerobius antikoruna kullanılabilir [30,32].

2.1.2.3. Mukozal İmmünite

Genetik, çevresel ve diğer faktörler mukozal immün cevapta devam eden bir aktivasyona yol açar [33].

İntestinal epitelyum hücrelerinden sekrete edilen mukus, immün hücrelerden sekrete edilen salgısal IgA, trefoil peptidler, glikoproteinler, fosfolipidler, glikokaliks epitelyum üzerinde bir örtü oluştururlar, bunlar mikroorganizmaların hücre membranlarına bağlanmasını engeller, diğer taraftan mukozal kimyasal hasara karşı da korurlar [22]. Normal intestinal permeabilitesi epitel bütünlüğünün devamı, mukus üretimi, peristaltizm ve yukarıda sözü edilen koruyucu faktörlerin salınımına bağlıdır. Geçen yirmi yılda ÜK'li hastalardaki epitel hücrelerinde birçok anormallik tarif edilmiştir. Bunlar beta oksidasyon eksikliği, hücre membranının anormal geçirgenliği, mukus içeriğinin anormallığı, strese anormal hücresel yanıt, bütiratın açlık sırasındaki kolonositlerdeki kullanımındaki yetersizlik, Toll-like reseptör genlerindeki polimorfizm, defensin cathelicidin gibi antimikrobiyal peptitlerin eksikliğidir [24]. İBH da inflame, noninflame mukozada geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir. Lümendeki antijenik yapıların, geçirgenliği artmış epitelden kolaylıkla altındaki immün alana geçmesi ile inflamatuvar süreç başlar [22]. Ayrıca İBH da mukus üretiminde defektler saptanmıştır. Örneğin ÜK olgularında normale göre kolon mukusunun incelendiği görülmüştür [22].

Bağırsakların bakteriyal içeriği hem lokal hem sistemik immun yanıtta görevli bağırsak epitelyum hücrelerindeki lenfoid dokuyu stimüle eder. İntestinal epitelyum hücreleri ve bakteri arasındaki kapalı temas doğal immünitinin aktivasyonu boyunca mukozadaki hemostazı korur [24].

İBH da doğal immun yanıt normal floraya karşı mukozal toleransın kırılması ile ortaya çıkar [34].

İntestinal epitel hücrelerinin kendi aralarındaki etkileşimi ve patojenlerin tanınması için sahip oldukları mekanizmalardan en iyi bilineni toll-like reseptör (TLR) ve nucleotide binding oligomerization domain (NOD) reseptördür. Bakteriyel antijenlerin teması membranöz TLR veya intrasellüler NOD reseptörlerince tanınır. Bakteriyel ligandlar intestinal hücre reseptörlerine bağlandığında TLR uyarılması ile NF κ B aktivasyonu olur ve sitokinler, eikosanoidler ve antimikrobiyal peptit içeren değişik moleküllerin üretimine bağlı olarak hücresel sinyal yolları ile doğal ve edinsel immun yanıt oluşturulur. Bu aşamadan sonra sınırlanamayan kronik bir inflamasyonun oluştuğu düşünülmektedir [35-37].

Bugün bilinen 11 TLR vardır. Bunların bazıları (TLR 1,2,4,5,9) hücre membranında bazıları (TLR 3,7,8) ise hücre içi organellerde bulunmaktadır [38]. Yapılan çalışmalar TLR'lerden özellikle 4 ve 9'un ÜK etyolojisi ve patogenezinin sorumlu gen polimorfizimlerin kodlandığı belirtilmiştir [37]. TLR'ler direkt olarak bakteri DNA'sı ile uyarılır ve IL8 sekresyon artışına neden olurlar. IL8 bilindiği gibi nötrofiller için kemoatraktan olarak kabul edilir [36]. Doğal immun yanıtın düzenleyicilerinden, TLR sinyallerini inhibisyon yolu ile kontrol eden peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPAR- γ) ÜK olgularında azalmış olarak saptanmıştır [39].

2.1.2.4. Çevresel Faktörler

Çeşitli çevresel faktörler ÜK'in hem ilk ortaya çıkışında hem de sonraki relapslarında tetikleyici olarak katkıda bulunurlar.

2.1.2.4.1 Stres ve Fizyolojik Bozukluklar

Davranışsal faktörler ve emosyonel durumlar inflamasyonu ve immün sistemi hem sistemik hem de lokal seviyede etkileyebilirler [40]. Remisyonda olan ÜK'li hastalar depresyon açısından yüksek skor gösterirse hastalığın aktivasyonu için artan riske sahip olurlar [41]. Prospektif çalışmalar gösterdi ki depresyon gibi negatif emosyonel durumlara neden olan olaylar ÜK relapslarını provoke edebilir [42,43]. Fakat ÜK'li hastalarda stresin azaltılmasına yönelik tedaviler sonrasında hastalığın relaps sıklığında, sayısında ve ciddiyetinde anlamlı bir azalma görülmemiştir [44].

2.1.2.4.2 Sigara

Yapılan çalışmalara göre ÜK ile sigara içiciliği arasında ters bir ilişki vardır. Sigara içicilerinde ÜK gelişim oranı anlamlı olarak düşüktür. Bu alışılmadık ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir [19]. ÜK'li hastalardaki sigaranın koruyucu etkisi için varsayılan mekanizma, musin sentezinin artışı, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin azalması, bağırsaklardaki düz kas tonusunda azalma ve makro moleküllerin bağırsak permeabilitesini modifiye etmesi gibi faktörleri kapsamaktadır [24]. Sigara içiciliği ÜK'in seyrini düzenler. Sigara içen ÜK olgularında klinik daha hafif seyreder ve sigarayı bırakma alevlenmeyi tetikleyebilir [22]. ÜK'li sigara içen hastalardaki oral steroid ve kolektomi ihtiyacı hiç sigara içmeyenlere kıyasla daha azdır [24].

2.1.2.4.3 Apendektomi

Yapılan çalışmalarda intestinal floranın ÜK gelişiminde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir [45,46]. Apendiks ve çekum intestinal flora bakımından zengin bölgelerdir. Apendikste inflamasyon mukozal immün yanıtın tetiğini çekerek ÜK gelişimine zemin hazırlayabilir. Nitekim bugüne kadar yapılan bazı çalışmalar gösterilmiştir ki ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığı son derece düşüktür [47,48]. Apendektomi ÜK gelişiminde koruyucu gibi görünmektedir. 3600 vaka, 4600 den fazla kontrol grubunu içeren 17 vaka-kontrol çalışmasının metaanalizinde appendektominin %69 oranında ÜK gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir [19]. Apendektomi yalnızca ÜK oluşumuna etki etmez, hastalığın klinik gidişini de etkiler.

Japonya’da yapılan çoklu merkezli bir çalışmada appendektomi sonrası ileri yaşamlarında ÜK tanısı alan hastalarda tekrarlayan semptom gelişimi intakt appendeksi olan kolitli hastalara göre daha azdır [19]. Fransa ve Avustralya da yapılan çalışmada ÜK tanısı konulmadan önce appendektomi olanlarda kolektomiye ihtiyacın daha az olduğu gösterilmiştir [19]. Ayrıca Avustralya’da yapılan başka bir çalışmada appendektomili kişilerdeki hastalığın kontrolü için immunsupresif tedavinin daha az gerekli olacağı bildirilmiştir [19].

2.1.2.4.4 İlaçlar

Yapılan vaka-kontrol çalışmalarında oral kontraseptifin İBH için bir risk olduğu bildirilmiştir. Bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir ama oral kontreseptiflerin trombojenik özelliğinden dolayı oluşan multifokal, mikrovasküler tıkanmalara bağlı olarak gastro intestinal sistem enfarklarına neden olabileceği düşünülmektedir [49]. Ayrıca oral kontreseptiflerin ÜK hastalarında relapsları tetikleyici bir etken olduğu öne sürülmüştür [24]. Günümüzde ÜK olgularında oral kontraseptif kullanımı ile ilgili güçlü bir bağlantı saptanamamıştır [22,24]. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve antibiyotik kullanımı ile ÜK olgularında alevlenmeler görülmektedir. NSAİİ’lerin intestinal permeabiliteyi artırarak, mukus yapısını değiştirerek ve araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz (COX) yolunu inhibe edip, bu metabolizmayı lipooksijenaz ve dolayısıyla lökotrienB4 (LT-B4) yolağına çevirerek, inflamasyonu arttırdıkları düşünülmektedir [22].

2.1.2.4.5 Diyet

Diyet ürünleri bakteriyel ajanlardan sonra en önemli bağırsak lümen antijenleridir. Lokal olarak diyetin İBH gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Hollanda’daki vaka kontrol çalışmasında çikolata ve kolanın İBH için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda monoansature ve poliansature yağlı yiyeceklerin diyetle yer almasının İBH’nın gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek oranda lifli besinler, meyve, sebze tüketimin İBH gelişimine karşı koruyucu bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür, ama çalışmadan çalışmaya sonuçlar farklılık göstermiştir [19]. Yüksek oranda sütü ürünlerin alınımının da düşük oranda lifli diyet gibi ÜK’in relapsı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Sülfür ve sülfat içeren

diyetsel ürünler ÜK'in relaps gelişminde etkili olabilirler. Bu etkilerini bağırsak hücreleri üzerindeki direkt toksiteleri ve indirekt olarak protein fonksiyon ve yapısını değiştirerek gösterirler. Diğer bir çalışma ise ilerleyen yüzyılda modern yaşam stili ile ilişkilendirilmiş nutrisyonel faktörlerin İBH'nın sıklığındaki artmada etkili olabileceği düşünülmüştür [24].

2.1.3. Klinik

ÜK farklı klinik tabloları olan kronik bir hastalıktır. ÜK'te rektum tutulumu daima mevcut olup sadece rektum tutulabileceği gibi, rektumdan başlayarak kolonun proksimaline doğru yayılarak değişik uzunlukta kolon segmentleri de tutulabilir. Hastalık kolonu arada sağlam mukoza bölgeleri olmaksızın etkiler [50].

ÜK'in ana semptomları ishal, rektal kanama, tenezm, mukus pasajı ve kramp şeklinde karın ağrısıdır. Semptomların ciddiyeti hastalığın yaygınlığı ile alakalıdır [3,51]. Her ne kadar ÜK akut olarak ortaya çıkabilirse de semptomlar genellikle haftalar ya da aylardır vardır. Bazen ishal ve kanamalar aralıklı ve hafif olduğu için hasta tıbbi yardım aramaz [3]. ÜK hastalığında taşikardi, yüksek ateş, bağırsak seslerinde azalma ve hipoalbumemi gibi semptom ve bulgular görülebilir. Bunlar aynı zamanda Lennard-Jones tarafından kötü prognoza işaret eden faktörler olarak raporlanmıştır. Ciddi ÜK'li hastalar genelde metabolik alkalozu sahiptirler. Kolitin ciddiyetinin artması ile arteriyel kan pH'nın progresif olarak arttığı ve lezyonların daha yaygın hale geldiği gösterilmiştir [52].

Ciddi ÜK'li hastaların ispatı ve kötü prognoz belirlenmesi için ilk teşebbüs Truelove ve Witts tarafından 1955 yılında yapıldı [53]. Bu araştırmacılara göre ciddi ÜK tanımı: günlük en az 6 kez kanlı dışkılama, ≥ 37.8 C ateş, dakikada ≥ 90 nabız, hemoglobin konsantrasyonunun ≤ 10.5 gr/dl olması ve eritrosit sedimentasyon oranının ≥ 30 mm/saat olarak tanımlanmışlardır [53]. Bu kriterler objektif, basit ve uygulanması kolay olduğu için halen kullanılmaya devam edilmektedir (tablo1) [53].

Tablo-1: Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesini gösteren Truelove-Witts kriterleri (53)

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

ÜK tutulan kolon segmentine göre isimlendirililerek sınıflandırılır. Bu bize hastalığın progresyonu ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. En sık kullanılan sınıflama sistemi Montreal klasifikasyonudur (tablo2) [54]. Tablo-2'de belirtildiği gibi Montreal klasifikasyonuna göre ÜK tutulan kolon segmentine göre proktit(E1), sol kolit (E2) ve pankolit (E3) olarak sınıflandırılır [54].

Tablo-2: Ülseratif Kolit Tutulumuna Göre Montreal Klasifikasyonu (54)

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

Geçen yıllara göre ÜK'li hastalar için prognoz büyük ölçüde değişmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar büyük ölçüde işaret ediyor ki; ülseratif kolitli hastaların yaşam beklentisi genel popülasyona benzerdir. Ama bazı çalışmalar hala mortalitede hafif bir artış olduğunu göstermektedir. 1900 yılların başlangıcında ÜK, bu hastalığın görüldüğü kişilerde akut ataktan sonraki yıllarda %75 oranında ölümün görülmesi üzerine fatal bir hastalık olarak kabul edilirdi. 1950 de mortalite oranı tanı sonrası ilk yılda %22 olarak raporlandı. Steroid tedavisinin girişi ile ciddi ÜK'li hastaların prognozu büyük ölçüde düzeldi. 1955 de Truvelove ve Witts, ÜK tedavisi için yapılan ilk kontrol gözlemin sonuçlarını raporladılar. Burada steroidin ciddi ÜK'li hastalarda mortaliteyi % 7 ye kadar azalttığı gösterildi. 1974 de Trelove Jewel, 5 günlük yoğun intravenöz steroide dayanan program ve ÜK'in ciddi atakları için erken cerrahi ile ilgili olan kontrolsüz gözlemlerin sonuçlarını raporladılar. Bu çalışmada mortalite oranında hayli azalma görülmüştür [52].

Sıklıkla hastalığın tutulum bölgesi arttıkça semptomlarda artmaktadır. Bu nedenle distal tutulumlu hastalarda semptomlarda açıklanamayan artış izlenmesi durumunda hastalığın progresyonu açısından değerlendirilmesi önerilir [55]. ÜK hastalarının yaklaşık %25-32'sinde total kolektomi gerekmektedir [56].

ÜK'in Lokal Komplikasyonları:

Ciddi ÜK, major komplikasyon olarak toksik megakolon, perforasyon, masif kanama ve çoğul organ yetmezliği (MODS) içermektedir.

- **Toksik Megakolon**

Toksik megakolon hastanedeki ÜK'leri içine alacak şekilde %10-17 oranında insidansa sahip olup, ÜK'in potansiyel fetal bir komplikasyonudur. Kliniğinde abdominal distansiyon, barsak seslerinde azalma, ağrı ve kontitüsyonel semptomlar görülür. Karın aşırı hassas olabilir. Laboratuar bulgular olarak hipoalbumemi, elektrolit imbalansı ve metabolik alkaloz yaygın olarak görülür. Toksik megakolon klasik olarak, karın X ray film düzleminde transvers kolon çapının 5.5 cm yi aşp, total veya segmental olarak kolonun tıkayıcı olmayan hipotonik genişlemesidir [52].

Tanı için kolonik distansiyonun radyolojik gösterilmesine ek olarak aşağıdaki 4 durumdan 3 ü mevcut olmalıdır. Bu 4 durum;

- 38.6 C den yüksek ateş
- kalp atım sayısının dakikada 120 yi geçmesi
- nötrofil sayının mm küpte 10500 ü geçmesi
- anemi

Yine tanı için dehidratasyon, mental değişiklikler, elektrolit bozukluğu, hipotansiyondan oluşan toksisite bulgularından en azından biri mutlaka bulunmalıdır [50].

Karın X ışını filmlerinde ince bağırsaklardaki sürekli distansiyon bulgusu toksik kolon gelişimi için hastaların bir kısmının yüksek riskte olduğunu gösterir ve bu megakolona gidiş diye bilinen bir duruma işaret etmektedir. Megakolona doğru gidişin erken tespiti klinik pratikte önemlidir. Prospektif bir çalışmada ciddi ÜK'li hastalarda megakolon gelişiminin intestinal distansiyon ile önceden tespit edilip yoğun tedaviye hemen başlanması durumunda toksik megakolondan dolayı ölümlerin sıfır olduğu görülmüştür [52].

- **Perforasyon ve masif kanama**

Perforasyon ÜK hastalarında %0.3 oranında görülen nadir bir komplikasyondur. Perforasyon genelde toksik megakolon sırasında meydana gelir [52]. Perforasyonların çoğu sol kolondan özellikle sigmoid kolondan gelişir [50]. Perforasyonun tespiti zor olabilir ve yalnızca bilgisayarlı tomografi veya ameliyat sırasında gösterilebilir. X ışını filminde sebest hava ve bilgisayarlı tomografi ile perforasyonun gösterimi acil kolektomi için bir endikasyondur. ÜK'in nadir komplikasyonlarından olan masif kolonik hemorajinin kontrolü genellikle kan tranfüzyonu ile sağlanabilir. Ancak eğer hastanın 24-48 saat içinde 6-8 ünite kan gereksinimi oluyorsa kişi hala kanıyordur ve acil kolektomi gözününde bulundurulmalıdır [52].

- **Çoğul organ yetmezliği (MODS)**

Ciddi ÜK'li hastaların %6 sında görülür ve %72 oranında mortaliteye sahiptir. MODS bozulmuş bağırsak mukozasından bakteri ve toksinlerin translokasyonundan

kaynaklanır. Bunu sitokin üretimi ve ekstraintestinal organ disfonksiyonu ve/veya yetmezliğinden sorumlu diğer inflamatuvar mediatörlerle birlikte olan dolaşımdaki immunokomponent hücrelerin aktivasyonu takip eder [57]. ÜK'li hastalarda MODS'un kabul edilen semptomları ve bulguları orantısız taşikardi, takipne, hipoksi, oligüri, mental bozukluk ve sarılıktır. Bu hastaların oksijen, nutrisyonel destek ve yüksek doz antibiyotik tedavisi verilip yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gerekir. Ayrıca bu hastalarda bakteriyal translokasyonun asıl yeri tespit edilerek kolektomi yapılması gerekir [52].

- **Malignite gelişimi**

Kronik ÜK'li hastalarda artmış kolon kanser gelişme riski vardır. ÜK'li hastalarda displastik değişiklikler gösteren polipler gelişebilir. Dünyadaki değişik merkezlerden elde edilen verilere göre, yirmi yıldan fazla süre ÜK olarak takip edilen hastalardan elde edilen kümülatif kanser insidans oranları %3.1 ile %16 arasında değişmektedir. Hastalığın otuzuncu yılında ise kümülatif kanser riski %30 dur. Yapılan kontrollü çalışmalarda sol kolonu tutan vakalarda yirminci yılda kolorektal kanser insidansı %3.8-5 arasında değişmektedir. Bu veriler sol koliti olan hastalarda kolorektal kanser için ortalama bir risk artışı olduğunu düşündürmektedir. Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki sol koliti olanlarda kolon kanser riski pankolit olanların üçte biri ile dörtte biri sıklığındadır. Hastalığın süresi sekiz yıldan kısa ise kolorektal kanser gelişim riski daha nadirdir. Daha sonraki yıllarda kanser gelişme riski her yıl %0.5 ile %1 arasında artar. Hastalığın şiddetli döneminde kolektomi olma ihtimalinin daha yüksek olması nedeniyle bu hastalarda kolorektal kanser gelişme riski dolaylı olarak düşecektir [50].

- **Striktür**

ÜK'te klinik olarak önemli striktür gelişimi nispeten nadirdir. Cerrahi işlem sonrasında kolon segmentlerinde değişik derecelerde daralmaya %12 oranında rastlanmaktadır. Tipik olarak hastalığın başlangıcından 5-25 yıl sonra striktür gelişimi görülür. Ensık olarak sigmoid ve rektumda gözlenir. Striktür gelişimi sonrasında diyare de artış ve fekal inkontinas görülebilir. Striktürler sıklıkla malignite gelişimi ile

ilişkilidir. Uzun süreli ÜK’li bir hastada striktür gelişimi malignite açısından tetkik edilmelidir [50].

Extraintestinal Bulgular

Günümüzde daha iyi tanımlanmış ekstraintestinal bulgular değerlendirildiğinde, eşlik eden bulgular ÜK’te %20 oranında görülmektedir [58]. ÜK ile ilişkili ekstraintestinal hastalıklar, kolitin aktivitesi ile paralel olan ve bağımsız olanlar şeklinde iki grupta incelenebilir [51,58].(tablo3) [58].

Tablo 3: ÜK te ekstraintestinal bulgular ve bağırsak yangısı ile ilişkisi(58)

ÜK aktivitesi ile paralel	ÜK aktivitesinden bağımsız
Periferik artropati	Primer sklerozan kolanjit
Eritema nodozum	Üveit
Episklerit	Pyoderma gangrenosum
	Ankilozan spondilit
	Periferik artropati

2.1.4. Tanı

ÜK hastalığının tanısı için tek bir patognomik test mevcut değildir. Genelde klinik, laboratuvar, destekleyici radyolojik bulgular, endoskopik inceleme ve biyopsi ile tanıya gidilmektedir. Ayırıcı tanıda, öncelikle benzer klinik tablo oluşturabilen kronik, intermittant diyarenin eşlik ettiği CH, iskemik kolit, infeksiyöz kolit, irritabl bağırsak sendromu ve psödömembranöz kolit yer almaktadır [59]. Klinik hikaye henüz ÜK tanısı almamış kronik diyareye sahip kişilerde değişik etyolojilerin sebep olduğu hastalıkların tanısının konmasında yararlı olabilir. Son günlerde yapılan seyahat enfeksiyöz kolite sebep olabilir. Bağırsak hareketlerindeki düzensizlik nedeniyle ortaya çıkan karın ağrısı irritabl bağırsak sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir [59]. Hastalık karakteristik

olarak sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. ÜK de genellikle semptomların şiddeti ile hastalığın şiddeti paralellik gösterir. ÜK'in başlıca semptomları kanlı ishal, acil dışkılama ihtiyacı, mukuslu dışkılama, tenesmus ve karın ağrısıdır. Bu semptomların hiçbirisi ÜK için spesifik değildir [60]. Hafif distal kolitlerde rektal kanama olmayabilir ve bu haliyle irritabl bağırsak sendromunu taklit edebilirler [51].

ÜK'den şüphelenilen hastalarda en önemli laboratuvar çalışmalarından biri gayta incelenmesidir. Genelde orta ve şiddetli ÜK'li hastalarda gaita makroskopik olarak mukuslu, kanlı veya püy şeklinde olabilir. ÜK'de mikroskopik olarak gaytada çok sayıda lökosit, eritrosit ve eozinofil bulunabilir. Özellikle enfeksiyon düşünülen olgularda dışkının makroskopik ve mikroskopik tetkiki çok önemlidir. Dışkıda yumurta ve parazit incelemesi (özellikle ülkemizde amebiazis yönünden), dışkı kültürü (salmonella, shigella, camplobacter, yersinia) ve clostridium difficile toksini çalışılmalıdır [59,60]. Kolitli hastaların feçeslerinde yüksek konsantrasyonda sodyum ve klor bulunurken feçes pH değerleri ve bikarbonat değerleri düşüktür [52].

Sistemik inflamasyonu destekleyen testlerin sonrasında ortaya çıkan sonuçlara göre ÜK'de eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Tam kan sayımında kronik kan kaybına bağlı olarak anemi görülebilir ve persistant diyarelerde hipokalemi gibi elektrolit anormalliklerine rastlanılabilir [59,60]. Ciddi ÜK'li hastalar genelde metabolik alkalozu sahiptirler. Kolitin ciddiyetinin artması ile arteriyel kan pH sınırın progresif olarak arttığı ve lezyonların daha yaygın hale geldiği gösterilmiştir [52].

Amerikan College of Gastroenterology ve British Society of Gastroenterology ÜK'ten şüphelenilen kişilerde rutin radyolojik bir test kabul etmemişlerdir. Ama eğer endoskopi yapımı mümkün değilse veya kolon darlıkları ilerlemeyi engelliyorsa baryumlu çift kontrastlı grafiyle mukoza detayları iyi bir şekilde gösterilebilir. Bu grafilere haustrasyon kaybı ile ilişkili süperfisial inflamatuvar durum ÜK'i destekler [59]. Ciddi ÜK'li hastalarda günlük ayakta ve yatarak çekilen batın grafipleri incebağırsak distansiyonu (megakolon oluşumuna doğru gidişte görülür), kolonik dilatasyon (toksik megakolon) ve derin kolon ülserlerinin tespitinde kullanılır [52].

ÜK hastalığının tanı, ayırıcı tanı, prognoz ve tedavisinde serolojik belirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Bu testler *Anti-neutrophyl cytoplasmic antibody* (ANCA) ve *Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody* (ASCA), *anti-outer membrane porin C* (anti-OmpC), *bacterial flagellin* (anti-Cbir) ve *Pseudomonas fluorescens bacterial sequence I2* (anti-I2) şeklinde sayılabilir. Bunların dışında son zamanlarda bazı yeni anti-glycan (antikorlar) yapısında belirteçler (anti-chitobioside IgA (ACCA), *anti-laminaribioside* IgG (ALCA), ve *anti-mannobioside IgG* (AMCA)) de bildirilmiştir [60].

ÜK’de rastlanan p-ANCA paterni myeloperoxidase ve diğer nükleer membran içindeki sitoplazmik antijenlerle reaksiyona girmeyen, double-stranded DNA ile ilişkisi olmayan histone-1’e karşı oluşan antikordur. Farklı laboratuvar sonuçları olmasına karşın ÜK’de %30-83 civarında pozitiflik görülmektedir. P-ANCA’nın sensitivitesi %65, spesifitesi %85 ve pozitif prediktif değeri %74’dür. Bu antikorlar primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatitli olgularda da tespit edilmiştir [60].

ASCA; IgA ve IgG grubu antikorlar içermektedir. ÜK’li hastalarda nadirde olsa ASCA tespit edilebilir. ASCA (-) ve p-ANCA (+) birlikteliğinin ÜK tanısı için sensitivitesi %87, pozitif prediktif değeri ise %93’dür [60].

Üç haftadan daha uzun süreli kanlı diyare öyküsü olan hastalarda İBH düşünülüp endoskopi yapılmalıdır [51]. Kolonoskopi ve kolonoskopi ile birlikte biyopsi incelemesi, ÜK’te hastalığın şiddetini belirlemede ve yaygınlığını saptamada altın standarttır [61]. ÜK için endoskopik karakteristik değişiklikler tipik vasküler paterndeki kayıp, fragilite, eksudalar, ülserasyonlar, granülarite ve halkasal tarzda tutulumdur [52]. Hafif ÜK’de mukozada eritem, ödem ve anormal vasküler pattern izlenir. Orta şiddette ÜK’de kaba granülarite, yüzeyel erozyonlar ve ülserler, temas sonrası veya minimal travma ile oluşan kanamalar eklenir. Şiddetli ÜK’de inflamasyonun şiddetinin artması, mukozada mukopürülan eksüdasyon ile kaplı yaygın ülserasyonlar, fragilite ve spontan kanamalar görülür [61]. Endoskopi ile tespit edilen derin kolon ülserleri kolektomi materyalinde görülen ülser derinliği ile iyi koreledir. Rektal biyopsi ÜK’in tanısının doğrulanmasında, infektif kolitin ekarte edilmesinde önemlidir [52].

2.1.5. Tedavi

ÜK’de tedavinin amacı klinik semptomları azaltmak, hastanın yaşam kalitesini arttırmak, hastalık aktivitesini azaltmak ve relapsları önlemek esaslarına dayanır [62]. İlaç seçimi ve formülasyonu hastalığın ciddiyetine ve yayılımına göre değişir [51].

2.1.5.1 Aminosalisilatlar

Sulfasalazine uzun yıllardır ÜK için ana tedavi olmuştur [51]. Hafif-orta şiddetteki ÜK’in tedavisinde, birinci basamak tedaviyi oluşturan mesalamin ülseratif kolit hastalarının ancak %40-75’inde etkili olabilmektedir. Distal ülseratif kolitte topikal mesalamin tedavisinin yanıt oranı %60-90 arasında değişmektedir [63]. Meselazin hızlıca jejunumdan emilir. İlacın kolon topikal ve oral mesalamin kombinasyonunun, tek başına oral meselaminden daha faydalı olduğu belirtilmiştir [64].

Hastalığın yayılım lokalizasyonuna bakıldığında yaygın kolitler için ilacın yüksek doz kullanımında yan etki insidansı artmamaktadır. Bu sebepten orta derecedeki aktif kolitler için daha yüksek dozlar kullanılabilir [65].

ÜK’te günde bir kez verilen meselazin ile üç kez verilen meselazin karşılaştırıldığında; klinik remisyon indüksiyonu ve idamesi yönünden endoskopik ve histolojik iyileşme sağlama açısından aynı derecede etkili ve güvenilirdir ve hastalar tarafından kolay tolere edilebildiğinden dolayı tercih edilmektedir [66].

Sulfasalazin ve 5-ASA’in yan etkilerini, doz ilişkili olanlar olarak; bulantı, kusma, dispepsi, anoreksi, baş ağrısı, alopesi, bel ağrısı, folat malabsorbsiyonu, doz ilişkili olmayanlar; hipersensitiviteye bağlı cilt döküntüleri, ateş, artralji, hemolitik anemi, agranülsitoz, aplastik anemi, pankreatit, hepatit, erkeklerde infertilite, kolitis, perikardit, myokardit olarak sıralayabiliriz [67].

Meselazin intoleransı vakaların %15’inde oluşur. Fakat sistematik incelemeler tüm 5-ASA bileşiklerinin güvenli ve yan etki profillerinin plaseboya benzer olduğu belirtmişlerdir. %3 vakada akut intolerasyon halinde kolit alevlenmesini andırır tarzda

kanlı diare oluşabilir. Çok nadirde idiosenkrazik olarak renal bozukluklara (interstisyel nefrit ve nefrotik sendrom) neden olabilir [68].

Renal hastalığı olan yada nefrotoksik ilaç alan hastalarda 5-ASA tedavisi sırasında 3-6 ay aralıklarla kreatinin ve tam kan sayımının monitorize edilmesi gerekir [67].

2.1.5.2 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler ÜK'in relapslarında remisyonu sağlarken remisyon dönemlerinin sürdürülmesini sağlamada kullanılmazlar. Kortikosteroidler topikal olarak (suppazutuar, sıvı veya köpük enema), oral olarak (prednizolone, prednizone) veya intravenöz olarak uygulanabilirler. Oral prednizolon genelde 40 mg olarak başlanır, sonraki 8 hafta boyunca dozun sıfıra kadar azaltılması amaçlanır. Doz iki haftada bir semptomlar göz önüne alınarak azaltılır [51].

2.1.5.3 İmmunosupresif tedavi

Son yıllarda ülseratif kolit tedavisinde meydana gelen gelişmelerle birlikte immün süpressif ajanlar tedavinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. ÜK hastalığında hakkında en fazla bilgi birikimi bulunan ajanlar siklosporin-A, Azatioprin(AZA) ve 6-Merkaptopurin(6-MP)dir. Bunların dışında metotreksat ve mikofenilat mofetil gibi ajanlara yönelik klinik araştırmalar da mevcuttur.

Ülseratif kolitte purin analoglarının kullanım endikasyonları; 5-ASA ile remisyon idamesinin başarısız olduğu durumlar, steroide refrakter hastalarda remisyonun sağlanması, steroide bağımlı olgularda steroidden kurtulma, remisyon idamesinin sağlanması, ve siklosporin ile remisyona giren olgularda remisyon idame tedavisinin devamıdır [69].

Oxford kriterlerine göre steroid yanıtıslığı ve bağımlılığı; steroid dozu 15 mg/gün altına inildiğinde nüks olması, steroid kesildikten sonra 6 hafta içerisinde nüks olması, son bir yıl içerisinde iki veya daha fazla sayıda steroid kullanılmasını gerektiren ataklar olması şeklinde tanımlanır [70].

Azatiopurine ve 6-merkaptopurine immunmodulator ajanlar olarak bilinirler. Bu etkiyi B ve T hücre çoğalmasını inhibe ederek, T süpressör hücre fonksiyonlarını azaltarak gösterdiği kabul edilmektedir. AZA için optimal doz 2.5 mg/kg/gün, 6-MP için ise 1.5 mg/kg/gün/dür [71].

Sık görülen yan etkileri allerjik reaksiyonlar, pankreatit, kemik iliği süpresyonu, bulantı ve infeksiyonlardır. Sık görülmeyen yan etkileri ise hepatotoksisite ve malignite gelişim riskidir [51].

İdame ajanı olarak, AZA ile remisyona giren ve bir yıl boyunca kullanan hastalarda birinci yılda relaps %36 iken, remisyona girdikten sonra AZA kesilen hastalarda relaps %59 olarak bulunmuştur [72].

AZA ve 6-MP kullanım endikasyonu olarak belirtilen diğer önemli nokta intravenöz siklosporin tarafından indüklenen remisyonun idamesidir. İntravenöz tedaviye cevap veren hastalarda oral siklosporine AZA yada 6-MP ilavesi 6 aylık takipte kolektomi ihtiyacını %80 oranında ortadan kaldırır [73].

2.2. Paraoksonaz/ Arilesteraz (PON1)

Paraoksonaz (PON), 1953 yılında ilk olarak Aldridge W.N. tarafından *p*-nitrofenil asetat, propiyonat ve butiratı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır [74]. 1973'te insan serum paraoksonazı genetik olarak saptanmıştır. 1985 yılında ise Mackness ve arkadaşları, HDL-kolesterol ayrımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine rastlamışlardır [75].

Memelilerdeki paraoksonazlar PON1, PON2, PON3 diye adlandırılan kalsiyum bağımlı hidrolazlardır [76]. Paraoksonaz ismini en fazla üzerinde çalıştığı substrat olan insektisid parathionun toksik metaboliti olan paroksandan alır. PON1 ve PON3 öncelikli olarak karaciğerden sentezlenir ve HDL ile ilişkili olan kısmı kana sekrete edilir [77]. PON2 ise birçok dokuda bulunurken serumda saptanamamaktadır [76]. Paraoksonaz ve arilesteraz iki ayrı enzim olarak adlandırılrsa da yapılan araştırmalarda insan serumunda tek gen ürünü olan enzimin hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir [78].

2.2.1.1. Genetik ve polimorfizm

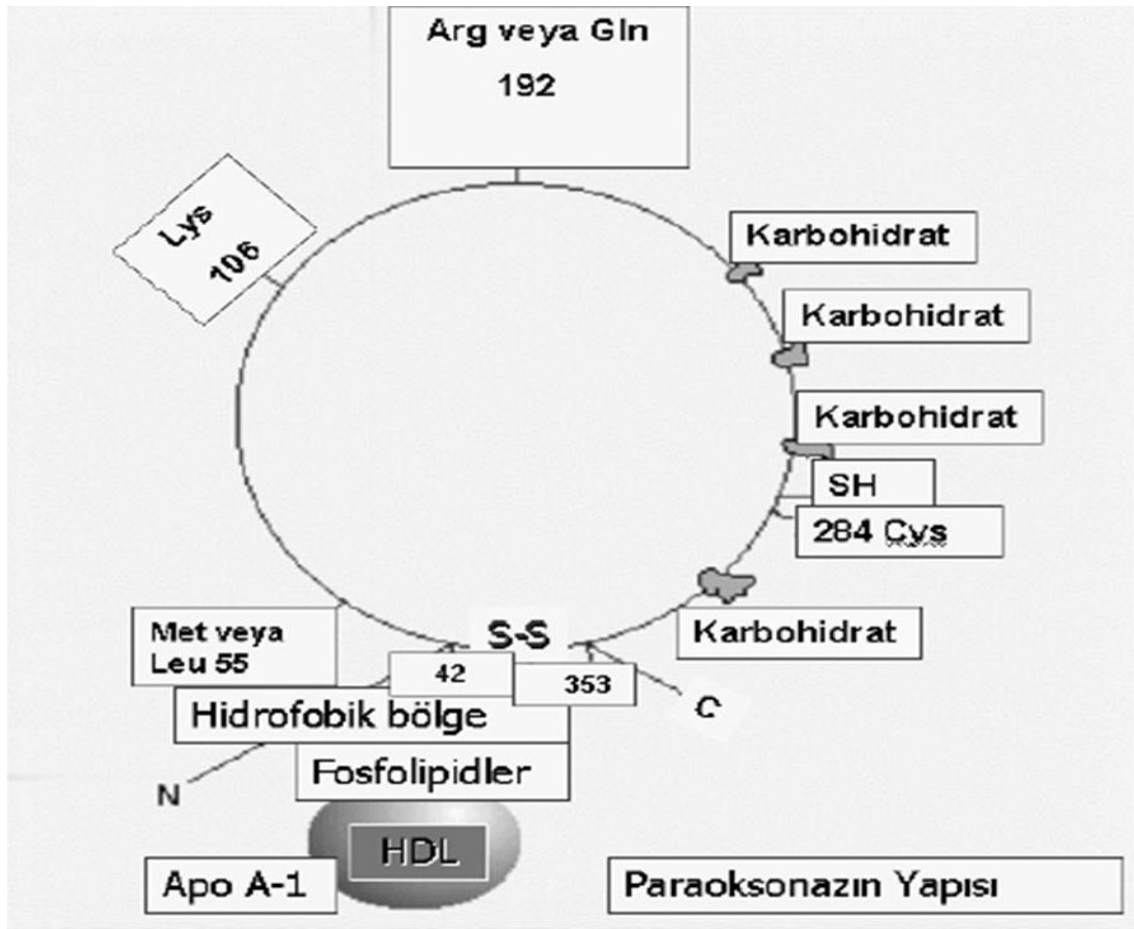
İnsanlardaki paraoksonaz gen ailesinin üç üyesi vardır. Bunlar 7q21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda birbirini takip eder şekilde sıralanmıştır. Yapısal olarak yüksek derecede benzerliğe sahiptirler. Memelilerde bu üç gen, aminoasit düzeyinde %79-95, nükleotit düzeyinde %81-95 oranında benzerliğe sahiptirler [76].

Günümüze kadar PON1 ile ilişkili 160 dan fazla polimorfizm tariflenmiştir. Bu polimorfizimlerin bir kısmı PON1 geninin kodlanma bölgesinde yer alırken, diğerleri ise intronlarda ve genin düzenleyici yani promoter bölgesinde bulunmaktadır. Yeni çalışmalar insan popülasyonundaki PON aktivitesinin polimorfik bir dağılım gösterdiğine işaret etmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda PON1'in bireyler arasında düşük, orta ve yüksek aktiviteye sahip polimorfik dağılım gösterdiği açıklanmıştır [77]. Düşük veya yüksek aktiviteye neden olan genlerin sıklığı, farklı etnik ve coğrafik orjinli gruplar arasında değişkenlik göstermektedir [79]. Paraoksonaz aktivite polimorfizminin moleküler temeli, PON1'in kodlanma bölgesindeki oluşan mutasyon sonucu iki aminoasitin yer değiştirmesi ile ilişkilidir. Bu mutasyonlardan biri 192. kodondaki glutaminin (Q) arjinin (R) ile yer değişimi ile sonuçlanır [77]. PON1 q192 aloformu paroksonu PON1 r192 e göre daha az hidrolize eder. Bunun tam tersi ise somon ve sarin olgularında geçerlidir. PON1 q192 aloformu PON1 r192 aloformuna göre okside HDL ve LDL'nin metabolizasyonunda daha etkilidir [77]. PON1 R/Q192 polimorfizmi çeşitli organofosfatlara karşı olan serum PON1 aktivitesindeki biyokimyasal polimorfizmin major belirleyicisidir [80]. Diğer bölgesel kodlanan polimorfizm ise 55. pozisyondaki lösin(L) yerine metyonin (M) gelmesiyle oluşur. Bu polimorfizm plazma PON1 protein düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. PON1 M55 polimorfizmine sahip olanlarda düşük plazma PON1 düzeyleri saptanmıştır [77].

2.2.1.2. PON1'in Yapısı ve Etkileri

Serum PON1, organofosfatların hidrolizini katalize eden kalsiyum bağımlı bir esterazdır. PON1 yaygın olarak karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve serumda HDL ye bağlı olarak bulunur. PON1, memelilerde yüksek oranda bulurken, kuşlarda, balıklarda ve eklem bacaklılarda yoktur [80]. Hemen hemen tüm dokularda görülen ve PON1'e göre, dokular arasında daha geniş bir dağılım gösteren PON2 geninin protein ürünleri henüz bilinmemektedir. Son yıllarda tavşan karaciğeri ve serumundan saflaştırılan ve

bir laktonaz olduğu tanımlanan PON3 gen ürününün en çok plazmada, HDL yapısında bulunduğu bildirilmiştir [81,82]. PON1 43-45 kDa moleküler kütlesi olan 354 aminoasit içeren bir glikoproteindir [80]. Paraoksonaz enziminin yapısı şekil 2 de gösterilmiştir [83].



Şekil 2: İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı (83).

Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL'nin yapısında yer aldığı bilinmektedir [84]. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir [85].

PON1 aktivitesi için yaş major bir belirleyicidir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesinin doğumda çok düşük olduğu, zamanla arttığı, 6. ve 15. ayda ise bir platoya ulaştığı gösterilmiştir. Term bebeklere kıyasla prematür bebeklerde PON1

aktivitesi %24 daha düşüktür. Gelişim döneminde düşük PON1 aktivitesi olan kişiler ciddi organofosfat insektisitlerin toksitesi için risk grubundadır [77]. PON1 aktivitesi yaşlanmayla azalmaktadır. Buna yaşlanmayla birlikte olan oksidatif stres şartlarının neden olduğu ileri sürülmektedir[77].

PON1'in en iyi bilinen fonksiyonu, organofosfat insektisitleri ve sinir gazlarını hidroliz yoluyla katabolize etme yeteneğidir [80]. Organofosfatlar serumdaki pseudokolinesterazı, sinaps ve sinir kas kavşağındaki kolinesterazı irreversibl olarak inhibe ederek asetilkolinin artmasına neden olurlar. Bu da organofosfatların nörotoksin etkisini açıklar niteliktedir. PON1 hidrolize ettiği organofosfat substratlarını geri dönüşümlü olarak bağlayarak dolaşımdaki organofosfatların nörotoksin etkilerine karşı sinir sistemini korurlar [80]. Son zamanlarda PON'un organofosfat bileşiklerini hidrolize etme rolüne ek olarak ateroskleroz oluşumundaki lipid metabolizmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalara göre PON1 ateroskleroza karşı koruyucu bir özelliğe sahip olup aterojenik süreçte kritik bir basamak olan LDL'in oksidasyonunu azalttığı ve fosfolipidlerden okside olmuş LDL'yi inaktive ettiği gösterilmiştir [76,77]. PON1 makrofajlardaki kolesterol birikimini inhibe eder ve buradan kolesterol çıkışını artırır [76]. PON1 HDL içindeki fosfolipidleri de okside olmaktan korur [77]. PON2 ve PON3 ise invitro olarak antioksidan özelliğe sahiptirler. PON2 defisit farelerin ateroskleroza yatkın olduğu gösterilmiştir [76].

2.2.1.3. PON1 ve Dış Etkenler

PON1'in aktivitesi genel olarak kalsiyuma bağlıdır. Etilendiamin tetra asetik asit (EDTA), PON1 aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Sıçan ve insan karaciğerinden yararlanılarak yapılan çalışmalarda baryum, bakır, çinko ve civanın PON1 aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur [77]. Serumda PON Q192 bulunan bireylerde ise manganazın, kobaltın, kadmiyumun, nikelin inhibitör özelliği olduğu öne sürülmüştür. Yakın zamanlarda yapılan deneylere göre kadmiyum, demir, çinko ve civa en potent PON1 R192 inhibitör etkiye sahiptirler [77]. Yapılan son çalışmalarda 5 yıldan fazla iyonize radyasyona maruz kalan kişilerde paraoksonaz ve arilesteraz aktivite düzeylerinin azaldığına dair raporlar elde edilmiştir [86].

Kültür ortamında insan karaciğer hücrelerinin pravastatin, simvastatin ve fluvastatine maruz kalması PON1 aktivitesinde %25-50 oranında bir düşüşe neden olur. Benzer düşüş mRNA düzeyinde de olmaktadır. Bu etkilerin hepsi mevelonate tarafından geri dönüştürülür [77]. Aynı hücrelerde fenofibrik asit %30-50 oranında PON1 aktivitesinde ve mRNA'sında artışa neden olur. Fenofibratlar PON1 gen promotor aktiviteyi indüklerken statinler tam ters etkiye sahiptirler. Gemfibrozil ve fenofibratlarla tedavi edilen kişilerde serum PON1 düzeyinde artış saptanmıştır. Kolinerjik muskronik antagonist olan atropinin insan plazma ve domuz karaciğer PON1'ini inhibe ettiği gösterilmiştir [77]. Aspirin kullanılcılarında aspirinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkisiyle PON1'in aktivitesinde ve konsantrasyonunda bir artış raporlanmıştır [77,87]. Antiinflamatuvar etkili deksametazonun fare karaciğer hücre düzeyinde, PON1 mRNA seviyesinde sekiz katlık bir artışa neden olduğu saptanmıştır [88].

Sigaranın insan plazma PON1 aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur [77,80]. Sigaranın PON1 aktivitesi üzerindeki bu etkisinin geri dönmesi 3-24 ay gibi bir zaman içinde olabilmektedir [89]. PON1'in alkol ile modülasyonu üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmanın birinde insan plazma PON1 düzeyinin etanolla inhibe edildiği gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise alifatik alkollerle hayvanlar ve insanlar üzerine yapılan incelemelerde düşük düzeyde alkolün PON1 aktivitesini ve düzeyini arttırdığı görülmüştür [77].

Üç aylık aterojenik diyetle beslenme yaklaşık olarak serum PON1 aktivitesinde %60 azalmaya neden olur. Benzer olarak karaciğer PON1 mRNA seviyesinde de düşüşe neden olur [90]. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çeşitli çalışmalardan sağlanan kanıtlara göre antioksidanlar PON1 aktivitesini arttırabilirler. Bunu enzimleri oksidatif stresten koruyarak yaparlar. Son çalışmalar oksidatif stresin makrofajlardaki PON2 düzeyini arttırırken hücresel PON3 aktivitesini düşürdüğünü göstermiştir [77].

2.2.1.3. Fizyolojik ve Patolojik Şartlarda PON1 Aktivitesi

PON1 aktivitesi farklı fizyolojik ve patolojik şartlarda değişiklik gösterebilir. Sıçanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda gebeliğin düşük PON1 aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [77]. Yine yapılan çalışmalarda orta derecedeki egzersizin PON1 aktvitesini %14 oranında arttırabildiği, sigara içenlerin düşük plazma PON1

aktivitelerini fiziksel aktiviteyle sigara içmeyenlerdeki düzeylere çıkarabildikleri gösterilmiştir [91].

Plazma PON1 aktivitesi patolojik şartlarda ve hastalıklarda genellikle azalmış olarak bulunmuştur. Streptozotocinle tedavi edilen diyabetik sıçanlarda PON1 serum aktivitesi %36 oranında azalırken hem tip1 hem tip2 diabetes mellituslu hastalarda düşük serum PON1 aktivitesi görülmüştür. Bu düşük PON1 aktivitesi genotipten bağımsızdır ve değişen HDL ve/veya PON1 glukozilasyonuna, sentez oranındaki düşüklüğe, yüksek katabolizma oranına veya artan oksidatif strese bağlı olabilir [77]. Tip 2 diabetes mellituslu post menopozal kadınlar sağlıklı postmenopozal kadınlara göre daha düşük serum PON1 aktivitesine sahiptirler. Bu kadınlardaki eşit oranda östrojen ve medroksiprogesteron asetat hormon terapisinden sonra PON1 aktiviteleri sağlıklı kadınlardaki seviyelere ulaşmıştır [77].

Kronik renal yetmezlikli olup hemodiyaliz programındaki hastalarda, romotoid artritli hastalarda azalmış serum PON1 aktivitesi bulunmuştur. Hipertiroidizmlı hastalarda düşük serum PON1 düzeyleri gösterilmiştir. Metimazolla tedaviden sonra ötiroid hale gelen hastaların serum PON1 düzeyleri kontrol grubuna göre %14 daha düşük olarak bulunmuştur. Alzheimer ve vasküler demanslı hastalarda düşük PON1 aktivitesine rastlanılabilir. Ayrıca kronik hepatit ve siroz gibi kronik karaciğer hastalarında da düşük PON1 aktivitesi vardır [77].

Hayvan çalışmalarında PON1 aktivitesi akut faz cevabı sırasında değişebilir. Gram negatif enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan lipopolisakkaritler serum ve karaciğer PON1 aktivitesinde %50 azalmaya neden olurken benzer değişikliğe karaciğer mRNA düzeylerinde de rastlanılabilir. Bu azalma geçicidir, PON1 48 saat içinde kontrol düzeylerine tekrardan döner [79].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1 Vaka Seçimi

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine kanlı ishal şikayeti ile başvuran ve yeni tanı konulmuş veya remisyonda iken nüks hastalık tanısıyla hospitalize edilen 38 Ülseratif Kolit (ÜK) hastası, 38 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Tüm hastalara ve gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı.

Hastalarda kanlı ishal yapabilecek tüm nedenler incelenip ayırıcı tanıda benzer bulgularla seyreden diğer hastalıklar ekarte edildi. Daha sonra hastalara uygulanan kolonoskopi esnasında biyopsiler alınıp patolojik incelemeye tabii tutuldu. Histolojik olarak ÜK teşhisi konuldu. Klinik aktivitesinin değerlendirilmesinde Truelove-Witts kriterleri (Tablo1) kullanıldı. Mevcut çalışmamıza böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, sistemik enfeksiyöz ya da inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) dışında sistemik inflamatuvar hastalığı, hipertansiyon ya da diyabetes mellitus gibi başka bir sistemik hastalığı veya herhangi bir malignite tanısı olan hastalar dahil edilmedi. Hastalar aktif dönemde hastaneye yatırıldıklarında tedavileri düzenlendi. Tedavi ile tüm hastalar remisyona girdi. Remisyona girdikten en az 3 ay olmak üzere 1 yıl sonraya kadar hastalar kontrole çağrıldı. Kontrole gelen hastaların remisyonda oldukları Truelove-Witts kriterleri ile teyit edildi.

ÜK'li hastaların aktif dönemdeki ve remisyona girdikten sonraki paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) düzeyleri ölçüldü. Sağlıklı kontrol grubunun PON1 ve ARE düzeyleri ölçüldü. Çalışmada aktif dönemdeki hastaların PON1, ARE düzeyleri remisyon dönemiyle karşılaştırıldı. Aynı zamanda hem aktif hem remisyon dönemindeki hastaların PON1 ve ARE düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

3.1.2. Numunelerin Alınışı, Hazırlanışı

ÜK hastalarından tedaviye başlamadan önceki aktif dönemlerinde ve tedaviyle remisyon dönemine girdikten sonraki zamanda 10 ml venöz kanları alındı. Sağlıklı

gönüllülerden oluşan kontrol grubunun da 10 ml venöz kanları alındı. PON ve ARE düzeyleri için alınmış olan venöz kanlar en fazla 30 dakika oda sıcaklığında dik pozisyonda bekletildikten sonra, biyokimya laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dakika soğutmalı santrifüj edildi. Ayrılan serum iki eşit parçaya bölünerek -80 derecede depolanıp saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün tüm numunelerin +4 °C'de 12 saat bekletilerek çözünmeleri sağlandı ve biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.2. Metod

Paraoksonaz (PON1) enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson, arilesteraz (ARE) ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanıldı. Kullanılan bütün kimyasallar analitik saflıkta olup Merck ve Sigmadan sağlandı. Serum havuzunda paraoksonaz aktivite ölçümlerinde farklı konsantrasyonlarda CaCl₂ ve yine farklı konsantrasyonlarda paraokson (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyphosphate; Sigma Co, London, UK) ihtiva eden glisin ve Tris-HCL tamponları kullanılarak; farklı Ph ve sıcaklıklarda (37 C ve 25 C de) ölçümler yapılarak bazal paraoksonaz aktiviteleri incelendi. Aynı solüsyonlara 0.5 mol/L ve 1 mol/L NaCl ilaveleri yapılarak da NaCl-stimüle paraoksonaz aktiviteleri tespit edildi. Arilesteraz aktivitesi ölçümleri ise Tris-HCl ve glisin tamponlarına substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 1 mmol/L ve 2 mmol/L olacak şekilde fenilasetat ilave edildi. PON1 in enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitro-fenol ile ARE'nin enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol spektrofotometrik olarak ölçüldü. PON aktivitesi 412 nm'de, ARE enzim aktivitesi 270 nm'de ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analizler

Veriler sayı, yüzde ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin analizinde SPSS 18 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Nümerik veriler parametrik şartlarda kontrol grubu ile t testi nonparametrik şartlarda Mann-Whitney U Test ile analiz edildi. p<0.05 olması durumunda gruplar arası fark anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 38 adet ülseratif kolit (ÜK) hastaların yaş ortalaması 40.3 ± 14.6 yıl (19-78) olarak tespit edildi. Hastaların 20'si erkek (% 52.6), 18'i kadın (% 47.4) hastadan oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 43.4 ± 16.4 yıl (19-78), kadın hastaların yaş ortalaması 36.9 ± 11.7 yıl (21-58) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun yaş ortalaması 40.5 ± 9.9 (18-60) olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 17'si kadın (%44.8), 21'i erkek (%55.2) şahıslardan oluşmaktaydı. Erkek kontrol grubunun yaş ortalaması 40.8 ± 10.3 yıl (24-59), kadın kontrol grubunun yaş ortalaması 40.1 ± 9.7 yıl (18-60) olarak tespit edildi. PON1'in aktivitesinin yaşlanmayla azalması nedeniyle hasta ve kontrol grubundaki kişlerinin yaşlarının birbirine yakın olmasına özen gösterildi.

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

Hastalarda klinik aktivitelerin değerlendirilmesi için Tablo-1'de belirtilmiş olan Trulove-Witts kriterleri kullanıldı(40). Bu aktivite indeksine göre aktif dönemdeki 38 hastanın 21'i (%55) ağır, 13'ü (%35) orta ve 4'ü (%10) hafif grup olarak sınıflandırıldı. Ağır gruptaki 21 hastanın 10'una remisyon indüksiyonu için steroid tedavisi başlandı.

Çalışmaya alınan hastaların aktif döneminde ve remisyon döneminde serum örneklerinde ölçülen paraoksonaz ve arilesteraz (PON1, ARE) değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bilgiler (Tablo 4) verildi.

Tablo 4: Hastaların aktif ve remisyon döneminde ölçülen PON1, ARE değerleri

	Aktif dönem	Remisyon	
Parametre	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
PON1	65.8±15.0	82.4±58.4	p>0.05
ARE	151.0±236.6	94.1±134.6	p>0.05

Tablo 4’de görüldüğü üzere aktif dönemdeki ÜK hastalarının serumdaki değerleri, PON1 ortalaması 65.8±15.0 U/L, ARE ortalaması 151.0±236.6 U/mL olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalarda serumdaki, PON1 değeri 82.4±58.4 U/L, ARE değeri 94.1±134.6 U/mL olarak tespit edildi. Aktivasyon ve remisyon dönemindeki ÜK’li hastalarda PON1, ARE ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Çalışmaya alınan aktif dönemdeki ÜK tanılı tüm hastalar ile sağlıklı kontrol grubu insanların ölçülen PON1 ve ARE düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin bilgi Tablo 5 da verildi.

Tablo 5: Aktif dönemdeki tüm ÜK hastaları ve sağlıklı kontrol grubu PON1 ve ARE düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem	Kontrol	
Parametre	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
PON1	65.8±15.0	131.7±63.5	p<0.005
ARE	151.0±236.6	287.3±295.6	p<0.05

Tablo 5’da görüldüğü üzere aktif dönemdeki ÜK hastalarının serumdaki değerleri PON1 ortalaması 65.8 ± 15.0 U/L, ARE ortalaması 151.0 ± 236.6 U/mL olarak tespit edildi. Kontrol grubunda serumdaki, PON1 ortalaması 131.7 ± 63.5 U/L, ARE ortalaması 287.3 ± 295.6 U/mL olarak tespit edildi. Aktivasyon dönemindeki ÜK’li hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin PON1, ARE ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (PON $p < 0.05$, ARE $p < 0.05$).

Çalışmaya alınan remisyon dönemdeki ÜK tanılı tüm hastalar ile sağlıklı kontrol grubu insanların ölçülen PON1 ve ARE düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin bilgi Tablo 6 da verildi.

Tablo 6: Remisyon dönemdeki tüm ÜK hastaları ve sağlıklı kontrol grubu PON1 ve ARE düzeylerinin karşılaştırılması

	Remisyon dönem	Kontrol	
Parametre	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	p
PON1	82.4 ± 58.4	131.7 ± 63.5	$p < 0.005$
ARE	94.1 ± 134.6	287.3 ± 295.6	$p < 0.005$

Tablo 6’da görüldüğü üzere aktif dönemdeki ÜK hastalarının serumdaki değerleri PON1 ortalaması 82.4 ± 58.4 U/L, ARE ortalaması 94.1 ± 134.6 U/mL olarak tespit edildi. Kontrol grubunda serumdaki, PON1 ortalaması 131.7 ± 63.5 U/L, ARE ortalaması 287.3 ± 295.6 U/mL olarak tespit edildi. Remisyon dönemindeki ÜK’li hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin PON1, ARE ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 7: Aktif dönemdeki ÜK hastalar ile sağlıklı kontrol grubu t.kolesterol, HDL, LDL, TG düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem	Kontrol	
Parametre	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
T.KOLESTEROL	160.6±38.5	171±27.5	p>0.05
HDL	32.3±7.6	46.4±17.6	p<0.005
LDL	102.9±35	102.2±25.3	p>0.05
TG	130.4±65	136.3±85	p>0.05

Tablo 7’de görüldüğü üzere aktif dönemdeki ÜK hastalarının serumdaki t.kolesterol ortalaması 160.6±38.5 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 32.3±7.6 mg/dl, LDL koesterol ortalaması 102.9±35 mg/dl, TG ortalamsı 130.4±65 mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubunda T kolesterol ortalaması 171±27.5 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 46.4±17.6 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 102.2±25.3 mg/dl, TG ortalaması 136.3±85 mg/dl olarak tespit edildi. Aktif dönemdeki ÜK’li hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin HDL kolesterol seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p<0.05). Fakat aktif dönemdeki ÜK li hastaların T.kolesterol, LDL, TG arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

5.TARTIŞMA

ÜK kalın bağırsağın mukozal inflamasyonu ile karakterize idiopatik bir hastalıktır. ÜK insidansındaki farklılıklar coğrafyadaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. En yaygın olarak Amerika'yı da içine alacak şekilde batı ülkelerinde görülür. Hastalık genelde genç adölesan ve erken yetişkinlik döneminde görülür ve yaşamın üçüncü dekadında insidansında pik yapar. ÜK'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ama immunolojik anomaliler, genetik etkiler, çevresel ajanlar, kolon bariyer fonksiyonlarındaki değişimler, bakteriyel-viral enfeksiyonlar, kolon mikro florasındaki değişimler, nutrisyon ve psikolojik faktörler ÜK'in başlamasından ve kronik inflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu olabilirler [92].

Kanıtlara göre serbest radikalleri içeren antioksidanlar İBH'ların patofizyolojisinde anahtar bir rol oynarlar. Bunu özellikle inflamasyonun başında, süreci boyunca ve doku hasarı sonrasında yaparlar [93]. Oksidatif denge organizmadaki serbest radikallerin üretimi ile bunları ortadan kaldıran sistem arasındaki dengedir. Serbest oksijen radikallerinin artması veya bu radikallerin antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilememesi durumunda oksidatif stres oluşur [94,95]. Oksidatif strese yol açan reaktif oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünün bozulması ve endotelyal ve parankimal hücrelerde DNA hasarı gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir [96].

Şu an yaygın olarak bilinmektedir ki İBH'ndaki doku hasarı, bakteriyel üremeye ve diğer lümenle ilgili faktörlere karşı anormal mukozal immünitinin cevabı olarak oluşan bir inflamatuvar kaskatın sonucudur. İnflamatuvar kaskad mukozanın inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ve reaktif oksijen, nitrojen metabolitleri gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile başlar. Reaktif oksijen ve nitrojen metabolitleri, inflamatuvar bağırsak hastalığının kısır döngüsünü sürdüren proinflamatuvar faktörlerin kritik bir grubu olarak gösterilmiştir [97-101]. Serbest oksijen radikalleri İBH'larında bağırsak hasarında aracı bir role sahiptirler. Bu radikaller poliansature yağ asitlerinden zengin olarak bilinen hücresel membranlara hasar verirler. Serbest oksijen radikalleri poliansature yağ asitlerindeki çift bağlara bağlanarak lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Bu etkileşim oksidatif doku hasarı ile sonuçlanır [102].

Kolon göreceli olarak mukozasındaki düşük orandaki antioksidanlara bağlı olarak oksidatif hasara duyarlıdır. Ayrıca ÜK de azalmış antioksidan defans mekanizmaları aşırı inflamasyonun gelişimine neden olabilir [103,104].

Bu oksidanlar koruyucu sistemi (antioksidan defansı) yenerler ve kanser, inflamasyon, şok, karaciğer hasarı, romatoid artrit, ateroskleroz, İBH gibi birçok sayıda akut ve kronik hastalıkların patogeneğinde kritik belkide nedensel bir rol oynayan hücresel hasar ve yağ peroksidasyonu ile sonuçlanırlar [93].

Paraoksonazın (PON-1), primer fizyolojik rolü hala tam olarak bilinmemesine rağmen, son çalışmalarda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu ve LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayarak lipid peroksidasyonunu engellediği, antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmektedir [77,105,106]. PON-1'in, hücre membranları ve lipoproteinler üzerine serbest radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etki gösterdiği gözlenmiştir [107].

Şimdiye kadar PON1 üzerine yapılan klinik araştırmalar ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine odaklandı. Ancak son çalışmalarda bağırsakların PON1 sirkülasyonunda başka bir kaynak olabileceği gösterildi.

ÜK le yapılan PON1 çalışması literatürlerde yeterince bulunmamaktadır. Yapılan birkaç çalışmada serum PON1 düzeyleri ile ÜK ilişkisi tam anlamıyla ortaya konulamamıştır.

Baskol ve arkadaşlarının 30 ÜK ve 30 kontrol grubunun katılımıyla yapmış oldukları çalışmada, serum PON1 aktivitesi ve oksidatif stresin iyi bir belirteci olan malondialdehide seviyeleri incelenerek ÜK li hastalardaki oksidatif ve antioksidatif durum değerlendirmesini yapılmış. Ayrıca bu iki grub arasında korelasyon analizleri yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda serum malondialdehide seviyeleri ÜK li hastalarda kontrol grubuna göre yüksekken, PON1 aktivitesi ÜK li grupta kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca serum malondialdehide seviyeleri ve PON1 aktivitesi ile hastalığın aktivitesi arasında hiçbir korelasyon bulamamışlardır. Baskol ve arkadaşları çıkan bu sonuçları prooksidan bir çevrede inflamatuvar yanıtın bir parçası

olarak artan sitokinlerin azalmış PON1 aktivitesinin muhtemel nedeni olabilir şeklinde açıklamışlardır [93].

Rothem ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya 28 Crohn, 14 ÜK'li hasta katılmıştır. Bu çalışmada crohn hastalarının terminal ileumundan, ÜK'li hastaların kolonundan ve çölyak hastaların duodenumundan alınan biyopsilerle kontrol grubun kolonundan alınan biyopsi örnekleri karşılaştırılmış. Kontrol grubuna göre çölyak hastalarının duodenumundan, crohn hastalarının terminal ileumundan ve ÜK'li hastalarında kolonundan alınan biyopsilerde PON1 eksikliği gözlenmiştir ve bu hastalığın aktivitesi ile uyumlu olarak tespit edilmiştir. Ayrıca PON1 azalması sadece ÜK ve CH da olmayıp çölyak hastalarından alınan biyopsi örneklerinde de tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bulgularla inflamasyon ve oksidatif stresle karakterize çeşitli GİS bozukları ile PON1 arasındaki ilişkinin açıklanması sağlamış oldu [108].

Karban ve arkadaşlarının yapmış olduğu vaka kontrol çalışmasında PON1 ve PON2 polimorfizimleri ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu vaka kontrol çalışmasında 224 crohn lu, 58 ÜK'li hasta ile 311 sağlıklı kontrol grubu değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada PON1 192Q/R PON1 55 L/M ve PON2 311 S/C polimorfizimleri DNA örneklerinde incelenmiş. Askenazi yahudi popülasyonundaki inflamatuvar bağırsak hastalıklı kişilerde PON1 192 R alleli yaygın olarak düşük bulunmuştur. Aynı grupta PON1 192 Q/PON1 55 L/PON2 311 S halotip sıklığı ise düşük saptanmıştır. Sonuç olarak askenazi Yahudi popülasyonunda PON1 R 192 allel taşıyıcılığının inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimine karşı koruyucu bir etki gösterdiği gözlenmiştir [109].

Boehm ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise 52'si Crohn, 67'si ÜK ve 99'u sağlıklı bireyler incelenmiş. PON1'in tanısal özelliği CRP ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş. Bu çalışmanın sonucunda hem Crohn hem ÜK li hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla arilesteraz (ARE) ve PON1 aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur. Azalma Crohn hastalarında daha fazla olarak tespit edilmiş. PON1 aktivitesi hastalığın ciddiyeti ile korele olarak saptanmıştır. ÜK ve crohn hastaların tümü 5 ASA deriveleri ile tedavi edilmiş. Ek olarak kortikosteroid 20 Crohn, 24 ÜK'li hastaya uygulanırken kontrol grubu olarakda 99 sağlıklı kişi belirlenmiştir. Sonuç

olarak antioksidan PON1 inflamatuvar bağırsak hastalığında 5 ASA deriveleri ile tedavi edilmeksizin azalmış olarak bulunmuş. ÜK'li hastalardan kortikosteroidle tedavi olanların olmayanlara göre anlamlı derecede azalmış PON1 ve ARE aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda PON1'in hastalığın aktivasyonunu, inflamasyonun ciddiyetini ve anemiye yansıtırken lipid peroksidasyonunu yansıtmadığı görülmüştür. Crohn ve ÜK varlığında azalan ARE enzim aktivitesi CRP yüksekliği ile karşılaştırılmış ve zayıf bir belirteç olarak saptanmış. Yine çalışmanın sonucunda PON1 ayırıcı tanıda %35 duyarlılık %88 spesifite ile iyi bir marker olarak saptanmasına rağmen CRP ile karşılaştırıldığında %48 duyarlılık ve %67 spesifite ile PON1'in tanı koymadaki gücü klinik uygulamalar için yeterince güvenilir bulunamamıştır [110].

Bizim yapmış olduğumuz çalışmanın sonucunda ise yukarıdaki çalışmaların sonucuna paralel olarak ÜK'li hastaların hem aktif hem de remisyon dönemlerindeki PON1 ve ARE aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Fakat hastalığın aktif dönemindeki PON1 ve ARE düzeyleri ile, hastalığın remisyon dönemindeki PON1 ve ARE düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı. Bu şekilde hastalığın aktivasyonu ile PON1 ve ARE düzeyleri arasında bir korelasyon kurulamadı. Bu sonuçlara göre ÜK hastalığının tanısında PON1 ve ARE aktivasyonu iyi bir belirteç olabilir. Fakat hastalığın takibin değerlendirilmesinde yeterli bir özelliğe sahip olmadığı gözükmektedir.

ÜK'li hastalarda serum PON1 aktivitesindeki azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Buna sebep olabileceğini düşündüğümüz ilk hipotezimiz PON1 aktivitesinin, HDL kolesterol ile ilişkili bir enzim olmasından dolayı [84], azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ile düşük PON1 aktivitesi arasında bir korelasyon olabileceğidir. Bizim yaptığımız çalışmada da aktif dönemdeki ÜK li hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki gönüllülerde bakılan HDL kolesterol seviyeleri arasındaki istatistiksel fark ileri sürdüğümüz hipotezi desteklemektedir.

ÜK de inflame mukozadaki azalmış antioksidan seviyeleri sonucunda, artan serbest oksijen radikalleri ile oluşan oksidatif stres doku hasarına neden olur. Serum PON-1 ekspresyonunun, oksidatif stresle azaldığı ve yapılan çalışmalarda oksidatif stres durumlarında PON-1'in inaktive olduğu gösterilmiştir [111,112].

Karaküçük ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 16 aktif dönemde olan Behçet hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubu yer aldı. Bu çalışmada aktif dönemdeki Behçet hastalığındaki PON1 aktivitesini ve reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA (malondialdehit) seviyeleri değerlendirildi. Aktif dönemdeki Behçet hastalarında kontrol grubuna göre kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede serum PON1 seviyesinde azalma, serum MDA seviyesinde artma saptandı. Karakucuk ve arkadaşları çıkan bu sonucu aktif dönemdeki Behçet hastalığındaki endotelial hasar ve artan polimorfonükle lökosit aktivitesi ile prooksidan bir ortam oluşması ve bu ortamda azalmış antioksidan PON1 aktivitesi ve artmış lipid peroksidasyonun sonucunda artmış MDA seviyeleri olarak değerlendirmişlerdir [113].

Işık ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmaya 47 aktif romatoid artritli vaka ve 2 sağlıklı gönüllü katılmış. Bu çalışmada romatoid artritli hastalarda lipid hidroperoksit seviyeleri ile PON1, ARE aktiviteleri değerlendirilmiş. Romatoid artritli hastalar sağlıklı gruba karşılaştırıldığında lipid hidroperoksit düzeyleri yüksek saptanırken, PON1 ve ARE aktiviteleri düşük olarak saptanmış. Hasta grubtaki lipid hidroksil seviyeleri ile PON1 aktivite arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiş. Bu çalışmanın sonucunda romatoid artritli hastalarda oksidanların artmış, antioksidanların azalmış olduğu bulunmuştur [114]. Bir başka romatoid artritli hastalarla yapılan çalışmada Altındağ ve arkadaşları 25 romatoid artrit hastası ve 26 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya almışlar. Hasta ve sağlıklı grupta PON ve ARE aktiviteleri ve LOOH (lipid hidroperoksit) düzeylerini ölçüp, sonuç olarak da romatoid artritli hastaların serum PON ve ARE aktivitelerinin düşük olduğu gösterilmişlerdir. Bu azalmanın sebebi olarak da PON ve ARE aktivitelerinin romatoid artritin patogenezinde rol oynayabilecek oksidatif strese etkilenebileceği şeklinde görüş beyan etmişlerdir [115].

Artan oksidatif stres altındaki hastalıklar olan, maligniteler, travma ve diabetes mellitus da azalmış PON aktiviteleri saptanmıştır. Akçay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mide ve pankreas kanserli hastalarda azalmış serum PON aktivitesi saptanmıştır [116,117]. Elkıran ve arkadaşlarının Türk popülasyonundaki yeni tanı almış akciğer kanserli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada her iki grupta da serum HDL seviyeleri ile PON1 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon, PON1 ve ARE aktivitesini anlamlı oranda azalmış olarak bulmuşlardır [118]. Bir başka çalışmada

Kafadar ve arkadaşları yüksek gradeli glioma ve menenjiomalı hastalarda yine azalmış serum PON1 aktivitesine rastlamışlardır [119]. Yıldırım ve arkadaşlarının incelemiş olduğu travmalı hastalarda serum PON düzeyi azalmış olarak bulunmuştur [120]. Yapılmış olan pek çok çalışmada hem tip 1 diyabet, hem de tip 2 diyabet hastalarında kontrol grubuna göre serum PON1 düzeyinde azalma olduğu bulunmuştur [121-123]. Mackness ve arkadaşlarının diabetik hastalarda yaptıkları çalışmada PON1 değeri kontrole göre anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir [124]. Yukarıdaki çalışmalar değerlendirildiğinde Baskol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜK de reaktif oksijen metabolitlerinin arttığı gösterilerek, oksidatif stresin ÜK hastalığında etkili olduğu gösterilmiştir. Yine yukarıda bahsedilen oksidatif stresin etkili olduğu benzer hastalıklarla yapılan çalışmaların sonuçlarında, PON1 ve ARE düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Buradan sonuç olarak ÜK de PON1 ve ARE düzeylerinin azalmasında etkili bir sebep olarak artan reaktif oksijen metabolitleriyle ortaya çıkan oksidatif stresin antioksidan etkiye sahip olan PON ve ARE in serum düzeylerinde azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

ÜK de PON1 ve ARE aktivitesinin azalmasına neden olabileceğini düşündüğümüz son hipotez ise inflamasyonun kendisi ve inflamasyonla artan sitokinlerin etkisidir. ÜK hastalığı sonuç olarak inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar yanıtın bir parçası olarak da ÜK hastalığında TNF- α ve IL-1 in arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [125-127]. Kumon ve arkadaşları IL-1 ve TNF- α nın serum PON1 aktivitesini azalttığını raporlamışlardır [128]. PON1 dominant olarak karaciğerde üretilir [59]. IL-1, TNF- α gibi sitokinler karaciğer hücrelerine direkt etki ederek PON1 mRNA'nın azalmasına neden olurlar. Sitokinlerin etkisi ile ortaya çıkan karaciğerdeki PON mRNA seviyesindeki azalma, serum PON aktivitesindeki azalmadan daha fazladır. Bu farklılıktaki en mümkün açıklama kan akımındaki PON'un yarılanma ömrünün göreceli olarak daha uzun olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle karaciğerdeki PON mRNA üretimdeki akut değişiklikler serum PON seviyelerinde daha ılımlı bir etkiye neden olurlar [129].

Van Lenden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlara ve operasyon sonrası insanlara lipopolisakkarit enjeksiyonu uygulanmıştır ve HDL PON aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmada akut faz cevabı sırasında TNF ve IL1 gibi

salınan mediyatörlerin serum PON aktivitesini azattığı bulunmuş olup PON negatif akut faz proteini olarak kabul edilmiştir [130].

Feingold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise farelere lipopolisakkarit veya sitokin tedavisi verilip akut faz cevabı oluşturulmuş. Liposakkarit uygulaması karaciğerde %80 oranında PON1 mRNA seviyelerinde azalma ile sonuçlanmış. Böylece akut faz cevabı sonrasında PON1 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Ek olarak hem TNF, hem de IL1 uygulamalarının karaciğerdeki PON1 mRNA seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir. Ancak sitokinlere göre azalan PON1 aktivite ve mRNA seviyeleri lipopolisakkarit sonrasındakine göre göreceli olarak daha az olarak saptanmıştır. Hipotezimizi destekler nitelikte olan bu çalışmanın sonucunda farelere hem lipopolisakkarit hem sitokin uygulaması sonrasında oluşturulan akut faz cevabına bağlı olarak PON mRNA seviyelerinde azalma bulunmuştur. Ama lipopolisakkarit sonrası oluşan PON mRNA düzeyindeki düşüşün sitokin uygulamasına nazaran daha belirgin olması dikkat çekici nokta olmuştur [129].

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada ÜK'li hastalarda PON1 ve ARE aktivitelerinin azaldığı tespit edilip ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu değerlendirilmiştir. Bu azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber azalmaya neden olacak sebepleri düşündüğümüzde, PON1 in HDL kolesterol ile ilişkili bir enzim olmasından dolayı, azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ile düşük PON1 aktivitesi arasında bir korelasyon olabileceği ve bunun sonucunda azalmış HDL'nin aynı zamanda PON1 değerinin de azalmasına neden olabileceği akla getirmektedir. Diğer bir sebep olarak da, ÜK de artan reaktif oksijen metabolitlerin oluşturduğu oksidatif stresin antioksidan olan PON1'in düzeyinde bir azalma sağlayabilir. Yine başka bir sebep ise artan sitokinlerin PON1 aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Ya da serum PON1 aktivitesindeki azalmanın inflamatuvar yanıtın bir parçasını oluşturabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada ülseratif kolitin (ÜK) hem aktivasyon döneminde hem de remisyon dönemindeki paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri ölçülerek kontrol grubuyla karşılaştırıldı. ÜK hastalığının hem aktif hem remisyon dönemlerinde bakılan PON1 ve ARE düzeylerinin kontrol grubunda bakılan PON1 ve ARE düzeylerine göre anlamlı olarak düşük gelmesi ÜK in tanısında kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini bize düşündürdü. Fakat ÜK hastalığının aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki PON1 ve ARE düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamasının da hastalığın takibinde kullanılabilecek biyokimyasal parametreler olmadığını akla getirmektedir. Ancak bu konuda kesin bir kanaate varabilmek için daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar barsak hastalığı. *İçinde* İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Süleymanlar G (yazarlar). İç hastalıkları. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: s:1577-90.
2. Stenson WF. Inflammatory bowel disease. *In* Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Textbook of Medicine. 23.baskı. Philadelphia. Elsevier & Saunders 2008 p:1042-1050
3. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *In* Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's principles of internal medicine. 16. Baskı. New York. McGraw-Hill 2005 p:1776-89.
4. Osmanoğlu N. Kolitis ülseroza. *İçinde* Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A (yazarlar). Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel 2007: s:849-55.
5. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *Journal of Lipid Research* 2005; 46: 1239-47.
6. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *General Pharmacology* 1998; 31: 329-36.
7. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 26: 892-904.
8. Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. *FEBS Letters* 1997; 416: 377-80.
9. Griffith MK, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med* 1988; 168: 1041-59.
10. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *Journal of Molecular Medicine* 2003; 81: 766-79.
11. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme?

Medicina Clinica 2003; 121: 537-48.

12. Bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL associated antioxidant PON-1 gender dependent and regulated during inflammation. Free Radical Biology and Medicine 2003;34: 824-9.

13. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. Free Radical Biology and Medicine 2003; 34: 774-84.

14. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. Biochemical Pharmacology 2005; 69: 541-50.

15. Mackness B, McElduff P, Mackness MI. The paraoxonase-2-310 polymorphism is associated with the presence of microvascular complications in diabetes mellitus. Journal of Internal Medicine 2005; 258: 363-8.

16. Baum L, Ng HK, Woo KS, Tomlinson B, Rainer TH, Chen X, et al. Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk. Clinical Biochemistry 2006; 39: 191-5.

17. Uzerk M, Çetinkaya H. Ülseratif kolitin klasik tedavisine genel bakış ve anti-TNF ajanların Rolü. Güncel Gastroenteroloji 2009; 13: 41-47.

18. Kılıç ZMY, Uysal S, Nadir I. İnflamatuvar barsak hastalıklarında etyopatogenez. Güncel Gastroenteroloji 2007; 11: 34-39.

19. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17.

20. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, Arhan M et al. Clinical features of ulcerative colitis and crohn's disease in Turkey. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2009; 18: 157-162.

21. Dağlı Ü. İnflamatuvar barsak hastalığı: Epidemiyoloji, risk faktörleri ve genetik. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2009; 2: 1-6.

22. Tezel A. Ülseratif kolit etyoloji ve patogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2009; 2: 7-12.

23. Fiocchi C. Future of IBD pathogenesis: How much work is left to do? Inflammatory Bowel Diseases 2008; 14: 145-147.

24. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med J* 2006; 82: 620-625.
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2005; 19: 5-36.
26. Vermeire S, Rutgeerts P, Van Steen K, Joossens S, Claessens G, Pierik M et al. Genome wide scan in a Flemish inflammatory bowel disease population: support for the IBD4 locus, population heterogeneity, and epistasis. *Gut* 2004; 53: 980-986.
27. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Doré J, Pochart P et al. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2004; 20: 18-23.
28. 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: 1034-1041.
29. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1-4.
30. 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-Hepatology* 2002; 17: 849-853.
31. 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* 2004; 38: 1690-1699.
32. Mow WS, Vasilias EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 414-424.
33. Yücesoy M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 2005; 1: 4-9.
34. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for the therapy. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 1972-80.

35. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14: 390-400.
36. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-40.
37. Ismail 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; 289:779-84.
38. Levin A, Shibolet O. Toll-like receptors in inflammatory bowel disease-stepping into uncharted territory. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14: 5149-53.
39. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124: 1265-76.
40. Mayer E A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000. 47: 861-869.
41. 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: 79-84.
42. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ransil B et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 2203-2208.
43. Mawdsley J E, Rampton D S. Psychological stress in IBD. New insights into pathogenic and therapeutic manipulations. *Gut* 2005; 54: 1481-1491.
44. Jantschek G, Zeitz M, Pritsch M, Wirsching M, Klör HU, Stüdt HH et al. Effect of psychotherapy on the course of Crohn's disease. Results of the German prospective multicenter psychotherapy treatment study on Crohn's disease. German Study Group on Psychosocial Intervention in Crohn's Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 33: 1289-1296.
45. Sadlack B, Merz H, Schorle H, Schimpl A, Feller AC, Horak I. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993;75: 253-61.

46. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL et al. The germ free state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLAB27 transgenic rats. *Journal of Experimental Medicine* 1994;180:2359-64.
47. Reif S, Lavy A, Keter D, Broide E, Niv Y, Halak A et al. Appendectomy is far more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis; a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 829-32.
48. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendicectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 808-14.
49. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1991;36: 1147-1150.
50. Nak SG. Ülseratif kolitin klinik özellikleri, doğal seyir ve komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2: 13-21.
51. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: Diagnosis and management. *BMJ* 2006; 333: 340-343.
52. Caprilli R, Viscido A, Latella G. Current management of severe ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 2007; 4: 92-101.
53. Truelove SC and Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2: 1041–1048.
54. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 Jun; 55: 749-753.
55. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Archives of Surgery* 2005; 140: 300-310.
56. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100: 2796–2807.
57. Caprilli R, Latella G, Vernia P, Frieri G. Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 1258-1262.
58. Zeybel M, Yüceyar H. Ülseratif kolitte ekstraintestinal tutulumlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 2009; 2: 73-80.

59. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *American Family Physician* 2007; 76: 1323-30.
60. Dolar ME. Ülseratif kolit tanı ve ayırıcı tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 2009; 2: 22-9.
61. Göral V. Ülseratif kolitte endoskopik bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 2009; 2: 34-40.
62. Osada T, Ohkusa T, Okayasu I, Yoshida T, Hirai S, Beppu K et al. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23: 262-267.
63. Konduk BT, Hülagü S. Şiddetli ve refrakter ülseratif kolit tedavisi ve yeni biyolojik tedaviler. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 2009; 2: 53-61.
64. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J et al. A double blind comparison of oral versus rectal meselamin versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 1997; 92: 1867-1871.
65. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 24-62.
66. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergits N, Lyne A, Butler T et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 95-102.
67. Su C and Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8 th Edn. ,2008; p 2499-2588.
68. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1733-1739.
69. Uzerk M, Cetinkaya H. Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2009; 13: 41-47.

70. Travis S. Recent advances in immunomodulation in the treatment of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 15: 215-218.
71. Torun E, Özbakır Ö. Hafif ve orta şiddette sol taraf ve yaygın ülseratif kolit tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 2009; 2: 47-52.
72. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992; 305: 20-2.
73. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal F, et al. *Ailment Pharmacol Ther*. 2002; 16. 2061-2064.
74. Aldridge W N. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochemical Journal* 1953; 53: 117-24.
75. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comparative Biochemistry Physiology B* 1985; 82: 675-7.
76. Teiber JF, Billecke SS, La Du BN, Draganov DI Estrogen esters as substrates for human paraoxonases. *Archives of Biochemistry Biophysics* 2007; 461: 24-9.
77. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity *Biochemical Pharmacology* 2005; 69: 541-50.
78. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocki P. RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum; *Journal of Pharmaceutical and biomedical analysis* 2006; 42: 113-119.
79. Bert N, La Du. The PON1 phenotype polymorphisms. In Costa L.C, Furlong CE. *Paraoxonase (PON1) in health and disease: basic and clinical aspects*. Norwell, Massachusetts. Kluwer Academic Publishers. 2002 p:3-7.
80. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *Journal of Molecular Medicine* 2003; 81: 766-79.
81. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, LaDu BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON 1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498-507.

82. Draganov DI, Stetson PL, Wateon Ce, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 33435-33442.
83. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease?. *Molecular Medicine Today* 1999; 5: 381-6.
84. Mackness MI, Halton SD, Pend T, Warner S, Walken CH. The separation of sheep and human serum A-esterase activity with the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comparative Biochemistry Physiology* 1985; 82: 675-677.
85. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1995; 92: 7187-7191.
86. Serhatlioglu S, Gursu MF, Gulcu F, Canatan H, Godekmerdan A. Levels of paraoxonase and arylesterase activities and malondialdehyde in workers exposed to ionizing radiation, *Cell Biochemistry Function* 2003; 21: 371-375.
87. Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, Thun MJ, Calle EE. Association of polymorphisms in the paraoxonase 1 gene with breast cancer incidence in the CPS-II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; 15: 1226-8.
88. bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON1 is gender dependent and regulated during inflammation. *Free Radical Biology Medicine* 2003; 34: 824-829.
89. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease, *circulation* 2000; 101: 2252-2257.
90. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, et al. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a Mouse model. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 97: 1630-1639.
91. Senti M, Tomás M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI, et al. Interrelationship of smoking, paraoxonase activity and leisure time physical activity: a population-based study. *European Journal of Internal Medicine* 2003; 14: 178-184.

92. Aslan M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Dulger AC, et al. Peripheral lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with ulcerative colitis. *Polish Archives of internal Medicine* 2011; 121: 223-9.
93. Baskol G, Baskol M, Yurci A, Ozbakir O, Yucesoy M. Serum paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with ulcerative colitis. *Cell Biochemistry Function* 2006; 24: 283-6.
94. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report* 2004; 9: 145-152.
95. Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Molecular Aspects of Medicine* 2005; 26: 256-267.
96. Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN, Kawachi S, Harada H, Bharwani S, et al. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001; 173: 113-8.
97. Keshavarzian A, Sedghi S, Kanofsky J, List T, Robinson C, Ibrahim C, et al. Excessive production of reactive oxygen metabolites by inflamed colon: analysis by chemiluminescence probe. *Gastroenterology* 1992; 103: 177-185.
98. Simmonds NJ, Allen RE, Stevens TR, Van Someren RN, Blake DR, Rampton DS. Chemiluminescence assay of mucosal active oxygen metabolite in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 186–196.
99. Harris ML, Schiller HJ, Reilly PM, Donowitz M, Grisham MB, Bulkley GB. Free radicals and other reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease: cause, consequence or epiphenomenon? *Pharmacology & Therapeutics* 1992; 53: 375-408.
100. McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD, Doe WF. Evidence of oxidant-induced injury to epithelial cells during inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 98: 136-141.
101. Grisham MB, Yamada T. Neutrophils, nitrogen oxides and inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992; 664: 103-115.
102. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 57: 715-724.
103. D’Inca R, Cardin R, Benazzato L, Angriman I, Martines D, Sturniolo GC. Oxidative DNA damage in the mucosa of ulcerative colitis increases with disease duration and dysplasia. *Inflammatory Bowel Diseases* 2004; 10: 23-27.

104. Sturniolo GC, Mestriner C, Lecis PE, D'Odorico A, Venturi C, Irato P, et al. Altered plasma and mucosal concentrations of trace elements and antioxidants in active ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 33: 644-649.
105. Mackness B, McElduff P, Mackness MI. The paraoxonase-2-310 polymorphism is associated with the presence of microvascular complications in diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine* 2005; 258: 363-8.
106. Baum L, Ng HK, Woo KS, Tomlinson B, Rainer TH, Chen X, et al. Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk. *Clinical Biochemistry* 2006; 39: 191-5.
107. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Curatola G. Copper-induced oxidative damage on astrocytes: protective effect exerted by human high density lipoproteins. *Biochimica Biophysica Acta* 2003; 1635: 48-54.
108. Rothem L, Hartman C, Dahan A, Lachter J, Eliakim R, Shamir R. Paraoxonases are associated with intestinal inflammatory diseases and intracellularly localized to the endoplasmic reticulum. *Free Radical Biology & Medicine* 2007; 43: 730-9.
109. Karban A, Hartman C, Eliakim R, Waterman M, Nesher S, Barnett-Griness O, et al. Paraoxonase (PON)1 192R allele carriage is associated with reduced risk of inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases Sciences* 2007; 52: 2707-15.
110. Boehm D, Krzystek-Korpaczka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Berdowska I, Zielinski B, et al. Paraoxonase-1 status in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009; 15: 93-9.
111. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2 and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 37: 1304-16.
112. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003; 107: 2775-9.
113. Karakucuk S, Baskol G, Oner AO, Baskol M, Mirza E, Ustdal M. Serum paraoxonase activity is decreased in the active stage of Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology* 2004; 88: 1256-1258.
114. Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2007; 26: 342-8.

115. Altındağ Ö, Karakoç M, Soran N, Çelik H, Çelik N, Selek Ş. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatism* 2007; 22:132-6.
116. Akçay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akçay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 274-275.
117. Akçay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akçay G. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 225-227
118. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 2007;15: 48.
119. Kafadar AM, Ergen A, Zeybek U, Agachan B, Kuday C, Isbir T. Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell Biochemistry Function* 2006; 24: 455-60.
120. Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T, Yıldırım S, Kara F, Şahin YN. Travmalı hastalarda serum paraoksonaz/arilesteraz aktiviteleri ve malondialdehit düzeyleri. *EAJM* 2007; 39: 85-88
121. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 2957-2962.
122. Karabina SA, Lehner AN, Franke E, Parthasara S, Santanam N. Oxidative inactivation of paraoxonase implications in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Biochimica Biophysica Acta* 2005; 1725: 213-221.
123. Flekac M, Skrha J, Zidkova K, Lacinova Z, Hilgertova J. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiological Research* 2008; 57: 717-26.
124. Mackness B, Durrington PN, Boulton AJ, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *European Journal of Clinical Investigation* 2002; 32: 259-264.
125. Nakamura M, Saito H, Kasanuki J, Tamura Y, Yoshida S. Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33: 933-937.

126. Olson AD, Ayass M, Chensue S. Tumor necrosis factor and IL-1 beta expression in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993; 16: 241-246.
127. Funakoshi K, Sugimura K, Sasakawa T, Bannai H, Anezaki K, Ishizuka K, et al. Study of cytokines in ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology* 1995; 8: 61-63.
128. Kumon Y, Nakauchi Y, Suehiro T, Shiinoki T, Tanimoto N, Inoue M, et al. Proinflammatory cytokines but not acute phase serum amyloid A or C-reactive protein, downregulate paraoxonase 1 (PON1) expression by Hep G2 cells. *Amyloid* 2002; 9: 160–164.
129. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis*. 1998; 139: 307-15.
130. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 96: 2758-67.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Ülseratif Kolitli Hastalarda Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerin
Araştırılması**

Dr. Volkan GÖKBULUT

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 15.06.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 15.06.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 03.01.2012

Tez Danışmanı : Doç . Dr. Hakan DURSUN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof .Dr. Nihat OKÇU

Jüri üyesi : Doç. Dr. İlhami KİKİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DURSUN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

OCAK - 2012
ERZURUM