



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

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA SİTOKİN SİNYAL SUPRESÖR
(SOCS)-1 1478 CA/DEL GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mustafa HARTAVİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



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

**ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA SİTOKİN SİNYAL SUPRESÖR
(SOCS)- 1 1478 CA/DEL GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Mustafa HARTAVİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selim Giray NAK

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
Summary	iv
Giriş	1
Tanımlama	1
Epidemiyoloji	2
Etyopatogenez	2
Ülseratif Kolit	6
İnsan DNA 'sının Özellikleri ve işlevleri	24
Sitokin sinyal supresörleri	28
SOCS Proteinleri ve hastalıklar	35
SOCS 1 Proteini ve ülseratif Kolit	37
Gereç ve Yöntem	39
Bulgular	45
Tartışma ve Sonuç	54
Kaynaklar	59
Teşekkür	68
Özgeçmiş	69

ÖZET

Ülseratif kolit, kolonun distalinden proksimaline doğru diffüz mukozal tutulum gösteren, remisyon ve aktivasyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnsidansı ülkemizde ve dünyada giderek artma eğilimindedir. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etkilenen kişilerde çevresel faktörler, genetik faktörler ve immun sistemin ilişkisinden kaynaklanan kolon mukozasında kronik inflamatuvar bir süreç gelişmektedir. Ülseratif kolitte gelişen inflamasyonun değişik klinik tablolar sergilemesi immun sistemin aşırı cevap vermesinden olabilir. Mukozal immun sistemdeki bozulmalar aşırı sitokin cevabıyla ortaya çıkan kronik kontrol edilemeyen mukozal inflamasyona yol açar. İmmun sistemin regülasyonunu sağlayan ve bu ölçüsüz cevabı engelleyen önemli proteinlerden biri sitokin sinyal supresör (SOCS-1) proteindir. SOCS-1 sitokin sinyal iletiminin doğal inhibitörüdür. SOCS-1 fonksiyonunu değiştirecek mutasyon ya da polimorfizm neticesinde GİS kanalda gelişen aşırı immun cevaba bağlı olarak inflamatuvar süreç meydana gelebilir ve mukozal hasar gelişebilir. SOCS-1 proteininde meydana gelebilecek polimorfizm inflamatuvar süreç gelişimine katkıda bulunarak hastalık etyopatogenezinde rol oynuyor olabilir.

Biz bu çalışmamızda SOCS-1 gen polimorfizmini, etyopatogenezinde tekrarlayan kronik inflamasyona neden olan baskılanamayan aşırı sitokin cevabının önemli rol aldığı Ülseratif Kolit tanılı hastaların kendi içinde ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

Çalışmada Ülseratif Kolit tanısı almış hastalarda değişik klinik tabloları (Remisyondaki hastalar, aktivasyondaki hastalar, kollektomili hastalar) ile SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizm ve tiplerinin (majör homozigot CA/CA, minör homozigot DEL/DEL, heterozigot CA/DEL) ilişkisi hastaların kendi içinde ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırıldı.

Çalışma prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya, 52 Ülseratif Kolit tanılı hasta ve 52 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya katılan hastalarda SOCS-1 1478 CA/DEL gen polimorfizmi, polimeraz zincir

reaksiyonu ve restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi (PZR-RFLP) yöntemi ile tayin edildi.

Ülseratif Kolit tanılı hastalarda SOCS-1 1478 CA/DEL gen polimorfizmi genotipleri sıklığı; CA/CA (Majör homozigot) 24 (%46.2), DEL/DEL (Minör homozigot) 12 (%23.1), CA/DEL (Heterozigot) 16 (%30.8) hastada tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerde ise; CA/CA 23 (%44.2) kişide, DEL/DEL 10 (%19.2) kişide, CA/DEL 19 (%36.5) kişide saptandı. Bu sonuca göre hasta grubunun SOCS-1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı, kontrol grubu bireyleri ile karşılaştırıldığında benzer bulunarak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p= 0.794$).

Çalışmamızda Ülseratif Kolit seyri ile SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizmi arasında ilişki saptayamamış olmamız, hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği gibi SOCS1 1478 CA/DEL dışında başka bir SOCS (SOCS-2 -SOCS-7) polimorfizmi ile de ilişkili olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamız Ülseratif Kolit tanılı hastalarda SOCS-1 gen polimorfizmini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ancak bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için Türkiye' den ve dünyadan daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ülseratif Kolit, Sitokin cevabı, SOCS-1 1478 CA/DEL, Gen polimorfizmi.

SUMMARY

Investigation of Cytokine Signal Suppressor (SOCS)-1 1478 CA/DEL Gene Polymorphism in Patients with Ulcerative Colitis

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease which shows a diffusely mucosal involvement towards proximal from colon distal and proceeds with remissions and activations. Its incidence is in gradually trend in our country and all over the World. The pathogenesis cannot be completely elicited. Due to the relation of environmental, genetic factors and immune system, at the colon mucosa of the affected people there is a chronic inflammatory process in progress. Display of different clinical tables of inflammation developed at ulcerative colitis can be due to the excessive response of the immune system. Deteriorations at mucosal immune system lead to chronic uncontrrollable mucosal inflammation emerging by intense cytokine response. One of the important proteins which provides the regulation of the immune system and prevents this excessive response is cytokine signal suppressor (SOCS-1) protein. SOCS -1 is the natural inhibitor of cytokine signal transmission. At the result of polymorphism or mutation which changes SOCS-1 function, depending on the excessive immune response improved at GIS canal inflammatory process can occur and mucosal deterioration can evolve. Polymorphism which can be at SOCS-1 protein, making contribution to the inflammatory process development, may play a part at disease etiopathogenesis.

In our study we aimed to examine SOCS-1 gene polymorphism, comparing patients with ulcerative colitis in their own group with healthy control group that unpressured excessive cytokine response which causes recurring chronic inflammation which plays an important role in etiopathogenesis.

In the study, the relation of SOCS-1 1478 CA/DEL polymorphism and types (major homozygous CA/CA, minor homozygous DEL/DEL

heterozygote CA/DEL) and different clinical tables of ulcerative colitis diagnosed patients (patients at remission, patients at activation, colectomy patients) was searched comparing their own group with healthy control group.

The study was performed prospectively. 52 ulcerative colitis diagnosed patients and 52 healthy control group were included in the study. SOCS-1 1478 CA/DEL gene polymorphism of the patients in the study was specified with polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism method (PZR-RFLP).

Genotype frequency of SOCS-1 1478 CA/DEL gene polymorphism at ulcerative colitis diagnosed patients, CA/CA (major homozygous) at 24 patients (46.2%), DEL/DEL (minor homozygous) at 12 patients (23.1 %), CA /DEL (heterozygote) at 16 patients (30.8%) were found. At control group, CA/CA (44.2%) at 23 people, DEL/DEL at 10 people (19.2%), CA/DEL at 19 people (36.5%) were detected. According to this outcome, when SOCS-1478 CA/DEL gene polymorphism genotype frequency of the patient group was compared with control group it was found similar and could not be reached to the statistical significance level ($p=0.794$).

As we could not determine a correlation between ulcerative colitis progress and SOCS-1 1478 CA/DEL polymorphism in our study, except SOCS 1 1478 CA /DEL it could be related with another polymorphism of SOCS (SOCS -2 - SOCS-7) such as it could be based on the lack of number of patients.

In conclusion, as our study is the first one to investigate SOCS-1 gene polymorphism at ulcerative colitis diagnosed patients it is considerable. But to get a more accurate result on this subject more and more studies from Turkey and the World which have many cases are necessary.

Key Words: Ulcerative Colitis, Cytokine response, SOCS-1 1478 CA/DEL, Gene polymorphism.

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın kronik tekrarlayıcı patolojileridir. Genetik duyarlı bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle tetiklenen, immün aracılıklı, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon dönemleri olan inflamatuvar süreçleri içeren hastalık grubudur. İnflamatuvar barsak hastalığının, Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere esas olarak iki klinik formu vardır.

Ülseratif kolit, rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. Klinik belirtileri sıklıkla rektal kanama, diyare ve karın ağrısıdır. ÜK'in komplikasyonları arasında toksik megakolon, darlıklar, kolorektal displazi ve kanser sayılabilir. Medikal tedavi hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkilidir. Cerrahi tedavi küratiftir (1).

Crohn hastalığı ise, ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutar. Hastalar en sık karın ağrısı, diare ve kilo kaybından şikayet ederler. Sıklıkla görülen komplikasyonlar, cerrahi müdahale gerektirebilen intestinal darlık ve fistül gelişimidir Ekstraintestinal tutulumlar sıklıkla görülür. Hastalıkta etyoloji tam olarak anlaşılmamıştır. Medikal tedavi hastalık aktivasyonunu kontrol altına almada etkilidir. Cerrahi tedavi küratif değildir (2).

Hastaların yaklaşık %10 unda kolit için, Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırımı yapılamıyabilir. Bu ara olgular indetermine kolit olarak adlandırılır. İndetermine kolit olgularında zamanla tablo Ülseratif kolit veya Crohn hastalıkları özellikleri açısından daha belirgin hale gelebilir (3,4).

Ülseratif kolitte inflamasyonun değişik klinik tablolar sergilemesi immün sistemin ölçsüz (aşırı ve kendi dokularına yönelik sapkın) cevap vermesinden olabilir. İmmün cevap; hem doğal, hem edinsel immün sistemin aktif olarak olaya katıldığı inflamasyonla seyreden bir süreçtir. İmmün sistemin regülasyonunu sağlayan ve bu ölçsüz cevabı engelleyen önemli proteinlerden biri sitokin sinyal supresör (SOCS-1) proteindir. SOCS-1

sitokin sinyal iletiminin doğal inhibitörüdür. SOCS-1 fonksiyonunu değiştirecek mutasyon ya da polimorfizm neticesinde GIS kanalda gelişen aşırı immun cevaba bağlı olarak inflamatuvar süreç meydana gelebilir ve mukozal hasar gelişebilir. SOCS-1 proteininde meydana gelebilecek polimorfizm inflamatuvar süreç gelişimine katkıda bulunarak hastalık etyopatogenezinde rol oynuyor olabilir.

1. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre büyük oranda farklılıklar gösterir. Beyaz ırkta endüstrileşmiş kuzey Avrupa ülkeleri ve Yahudi ırkında daha sık görülmektedir. Sosyal dağılım açısından sosyoekonomik durumu iyi olanlarda, şehirde yaşayanlarda daha sıklıdır (1,2). Merkez ve doğu Avrupa ülkelerinde ülseratif kolit artışı ekonomik durum değişikliğinin hastalığa etkisini açıkça göstermektedir (5). En sık görüldüğü yaş dönemi 2-3. dekat olup, ikinci pikini 6-7. dekatta yapmaktadır (6). İnflamatuvar barsak hastalığında; Ülseratif kolitin insidansı 3-15 / 100.000, prevalansı 50-90 / 100.000 iken, Crohn hastalığının insidansı 1-10/100.000, prevalansı 20-100 / 100.000 olarak saptanmıştır. Kadın erkek oranı Crohn hastalığında 1,2/ 1 iken, Ülseratif kolitte bu oran 1/1 dir.

2. Etyopatogenez

İBH patogenezindeki çalışmalar ümit verici olmasına rağmen henüz beklentileri karşılayacak düzeyde değildir. İBH, genetik duyarlı kişilerde tetikleyici faktörlerle gelişen inflamasyonun barsak duvarında yaptığı hasar sonucu meydana gelir (2). Genetik yatkınlık, bakteriel antijenler ve mukozal immun cevap bozukluğu intestinal inflamasyonun majör faktörleridir (7).

ÜK olgularında genetik yük çevresel faktörler ve mukozal immun cevabın karmaşık bir etkileşimi söz konusu olabilir. Genetik yatkın kişilerde bakteriel antijenlere karşı uygunsuz immun cevap geliştiği, inflamasyon

oluştugu ve ÜK de gözlenen inflamasyonun, çeşitli faktörlerin etkisiyle baskılandığı ya da alevlendiği düşünülmektedir. İmmun cevap, hem doğal, hem de edinsel immün sistemin aktif olarak olaya katıldığı bir inflamasyona yol açan bir süreçtir. Bu süreç başladıktan sonra kronik tekrarlayıcı bir karakter kazanır, denetlenemez, kontrol edilemez, hafifletilemez ve doku hasarı ile sonuçlanır. İnflamasyon sadece gastrointestinal kanala lokalize olmayıp, eklem, göz, cilt, hepatobilier vb alanları da ilgilendiren zengin klinik tablolara neden olabilir.

2.1. Genetik faktörler

İBH'nin genetik geçişini destekleyen özellikler :

- Beyaz ırk ve müslümanlarda fazladır (8).
- Her iki monozigot ikizde hastalığın görülme oranı; Crohn hastalığında % 67 iken ÜK hastalarında %13 -20 dir (2). Çift yumurta ikizlerinde hastalığın görülme oranı ise %2 olarak saptanmıştır (9).
- Ailevi yatkınlık: İnflamatuvar barsak hastalığında gösterilmiş en büyük risk faktörü pozitif aile hikayesi bulunmasıdır (9). Hastaların yaklaşık %15 inin birinci derece akrabalarında İBH vardır (10).
- İBH ile ilişkili birçok gen saptanmıştır. HLA-DR1-DQB1 ve DRB3*0301 allelinin Crohn hastalığında, HLA-DR2 nin ise ÜK' te ekspresyonun arttığı görülmüştür. ÜK olguları ile HLA Class II ilişkisi araştırılmış, HLA DRB1*1502 ve HLADRB1*0103 ile bağlantısı bulunmuştur. Ancak HLADRB1*0103 sadece ÜK olguları için değil tüm kolon inflamasyonu için bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir (11,12). *nucleotide-binding oligomerization domain 2-caspase-recruitment domain 15* (NOD2/CARD15) geninin ise CH ile ilgili olduğu gösterilmiştir (13).

2.2.Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin başında sigara kullanımı gelmektedir. ÜK sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış insanlarda, sigara içenlere göre 2-6 kat daha fazla sıklıkta gözlenmektedir (15,16). CH ise ülseratif kolitin tersine sigara içenlerde daha fazla cerrahi gereksinim ve daha fazla relaps riski bulunmaktadır (2).

Besinlerle ilişkili olarak özellikle sütün ÜK için potansiyel etyoloji olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Sütsüz diyetle remisyona girmiş hastaların, süt verildiğinde nüksettiği gözlenmiştir (17). Rafine şeker, margarin ve kullanımı da risk faktörleri arasında sayılmakla beraber, Ancak alınan gıdalarla İBH arasında tam bir ilişki gösterilememiştir (18,19).

Apendektominin ÜK için koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (20, 21, 22).

Oral kontraseptif kullanımının hem ÜK hem de CH gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir (23). Yapılan vaka-kontrol çalışmasında akne vulgariste isotretinoin kullanımının ÜK riskini artırdığı fakat Crohn riskini artırmadığı gözlenmiştir (24). Non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımıyla meydana gelen mukozal hasar ve inflamasyon; sağlıklı kişilerde baskılanabildiği halde, Ülseratif kolitte inflamasyon sürecini başlatarak relapsı presipite ettiği gösterilmiştir.

2.3. İnfeksiyonun rolü

Başlangıçta hastalığın nedeni olarak chlamidyalar, listeria monositogenez, mycobacterium paratuberkülozis, reovirüsler, paramiksovirüsler olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar suçlanmıştır ancak hiçbir bakteriyel, viral veya fungal mikroorganizmanın inflamatuvar bağırsak hastalığına yol açtığı kanıtlanamamıştır (25).

ÜK te genetik yatkın kişilerde lüminal bakteri mevcudiyetinin, kronik intestinal inflamasyona yol açtığına dair yapılan çalışmalar bakteriel etkenlerin önemini vurgulamaktadır (26,27).

Ancak; barsak infeksiyonlarının düşük sıklıkla görüldüğü bölgelerde ÜK tin sık saptanması, düşük sanitasyon koşulları ve işlenmemiş gıdaların hastalık riskini azaltıcı etkisi, çocukluk çağında erken ve sık antibiyotik kullanımının hastalık riskini artırıcı etkisi, antimikrobal ajanların ÜK tedavisinde kalıcı etkisinin olmaması, ÜK li hastalarda dışkı kültür sonuçlarının tutarsızlığı ve hastalar arasında ÜK geçişinin olmaması ÜK etyolojisinde infeksiyöz nedenlerin bulunmadığını düşündürmektedir. Günümüze kadar suçlanacak spesifik bir mikrobiyal ajan saptanamamıştır (28).

2.4. İnflamasyon

Normal bağırsak mukozasında, mikrobiyal ajanlar ve besin maddelerinin uyarısıyla sürekli bir “zayıf fizyolojik inflamasyon” gelişmektedir. Bu inflamasyon, CD4+ T hücrelerinden salınan TGF β 1, IL-10 ve T helper hücreleri ile bastırılarak belli bir düzeyde tutulmakta ve sonuçta bağırsakların zarar görmesi engellenmektedir. Buna “immün tolerans” denmektedir. İBH olan hastalarda bu inflamatuvar cevap abartılı olmaktadır. Tetikleyici ajanın barsak duvarına nüfuz edip burada antijen sunan hücreler aracılığı ile T lenfositlere sunulması ile inflamasyon başlar bununla birlikte makrofaj ve T lenfositler aktive olur.

Her iki hastalıkta da CD4+ T hücreleri mukozada artış gösterir. CD4+ T hücrelerinin sekrete ettikleri sitokinler hem mukozada hem de periferik kanda artar. CD4+ T hücrelerinin Th1 ve Th2 olmak üzere 2 major tipi vardır. Th1 hücreler, interferon gamma ve TNF, IL-12 oluştururken; Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 oluştururlar. Th1 tipi sitokin profili CH' da, Th2 tipi sitokin profilinde ÜK' de bulunur. Bu sitokinlerin bazıları, makrofaj ve B lenfositleri aktive ederken, bazıları da indirekt olarak diğer lenfosit, lökosit ve mononükleer hücrelerin inflamasyonlu bölgeye toplanmasını sağlarlar. CD4+ T hücreleri inflamasyonun baskılanmasında rol oynayan IL-10, TGF β gibi inhibitör sitokinleri de salgırlar. Normalde salmonella, şigella gibi patojenler, çeşitli alerjik besin maddeleri, kullanılan non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar intestinal mukozada hasar oluşturup inflamasyon sürecini başlatabilir, ancak bu hasar ve inflamasyon sağlıklı kişilerde baskılanabilir (29). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgularda hem mukozal inflamasyon süreçlerinde aşırıya kaçma hem de bu inflamasyonu durdurmaya yönelik mekanizmalarda defekt bulunmaktadır (2).

3. Ülseratif kolit

ÜK 1859 yılından beri bilinen, sebebi tam olarak bilinmeyen, primer olarak kolon mukozasını, bazen de sub mukoza tabakasını tutan, tekrarlayan inflamasyon epizodları ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kolonun musküler ve seroza tabakası fulminan hastalık dışında tutulmaz. Hastalık %95 olguda rektumdan başlar, proksimale doğru yayılım gösterir. Lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam mukoza alanı (skip area) bulunmaz yani tutulum devamlıdır (30). Ülseratif kolitte hedef organ kolondur. Hastalığın yaygınlığını ifade etmek için farklı tanımlamalar kullanılmaktadır (31):

Ülseratif proktit: Hastalık rektuma sınırlıdır.

Ülseratif proktosigmoiditis (distal kolit): Rektum ve sigmoid kolona sınırlıdır. İnen kolonu içermez.

Sol kolon tutulumlu kolit: Rektumdan splenik fleksüraya kadar olan tutulumu içerir.

Ekstensif (yaygın) kolit: Splenik fleksürayı geçen (splenik fleksüranın proksimalindeki kolon segmentlerini de kapsayan), çekuma ulaşmayan kolit

Pankolit: Hepatik fleksüranın proksimali dahil tüm kolonu içerir.

Hastalığın yaygınlığının tarifinde değişkenlik nedeniyle klinikte her bir kategoriye giren hastalık yüzdesini söylemek güçtür. Pankolitli hastaların az bir kısmında terminal ileumda “backwash ileitis” tarzında inflamasyon meydana gelebilir (32).

3.1. Klinik Bulgular

Ülseratif kolit hastalarında klinik belirtiler hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile orantılı seyreder. Karın ağrısı ve kanlı mukuslu diyare en sık rastlanan semptomlardır. Ülseratif kolitin tipik semptomu kanlı mukuslu ishaldir ve hastaların %90-95’inde görülür (30). *Diyare*, genellikle az miktarda dışkıyı içeren ve çok sayıda dışkılama ile karakterizedir. Hastanın diyare tanımı değişken olabilir. Bu nedenle hastaya günlük dışkılama sayısı, gün içinde zamanı, yemeklerle ilişkisi, devamlılığı ve gece uykudan uyandırıp

uyandırmadığı sorulmalıdır. *Kanama*, birçok hastada görülmektedir. Ülseratif kolitte mukozal ülserasyon sonucu mukozal kan kaybı olmaktadır. Diyareik gaita her zaman kanlı olmamasına rağmen, eğer gaitada hiç kan görülmemişse ülseratif kolit tanısı şüphe ile karşılanmalıdır. Ülseratif kolit sadece rektumu tutmuş ise kan dışkının sadece yüzeyindedir, ancak inflamasyon daha proksimale yayılmışsa kan dışkıyla karışık olacaktır. *Tenesmus*, rektum tutulumlu hastalarda sıklıkla tanımlanmaktadır. Hastalar tarafından defekasyon isteğinin olup defekasyonla rahatlayamama şeklinde tanımlanabilir. Acil dışkılama ("*Urgency*") en rahatsız edici semptom olup bazen gaita inkontinansına yol açabilir. Hastanın günlük aktivitelerini sınırlandırabilir. Karın ağrısı, sol alt kadrana lokalize olabilir veya anal ağrı, sızı şeklinde tanımlanabilir. Şiddetli olgularda, sistemik hastalık belirtileri (ateş, gece terlemesi, halsizlik ve artralji) ortaya çıkar. Ateş, taşikardi, bulantı, kusma, abdominal distansiyon tespit edilirse toksik megakolon akla gelmelidir. Remisyondaki ülseratif kolitli hastalarda klinik belirti görülmediğinden; remisyondaki olgularda kansız, mukuslu veya mukussuz diyare ve karın ağrısı saptanır ise bu semptomlar iritabl kolon sendromu veya başka patolojilere ait olabileceği düşünülmelidir (33,34). Hastalık seyrinde progresyon ve regresyonlar gözlenebilir.10 yıllık dönemde proktitin proksimale yayılma ihtimalinin arttığı gözlenmiştir. Sol kolon tutulumlu hastalarda proktit ve proktosigmoidit olgularına göre progresyon riski daha yüksektir. Hastalığın 10 yıllık seyrinde regresyon ihtimali %1.6 - %71 olarak belirlenmiştir (35).

3.2. Ekstraintestinal Bulgular

Ekstraintestinal bulgularının patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Muhtemelen immünolojik mekanizmaların, sık rastlanan bağırsak dışı bulguların çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. IBH gelişiminin altında yatan primer immünolojik düzensizlik nedeni ile bu hastalarda otoimmün hastalık riski artmıştır (36). Ekstraintestinal tutulum hastaların %40 ında gözlenir. Bu bulgular hastalık aktivitesiyle ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Hastalık aktiviteleriyle ilişkilerine göre şu şekilde sınıflandırılır (37):

1- Kolit Aktivasyonu ile İlişkili Olanlar:

- Eritema Nodosum
- Aftöz Ülser
- Episklerit, konjonktivit, iritis
- Periferik Artropati

2- Kolit Aktivitesiyle Genellikle İlişkili Olanlar:

- Pyoderma gangrenosum
- Anterior Üveit

3- Kolit Aktivitesiyle İlişkili Olmayanlar:

- Sakroiliitis
- Ankilozan Spondilitis
- Primer Sklerozan Kolanjit
- Osteoporoz, osteomalazi
- Tromboflebit
- Amiloidoz

3.2.1. Eklem tutulumu

Periferik eklemler tutulur, tutulan eklem ödemli ve ağrılıdır. Seronegatif artrit olup deformite görülmez. Artrit en sık diz, topuk, el-ayakbileği eklemlerinde, mono veya poliartiküler şeklinde olup gezici özelliktedir. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. ÜK' li olgular Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) ve Modifiye NewYork Kriterleri ile değerlendirildiğinde %17-42'sin de spondiloartropati, %2-12'sin de ankilozan spondilit saptanmaktadır (38-39). Ülkemizde yapılan ve aynı kriterlere göre değerlendirilen araştırmalarda ÜK' li hastalarda spondiloartropati %20.2-42.8 periferik artrit %14.3, ankilozan spondilit %6.4-8.3 olarak saptanmıştır (40-41). Genel olarak İBH 'lı ların ¼'ün de eklem tutulumu görüldüğü, ÜK te Crohna göre daha nadir tutulum olduğu kabul edilmektedir.

3.2.2. Ankilozan spondilit:

Ankilozan spondilit ülseratif kolit ve Crohn hastalığında yaklaşık olarak %2-6 arasında gelişir. Erkeklerde kadınlardan daha sıklıkla

görülmektedir. Ankilozan spondilit gelişim riski, genel popülasyona göre 20–30 kat daha fazladır. HLA-B27 antijeni ile ilişkilidir. Primer ankilozan spondilit erkeklerde daha sık olduğu halde (Erkek/kadın: 8–9/1), inflamatuvar bağırsak hastalığında spondilit kadınlarda (%40) daha siktir. Periferik artritten farklı olarak, eklemlerde kronik hasar oluşur. Spondilitin ilk semptomları genellikle bağırsak hastalığının semptomlarından sonra ortaya çıkabileceği gibi, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısından yıllar önce de bulunabilir (42). Spondilitli hastalar tipik olarak uzun sabah katılığından şikayet ederler. Sabah katılığı ile ağrı ekzersizle geçebilir.

3.2.3.Sakroileit

Sakroileit İnflamatuvar bağırsak hastalığında %3,7 oranında görülmektedir. Progresyonu yavaş seyirli olup, hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. HLA-B27 ile ilişkisi saptanmamıştır (42). Hastaların önemli bir kısmında asemptomatik (%10-52) görülürken, yine önemli bir kısmında (%30) radyolojik bulgular olmamasına rağmen inflamatuvar bel ağrısı görülmektedir (41).

3.2.4.Osteoporoz – Osteomalazi

ÜK te osteoporoz ve osteopeni riski artmıştır. Osteoporoz ve osteomalazinin meydana gelişinde malabsorpsiyon, uzun süreli steroid tedavisi, immobilizasyon, sigara içilmesi ile kemik mineral kaybı artması rol oynamaktadır (42). İnflamatuvar nedenli osteopeni üzerine yapılan araştırmalarda, osteoklastlardaki yüzey reseptörlerinin (RANK) osteoklastogenezi uyardığı gösterilmiştir. Gelişen osteoporoz sonucu kırık riski değişik çalışmalarda farklı bildirilmektedir. Card ve ark.'ı (43), ÜK te kalça kırığı için relatif riski 1.49 olarak bildirmektedir. Kemik kaybı ve kırıkların, ileri yaş (>60) kortikosteroid kullanımı ve sistemik inflamasyon ile orantılı olduğu görülmüştür (44).

3.2.5. Cilt bulguları

3.2.5.1. Eritema nodozum

Genellikle bacağın ön yüzünde gözlenen, ağrılı, eritemli, çapları 1-5 cm arasında değişen nodüllerdir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Skar

bırakmadan iyileşirler (45). Ayrıca lökositoklastik vaskülit ve Sweet sendromu gibi deri tutulumları da gözlenebilir (46).

3.2.5.2. Pyoderma gangrenozum

Papül, püstül veya nodül olarak başlar. Nekrotizan ülseratif lezyon halini alır. Bir veya birden fazla olabilirler. ÜK' de daha sık gözlenir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olmayıp, yıllar önce de gelişebilir. Tedavisi bazen çok güç olabilir. Skar bırakarak iyileşir, kolektomiden sonra da devam edebilir (47). Genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.

3.2.6. Göz Bulguları

İBH da göz bulguları ile eklem ve deri bulguları en sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Crohn hastalığında %7.35 ülseratif kolitte %5,8 oranında görülür. En sık episklerit, iridosiklit, üveit şeklinde görülür. Tedavide lokal kortikosteroidler kullanılır. Üveit hasta remisyonda iken veya kolon rezeksiyonundan sonra da görülebilir, tedavisinde sistemik kortikosteroid gerekebilir (48).

3.2.7. Hepatobilier Bulgular

3.2.7.1. Primer Sklerozan Kolanjit

1965 te Smith ve Loe tarafından etyolojisi bilinmeyen intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının inflamasyon, fibrozis ve striktürü ile karakterize ilerleyici bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Özellikle ülseratif kolit ile primer sklerozan kolanjit arasında sıkı bir ilişki vardır. ÜK li hastaların %5 inde primer sklerozan kolanjit gözlenmiştir. Primer sklerozan kolanjitli hastaların %70'inde ülseratif kolit vardır, bunların %90'ında da pankolit saptanır. ÜK te Crohna göre daha sık görülmesi ve immun supresiflere olumlu immun cevap alınamaması patogenezinde immun dışı nedenlerin de rol oynayabildiğini düşündürmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı inflamatuvar bağırsak hastalığının aktivitesi, şiddeti ve seyrinden tamamen bağımsızdır. Ülseratif kolit olduğu bilinen hastada, tipik olarak sürekli saptanan alkalen fosfataz yüksekliği primer sklerozan kolanjit açısından uyarıcı olmalıdır.

3.2.7.2. Diğer Hepatobilier Bulgular

ÜK te karaciğer bulguları immun ilişkili olabileceği gibi, immun etkiden bağımsız veya tedavi nedeniyle de ortaya çıkabilir. Hepatosteatoz (ülseratif

kolitte %6,3, Crohn hastalığında %4; kolektomiden sonra %45 ve %40), safra taşı (Crohn hastalığında %13-34, ülseratif kolitte normal populasyonda olduğu gibi %5), perikolanjit, kronik aktif hepatit, siroz (%1-5), kolanjiokarsinom (%0,5) görülebilir. Ayrıca Crohn hastalığında amiloid, granülom, karaciğer absesi ve ülseratif kolitte primer bilier siroz olan olgular bildirilmiştir (49).

3.2.8. Renal bulgular

3.2.8.1.Nefrolitiazis

CH hastalığındaki kadar olmazsa da ÜK te nefrolitiazis sıklığı artmıştır. Başlıca litojenik faktörler düşük idrar volümü, düşük üriner pH, artmış okalat, fosfat ve ürik asit ile azalmış sitrat ve magnezyum atılımıdır. Ürik asit ve oksalat taşları sıktır. İnce bağırsak tutulumunda veya rezeksiyonunda yağ malabsorbsiyonu oluşur ve lümeninde serbest yağ asitleri kalsiyumu bağlar. Yağ asitleri ile bağlanan kalsiyum, oksalat ile bağlanamaz ve oksalat emilir. Oksalat taşları meydana gelir (50). Diğer nadir renal komplikasyonlar arasında; membranöz nefropati, glomerülonefritler ve renal amiloidoz görülebilir (2).

3.2.9. Hematolojik bulgular

3.2.9.1. Anemi

ÜK hastalarında GIS ten kronik kan kaybı, Folik asit ve Vit B12 eksikliği, kullanılan ilaçların kemik iliğini suprese etmesi sonucu anemi gelişmektedir. Otoimmün hemolitik anemide anemi sebepleri arasında yer almaktadır (1).

3.2.9.2. Tromboza eğilim

İBH'lı hastalarda tromboemboli insidansı %1,2-8 arasında değişmektedir. Hastaneye yatırılan İBH li hastaların 1/3 ünde tromboemboli riski bulunmaktadır (51). Genellikle venöz tromboemboliye eğilim vardır, nadiren arteriyel emboli de görülebilir. Tromboembolik olaylar; derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebrovasküler atak şeklinde görülebilir (52).

3.3. Tanı

Ülseratif kolit tanısı karakteristik hikaye, klinik, endoskopide tipik mukozal görünüm ve bunun kolonik biopside histopatolojik olarak

doğrulanması ile konulur (53). Diğer kolit yapan nedenler dışlanmalıdır. Hastanın hikâyesi alınırken dışkı sıklığı, kıvamı, dışkıda kan-mukus varlığı, kilo kaybı, gece diyaresi, ekstraintestinal semptomların bulunup bulunmadığı, seyahat hikayesi ve ailede hastalık hikayesi dikkatlice sorgulanmalıdır. 3 haftadan uzun süren kanlı diyarede ülseratif kolitten kuşkulanmalı ve endoskopik değerlendirme istenmelidir (53).

3.3.1.Laboratuvar Bulguları: Aktivite değerlendirilmesinde ve tanıya yönlendirmede anlam kazanır. Dışkının direkt mikroskopik incelenmesinde eritrosit ve lökositler saptanırken enfeksiyöz nedenlerin dışlanması tanı açısından önemlidir. Hastalığın şiddetine, yaygınlığına ve komplikasyonların varlığına göre çeşitli düzeylerde anemi, lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Hastalarda gözlenen anemi, kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği, kronik hastalık anemisi veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı kemik iliği süpresyonuna bağlı olarak meydana gelebilir. Hastalık aktivasyonunda hipokalemi, metabolik alkaloz ve kreatinin artışı saptanabilir. Hipoalbuminemi hem aktif hastalık, hem de remisyon sırasında saptanabilir. Ciddi hastalık durumlarında aspartat aminotransferaz ve alkalın fosfataz sıklıkla yükselebilir, remisyona girince normale döner. C-reaktif proteini, eritrosit sedimentasyon oranı de aktif hastalık durumunda yükselir ama sensitivitesi düşüktür. Hastaların yaklaşık %50-85'inde Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitif saptanabilir.

3.3.2.Endoskopik değerlendirme: Tanı, ayırıcı tanı, tutulum yeri saptanması açısından önemlidir. Hastalık aktivasyonunda perforasyon riski nedeniyle kolonoskopinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Genellikle sigmoidoskopi ile birlikte yapılan biyopsi tanı koymada yardımcı olur. Kolonoskopik incelemede ilk bulgu mukozanın normal vasküler paterninin kaybolmasıdır. Mukoza ödemli ve eritemli görünür. Mukozada granülarite gelişir. Endoskobun teması ile mukozaya kolayca kanayabilir (friabilite). Hastalığın distalden proksimale atlamadan ve halkasal tarzda tutulum göstermesi, tipik vasküler görünümün kaybolması, friabilite, granülarite ve ülserasyonların izlenmesi karakteristik bulgularıdır. Daha ciddi hastalıkta yüzeysel küçük ülserasyonlar gözlenir. İntestinal lümende gelişen inflamasyon

sonucu kan ve eksüda bulunur, haustral yapı silinir. Uzun süreli ÜK hastalarında küçük, yumuşak ve silindirik şekilli mukozal katlantılar “psödopolipler” gelişebilir. İnflamatuvar polip olarak da adlandırılan bu polipler remisyon döneminde de gözlenir ve tedavi ile gerilemez, malignite potansiyeli bulunmaz. Bu endoskopik anormallikler rektumdan başlayarak proksimale doğru arada sağlam bölge (skip area) gözlenmeksizin devam eder (1). Mikroskopik incelemede lamina propriada akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin bulunması, kriptlerde atrofi ve distorsiyon, kript epitellerinde nötrofil birikimi, kript kenarlarında plazma hücre artışı ÜK için değerli bulgulardır. Granülom, trofozoid, psödomembran ve viral inklüzyonların görülmesi ise saptanan ajana yönelik değerlendirmeyi gerektirir.

3.3.3.Radyolojik İncelemeler: Düz karın grafisi, hastalığın iki önemli komplikasyonu olan toksik megakolon ve perforasyon tanısında yardımcı olur. Toksik megakolonda kolon çapı 6 cm'den fazla ölçülür, perforasyon oluştuğunda ise ayakta çekilen batın grafisinde diyafragma altında serbest hava görülür (54). Çift kontrastlı baryumlu grafi ile mukozal değişiklikler gösterilebilir ama endoskopun yaygın kullanımı ile daha az kullanılmaktadır. Kolon mukozasındaki düzensiz görünüm yüzeysel erozyonlara, küçük ülserasyonlara ve psödopoliplere bağlı oluşur, lümen içi dolum defektleri de psödopoliplere bağlı gelişir. Tekrarlayan inflamasyonlar sonucu gelişen fibrozis sonucu kolonda longitudinal retraksiyon meydana gelmesine, haustra yapısının bozulması ile “kurşun boru görünümüne” neden olur. Gelişen fibrozise bağlı konsantrik darlıklar gözlenebilir. Meydana gelen darlıklardan yıllar sonrasında kanser gelişimi gözlenebilir, kanser gelişimi daha çok eksantrik darlıklardan gelişir (55).

3.4. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

Prognoz ve tedavi açısından önemlidir. En sık kullanılan Truelove-Witt aktivite indeksidir (Tablo-1). Ayrıca “Ülseratif Kolit Hastalığı Aktivite İndeksi” de kullanılmaktadır (56). Bu indeksde dışkılama sıklığı, rektal kanama, sigmoidoskopik bulgular ve hekimin fizik muayene bulgularının skorlanıp, skorların toplamına göre hesaplanır (57).

Tablo-1: Truelove-Witt aktivite indeksi.

	Hafif	Orta	Ciddi
Barsak hareketleri	Günde 4 den az	Günde 4-6	Günde 6 dan fazla
Kanlı dışkılama	4-6/gün	Gün de 6-10	Günde 10 dan fazla
Ateş	Yok	37.5	37.5<
Taşikardi	Yok	90/dk.dan fazla	90/ dk. dan fazla
Anemi	Hafif	7.5 mg	<7.5
Sedimentasyon oranı	30	30 mm saatten az	30 mm saatten fazla
Endoskopik görünüm	Eritem, vasküler patern de azalma, ince granülarite	Belirgin eritem, vasküler sınırlarda azalma, dokunmakla kanama, ülserasyon yok	Spontan kanama, ülserasyonlar

3.5. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda yakın klinik bulgulara yol açabilecek hastalıklar dışlanmalıdır. Bunlar:

- İnfeksiyöz kolitler
 - ❖ Bakteriyel ajanlar; campylobacter, salmonella, shigella, yersinia, E.coli O157H7:

E.coli O157H7:

- ❖ Amebik kolit
- ❖ Viral ajanlar; reovirüsler, paramiksovirusler
- ❖ Antibiyotiğe bağlı kolit (C.difficile toksinine bağlı kolit)
- Non infeksiyöz kolitler
 - ❖ Crohn koliti
 - ❖ İskemik kolit
 - ❖ Radyasyon koliti
 - ❖ Eosinofilik kolit
 - ❖ Mikroskopik kolit: kollejenöz kolit, lenfositik kolit
 - ❖ İlaçlara bağlı kolit
 - NSAİİ

- Kemoterapötik ajanlar (metotreksat, isoretinon)
- Altın tuzları tedavisi
- Penisilamin
- ❖ Divertiküler hastalıklar
- ❖ Soliter rektal ülser
- ❖ Diversiyon koliti
- ❖ Akut graft versus host hastalığı
- ❖ Behçet hastalığı
- ❖ Polipozis sendromu (58, 59). Sayılabilir.

3.6. Tedavi

Ülseratif kolit hastalarında tedavi yaklaşımında hastalığın yayılım bölgesi ve ciddiyeti dikkate alınarak antiinflamatuvarlar, immünsüpresifler, immünomodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici ajanlar kullanılır. Tedaviye sıvı-elektrolit açığının düzeltilmesi ve kalori desteğinin sağlanmasıyla başlamalıdır. Derin anemilerde kan replasmanı, kolonik distansiyon bulunan hastalarda nazogastrik dekompresyon ve şiddetli hastalıkta parenteral besleme gerekebilir.

3.6.1. Medikal tedavide kullanılan ajanlar:

a) Aminosalisilatlar (Mesalazin ve sülfasalazin):

Mesalazin(5-aminosalisilik asit): Sadece 5-ASA molekülü içerir. Proksimalince barsaklardan hızla absorbe edilir, intestinal epitel ve karaciğerde metabolize edildikten sonra idrarla atılır. İlacın barsaktaki antiinflamatuvar etkinliği bölgedeki ilaç konsantrasyonu ile ilişkilidir. Ağız yolundan alınan 5-ASA molekülü jejunumdan emildiğinden kolona ulaşamaz. Bu nedenle 5-ASA, pH'ya duyarlı membranla kaplanarak veya etilsellüloz kaplı granül ile kolona ulaşması sağlanır ve istenen etkiyi gösterir. Lavman ve supozituar formu da vardır. Hafif veya orta şiddetteki ÜK vakalarının primer tedavisinde topikal veya sistemik ajan olarak sıklıkla kullanılan bir moleküldür. Hücresel antioksidan gibi davranmak yanında prostaglandinler üzerinden interlökin-1, tümör nekroz faktör ve interferon- γ 'yı da etkilemektedir (60). Kullanılan forma göre 2-6 gram/gün bölünmüş doz önerilmekte ve optimal etkiye 2-4 haftada ulaşılmaktadır. Mesalazin remisyonu sağlamada

sulfasalazin kadar etkilidir (61). Oral mesalazin oral steroidlerden daha az etkili iken topikal tedavide mesalazin topikal steroide göre daha etkili görülmektedir. Oral mesalazin genellikle remisyonun idamesinde kullanılmakta olup kullanımı relaps oranını azaltmaktadır (62). Mesalazin kullanımının ÜK'li hastada kolon kanseri riskini azalttığına dair yayınlar vardır (63). **Olsalazin** ise iki molekül meselamin'in azo bağı ile bağlanmasından oluşur. Meselamin, sulfasalazin'e kıyasla daha az yan etkiye sahiptir.

Sulfasalazin: Sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5-aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşmuştur. Bu bileşikteki sulfapiridin taşıyıcı olup, esas etkili ve aktif olan kısmı 5-ASA'dır (64). 5-ASA'nın muhtemel etki mekanizmaları arasında; "natural killer" hücrelerinin, antikor sentezinin, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu ile serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi yer alır. 5-ASA ağız yoluyla alındığında, molekülün tamamı üst sindirim kanalından emilir ve kana geçer. Ancak inflamatuvar bağırsak hastalığında 5-ASA etkisini sindirim kanalındaki inflamasyonlu bölgeye ulaşıp diffüze olarak gösterir, yani topikal etkilidir. Sulfasalazin ağız yoluyla alındığında çekuma ulaştınca bakterilerin azoredüktaz enzimi aracılığıyla sulfasalazin ve 5-ASA arasındaki azo bağı parçalanır ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Sulfapiridin hızla emilip karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. 5-ASA'nın %25 kadarı kolondan emilir, geri kalanı dışkı ile değişmeden atılır (65). Sulfasalazindeki taşıyıcı inaktif molekül olan sulfapiridin, sulfasalazin kullanan hastalarda ortaya çıkan yan etkilerin büyük kısmından sorumludur. Sulfasalazin kullanan hastaların %25-30'unda doza bağlı olarak; bulantı, kusma, iştahsızlık, folat malabsorpsiyonu, baş ağrısı, saç dökülmesi veya aşırı duyarlılığa bağlı olarak; ciltte döküntü, hemolitik anemi, agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit, fibrozan alveolit, oligo-azospermi gibi yan etkiler görülebilir (66). Hastaların %15'inde bu yan etkiler sulfasalazinin kesilmesini gerektirecek kadar önemli olabilir (67).

Nadiren Stevens-Johnson Sendromu, pankreatit, agranülositoz ve alveolit gibi doz bağımsız idiosinkratik reaksiyonlara yol açabilmektedir (68).

Mesalazin, sulfasalazinden çok daha iyi tolere edilebilmekte olup, vakaların yaklaşık %15'inde yan etki (başağrısı, bulantı, döküntü, vb.) izlenmektedir (68). Ancak sulfasalazine bağlı yan etki izlenen hastalarda 5-ASA preparatlarına geçildiğinde yaklaşık %10-20 oranında benzer yan etkiler izlenir (69). Bu nedenle sulfasalazine karşı ciddi yan etki görülen hastalarda diğer 5-ASA preparatlarının verilmemesi önerilmektedir.

b) Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler ciddi yan etkileri nedeniyle uzun dönem tedavisi önerilmeyen akut tedavide semptomların geriletilmesinde oldukça etkili ilaçlardır. Hücre içindeki glukokortikoid reseptörleri üzerinden etki ederler (60). İmmun sistemin supresyonu sonucu proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu yanında TNF ve IL-1 sentezinin inhibisyonu ile prostaglandin ve prostasiklin yolunu etkilerler. Topikal, oral veya parenteral olarak ve genellikle relaps ÜK'lerde remisyonu sağlamak için kullanılırlar. Oral aminosalisilat tedavisine cevap vermeyen veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda oral prednisone genellikle 40-60 mg/gün dozuyla başlanır, yaklaşık 8 hafta içerisinde azaltılarak kesilir ve idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinde kortikosteroidler kullanılmamalıdır, bu hastalarda idame tedavisi oral veya topikal 5-ASA ile yapılır, idame tedavisine en az iki yıl devam edilmesi önerilmektedir. Oral kortikosteroid tedavisine cevapsızlık veya kortikosteroid kesildikten sonra reaktivasyon durumunda immünsüpresif yada immün modülatör tedavi düşünülmelidir. Ciddi veya fulminan ÜK vakalarında primer tedavi yaklaşımı intravenöz steroiddir ve genellikle 5 gün içerisinde tedaviye cevap alınır. 7 gün içerisinde cevap alınamayan hastalarda cevap ihtimali düşüktür. Sol kolon tutulumu olan aktif ÜK'de likit formda topikal glukokortikoidler etkilidir. Bu amaçla hidrokortizon lavmanı, kortizon asetat köpük ve supozituarı kullanılır.

Budesonide gibi sentetik glukokortikoid analogları glukokortikoid reseptörlerine yüksek affiniteye sahiptir ve karaciğerden ilk geçişte yüksek oranda metabolize olurlar. Böylece sistemik toksik etki azalırken lokal intestinal etkinin artması sağlanmış olur (60). CH da oral preparatları kullanılırken ülseratif kolitte sol kolon tutulumu olan hastalarda kullanılan

lavman formları mevcuttur. Kortikosteroidlerin yan etkisi kullanılan doz ve süreye bağlıdır. Kısa süreli tedavilerde genellikle yan etki gözlenmez ya da hafif şiddette yan etkiler izlenir. En sık görülen yan etkiler ay dede yüzü, akne, vücutta kıllanma artışı, kan şekeri yüksekliği, kan basıncı artışı, katarakt, glokom, kas güçsüzlüğü, enfeksiyonlara eğilim, depresyon, psikolojik durum değişiklikleri ve osteoporozdur. Uzun dönem tedavide en ciddi yan etki aseptik nekroz gelişimidir ve %3-4 sıklıkla görülür. Aseptik nekroz kalça ve diz eklemlerini etkilemekte olup erken tanı ve ilacın kesilmesi tabloyu hafifletebilir (70). Uzun dönem sistemik tedavi yanında topikal steroid tedavisi sonrası dahi sürrenal supresyon gelişebileceği dikkate alınmalıdır (71,72).

c) İmmünosüpresif İlaçlar

Thiopurinler: Azothiopürin ve aktif metaboliti olan 6-mercaptopurin steroidi tolere edemeyen, yılda iki veya üzeri steroid tedavisine ihtiyacı olan, prednisolon dozu 15 mg/gün altına inince veya steroid kesildikten sonra 6 hafta içerisinde relaps gelişen hastalarda kullanılması önerilebilir (68). Her iki ilacın aktif metabolitlerinin tedavi dozuna ulaşabilmesi için haftalarla ifade edilebilecek süre geçmesi gerekliliği bu ilaçların akut ÜK tedavisinde kullanımını sınırlamaktadır. Hastalığı remisyona sokmak için kullanılmazlar. Kortikosteroide bağımlı veya steroidlere rezistan olgularda kullanılmalıdır. Azatioprin ve 6-mercaptopürinin etkisinin başlaması için birkaç ayın (ortalama 3 ay) geçmesi gerekir. Azatioprin ve 6-Mercaptopürinin primer endikasyonları; yılda iki veya daha fazla nüks olması, steroid bağımlılığı, kronik aktif hastalık, ve fistüllü Crohn hastalığıdır. Azothiopürin 2 -2.5 mg/kg gün ve 6-mercaptopürin 1-1,5 mg/kg dozda kullanılır (73). Akut pankreatit, alerjik reaksiyon, lökopeni ve hepatit gibi yan etkileri vardır.

Siklosporin: Siklosporin ciddi dirençli kolitlerde kurtarma tedavisinde önerilen kalsinörin inhibitörü bir ajandır (74). Kalsinörin T hücre aktivasyonu için gerekli olan sitoplazmik bir proteindir. İntravenöz verildiğinde bir kaç gün içerisinde etkin seviyelere ulaştığı için akut hastalık tedavisinde kullanılabilir. Steroidlere dirençli ciddi-fulminan ülseratif kolit hastalarında intravenöz 4 mg/kg/gün (sürekli infüzyon) siklosporin tedavisinin yaklaşık %80 remisyona sağladığı bildirilmektedir (75). Hipokolesterolemi mevcudiyeti konvülsiyon

riskini artırmaktadır. İntravenöz tedaviye cevap alındıktan sonra kullanılan doz ikiye bölünerek oral formula devam edilir. Ancak bu hastalarda yüksek nüks oranları nedeniyle ilave immunosupressif tedavi önerilmektedir (75). 7-10 gün içinde siklosporine cevap alınamayan olgularda cerrahi düşünülmelidir. Hipertansiyon, renal yetersizlik, konvüzyon, fırsatçı enfeksiyonlar gibi ilacın yüksek toksisite ihtimali nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. İlaç seviyesi ve renal fonksiyonların yakın takibi ile tedavi verilmesi (60,76,77) ve Pneumocystis enfeksiyonuna karşı ko-trimaksazol profilaksisi önerilmektedir.

Takrolimus ve mikofenolat mofetil diğer ajanlardır. Takrolimus, fistüllü CH'da ve steroide cevapsız ÜK'de etkili olduğu gösterilmiştir. Mikofenolat'ın CH'daki etkisi net değilken, ÜK' de steroide cevapsız hastalarda faydalıdır (78,79).

d) Biyolojik Ajanlar:

İnfliximab: ÜK'li hastalarda kolonik mukoza ve plazmada TNF α düzeyinin artabileceği gösterilmiştir (80,81). Bu nedenle anti-TNF antikorlarının ÜK'te kullanımı gündeme gelmiştir. Bu grupta en fazla kullanılmış ve deneyime sahip olunan ajan infliximab'dır. Konvansiyonel tedavilere cevap alınamayan şiddetli ülseratif kolit olgularında infliksimab ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Kurtarma tedavisinde rolü olabileceğini destekleyen 86 hasta üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışma mevcuttur (82). İnfliximab %75 insan, %25 fare proteininden oluşan, şimerik TNF α monoklonal antikorudur. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte soluble TNF α nötralizasyonu ile hücre sinyallerini değiştirdiği ve yüzeyinde TNF α ekspresyonu yapan aktive T lenfosit ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin apoptozisini indüklediği düşünülmektedir (83,84). İnfliximab tedavisi genellikle 5-10 mg/kg dozda 0, 2 ve 6. haftalarda verilip 8 haftada bir tekrarlanır (84). Ülseratif kolitte kullanımı hala tartışmalı olmakla birlikte orta ve ciddi formdaki ülseratif kolitlerin akut ve idame tedavisinde kullanımını öneren yayınlar vardır (85,86).

Adezyon moleküllerinin seçici olarak engellenmesi. Lökositlerin bağırsağa doğru hareketleri ve bağışıklık hücrelerinin adezyon molekülleri

tarafından iltihabın devam etmekte olduğu bölgede toplanmasının sağlanması intestinal iltihabın esas basamağını meydana getirmektedir (87). ICAM-1 integrinleri hedef alan ilaçlar geliştirilmiş olup bunlar klinik çalışmalarda incelenmişlerdir.

Natalizumab: %95 oranda insan antikoruna özelliği gösteren a-4alt ünitesine karşı geliştirilmiş bir IgG4 monoklonal antikoruna olup lökositlerin endotele adezyonunu özgün bir şekilde hem VCAM-1, hemde MAdCAM-1/alfa4 beta7 yolaklarından inhibe eder. MLN-02(LDP-02) IgG1 antikoruna olup lökositlerdeki alfa 4 beta 7 integrinlerini hedef alarak MAdCAM-1 ile etkileşimi durdurur. Anti-ICAM-1, alicoforsen bir antisense oligodeoksi nükleotid olup insan ICAM-1 sentezinin azalmasını sağlar (88).

MAPK (Mitogen Activated Protein Kinaz) inhibitörleri: MAPK inhibitörleri P38 proteini, JNK, TNF- alfa üretimine neden olan nükleer faktör-kappa B aktiveştiren ERK ve diğer öncü inflamatuvar sinyal moleküllerini de içeren bir sinyal uyum sağlama proteini ailesidir. RDP58; bu moleköl p38 proteini ve JNK'yı bloke eden bir peptid olup etkinliği araştırılmaktadır (89).

T hücreli proliferasyonu inhibitörleri: Sitokin büyüme faktörü olan IL-2' nin kortikosteroidlerin etkileini ortadan kaldırabilme gücü mevcuttur, bu sitokin aktivite T hücreleri tarafından üretilir ve IL-2 reseptörüne bağlanarak hücre yaşamlarında uzamaya ve hücrelerin çoğalmalarına neden olur. Basiliximab, daclizumab, visilizumab T hücreli proliferasyonunu inhibe eden ajanlardır (90).

İnterferonlar; immünmodölatör etkileri olan sitokinler olup yapılmış ilk kontrolsüz çalışmada şiddetli kronik aktif kolitli hastaların %82 sinde on beş günde tam klinik ve endoskopik remisyon görölmüş olup, tedaviden altı ay sonra klinik ve endoskopik remisyon devam etmiştir (91).

Konvansiyonel tedavilere refrakter kalan ülseratif kolit vakalarında kolektomi gibi morbiditeyi arttıran hem de hastalığın kendisinin ve cerrahisinin mortalite riski altında kalan hastalarda etkin biyolojik tedavi yöntemleri araştırılmış ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Geliştirilmekte olan yeni biyolojik ajanların hangi hasta grubunda etkili, güvenli, olabileceği konusunda araştırmalar devam etmektedir.

e) Antibiyotikler:

Aktif ülseratif kolitli hastalarda klinik-endoskopik düzelme ve remisyonu sağlamak için birçok antibiyotik tedavide denenmiştir. Bu çalışmalarda antibiyotik kullanımının aşağıdaki etkileri nedeniyle faydalı olabileceği düşünülmektedir (92).

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

Özellikle steroidkullanan toksik megakolon gibi fulminan kolit hastalarında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kaçınılmazdır (93).

Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda antibiyotiklerin ÜK tedavisinde rolünün sınırlı olduğu görülmüştür. Primer tedavide ya da steroid tedavisine ek olarak kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur. Aktif hastalık tedavisinde ve remisyon devamının sağlanmasında yararı gösterilememiştir (94,95)

3.7. Ülseratif kolit hastalarında hastaneye Yatış ve Cerrahi Endikasyonları:

Hastaların aktivasyon durumunun değerlendirilmesi ve tedavisinde, orta şiddette hastalığı olan ve 2 haftalık steroid tedavisine cevap vermeyenlerde ve tedaviye dirençli kolitli hastalarda yatırılarak takip ve tedavi önerilmektedir (37).

ÜK hastalarında kolektomi yapılması hastalığın malignite riskini belirgin derecede azaltmaktadır (60).

Ülseratif kolitte acil cerrahi önerilen durumlar (60):

- Medikal tedaviye cevapsız fulminan hastalık,
- Toksik megakolon,
- Perforasyon,
- Şiddetli ve kontrol edilemeyen kanama.

Ülseratif Kolitte Kolektomi Endikasyonları (37):

- Acil cerrahi gerektiren durumlar

- Kronik persistan koliti bulunan, tedavi cevabı kötü ve hayat kalitesi düşük olan hastalar

- Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği
- Yüksek dereceli displazi ve kanser

3.8. Takip ve Prognoz :

Pankolit tutulumlu hastalarda 8-10 yıllık takip sonrası artmış kanser gelişim riski (%0,5-1/yıl) nedeniyle yılda 1 kez kolonoskopi yapılması ve segmenter multipl biyopsi alınması önerilmektedir. Sol kolon tutulumlu hastalarda bu risk 15 yıldan sonra 3-4 dekatta oluşurken, proktit ve proktosigmoid tutulumunun kanser gelişim riskinin normal popülasyondan farklı olmadığı bildirilmektedir (96). Ayrıca ÜK ve primer sklerozan kolanjit birlikteliğinin malignite riskini artırdığı ve bu hastalarda daha dikkatli takip gerektirdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (97).

Ülseratif kolit tanısı konulan hastada, rekürensleri olmayan tek bir akut kolit atağı gözlenir ise, Ülseratif kolit kronik hastalık olduğundan bu hastalarda tanının yanlış konmuş olabileceği düşünülmelidir. Sıklıkla ÜK kronik intermittant gidişlidir, belirgin uzun süreli sessiz periyodlar arasına giren haftalar veya aylar sürebilen akut ataklar olabilir. Az fakat önemli sayıdaki hastalar inatçı semptomlarla giden kronik devamlı hastalıktan yakınır ve tam remisyona göstermezler. Bu durumdakiler kronik intermittan seyir gösteren olgulardır. Akut atakların sıklığı nedeniyle, sık steroid kullanımı gerektiren hastalar da bu gruba dahildir.

İlk ÜK atağından sonra relaps riski ilk atak sırasındaki hasta yaşı ile ilişkilidir (98). Yaşlı hastalar gençlere göre daha uzun süreli relapsız periyodlar geçirirler. Elli yaş altındaki hastalarda, ilk ataktan sonraki ortalama relaps zamanı 2 ile 3 yıldır. Tanı sırasında ilk atağın şiddeti veya kolon tutulumunun yaygınlığı rekürenslerin sıklığını etkilemez; ancak ilk gelişteki hastalık şiddeti ve yaygınlığı takip edecek kolektomi olasılığını ve zamanı etkiler (98). İlk gelişte ciddi hastalığı olanlarda, kolektomi oranı ilk ataktan sonraki ikinci yılda %50'ye ulaşır. Pankoliti olan hastalarda, kolektomi ihtimali 5 yıldan sonra %50'ye ulaşır. Tersine, hafif hastalığı olan veya sadece proktitli hastaların %10'dan az kısmına 10 yıl sonra kolektomi uygulanmıştır.

Relaps riski açısından, ÜK'li hastaların kümülatif rezeksiyon oranı yaşları ile ters orantılıdır. En yaşlı gruptakiler, relapstan en az etkilenecek ve rezeksiyona en az gidecek olanlardır.

Ülseratif kolitte relapsların oluşmasında öne sürülen potansiyel tetikleyici olaylar şunlardır:

- ÜK idame tedavisine hastanın uyumsuzluk göstermesi
- Sık NSAİİ kullanımı
- Araya giren kolon enfeksiyonları (örneğin; şigella, salmonella, C. difficile)
- Sigarayı bırakma

Antibiyotiklerin ve araya giren enfeksiyonların kolon florasını değiştirerek, mukozal immün sistem ile lümendeki antijenler arasındaki ilişkiyi değiştirerek relapsları indüklediği düşünülmektedir. Enterik enfeksiyonları olan ÜK'li hastalarda, hastanın sadece enterik enfeksiyonu mu olduğu, yoksa enterik enfeksiyonla birlikte ÜK alevlenmesi mi olduğunu saptamak önemlidir.

Hastalığın başlangıcında proktiti olan hastaların klinik seyri, başlangıçta daha yaygın tutulumu olan hastalara göre daha iyi seyirlidir. Distal tutulumu olan hastalar lokal tedaviye cevap verirler bu nedenle sistemik tedavinin yan etkilerin korunurlar. Ancak proktiti olan hastalarda zamanla hastalığın yayılma olasılığı vardır; bu oran 25 yıl içinde %50 ve kolektomi olasılığı yaklaşık olarak %12'dir. Sol kolon tutulumu olanlarda pankolite ilerleme olasılığı %9 ve kolektomi olasılığı %23'tür. Bunun tersine pankolitli vakalarda kolektomi ihtimali %40'tır (99).

Ülseratif kolitli hastalardaki mortalite zamanla belirgin olarak azalmıştır ve bugün beklenen hayat süresi genel nüfusla benzerlik taşımaktadır. Hastalığın hastanın hayat kalitesi üzerine yaşam boyu belirgin bir etkisi vardır. Birçok hasta hastalığın seyri, kullanılan ilaçların yan etkileri, ileride gerçekleştirilecek cerrahi müdahale olasılığı veya osteomi ile ilgili sosyal sorunlar nedeni ile kaygı taşıyabilirler bu da sosyal yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle hekimin hastayı hastalığın doğal seyri hakkında bilgilendirmesi ile hastanın çeşitli kaygıları azaltabilmesinin hasta eğitiminde önemli bir yeri vardır.

4. İnsan DNA'sının Özellikleri ve İşlevleri

İnsanda genetik bilginin taşıyıcısı deoksiribonükleik asit (DNA) molekülüdür. DNA her insan hücresinde çekirdek içinde bulunan 23 çift kromozom üzerinde çeşitli biçimlerde bulunmaktadır. Nükleotidler polimerik bir molekül olan DNA'nın temel yapı birimleridir. DNA'da bilginin şifrelenmesi 4 nükleotid ile yapılmaktadır. Nükleotidler birbirlerine fosfat bağlarıyla bağlanarak şeker ve fosfat kısımlarının birbirlerini izlediği serilerden meydana gelen bir omurgaya sahip polinükleotid zincirlerini meydana getirirler. Bir nükleotidin baz, şeker ve fosfat olmak üzere üç bileşeni vardır. Bu nükleotidlerin farklılığı içerdikleri bazların farklılığından kaynaklanmaktadır. DNA'nın yapısında bulunan pürinler adenin (A) ve guanin (G); pirimidinler de sitozin (C) ve timin (T)'dir. İkinci şeker ise halka formunda beş karbon atomlu bir pentozdur. Fosfat grubu bu pentozun 5. karbon atomuna bağlıdır. DNA'da nükleotidlerin dizilimi fosfat grubunun bir sonraki nükleotide 3' karbonundan bağlanması şeklindedir ve karşısında ters paralel uzanan diğer dal ile bazlar arasındaki hidrojen bağları ile meydana gelir. Bu şekilde DNA molekülünün fosfodiester bağları ile oluşmuş sağa dönüşümlü A-helikel yapısı oluşur. Bu yapıda fosfat grupları sulu dış yüzeyde, hidrofobik bazlar ise molekülün iç kısmında yer alırlar. Molekülün bir dönüşümü 10 nükleotid içerir. DNA dallarının kopyası daima 5'→3' yönünde, RNA sentezi (transkripsiyon) ise 3'→5' yönünde gerçekleşir. Molekül yapısında bilgi şifresi olarak kullanılacak tek değişken bazlardır. Şeker-fosfat zinciri aynı şekilde tekrarlar. Yaklaşık iki metre uzunluğundaki DNA 46 kromozom şeklinde paketlenerek hücre bölünmesiyle yavru hücrelere aktarılır. Kalıtımla ilgili bilgiler DNA da yer alan nükleotidlerin dizilişi sayesinde belirlenir. Bu dizilişin her canlıda hatta farklı gende değişik olması ile canlılarda kalıtımla aktarılan özelliklerin çeşitliliği sağlanmaktadır.

4.1. Kalıtsal Maddenin Organizasyonu

İnsanda diploid kromozom sayısı 46 olup, bunlardan iki tanesi X ve Y olarak adlandırılan gonozomlardır. Diğer kromozomlar otozom olarak anılmaktadır. Kromozomlar anne ve babadan mayoz bölünme sonucu

serbest dağılan 23 kromozomluk takımlar halinde gamet hücreleri ile gelirler. Her kromozom çiftler halinde bulunurken üzerlerinde taşıdıkları genlerin yerleri sabittir. Herhangi bir genin kromozom üzerinde bulunduğu özel noktaya lokus adı verilir. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan, fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her birine ise alel denilmektedir.

Erkeklerde X ve Y üzerindeki hariç her gen çiftler (aleller) halinde bulunur. Genler potansiyel olarak ürün veren aktif bölgelerdir. Ancak oluşan ürünle DNA üzerinde yer alan nükleotid dizilimleri arasında bire bir ilişki yoktur. Genomun %10 kadarı ürün kodlayan bölgeler (exon) iken, kodlama yapmayan intronlarla gen kesintiye uğrar.

4.2. Gen Mutasyonları

İnsan genomundaki DNA'nın baz diziliminde meydana gelen her türlü değişikliklerdir. Bu değişiklikler tek bir bazın değişikliğe uğramasıyla nokta mutasyon şeklinde olabileceği gibi bir kromozomun tamamını ilgilendirecek kadar genişte olabilir. Bütün bir gen ya da genin bir bölümünün değişikliği uzunluk mutasyonu olarak adlandırılır.

• Nokta Mutasyonları

DNA molekülü üzerindeki tek bir bazın değişimidir. Bu tür değişimlerin etkileri çok çeşitli olabilir. DNA molekülü içinde bir bazın yerine başka bir bazın gelmesine baz değişimi denir. İlk replikasyondan sonra baz çifti değişimi ile sonuçlanır. Transisyon ve transversiyon adı verilen iki farklı mekanizma ile gerçekleşir.

Ortam pH'ındaki değişiklikler, bazların keto formundan enol formuna ya da amino formundan imino formuna dönüşmesine yola açar. Bu durumda farklı eşleşmeler olur. Örneğin G'deki değişiklik sonucu G-C yerine G-T eşleşmesi olur. Bunu izleyen replikasyonda timin karşısına adenin geleceğinden o bölgede G-C çifti yerine A-T çifti yerleşmiş olur. Böylece, bir primidin yerine diğer bir primidin ve bir pürin yerine diğer bir pürin gelmiş olur. Bu değişime transisyon adı verilir.

Pürin yerine primidin ve primidin yerine pürin geçmesi ile meydana gelendeğişiklik ise transversiyon adını alır. Normal koşullarda keto

durumunda olan timin, amino durumundaki adenin ile eşleşir (T-A çifti). Enol formuna geçen timin diğer bir timin ile eşleşebilir. Böylece T-T eşleşmesi ile girilen replikasyondan sonra bağı oluşturan timinlerden keto formda olanının karşısına adenin gelecektir (A-T çifti). Bunun sonunda T-A çifti A-T çifti ile yer değiştirmiş olur. Bu tür değişimler DNA'nın üç boyutlu yapısında değişiklik yapmadıkları için onarım sistemlerinin gözetiminden kaçarak kalıcı hale geçebilirler.

Uzunluk Mutasyonları

Bir bölgenin delesyonu (kayıbı), duplikasyonu (iki kopya çıkması) ya da insersiyonu (katılması) şeklinde olabilir. Mitozda kardeş kromatidler arasında ya da mayozda homolog kromozomlar arasındaki yanlış eşleşme sonucu meydana gelen eşit olmayan "cross-over" uzunluk mutasyonlarının en sık nedenidir. Böyle bir parça değişimi sonucu, eşleşen iki DNA molekülünden bir tanesinde kayıp olurken, diğer molekülde aynı bölgenin duplikasyonu meydana gelmektedir.

Diğer önemli bir mekanizma da gen dönüşümüdür. Mayozda homolog maternal ve paternal kromozomlar arasındaki cross-overlar heterodupleksler (iki farklı zincirin oluşturduğu çifte sarmal) oluştururlar. Maternal ve paternal DNA dizileri arasında bazı farklılıklar olduğunda heterodupleks yapılar yanlış eşleşmiş bazlar da içerebilir. Gen dönüşümü, DNA onarım mekanizmasının bu yanlış eşleşmeleri düzeltmesi esnasında örneğin, paternal dal üzerindeki bazı dizileri çıkarıp yerine maternal daldan dizileri kalıp alarak (ya da tam tersi) onarması ile oluşur. Burada cross-over sonrası değişime giren parçalardan birisinin tamamen kaybı, buna karşın bir ebeveyn kökenli alelinin her iki molekülde bulunması söz konusudur.

Bir ya da birkaç nükleotidin DNA'ya katılmasına insersiyon adı verilir. Eğer katılan baz sayısı 3 ise tek kodon ve tek aminoasit değişikliğine yol açar. Aminoasidin protein içindeki yerine bağlı olarak çok ciddi sonuçlara yol açmayabilir. Ancak bir ya da iki baz katılımı, değişimin olduğu noktadan itibaren kodonların kaymasına ve tüm protein yapısının değişmesine yol açacağından çok daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Böyle kodon

kaymasına neden olan değişimlere çerçeve kayması değişimler denilmektedir.

Bir ya da birkaç nükleotidin kaybolmasına delesyon adı verilir. Aynı insersiyondaki gibi bir ve iki bazın delesyonları da çerçeve kayması değişimlere yol açar.

4.3. Mutasyonların Fenotipe Etkileri

Gerçekleşen mutasyonların fenotipe etkileri değişimin tipine ve yerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Fenotipe olan etkilerine göre değişimler şu şekilde özetlenebilir.

1. Letal Değişimler

Yaşamsal fonksiyonlarını ilgilendirirler. Letal değişimlerin gerçekleşmesi yaşama bağdaşmaz. DNA polimeraz ya da onarım enzimlerini kodlayan genlerin değişimleri letal değişimlerdir.

2. Morfolojiyi Değiştiren Değişimler

Bireyin dış görünüşünü değiştiren değişimlerdir. Albinizm, gen defekti ile oluşan bir hastalıktır ve morfolojik değişikle karşımıza çıkar.

3. Biyokimyasal Reaksiyonları Değiştiren Değişimler

Morfolojide belirgin bir değişiklik yapmaksızın, biyokimyasal yollarda bozukluklara yol açarlar. Metabolizma hastalıklarının çoğu bu şekilde meydana gelirler.

4. Sessiz Değişimler

DNA üzerindeki her değişim bir fonksiyon bozukluğuna yol açmaz. Fonksiyonlarda herhangi bir bozukluk yapmayan değişimler sessiz değişimlerdir ve polimorfizme neden oldukları kabul edilir. Belirli bir lokustaki belirli bir DNA parçasının nükleotid diziliminin toplumda kişiden kişiye farklılık göstermesi *genetik polimorfizm* olarak adlandırılır. Genomik DNA nın bir popülasyonun normal bireyler arasındaki farklılık gösterdiği baz çifti değişiklikleridir. Aynı bireyde belirli bir DNA parçasının maternal ve paternal kopyaları birbirinden farklı olabilir. Birbirinden farklı bu DNA parçalarının herbiri alleldir. Bir lokusun polimorfik karakterde olduğunu söyleyebilmek için o lokusta toplumun genelinden farklılık gösteren allelin en az %1 sıklıkta olması gerektiği kabul edilmiştir. Polimorfik DNA bölgeleri bireyden bireye

farklılık gösterip tüm kalıtım kurallarına uyan dizilerdir. Polimorfizmler genomun kodlama özelliği olmayan bölgelerinde daha sıklıkla görülür. Polimorfik göstergelerin oluşturduğu örnekler kişiden kişiye çok büyük değişiklikler gösterebilmekle kişiye özel farklılık sergilemektedir. Bu nedenle polimorfizmlerin incelenmesi tıbbi genetiğin önemli araştırma yöntemleri içinde yerini almıştır.

5. Sitokin Sinyal Süpresörleri:

5.1. Sitokin Sinyal İletisi

Sitokinler çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücrelerden salgılanan ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkileyerek immün sistem hücrelerinin yanı sıra birçok diğer organ sistemlerinin hayatını, proliferasyonunu farklılaşmasını ve fonksiyonel aktivitesini etkileyen salgısal glikoproteinlerdir. Aynı sitokinler farklı dokulardan salgılandıklarında da biyolojik etkileri aynıdır. Sitokinler hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoiez ve bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücre metabolizmasının değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır.

Sitokinler (interlökinler, interferonlar, hemoproteinler) etkilerini hedef hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu bağlanmayla reseptör dimerize olur ve reseptörle ilişkili, Janus Tirozin Kinaz-JAK'lardan birine yavaşır (Şekil-1). JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2 olmak üzere dört janus tirozin kinaz bulunmaktadır. Bu yavaşma olayı JAK'ların çapraz fosforilasyonuna ve tirozin kinazların aktivasyonuna neden olmaktadır. Aktive JAK sitokin reseptörünü fosforile eder ve ardından çeşitli sinyal yollarını aktive eder. Bunlar transkripsiyon sinyal ileticileri ve aktive edicileri (Signal Transducers and Activators of Transcription; STAT), mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositol 3-kinaz yollarıdır.

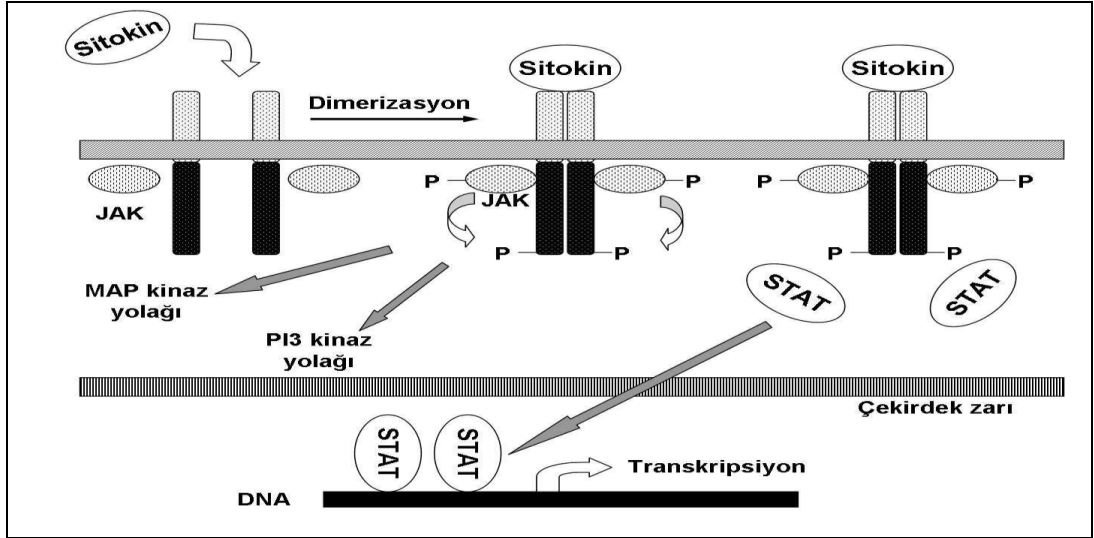
STAT ailesi STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5a, STAT 5b ve STAT 6 olmak üzere yedi üyeden oluşur. Bunlar hem sinyal ileticiler hem de transkripsiyon faktörleri olarak işlev görür (100). Bu transkripsiyon

faktörleri sitokin büyüme faktörleri, hormonlar gibi bazı ekstraselüler sinyal proteini tarafından aktive edilebilir. JAK ailesi JAK-STAT yolağı ile, sitokin ve büyüme faktörlerinin hücre içi sinyallerinin iletimini sağlayan bir tirozin kinaz grubudur. Proliferasyon, büyüme, hematopoez ve immun cevap gibi bir dizi hücre fonksiyonların yerine getirilmesinde JAK-STAT yolağının rol aldığı bilinmektedir. Bu sinyal iletim yolu hücre diferansiasyonu, proliferasyonu, apoptozis ve anjiogenez gibi birçok fizyolojik hücre sürecinde de rol oynar (100). STAT'lar spesifik fonksiyonlarına göre iki gruba ayrılmaktadır. STAT 2, STAT 4 ve STAT 6 T hücre gelişiminde ve interferon-gamma (IFN- γ) sinyal yolağında rol alırken, STAT 1, STAT 3 ve STAT 5 büyüme hormonu (GH), prolaktin ve eritropoetin sinyalinde yer alır (100). Bu gruptakiler hücre döngüsünün ve apoptozisin önemli regülatörleri olup regülasyonlarındaki bozukluklar malign hücre çoğalmasına katkıda bulunur (100). STAT proteinleri sitoplazmada yer alırlar ve fosforillenmiş reseptörlerdeki tirozine doğru hareket ederler. JAK'lar tarafından fosforilize edilen STAT'lar sitoplazmaya salınıp dimerler oluşturulduktan sonra nükleus içine göç ederler (101). Buradaki ilgili genlerin başlangıç (promoter) bölgesindeki özgül DNA sekanslarına bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatır. Örneğin IFN- γ JAK1 ve JAK 2'ye bağlanarak STAT 1'i aktive eder ve IL-6, alfa zincir reseptör ve gp130'a bağlanarak JAK 1 ve STAT 3'ü aktive etmektedir.

Farklı sitokinler bir veya daha fazla JAK'ı aktive edebilir. JAK/STAT sinyal ileti yolağı çeşitli düzeylerde regüle edilir ve bu regülasyon fizyolojik olarak önemlidir. Çünkü GH-aracılı sinyalizasyon düzensizse jigantizm, veya STAT 5 aktivasyonu kontrol edilemezse lenfoproliferatif bozukluklar gibi ciddi durumlar söz konusu olabilir (100, 101). JAK/STAT sinyal ileti yolağı çeşitli mekanizmalarla regüle edilir (102):

- Sitokin sinyal süpresörleri (SOCS) ile inhibisyon,
- Sitolitik ve nükleer tirozin fosfatazlarla aktive sinyal proteinlerinin defosforilasyonu,
- Reseptör internalizasyonu ve degradasyonuna yol açan defosforile reseptörlerin birden fazla yerde bulunması,

- Aktive STAT'ların protein inhibitörlerinin (Protein inhibitors of activated STAT, PIAS) etkisiyle STAT'ların DNA'ya bağlanma afinitesinin azalması.



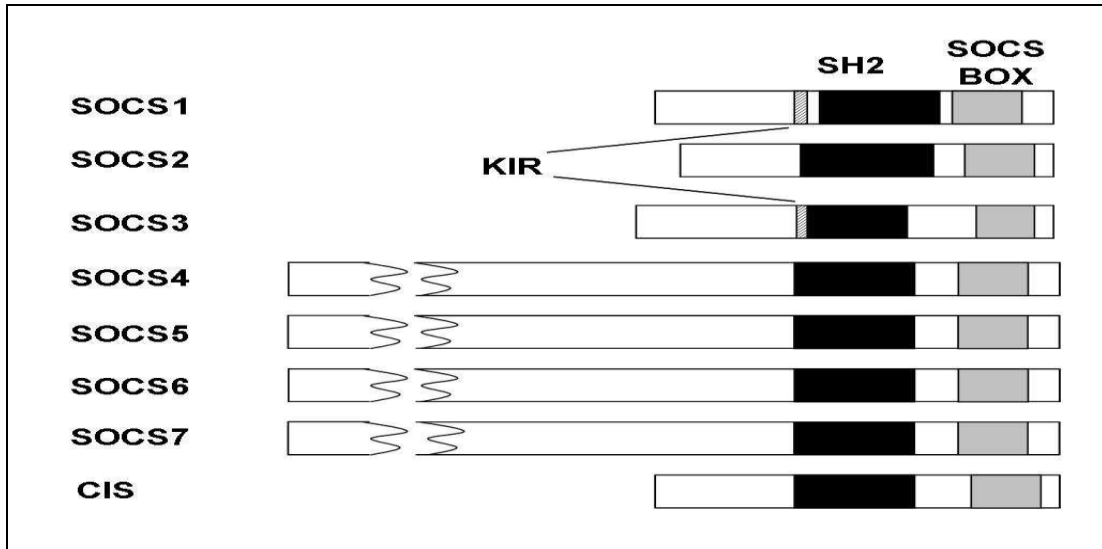
Şekil-1: JAK/STAT sinyal yolağı (102).

5.2. Sitokin Sinyal Süpresörleri

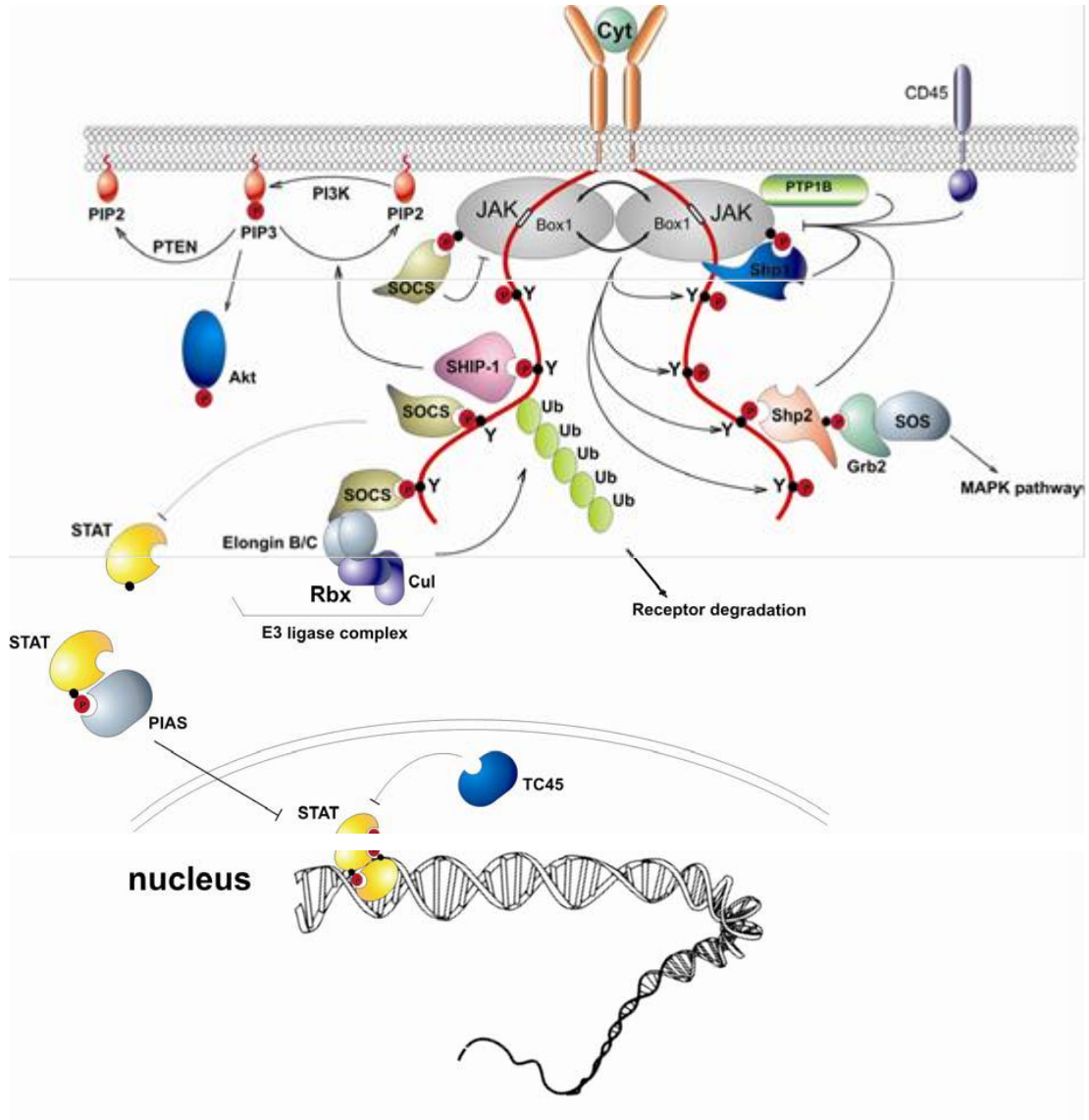
Sitokin sinyal süpresör proteinleri sitokin sinyalinin inhibitörleridir ve ekspresyonları sadece JAK/STAT yolağı ile indüklenir. SOCS proteinlerinin keşfiyle sitokin-JAK-STAT yolağının negatif regülasyonu tanınmış, yapılan birçok çalışma ile SOCS proteinlerinin immünolojik ve patolojik birçok durumla olan ilişkisi ortaya konulmuştur (103). Sekiz CIS/SOCS proteini mevcuttur: CIS, SOCS 1, SOCS 2, SOCS 3, SOCS 4, SOCS 5, SOCS 6 ve SOCS 7. Her biri src hemoloji-2 (SH2) domain içermekte, değişen uzunluklarda aminoterminal domen, SOCS-box adı verilen 40 aminoasit motifinden oluşan karboksiterminal domainden oluşmaktadırlar (Şekil-2) (101, 103). Tüm aile üyeleri arasında sekans homolojisi olmasına rağmen (özellikle SOCS box ve SH2 domainde) CIS ile SOCS 2, SOCS 1 ile SOCS 3, SOCS 4 ile SOCS 5 ve SOCS 6 ile SOCS 7 arasında daha yakın homolojiler mevcuttur (103). Ayrıca, SOCS 1 ve SOCS 3' te diğerlerinden

farklı olarak SH2-domaine bitişik kinaz inhibitör bölgesi (Kinase inhibitory Region; KIR) bulunmaktadır (103).

Hem SH2 domain hem de SOCS-box, sitokin reseptörüne veya JAK'lara bağlanarak ve sinyal iletisini direkt olarak zayıflatarak ya da proteozomlarda ubiquitin-aracılı degradasyon için reseptör komplekslerini hedef alarak uygun işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır (102). SOCS proteinlerinden dördünün (CIS ve SOCS 1-3) fizyolojik işlevleri diğer kalan dört SOCS proteinine göre (SOCS 4-7) daha iyi ortaya konulabilmiştir. CIS ve SOCS1-3'ü kodlayan genlerin ekspresyonu bazal durumdayken düşüktür, fakat JAK/STAT yolağını aktive eden sitokinler tarafından hızla uyarılır (103). Bu da STAT yolağının negatif regülasyonuna yol açar. (Şekil-3)



Şekil-2: SOCS proteinlerinin moleküler yapıları (102).



Şekil-3: Sitokin sinyalinin negatif regülasyonu

I. CIS

CIS-transgenik farelerde büyümenin gerilediği, meme doku gelişiminin durduğu, doğal killer (NK) hücre sayısının azaldığı görülmüştür (103). Bu farelerde görülen özellikler STAT 5a ve STAT 5b eksik farelerle benzerdir. CIS, STAT 5 aracılı sitokin cevabında spesifik bir role sahiptir. CIS'in reseptörlerinin STAT 5 bağlayan bölgesini maskeleyerek eritropoetin (EPO), IL-2, IL-3, GH ve prolaktin sinyal iletimini inhibe ettiği *in vitro* deneylerde gösterilmiştir (104).

II. SOCS 1

İnvitro çalışmalar SOCS 1'in IFN- γ , IL-4, IL-6 ve IL-12 gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen farklı sinyal ileti yollarını inhibe edebildiğini göstermiştir. Yani, SOCS 1'in bu düzenleyici özellikleri tek bir özel sitokin sinyal ileti yoluyla sınırlı değildir (105). SOCS 1 eksik olan farelerin doğdukları anda normal iken büyümelerinin durduğu ve 3 hafta içinde ciddi lenfopeni, periferik T hücre aktivasyonu, karaciğer nekrozu ve ana organlarda makrofaj infiltrasyonu sonucu öldükleri gösterilmiştir (106,107). Hem SOCS 1 hem de IFN- γ bulunmayan farelerin ise sadece SOCS 1 eksik farelerin gösterdiği letal fenotipe sahip olmadığı rapor edilmiştir (108). Bu durum IFN- γ regülasyonunun SOCS 1 tarafından düzenlendiğini ve kontrolsüz IFN- γ aktivitesinin letal fenotipin gelişmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

SOCS 1 SH2 domaini ile direkt olarak JAK' larla etkileşerek onların tirozin kinaz aktivitesini inhibe edebilir (102). Ayrıca SOCS 1'in tip-I IFN reseptör ve IFN- γ reseptörüne de direkt olarak bağlanabildiği ve böylece çok düşük düzeylerde SOCS 1 ekspresyonları olduğunda bile IFN sinyalini baskılayabildiği rapor edilmiştir (109). SOCS 1 ekspresyonu STAT yolağını aktive eden sitokinlerin yanı sıra insülin, lipopolisakkarid (LPS), CpG DNA ve diğer bazı moleküller tarafından da indüklenebilir (110).

III. SOCS 2

SOCS-2 nin GH reseptörü ile Sinyal iletiminin düzenlenmesinde önemli bir rol aldığı belirtilmektedir.

SOCS 2'nin GH reseptörüne bağlanarak STAT 5b aktivasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (101). SOCS 2 eksik olan farelerde kilo artışı, karaciğer ve diğer visseral organlarda hipertrofi olduğu görülmüştür. SOCS 2 aktive GH reseptörünün SHP2-bağlanma bölgesine bağlanmakta ve IGF-1 geninin transkripsiyonu için gerekli olan aktive GH reseptör yolağının son moleküllerden biri olan STAT 5b'nin fosforilasyonu ve aktivasyonunu önlemektedir (111).

Öte yandan SOCS 2'nin aşırı ekspresyonu GH sinyalini arttırmakta ve SOCS 2 transgenik farelerde hafif bir jigantizm gelişmektedir (112). Bu

bulgular SOCS 2'nin GH sinyalini düzenlemede daha karmaşık dual rolünün olduğunu göstermektedir. Nitekim düşük düzeydeki SOCS 2'nin tüm GH ile indüklenen STAT 5 aktivasyonunu inhibe etmesine karşın yüksek konsantrasyonlarının sinyal aktivitesini arttırdığı titrasyon deneyleri ile gösterilmiştir (113).

İlginç olarak SOCS 2 hem GH hem de IGF-1 reseptörlerine bağlanır, fakat sadece GH tarafından direkt olarak indüklenebilmektedir (112).

IV. SOCS 3

SOCS-3, JAK 'ı direk olarak bağlayarak inhibe eden SOCS-1 den farklı olarak gp130 gibi reseptörlerin varlığında JAK'ı inhibe edebilmektedir (114). Ayrıca, SOCS 3'ün önce reseptörle yüksek afiniteli etkileşiminden sonra JAK'a bağlandığı hipotezi de ileri sürülmektedir (115). SOCS 3 eksik olan farelerin plasenta fonksiyon defekti nedeniyle embriyonik dönemde öldüğü gözlenmiştir (103). SOCS 3 eksik farelerde kardiyak hipertrofi nedeniyle prenatal ölüm olması LIF reseptörleri veya gp130 sinyal iletisi için gerekli olduğunu göstermektedir (103). SOCS-3'ün miyeloid hücrelerde ve hepatositlerde ekspresyonları engellenerek yapılan çalışmalarda, SOCS-3 eksikliğinin IL-6'ya cevap olarak STAT-3'ün aktivasyonunda uzamaya yol açtığı gösterilmiştir (116). In vivo SOCS-3'ün sinyal komponenti olarak gp130'u kullanan IL-6-LIF ailesi sitokinlerin inhibitörü olduğu için, inflamasyonun negatif düzenleyicisi olabileceği düşünülmektedir (109). Son zamanlarda SOCS 3'ün endokrin sistem üzerindeki etkileri belirlenmiştir. SOCS 3 eksik farelerin kilo alımı ve hiperleptinemiye dirençli oldukları ve insülin direnci geliştirmedikleri saptanmıştır. Bu kanıtlar doğrultusunda SOCS 3'ün diyetle indüklenen leptin düzeylerinde ve insülin direncinde anahtar rol oynadığı sonucuna varılmıştır (103). SOCS 3'ün başta tip2 diyabet ve obezite olmak üzere metabolik durumların bir çoğunda önemli görevleri olduğu düşünülmektedir.

V. SOCS 4-7

SOCS 4'den 7'ye kadar olan SOCS proteinleri ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. SOCS 5'in IL-6 ile indüklendiği ve IL-4'ü inhibe ettiği,

SOCS 6'nın MAPK, protein-kinaz B ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (117).

6. SOCS Proteinleri ve Hastalıklar

6.1. SOCS 1 Proteini ve Kanser

SOCS proteinlerinin kanser gelişiminde rol oynayabilecekleri birçok merkez tarafından bildirilmiştir. Kanser gelişimine büyüme faktörlerine aşırı cevaplılık göstermeleri ve onkogeneze rol alan çeşitli sitokinler tarafından modüle edilmeleri sonucu neden oldukları düşünülmektedir. SOCS 1 ekspresyonunun hipermetilasyon sonucu azalması ile hepatosellüler karsinoma gelişebileceği veya progrese olabileceği gösterilmiştir (118). SOCS 1 gen DNA hipermetilasyonu kolon, mide, over, akciğer ve meme gibi birçok solid organ tümöründe saptanabilir ancak bu hepatosellüler karsinomdaki kadar sık değildir (103). Aynı zamanda SOCS1 ekspresyonunun lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerdeki IFN direnci ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (119). Hipermetilasyon dışında SOCS 1 gen silinmeleri ve mutasyonları da lenfomaların gelişmesinde rol oynamaktadır (119).

6.2. SOCS 1 Proteini ve Enfeksiyon

SOCS 1 tip I ve tip II IFN sinyalini inhibe ederek IFN'ların antiviral ve zararlı inflamatuvar etkilerinin dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır. SOCS 1 olmayan farelerin viral enfeksiyona dirençli oldukları gösterilmiştir (109). SOCS 1'in pankreas beta hücrelerinde aşırı ekspresyonu ile coxsackie virus tarafından indüklenen diabetes mellitus, kardiyak miyozitlerde ki aşırı ekspresyonu ile kardiyomiyopati geliştiği bildirilmiştir (120). Kardiyak miyozitlerde SOCS 1 inhibe edildiğinde ise enteroviral enfeksiyonlarla oluşturulan akut kardiyak hasara karşı direnç olduğu saptanmıştır (120). Yapılan çalışmalarda SOCS 1 eksik farelerin hücre içi parazitlere karşı dirençli olduğu bildirilmektedir. SOCS1 eksik fare makrofajlarının IFN-γ'ya aşırı duyarlılık göstermesi bunun nedeni olarak düşünülmektedir (121).

6.3. SOCS Proteinlerinin insülin Direnci ve Metabolik Sendrom ile ilişkisi

İnsülin direnci ve metabolik sendromda kronik inflamasyon olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin arttığı bilinmektedir. Obez diyabetik db/db farelerde SOCS 1 messenger RNA ve karaciğerdeki protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (122). Metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitusun patogenezinde hepatik insülin duyarlılığı ve insülin reseptör substrat-2 (IRS-2) önemli rol oynamaktadır. SOCS 1 eksik olan farelerde IRS-2 ekspresyonunun ve hepatik insülin duyarlılığının arttığı in vivo olarak saptanmıştır (123). SOCS 1 IRS-2'yi hedeflemekte ve farelerde IRS-2 eksikliği insanda görülen tip 2 diyabete benzer bir tablo oluşturmaktadır (124). SOCS 1 IRS-2 fosforilasyonunu ve IRS-2'ye spesifik insülin reseptörüne bağlanmayı inhibe ederek insülin iletimini bozmaktadır. Bunun da uzamış sitokin stimülasyonunun insülin direncine neden olabileceğini göstermektedir (125)

SOCS 1 IFN γ sinyalinde fizyolojik regülatuar olarak görev almaktadır ki bu da SOCS 1 ekspresyon veya aktivitesinin immün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (122). Ayrıca insan pankreatik adacık hücrelerinde SOCS 1 gen ekspresyonu sitokinlerle regüle edilmektedir (126).

İnsülin direnci ile IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin artmış yanıtı arasında ilişki bulunmaktadır. TNF- α 'nın IRS-1 serin fosforilasyonunu artırarak insülin direnci gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (127). Artmış proinflamatuvar sitokin yanıtı SOCS proteinlerinin üretimini stimüle ederken, SOCS proteinlerinde meydana gelebilecek mutasyon veya polimorfizmde artmış proinflamatuvar yanıtı neden olabilecektir.

6.4. SOCS Proteinleri ve Terapötik Yaklaşımlar

SOCS proteinleri kullanılarak sitokin sinyallerinin baskılanmasının özellikle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon sonrası rejeksiyonun önlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir. SOCS protein mimetiği olan tirozin kinaz inhibitör peptid JAK 2 aracılı STAT1 aracılı fosforilasyonu inhibe ederek etkili olmaktadır (128). Bu peptidin farelerde

alerjik ensefalomyelit gelişimini önlediği ve STAT 3 aktivasyonu görülen prostat kanseri hücre dizisinde proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir (128).

Dominant negatif SOCS proteinleri kullanarak SOCS gen ekspresyon düzeylerinin aşağı çekilmesi ve böylece anti-viral veya antitümöral aktiviteyi kuvvetlendirmek için sitokin sinyalinin arttırılması da başka bir yaklaşımdır. SOCS 1 küçük karışık ribonükleik asit (small interfering RNA, siRNA) sistemik uygulanmasının farelerde gözlenen B16 tümörlerinin küçülmesine neden olduğu bildirilmiştir (129).

6.5. SOCS 1 Proteini ve inflamatuvar Hastalıklar

SOCS proteinleri sitokin aracılı immün düzenleyiciler oldukları için inflamatuvar hastalık patogenezinde rol oynamaktadırlar. Romatoid artritli hastaların kanından izole edilen CD4+ T hücrelerinin sağlıklı kontrol hastalarından daha yüksek düzeyde SOCS 1 eksprese ettikleri rapor edilmiştir (130). Zimosan ile artrit oluşturulan STAT 1 -/- farelerde sinoviyal SOCS 1 ekspresyonunun belirgin olarak düştüğünün gösterilmesi SOCS 1'in özellikle STAT 1'in kontrol ettiği eklem inflamasyonunda altta yatan mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir (130). Ancak, SOCS 1'in eklem inflamasyonu ve artritteki rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

SOCS 1'in insanlarda hepatit ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SOCS 1'in HCV hepatitinde DNA metilasyonu ile etkisizleştiği ve SOCS 1 gen metilasyonunun karaciğer fibrozisinin şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (131). Bu bulgulara dayanılarak DNA metilasyonu ile ortaya çıkan SOCS 1 gen ekspresyonunun azalmasının karaciğer inflamasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.

6.5.1.SOCS 1 proteini ve ülseratif kolit

İmmun ve inflamatuvar sistem interferon ve interlökinleri içeren birçok sitokinler tarafından kontrol edilmektedir. Sitokin aracılı immün düzenleyiciler olan SOCS proteinleri birçok inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol aldığı gibi yine kronik İnflamatuvar bir hastalık olan ülseratif kolit patogenezinde de rol almaktadır. Yine insanda Ülseratif kolitli hastaların

inflamasyonlu kolonik mukozasında yüksek seviyede hem SOCS-1 hemde SOCS-2 nin eksprese edildiği raporlanmıştır (132,133).

Popülasyonda yaygın olarak görülen gen polimorfizmleri etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler. Birçok durumlarda inflamasyon ve hücre metabolizması için önemli olan yollarda (DNA tamiri, hücre döngüsü kontrolü, sinyal iletimi vb) rol alan genlerin kritik pozisyonlarında yer alırlar. Ülseratif Kolit hastalarında SOCS-1 fonksiyonunu değiştirecek mutasyon ya da polimorfizm neticesinde GİS kanalında gelişen sitokin aracılı aşırı immun cevaba bağlı olarak inflamatuvar süreç meydana gelebilir ve mukozal hasar gelişebilir.

Biz bu çalışmamızda Türk popülasyonundaki Ülseratif Kolit tanısı almış hastalarda değişik klinik tabloları (Remisyonadaki hastalar, aktivasyondaki hastalar, kollektomili hastalar) ile SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizm ve tiplerinin (majör homozigot CA/CA, minör homozigot DEL/DEL, heterozigot CA/DEL) ilişkisini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde prospektif olarak Haziran 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında yürütüldü.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bilim dalı tarafından takip edilen klinik, radyolojik, endoskopik, histopatolojik kriterlere göre Ülseratif Kolit tanısı konulmuş, değişik klinik tablolarda (hastalık aktivasyonu, kolektomili ve remisyonda) olan 52 hasta ile 52 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar için çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri şunlardı:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş üzerindeki hastalar
- 2) Ülseratif kolit tanısı almış erkek ve kadın hastalar
- 3) Bilgilendirilmiş hasta onam formu verilmiş hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Karaciğer yetmezliği olan, hepatit B ve hepatit C hastaları (transaminazlar> 2,5 kat)
- 2) Neoplastik hastalığı olanlar
- 3) Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olanlar
- 4) Renal yetmezliği olan hastalar (kreatin>1,5)
- 5) Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olanlar
- 6) İmmünolojik, romatolojik veya otoimmün kökenli hastalığı olanlar

Çalışma Protokolü

Çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüş ve U.Ü.T.F. etik kurulundan onay alınmıştır. Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Etik Kurul onam tarihi: 10.5.2011 ve karar no: 2011-10/40) tarafından onaylanan protokole uygun olarak araştırmaya dahil edilen tüm kişiler çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi, bu amaçla hazırlanan aydınlatılmış onam formu okutularak onamları alındı. Ülseratif kolit tanısı almış ancak çalışmadan dışlanma kriteri olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubunu oluşturmak için, gönüllü hasta ve sağlıklı gönüllü kişiler grubundaki bireyler çalışmaya davet edilip, moleküler inceleme için kan örnekleri alındı.

Laboratuvar yöntemleri

Tüm gönüllülerden çalışma için etilendiaminotetraenoik asit'li (EDTA) tüpe yaklaşık 2 cc alınan kan örnekleri -20 derecede çalışma gününe kadar saklandı. Alınan tam kan örnekleri Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) kullanarak DNA izole edilip çalışıldı.

DNA izolasyonu

DNA izolasyonuna başlamadan önce yapılan hazırlıklar:

- Tam kan örnekleri oda sıcaklığında 15-25°C'de alındı.
- Su banyosu veya ısı bloğu 56°C'ye ayarlandı.
- Elüsyon işlemi için Buffer AE oda sıcaklığına getirildi.
- Buffer AW1 ve buffer AW2 protokolüne göre hazırlandı.

Buffer AL içinde kristallenme varsa 56°C derecede inkübe edildi.

NOT: Tüm santrifüj basamakları oda sıcaklığında yapıldı.

1. 20 µl Protease 1.5 ml ependorf tüp içerisine dağıtıldı.

2. 200 µl kan eklendi.
3. Örnek üzerine 200 µl Buffer AL eklenerek, 15 saniye vortekslendi.
4. 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.
5. Tüp kapaklarının iç tarafındaki damlaları tüpün içine almak için 15-20 saniye santrifüj edildi.
6. 200 µl ethanol (%96-100) eklenip 10 saniye vortekslenerek 15-20 saniye santrifüj edildi. Tüplerin içindeki karışım QIAGEN spin kolona aktarıldı. Tüplerin kapağı kapandıktan sonra 6000xg (8000 rpm) hızda 1 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAamp spin kolon temiz 2ml'lik kolleksiyon tüpüne (collection tube) yerleştirildi.
7. QIAGEN spin kolon dikkatlice açılarak tüplerin içine 500 µl Buffer AW1 eklendi. Tüplerin kapağı kapandıktan sonra 6000xg (8000 rpm) hızda 1 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAamp spin kolon temiz 2ml'lik kolleksiyon tüplerine yerleştirildi.
8. QIAGEN spin kolon dikkatlice açılarak kolon üzerine içine 500 µl Buffer AW2 eklendi. Tüplerin kapağını kapattıktan sonra 20,000xg (14,000 rpm) hızda 3 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAamp spin kolon temiz 2 ml'lik kolleksiyon tüpüne yerleştirildi.
9. 20,000xg (14,000 rpm) hızda 1 dakika santrifüj edilerek, Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAGEN spin kolon 1.5 ml'lik ependorf tüplere yerleştirildi.
10. QIAGEN spin kolonu dikkatlice açılarak 200 µl Buffer AE kolonun tam ortasına gelecek şekilde aktarıldı. Kolonun kapağı kapatılarak, oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi. 6000xg (8000 rpm) hızda 1 dakika kadar santrifüj edildi.
11. İzole edilen örneklerde, spektrofotometre ile yapılan ölçümlerde DNA konsantrasyonu 15-40 ng/µl olarak bulundu.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

SOCS-1 polimorfizmi (1478CA/DEL) PZR-RFLP yöntemi ile tayin edildi. Bunun için promotor bölgesi ileri; (5'-TGTCGTCCAGCTGCACCTC-3'),

ve geri primerler; (5'-ACCACAGGCTTCAGAGGAAC-3') ile amplifiye edildi. Reaksiyon hacmi 20 µl olacak şekilde karışıma; 10 mM dNTP, 25 mM MgCl₂, 1XPCR tamponu 2,2 U Taq DNA polimeraz enzimi (Sigma-Aldrich Inc. Missouri USA) 0,5 µM ileri ve geri primer PCR karışımına eklendi. Hazırlanan karışıma 2'şer µl DNA eklenerek termal döngü cihazına (Applied Biosystems) yerleştirildi. Termal döngü ısıları Tablo-2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo-2: PCR için kullanılan ısı döngüleri programı

Aşama	SOCS 1	
İlk Denatürasyon	95°C 2 dakika	
Denatürasyon	94°C	30 saniye
Bağlanma	69°C	30 saniye
Uzatma	72°C	30 saniye
		37 siklus
Son Uzatma	72°C	10 dakika

Elde edilen PCR ürünleri 0,5XTBE tamponu (Tris-Borik asit-EDTA) içinde etidyum bromür (EtBr) içeren %2'lik agaroz jelde değerlendirildi. PCR ürününün 8 µl'si ile 2 µl yükleme tamponu karıştırıldı ve jel kuyularına yüklendi. Elektroforezde 100 volt'da 20 dakika süre ile elektrik akımı uygulandı. PCR ürünlerine ait bantlar transilüminatör üzerinde ultraviyole ışığı altında değerlendirildi.

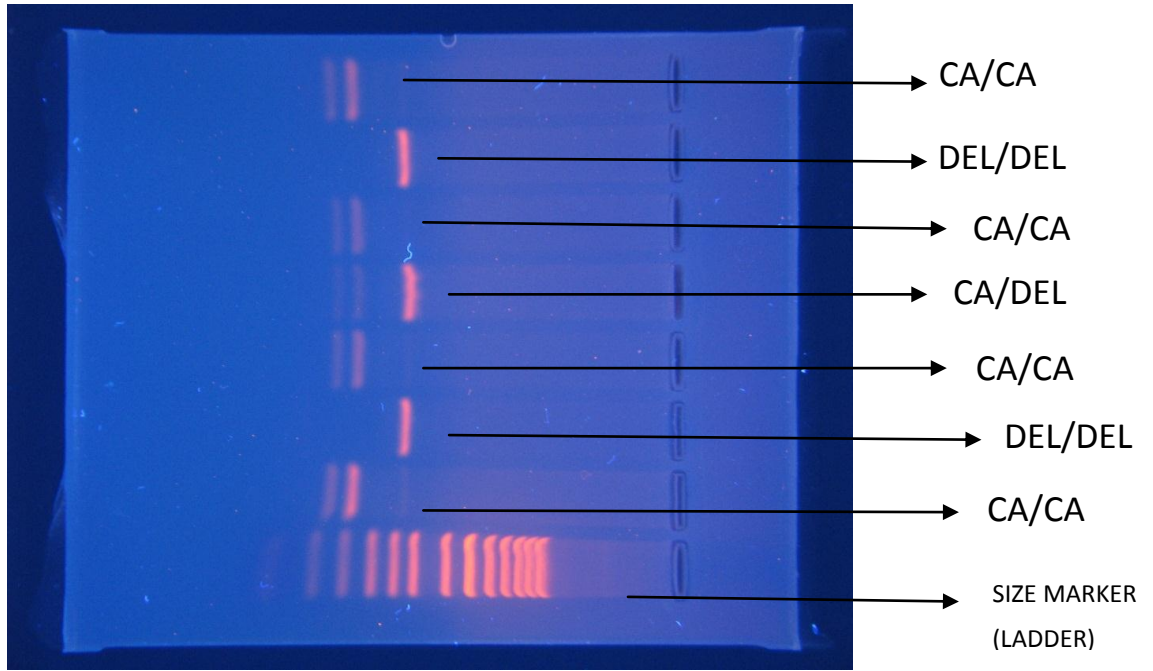
PCR-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (Restriction Fragment Length Polymorphisms, PCR-RFLP)

SOCS-1 1478 CA/DEL allellerini saptamak için Ddel (restriksiyon)* enzimi kullanıldı. RFLP deneyinde 11 µl PCR ürünü, 0.22 µl (500 U) RE, 2.1 µl RE

tamponu ve 7.68 µl steril su ile toplam 21 µl hacim içerisinde 37°C'de geceboyu inkübasyona bırakıldı.

Jel Elektroforez

Amplifiye edilmiş restriksiyon enzimi ile kesiminden sonra elde edilen DNA'nın ürünleri, EtBr içeren %2'lik agaroz jel ile elektroforezde 100 volt'da 15 dakika süreyle yürütüldü. Tablo-3'de restriksiyon enzimlerinin çalışma ısıları ve oluşan kesim ürünlerinin büyüklükleri görülmektedir. Elde edilen PCR jel görüntüleri bilgisayar ortamında kayıt edildi. Jel ultraviyole ışık altında aynı immünolog tarafından değerlendirildi (Şekil-4).



Şekil-4: SOCS-1 Promotor bölgesinde gen polimorfizmlerinin RFLP Jel görüntüsü. CA/CA, DEL/DEL, CA/DEL gen polimorfizm bölgeleri görülmektedir. En altta size marker; ölçü birimi base pair (baz çifti) 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500...

Tablo-3: Polimorfizmler için çoğaltılan PZR ürün büyüklüğü, uygun restriksiyon şartları ve kesim ürünleri

Gen polimorfizmi	PCR ürün büyüklüğü	İnkübasyon ısısı	Restriksiyon enzimi	Kesim ürünleri
SOCS-1 1478CA>del	250	37°C	Ddel*	CA:142 bç 108 bç DEL: 250 bç

* HpyF31 (Ddel) Ferme

İstatistiksel Analiz ve Yöntemler

Hastaların verileri daha önceden hazırlanan çalışma formlarına kaydedildi. İstatistiksel hesaplamalar SPSS for Windows 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences INC. Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı.

Nicel değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, nitel değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile incelendi. Nicel değişkenler için iki grup karşılaştırmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Tüm bu istatistiksel çalışmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ üniversitesi iç hastalıkları Anabilim dalı, Gastroenteroloji bilim dalında takipli, Ülseratif Kolit tanısı almış 52 hasta ve kontrol grubu olarak 52 sağlıklı gönüllü kişi çalışmaya alındı.

Ülseratif Kolit tanılı hastaların yaş ortalaması 43.942 (en küçük 19, en büyük ise 83 yaşında), ortanca değeri 44 idi. Bunlardan 26 sı kadın (%50), 26 sı erkek (%50) idi.

Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 30.403 (en küçük 23, en büyük 42) ortanca değeri 29 idi. Bunlardan 29' u kadın (%55.8), 23' ü erkek (%44.2) idi.

Gruplar arasında yaş ortalaması farklı ($p < 0.001$), ancak cinsiyet dağılımı açısından önemli fark saptanmadı (Tablo 4).

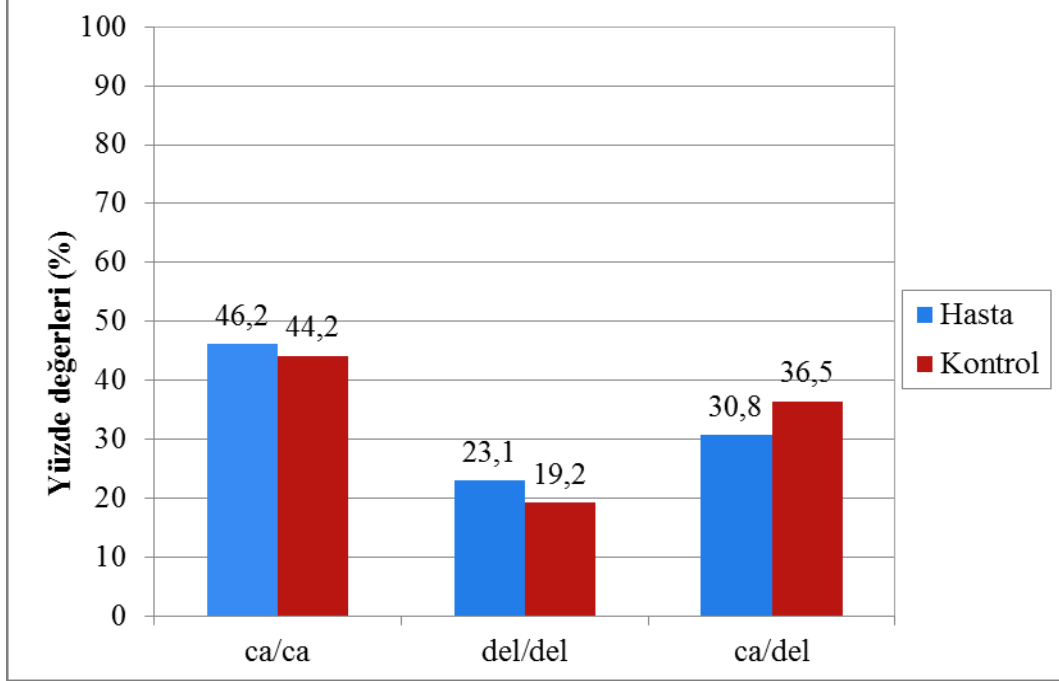
Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Ülseratif kolit	Kontrol	Total	P
	n:52	n:52	n:104	
Yaş				,00
Mean±SD	43.94±15.66	30.40±5.69	37.17±13.56	
Min-maks; median	19-83; 44	23-42; 29	19-83; 34	
Cinsiyet				,556
E/K	%50/%50	%44.2/%55.8		

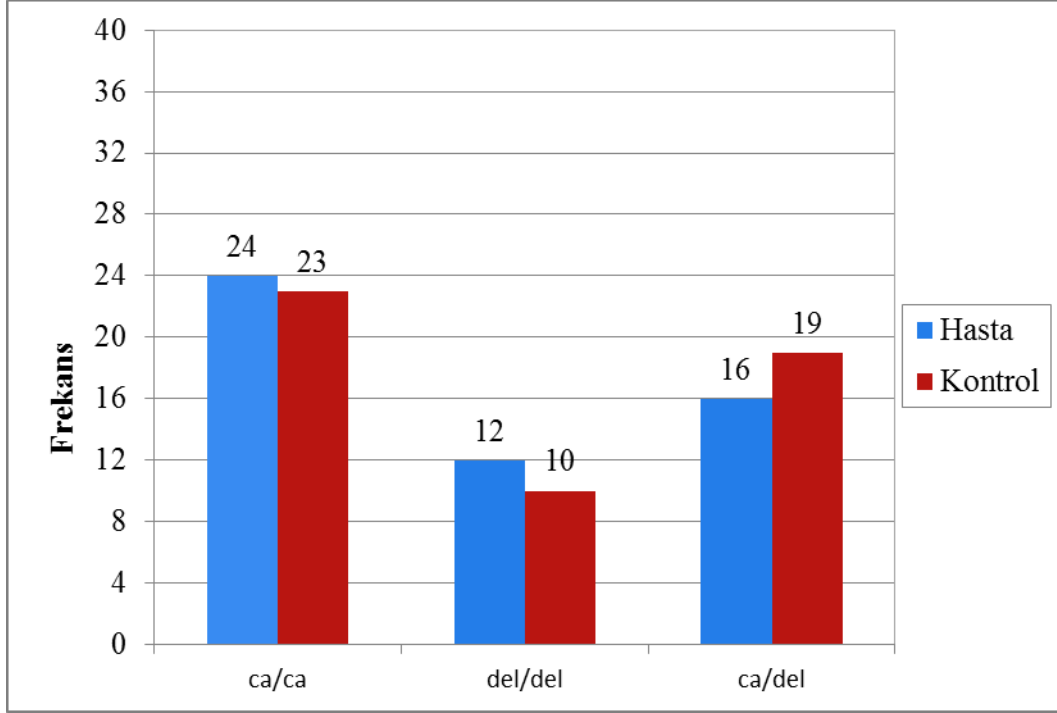
Hasta grubunda; 45 hasta remisyonda (%86,5), 7 hastada (%13.5) hastalık aktivasyonu gözlenmekte idi. Ayrıca 7 hasta kollektomili (%13.5), 45 hastada kollektomi yapılmamış (%86.5) idi.

Ülseratif Kolit tanılı hastalarda SOCS-1 1478 CA/DEL gen polimorfizmi genotipleri sıklığı; CA/CA (Majör homozigot) 24 (%46.2), DEL/DEL (Minör homozigot) 12 (%23.1), CA/DEL (Heterozigot) 16 (%30.8) hastada tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerde ise; CA/CA 23 (%44.2)

kişide, DEL/DEL 10 (%19.2) kişide, CA/DEL 19 (%36.5) kişide saptandı. Bu sonuca göre hasta grubunun SOCS-1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı, kontrol grubu bireyleri ile karşılaştırıldığında benzer olarak bulundu ($p= 0.794$). (Şekil-5 ve 6)



Şekil-5 :Hasta ve kontrol grubu SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı karşılaştırması (yüzde olarak)

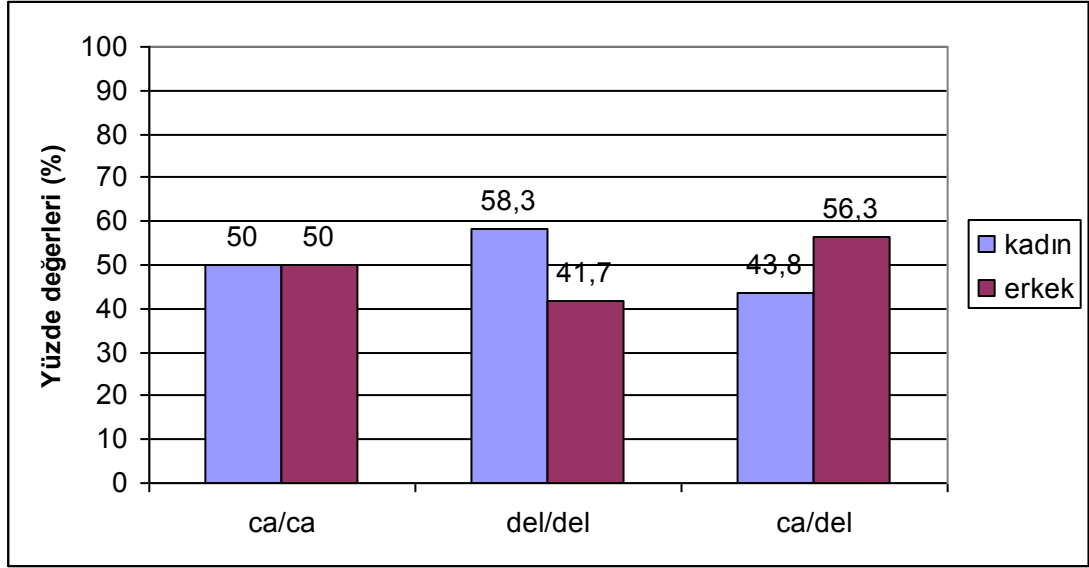


Şekil-6: Hasta ve kontrol grubu SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı karşılaştırması (frekans)

Ülseratif Kolit tanılı hastaların kendi içinde erkek ve kadın SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı karşılaştırıldığında; erkek hasta grubunda CA/CA 12 (%50) hastada, DEL/DEL 5 (%41.7) hastada, CA/DEL 9 (%56.3) hastada saptandı. Kadın hasta grubunda CA/CA 12 (%50), DEL/DEL 7 (%58.3), CA/DEL 7 (%43.8) olarak bulundu. Buna göre erkek ve kadın hasta grubu SOCS-1 1478 CA/DEL gen polimorfizmleri genotipleri sıklığı karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.46$). (Tablo-5) (Şekil-7).

Tablo-5: Hastaların kendi içinde SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı

Polimorfizm	Erkek	Kadın	Toplam	P
ca/ ca	12	12	24	
del/ del	5	7	12	
ca / del	9	7	16	
Toplam	26	26	52	,747



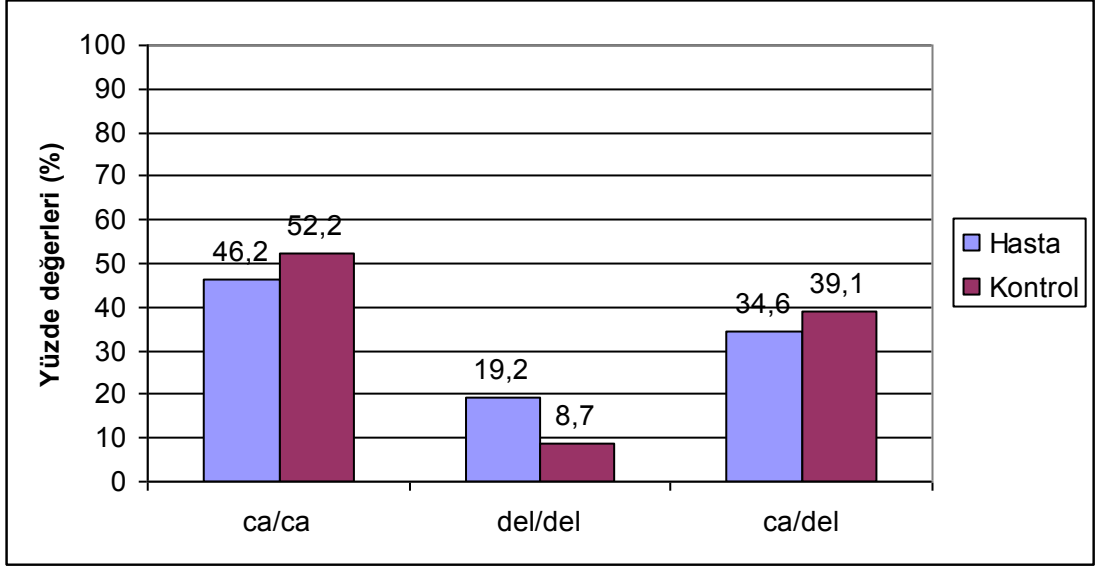
Şekil-7: Hastaların kendi içinde cinsiyet açısından SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri (yüzde olarak)

Ülseratif Kolit tanılı hastaların cinsiyet dağılımına göre SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında:

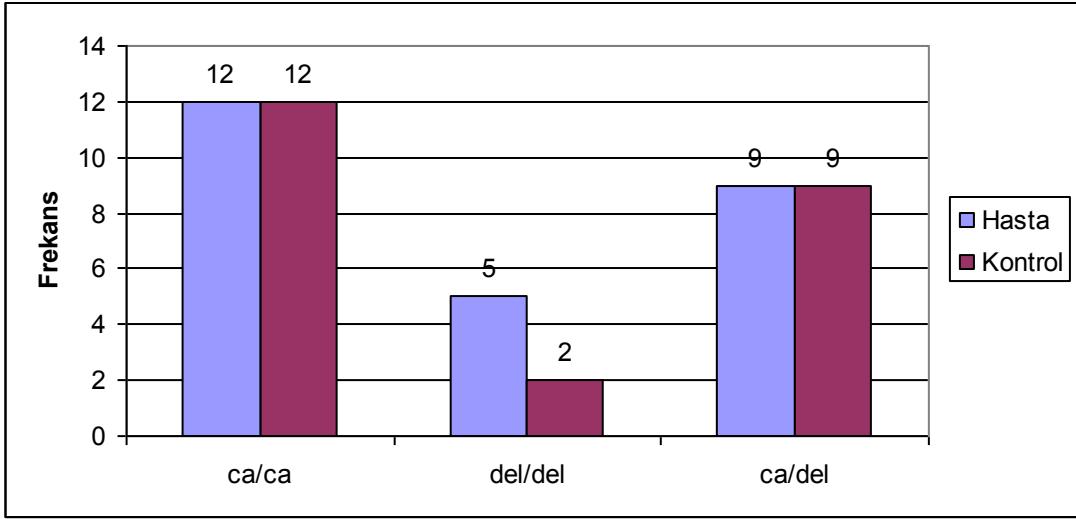
Erkek hasta grubunda; CA/CA 12 (%46.2) hastada, DEL/DEL 5 (%19.2) hastada, CA/DEL 9 (%34.6) hastada saptandı. Kontrol grubundaki erkek bireylerde CA/CA 12 (%52.2), DEL/DEL 2 (%8.7), CA/DEL 9 (%39.1) olarak bulundu. ($P>0.05$) (Şekil-8 ve 9)

Kadın hasta grubunda; CA/CA 12 (%46.2), DEL/DEL 7 (%26.9), CA/DEL 7 (%26.9) hastada saptandı. Kontrol grubundaki kadın bireylerde; CA/CA 11 (%37.9) kişide, DEL/DEL 8 (%27.6) kişide, CA/DEL 10 (%34.5) kişide saptandı ($p=0.788$) (Şekil-10 ve 11)

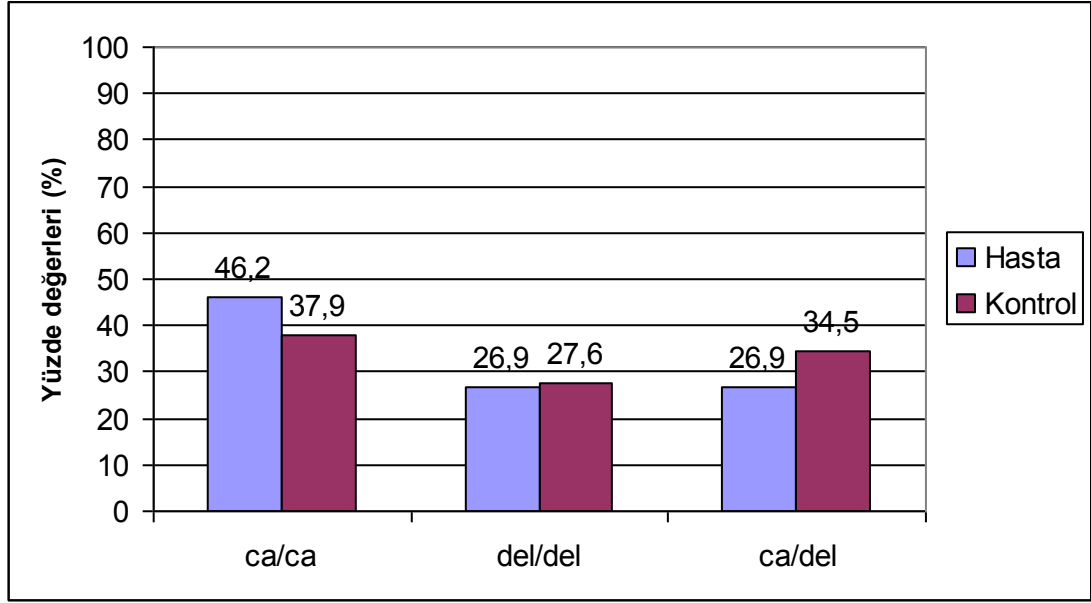
Bu karşılaştırmada istatistiksel olarak sonuçlar benzer bulunup, anlamlı olmadığı ortaya kondu ($p>0.05$).



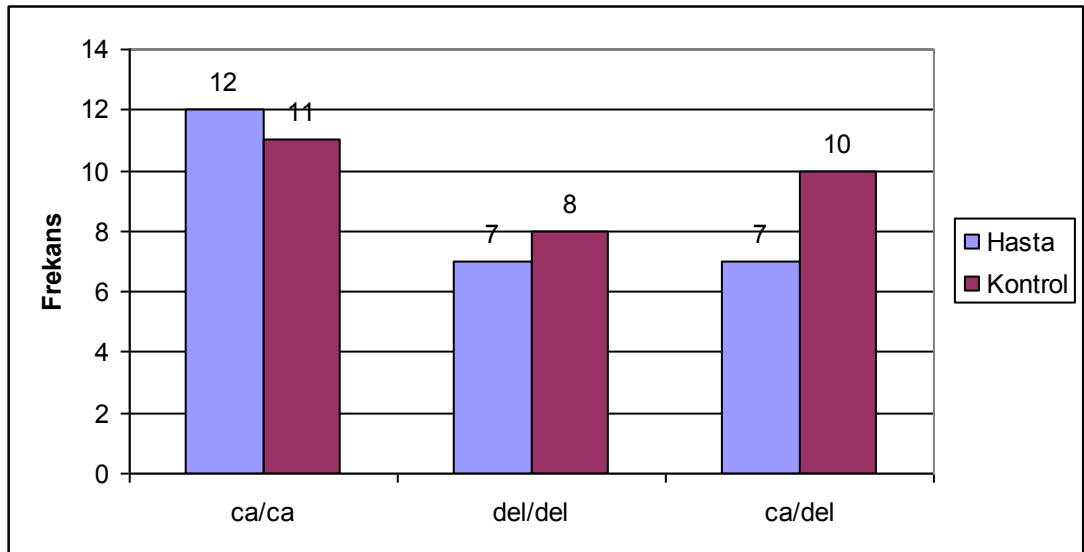
Şekil-8: Erkek hasta ve erkek kontrol grubu SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı karşılaştırması



Şekil-9: Erkek hasta ve erkek kontrol grubu SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı karşılaştırması (frekans olarak)



Şekil-10: Kadın hasta ve kadın kontrol grubu SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı karşılaştırması (yüzde olarak)



Şekil-11: Kadın hasta ve kadın kontrol grubu SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı karşılaştırması (frekans olarak)

Çalışmaya alınan Ülseratif Kolit tanılı, remisyonda olan ve hastalık aktivasyonu gözlenen hastalar SOCS-1 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı karşılaştırıldığında:

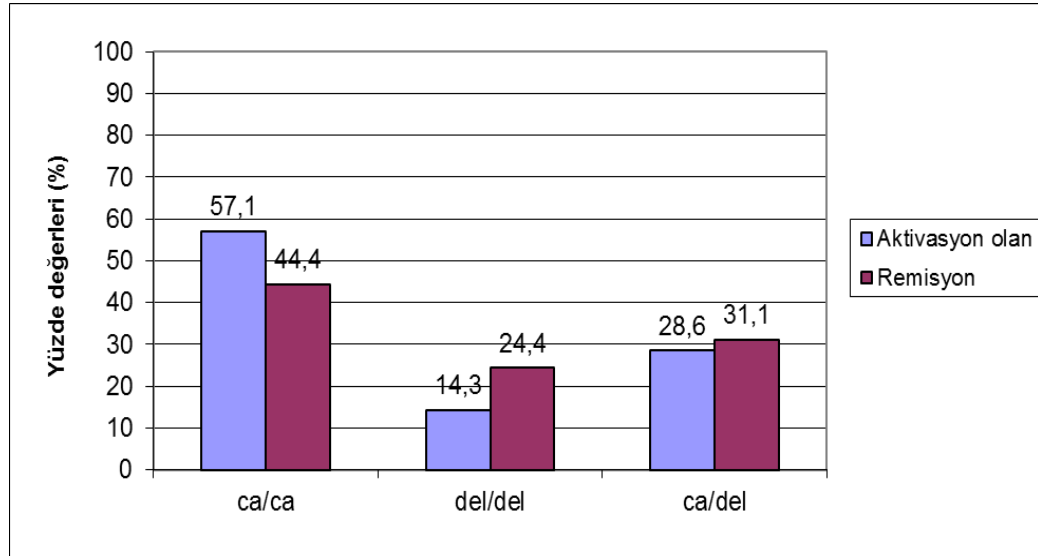
Remisyonda olan hasta grubunda CA/CA 20 (%44.4), DEL/DEL 11 (%24.4), CA/DEL 14 (%31.1) hastada saptandı.

Hastalık aktivasyonu gözlenen hasta grubunda ise; CA/CA 4 (%51.1), DEL/DEL 1 (%14.3), CA/DEL 2 (%28.6) hastada saptandı.

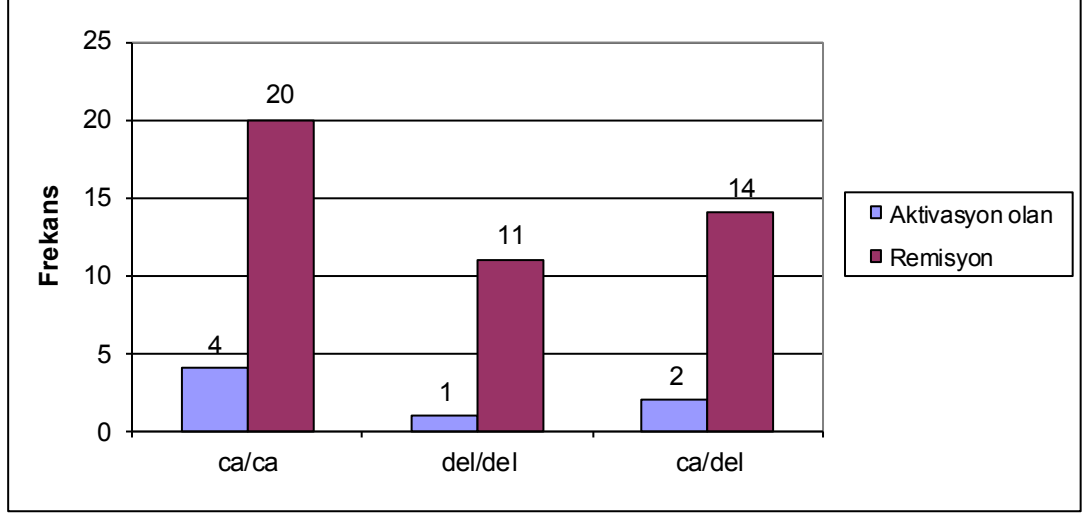
Bu sonuca göre remisyonda ve aktivasyonda olan hastaların SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi ($P>0.05$). (Tablo-6) (Şekil-12 ve 13).

Tablo-6: Aktivasyonda ve remisyondaki hastalarda SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı

Polimorfizm	remisyon	aktivasyon	Toplam	P >
ca/ ca	20	4	24	
del/ del	11	1	12	
ca / del	14	2	16	
Toplam	45	7	52	,0.05



Şekil-12: Aktivasyonda ve remisyondaki hastalarda SOCS-1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı (yüzde olarak).



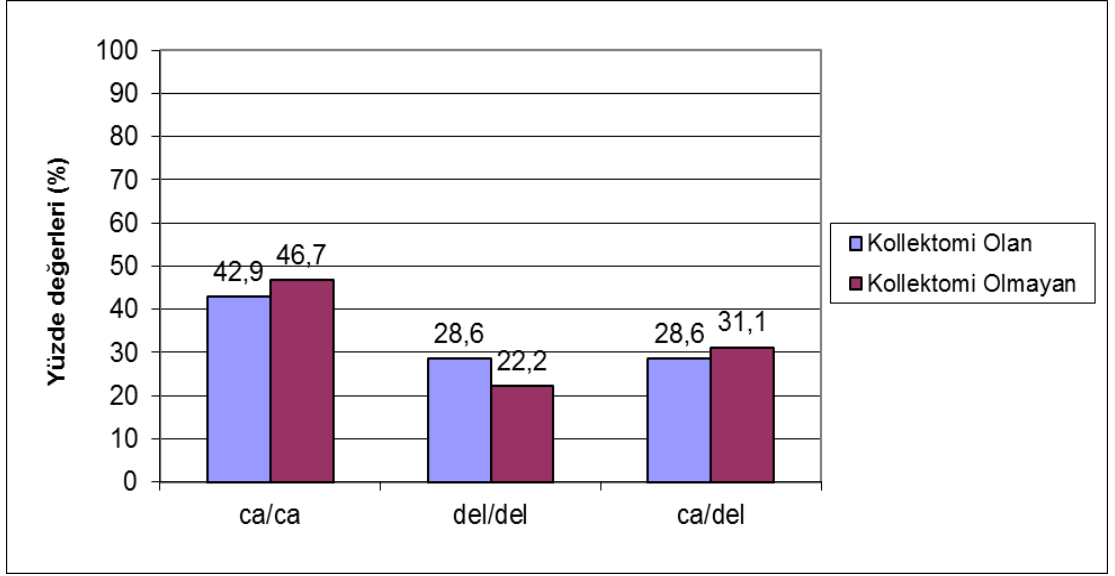
Şekil-13: Aktivasyondaki ve remisyonadaki hastalarda SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı (frekans olarak)

Hasta grubunda kollektomi olan ve kollektomi olmayan hastaların SOCS-1 CA/DEL 1478 genotipleri sıklığı karşılaştırıldığında:

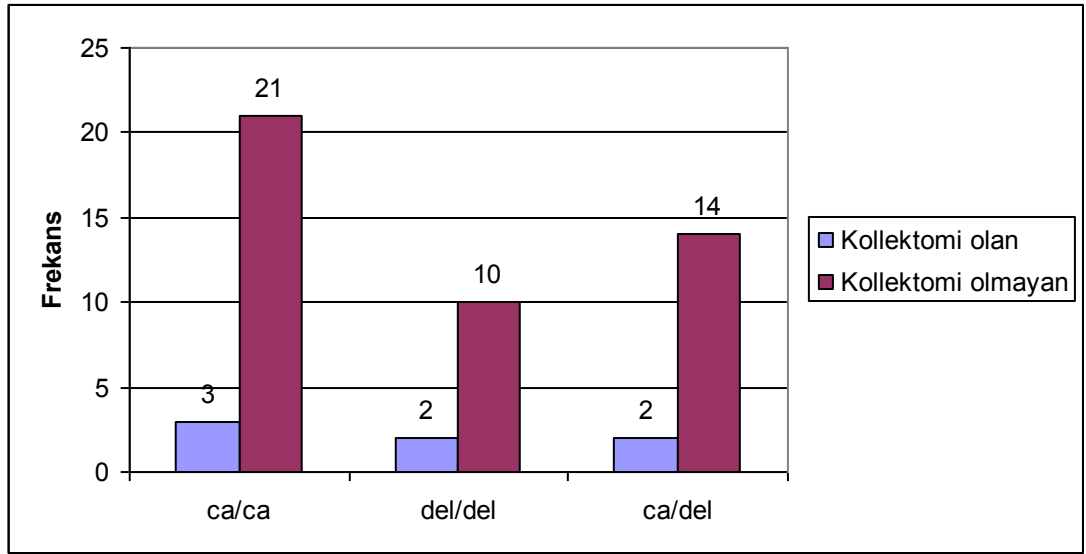
Kollektomi olmayan hasta grubunda; CA/CA 21 (%46.7) hastada, DEL/DEL 10 (%22.2) hastada, CA/DEL 14 (%31.1) hastada saptandı.

Kollektomi olan hasta grubunda ise; CA/CA 3 (%42.9), DEL/DEL 2 (%28.6), CA/DEL 2 (%28.6) olarak bulundu.

Bu karşılaştırmada da benzer sonuçlar bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi ($p>0.05$) (Şekil 14-15).



Şekil-14: Kolektomi olan ve olmayan hastalarda SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı (yüzde olarak)



Şekil-15: Kolektomi olan ve olmayan hastalarda SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı (frekans olarak)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülseratif Kolit; etkilenen kişilerde çevresel faktörler, genetik faktörler ve immun sistemin ilişkisinden kaynaklanan kolon mukozasının kronik inflamatuvar bozukluğudur (134). ÜK' in nedeni mültifaktöryeldir. Genetik yatkınlığı olan bir konakta barsak kökenli antijenlere karşı abartılı bir immun cevap gelişir (1,2). ÜK patolojisi daima lokosit infiltrasyonu, intestinal mukoza hasarı, ülserasyon ve rejenerasyonu içeren inflamatuvar döngüyü içerir. ÜK te anormal olarak eksprese olan sitokinlerin otokrin ve parakrin etkileri fizyolojik olan anjiogenezi kronik barsak inflamasyonunun devamını sağlayacak şekilde patolojik hale dönüştürebilir. Mukozal immun sistemdeki bozulmalar aşırı sitokin cevabıyla ortaya çıkan kronik kontrol edilemeyen mukozal inflamasyona yol açar.

İmmun ve inflamatuvar sistem interferon ve interleokinleri içeren birçok sitokinler tarafından kontrol edilir. Ülseratif Kollitte, genetik yatkınlıkla beraber, lamina propriyadaki aktive olmuş CD4 T hücrelerinin, inflamatuvar sitokinleri salgılamasıyla intestinal inflamasyon gelişmeye başlar. CD4 T hücrelerinden bazıları, diğer inflamatuvar hücreleri (makrofaj ve B cell) aktive eder. ÜK hastalarında CD4 T hücreleri mukozada, bunların sekrete ettikleri sitokinler de hem mukoza hem de periferik kanda artmıştır. T helper (TH) 1 hücreleri interferon gamma (IFN- γ), TH2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-13 ve TH17 hücreleri de IL-17 üretirler. Th17 hücreleri yardımcı T hücrelerle aynı kökenden gelir, barsaktaki immün cevapta kritik rol oynar ve otoimmünitede merkezi bir rolü olabilir ve nötrofilik toplanma ile ilişkilidir. TH2 hücreleri ve natürel killer (NK) T hücreleri IL-13 salınımını ve bu da ÜK ile ilişkili olarak süperfisiyal mukozal inflamasyonu indükler. TH1 sitokin yolu IL-12 ile başlar. IL-12 mukozal inflamasyonun anahtar sitokinidir. IL-4 ve IL-23, IL-6 ve TGF- β ile birlikte sırasıyla TH2 ve TH17'yi indükler. Aktive olmuş makrofajlar da tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) salgırlar. TNF- α ' da ÜK patogenezinde önemli rol oynar (135).

İmmun hücrelerin aktivasyonu aşırı miktarda sitokin ve inflamatuvar mediatör salınımına yol açıp, doku hasarına aracılık eder. Aktif ÜK hastaların inflame kolonundaki makrofajlar, interlökin-1 beta, TNF-alfa ve İnterlökin-6, sentezler ki, bunlar ateş ve akut faz cevabının stümülyasyonuna yol açar. Deneysel çalışmalar Ülseratif Kolitin, antijenik uyarıya artmış Th1 tipinde T hücre cevabı sonucunda bazı sitokinlerin özellikle de IL-1, IL-6, TNF-alfa, INF-gamma, IL-12 ve IL-18' in artması sonucu geliştiğini göstermiştir.

İnflamatuvar sitokinler olarak; IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa nın Ülseratif Kolutteki mukozal lezyonlarda artmış ekspresyonun, Ülseratif Kolutin patogeneğinde önemli rol oynadığını Funakoshi K ve ark.'ı (136) tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.

Guimbaud ve ark.' (137) yaptıkları çalışmada; ülseratif kolutte 4 proinflatuvar sitokin (interlökin-1beta, TNF-alfa, interlökin-6 ve interlökin-8) üretiminde artma olduğunu tespit etmişlerdir.

Sitokin sinyal supresörleri, sitokin sinyal kaskadının güçlü regülyasyonunu sağlayan bir protein ailesidir. Sitokin sinyal süpresör proteinleri sitokin sinyalinin inhibitörleridir ve ekspresyonları sadece JAK/STAT yolağı ile indüklenir. SOCS proteinlerinin keşfiyle sitokin-JAK-STAT yolağının negatif regülyasyonu tanınmış, yapılan birçok çalışma ile SOCS proteinlerinin immünolojik ve patolojik birçok durumla olan ilişkisi ortaya konulmuştur (103).

SOCS-1, SOCS ailesinin 8 üyesinden birisidir. SOCS 1 geni 16. Kromozomda yerleşmiştir. Poligenik bir hastalık olan ÜK te genetik alanlardan birisi de 16. Kromozomda yer almaktadır. 16. kromozomda bulunan CARD15/NOD2 geni, farklı kromozomlarda yer alan "Toll-like receptors-TLR" mukozal barier genleri intestinal mukoza ve otofaji mekanizmalarındaki bozukluklar intestinal hastalığa yol açmaktadır. Toll-like reseptörler (TLR), özellikle TLR4, intestinal immün sistemin flora bakterilerine toleransında ve mukozal immün sistemin devamlılığında rol alırlar. SOCS1 geninin eksikliğinde ÜK' de Toll Like Reseptör (TLR) 4 ve 9 ile

stimulasyona cevapla proinflamatuvar sitokin cevabında artış olduğu farelerde gösterilmiştir (138,139).

Tüm bu bulgulara dayanılarak ÜK te mevcut olan kronik inflamatuvar bir sürecin olduğu, bu sürecin gelişmesinde, baskılanamayan aşırı sitokin cevabının rol aldığı söylenebilir. Sitokin sinyal iletiminde rol oynayan SOCS proteinleri kronik inflamasyon sürecinde anahtar rol oynamaktadır. SOCS-1 gen polimorfizminde aşırı sitokin cevabının negatif regülasyonu sağlanamayıp, inflamatuvar sürecin devamlı olmasına yol açabilir, bu da hastalık etyopatogenizinde rol oynuyor olabilir.

Bu çalışmada, Türk popülasyonundaki Ülseratif Kolit hastalarındaki, SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizm tiplerinin, hastalık ve seyri sırasında; remisyondaki hastalar, aktif hastalık, kollektomili hastalar ile ilişkisinin hastaların kendi içlerinde ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grupları; sayı, cinsiyet ve yaş olarak değerlendirildiğinde hasta sayısı ve cinsiyet yönünden homojen bir dağılım göstermesine rağmen, yaş konusunda heterojenite mevcuttu. ÜK 'li hastaların yaş ortalaması 43.94 yıl(19-83) iken kontrol grubunda 30.40 yıl (23-42) saptandı. Polimorfizm doğuştan olan genetik özellik olması nedeniyle yaştaki ortaya çıkan bu farklılık çalışmamızın sonucunu etkilememektedir.

Ülseratif kolit, yukarıda da belirtildiği gibi, kolonda mukozal inflamasyona yol açan, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi net olmamakla birlikte çevresel ve genetik faktorlerin katkısı mevcuttur. İmmun ve inflamatuvar sistem interferon ve interlekinleri içeren birçok sitokinler tarafından kontrol edilmektedir. Sitokin aracılı immün düzenleyiciler olan SOCS proteinleri birçok inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol aldığı gibi yine kronik İnflamatuvar bir hastalık olan ülseratif kolit patonezinde rol almaktadır. Çalışmamızda patogenezinde kronik inflamasyonun önemli bir yeri olan ülseratif kolitli hastalarda SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizmi incelendi. ÜK olan hastaların %46.2 (24 hasta) 'si CA/CA (majör homozigot), %23.1 (12 hasta) DEL/DEL (minör homozigot), %30.8(16 hasta) CA/DEL (heterozigot) olduğu saptandı. Kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında benzer genotip dağılımı tespit edildi ($p=0.794$). Hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında SOCS 1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı benzer bulundu ve gruplar arası istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Ülseratif kolit bilindiği üzere remisyona ve aktivasyona ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın remisyona girmesi, remisyonda kalma süresi ve yeniden aktive olması ile ilgili altta yatan etyopatogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda baskılanamayan sitokin cevabı üzerinde durulmaktadır. Gerek hastalığın aktivasyon tedavisinde, gerekse idame tedavisinde yeni çalışmalar bu yönde ilerlemektedir. Ancak gen polimorfizmine sahip hastalarda kronik inflamasyonun daha şiddetli seyredebileceği üzerinde durduk. Çalışmamızda Ülseratif Kolit tanılı, remisyonda olan ve hastalık aktivasyonu gözlenen hastalar SOCS-1 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı karşılaştırıldığında: Remisyonda olan hasta grubunda CA/CA 20 (%44.4), DEL/DEL 11 (%24.4), CA/DEL 14 (%31.1) hastada saptandı. Hastalık aktivasyonu gözlenen hasta grubunda ise; CA/CA 4 (%57.1), DEL/DEL 1 (%14.3), CA/DEL 2 (%28.6) hastada saptandı. Sonuçlar incelendiğinde ÜK li hastalarda aktivasyon ve remisyona durumu ile SOCS 1 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı tesbit edildi ($p>0.05$).

Çalışmamızda; şiddetli hastalık, displazi veya kanser (kollektomi endikasyonları) nedeniyle kollektomili olan ÜK tanılı hasta grubunda kollektomi öncesi kronik inflamasyonun daha şiddetli seyretmiş olabileceği de araştırıldı. Kollektomili hasta grubunda SOCS-1 gen polimorfizm genotipleri sıklığı; CA/CA 3 (%42.9), DEL/DEL 2 (%28.6), CA/DEL 2 (%28.6) hastada saptandı. Kollektomi olmayan hasta grubunda ise; CA/CA 21 (%46.7), DEL/DEL 10 (%22.2), CA/DEL 14 (%31.1) hastada saptandı ve iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı tesbit edildi ($p>0.05$).

Harada ve ark.'ı (140) tarafından yapılan bir çalışmada SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizmi şimdiye kadar sadece Japon halkında çalışılmış olup, bu çalışmada, SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizmi, kronik inflamasyonun patogeneizde önemli bir yeri olan astım (heterozigot) hastalarında kontrole göre anlamlı şekilde daha sık bulunmuştur (sırasıyla %19, %13). Japonya ve

Türkiye’de çalışılan SOCS-1 1478 polimorfizmi, iki kontrol grubu arasında ciddi farklılık göstermektedir. Çalışmamızda; CA/CA (Majör homozigot) 24 (%46.2), DEL/DEL (Minör homozigot) 12 (%23.1), CA/DEL (Heterozigot) 16 (%30.8) iken, Japonya’da CA/CA %86, CA/DEL %13 ve DEL/DEL %1’dir. Bu fark, Türk halkının Japon halkından genetik olarak farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

SOCS-1 1478 CA/DEL gen polimorfizmi ile Ülseratif Kolit seyri arasındaki ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmanın özelliği, Ülseratif Kolit seyrindeki SOCS-1 gen polimorfizmini literatürde araştıran ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, ÜK te hastalığın seyrinde proinflamatuvar süreç olduğu bilinmektedir. Bu süreçlerin ortaya çıkışı ve birbirleri ile olan ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Proinflamatuvar süreçte ölçsüz sitokin cevabını engelleyen önemli proteinlerden biri olan SOCS 1 proteini ÜK in etyopatogenezinde önemli rol oynayabilir. Çalışmamızda ÜK li hastalarda cinsiyet dağılımı, remisyonadaki ve aktivasyondaki hastalık, kollektomili olanlarda ve olmayanlarda SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizm ve tipleri (major homozigot CA/CA, minör homozigot DEL/DEL, heterozigot CA/DEL) hastaların kendi içinde ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmiştir. ÜK olan hastalarda SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizm genotip sıklığı olmayanlarla benzer olarak bulunmuştur. SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizm genotiplerinin ilişkisi, cinsiyet, remisyonadaki hastalık, aktivasyondaki hastalık, kollektomili olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Çalışmamızda Ülseratif Kolit seyri ile SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizmi arasında ilişki saptayamamış olmamız hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği gibi SOCS1 1478 CA/DEL dışında başka bir SOCS (SOCS-2 -SOCS-7) polimorfizmi ile de ilişkili olabilir. Çalışmamız ÜK te SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizmini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ancak bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için Türkiye’ den ve dünyadan daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M (ed). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. Changchun: Saunders; 2006. 2499-548
2. Sands BE. Crohn's disease. In: Feldman M (ed). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. Boston: Saunders; 2006. 2459-98
3. Naldini A, Carney DH, Bocci V. Thrombin enhances T-cell proliferative responses and cytokine production. *Cell Immun* 1993; 147:367-77.
4. Panes J, Esteve M, Cabre E, et al. Comparison of heparin and steroids in treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 903-8.
5. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*. 2006;82:332-7.
6. Scott MM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:416-20
7. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med J*. 2006;82:620-5.
8. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory bowel disease in jews. In: McConnell R, Rozen R, Langman M, Gilat T.(eds). *The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease*. New York: Karger; 1986.
9. Yang H, Shohat T, Rotter JI. The genetics of inflammatory bowel disease. In: Mac Dermott RP, Stenson WF (eds). *Inflammatory bowel disease*. New York: Elsevier; 1992.17.
10. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology* 1984;86:449-52.
11. Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol* 2008;14:338-47.
12. Silverberg MS, Mirea L, Bull SB, Murphy JE, Steinhart AH, Greenberg GR, et al. A population- and family-based study of Canadian families reveals association of HLA DRB1*0103 with colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:1-9.
13. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 11:599-603.
14. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
15. Jewell DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH (eds). *Gastrointestinal and liver disease*. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2002. 2039-69.

16. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: Evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29: 588-92.
17. Truelove SC: Ulcerative colitis provoked by milk. *BMJ* 1961; 5220:154.
18. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006;41:10-6.
19. Sakamoto N, Kono S, Waki K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-63.
20. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251-3.
21. Sandler RS. Appendectomy and ulcerative colitis. *Lancet* 1998 Dec 5;352:1797-8
22. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010 Dec;45:1464
23. Lashner BA, Hanauer SB. The absence of an association between oral contraceptive use and ulcerative colitis in patients. *Gastroenterology* 1991; 100:1784.
24. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1986.
25. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2002;347:417-29.
26. Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, et al. *Lactobacillus GG* prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut*. 2003;52:370-6
27. Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA, et al. Grenther WB, Wyrick PB, Tonkonogy SL, Sartor RB. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:71-80
28. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med J*. 2006;82:620-5.
29. Uzunismail H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı İBH. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (editörler). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. İstanbul: Medical Yayıncılık; 2005. 819-27.
30. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987-91.
31. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:501.
32. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Ökten A (editör). *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 189-211.

33. Bruce E. Sands, Corey A. Siegel, Crohn's Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. (eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2002. 2005-38.
34. Mark T. Osterman, Gary R. Lichtenstein, Ulcerative Colitis. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. (eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2002. 2039-67.
35. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55: 749-53
36. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease *QJM* 1989;72:835-40.
37. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006;333;340-3
38. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathies underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000;27:2860-5.
39. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IB SEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511-5.
40. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extra intestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006;26:663-8.
41. Beslek A, Onen F, Birlik M, et al. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2008. (Epub ahead of print)
42. Russell AS. Arthritis, inflammatory bowel disease and histocompatibility antigens. *Ann Int Med* 1977;86:820-1.
43. Card T, West J, Hubbard F, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004;53:251-5
44. Van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003;125:1591-7.
45. Samitz MH. Skin complications of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Cutis* 1973;16:533-6.
46. Zlatanovic J, Fleisher M, Sasson M et al. Crohn's disease and acute leukocytoclastic vasculitis of skin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2410-3.
47. Gelernt IM, Kreel I. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis: prevention of the gangrenous component *Mt Sinai J-Med* 1976;43:467-70.
48. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:604-10.
49. Chapman R. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. In: Chapman R, Friedman LS (eds). *Inflammatory bowel disease* 3rd edition. Colorado: Churchill Livingstone; 1999;637-44.

50. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Mc Carthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:504-14.
51. Koutroubakis IE. Venousthromboembolism in hospitalized inflammatory bowel disease patients: the magnitude of the problem is staggering. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2281-3.
52. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:140-5.
53. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006;333:340-3
54. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI et al. Depth of ulceration in acute colitis: Correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology* 1980;79:19-25.
55. Almer S, Bodemar G, Franzen L et al. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996;347:1731-5.
56. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041-8.
57. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
58. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57: 1233-44.
59. Geboes K, De Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9: 324-31.
60. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg.* 2005;140:300-10
61. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD000544.
62. Nayar M, Rhodes JM. Management of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2004;80:206-13
63. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:145-53
64. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977;2:892-5.
65. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3343-5.
66. Katz S. Update in medical therapy of ulcerative colitis: a practical approach. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:397-407.
67. Giaffer MH, O'Brien CJ, Holdsworth CD: Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:51-9.
68. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53 Suppl 5:V1-16

69. Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22:332-6
70. Xu CT, Meng SY, Pan BR. Drug therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2311-7. Review
71. Cann PA, Holdsworth CD. Systemic absorption from hydrocortisone foam enema in ulcerative colitis. *Lancet.* 1987;1:922-3
72. Petitjean O, Wendling JL, Tod M, Louchahi K, Nicolas P, Perret G, Astier A. Pharmacokinetics and absolute rectal bioavailability of hydrocortisone acetate in distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6:351-7
73. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LK. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease; a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:132-42.
74. Hawthorne AB. Cyclosporin and refractory colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:239-44.
75. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a fiveyear experience. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1587-92
76. Loftus CG, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:172-3
77. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:937-43
78. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:380-8.
79. Ford AC, Towler RJ, Moayyedi P et al. Mycophenolate mofetil in refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 1365-9.
80. Shen EH, Das KM. Current therapeutic recommendations: infliximab for ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38: 741-5.
81. Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, Iizuka BE, Hayashi N. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2820-8
82. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:771
83. Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2058-69
84. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2397-404
85. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis:a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11

86. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76
87. Evans RC, Clark L, Heath P, Stephens S, Marris JM. Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNF alpha antibody CDP571. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1031-5.
88. Gordon FH, Hamilte MI, Donoghue S et al. Pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699-705.
89. Trovis S, Yap LM, Hawkey C et al. RDP58 is a novel and potentially effective oral therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:713-9.
90. Creed TJ, Norman MR, Probert CS et al. Basiliximab (anti CD-25) in combination with steroids may be effective new treatment for steroid resistant ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:65-75.
91. Sümer N, Palabıyıköğlü M. Induction of remission by INF alpha in patients with chronic active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:597-602.
92. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3306-13.
93. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:651-64.
94. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P et al. A prospective, randomized, controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 454-6.
95. Derkx B, Taminiau J, Radema S et al. Tumour necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
96. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1371-85
97. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1643-9
98. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NAG. Nonspecific proctocolitis in Northeastern Scotland: a community study. *Gastroenterology* 1983;85:1-11.
99. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al. Changes in extent of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6.
100. Calo V, Migliavacca M, Bazan V, et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003; 197: 157-68.
101. Greenhalgh CJ, Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling and regulation of growth hormone action. *Growth Horm IGF Res* 2004; 143: 200-6.

102. Oral HB. Sitokin Sinyal Süpresörleri ve Hastalıklarla ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 43: 26-32.
103. Yoshimura A, Nishinakamura H, Matsumura Y, Hanada T. Negative regulation of cytokine signaling and immune responses by SOCS proteins. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 100-10.
104. Yoshimura A, Ohkubo T, Kiguchi T, et al. A novel cytokine-inducible gene CIS encodes an SH2-containing protein that binds to tyrosine-phosphorylated interleukin 3 and erythropoietin receptors. *EMBO J* 1995; 14: 2816-26.
105. Kawazoe Y, Naka T, Fujimoto M, et al. Signal transducer and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor 1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) inhibits insulin signal transduction pathway through modulating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) phosphorylation. *J Exp Med* 2001; 193: 263-9.
106. Naka T, Matsumoto T, Narazaki M, et al. Accelerated apoptosis of lymphocytes by augmented induction of Bax in SSI-1 (STAT-induced STAT inhibitor-1) deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15577-82.
107. Starr R, Metcalf D, Elefanty AG, et al. Liver degeneration and lymphoid deficiencies in mice lacking suppressor of cytokine signaling-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14395-9.
108. Alexander WS, Starr R, Fenner JE, Scott CL, Handman E, Sprigg NS, et al. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine. *Cell* 1999; 98: 597-608.
109. Fenner JE, Starr R, Cornish AL, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity. *Nat Immunol* 2006; 7: 33-9.
110. Tan JC, Rabkin R. Suppressors of cytokine signaling in health and disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 567-75.
111. Greenhalgh CJ, Metcalf D, Thaus AL, et al. Biological evidence that SOCS-2 can act either as an enhancer or suppressor of growth hormone signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 40181-4.
112. Greenhalgh CJ, Bertolino P, Asa SL, et al. Growth enhancement in suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS-2)-deficient mice is dependent on signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b). *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1394-406.
113. Ridderstrale M, Groop L. Differential phosphorylation of Janus kinase 2, Stat5A and Stat5B in response to growth hormone in primary rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183: 49-54.
114. Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, et al. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells* 1999; 4: 339-51.
115. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 454-65.
116. Croker BA, Krebs DL, Zhang JG, et al. SOCS3 negatively regulates IL-6 signaling in vivo. *Nat Immunol* 2003; 4: 540-5.

117. Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends Immunol* 2003; 24: 659-66.
118. Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, et al. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001; 28: 29-35.
119. Sakamoto H, Kinjyo I, Yoshimura A. The janus kinase inhibitor, Jab/SOCS-1, is an interferon-gamma inducible gene and determines the sensitivity to interferons. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 49-58.
120. Yasukawa H, Yajima T, Duplain H, et al. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel Therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *J Clin Invest* 2003; 111: 469-78.
121. Bullen DV, Hansen DS, Siomos MA, Schofield L, Alexander WS, Handman E. The lack of suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS1) protects mice from the development of cerebral malaria caused by *Plasmodium berghei* ANKA. *Parasite Immunol* 2003; 25: 113-8.
122. Ueki K, Kadowaki T, Kahn CR. Role of suppressors of cytokine signaling SOCS-1 and SOCS-3 in hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hepato Res* 2005; 33: 185-92.
123. Jamieson E, Chong MM, Steinberg GR, et al. Socs1 deficiency enhances hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 31516-21
124. Brady MJ. IRS2 takes center stage in the development of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2004; 114: 886-8
125. Gylvin T, Ek J, Nolsoe R, et al. Functional SOCS1 polymorphisms are associated with variation in obesity in whites. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 196-203
126. Santangelo C, Scipioni A, Marselli L, Marchetti P, Dotta F. Suppressor of cytokine signaling gene expression in human pancreatic islets: modulation by cytokines. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 485-9
127. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.
128. Flowers LO, Subramaniam PS, Johnson HM. A SOCS-1 peptide mimetic inhibits both constitutive and IL-6 induced activation of STAT3 in prostate cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 2114-20
129. Yang R, Yang X, Zhang Z, et al. Single-walled carbon nanotubes-mediated in vivo and in vitro delivery of siRNA into antigen-presenting cells. *Gene Ther* 2006; 13: 1714-23
130. Yamana J, Yamamura M, Okamoto A, et al. Resistance to IL-10 inhibition of interferon gamma production and expression of suppressor of cytokine signaling 1 in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R 567-77.
131. Yoshida T, Ogata H, Kamio M, et al. SOCS1 is a suppressor of liver fibrosis and hepatitis-induced carcinogenesis. *J Exp Med* 2004; 199: 1701-7.

132. Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, et al. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. *J Exp Med* 2001; 193: 471-481
133. Inagaki-Ohara K, Sasaki A, Matsuzaki G, et al. Suppressor of cytokine signalling 1 in lymphocytes regulates the development of intestinal inflammation in mice. *Gut* 2006; 55:212-9
134. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds), Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th edition: Saunders, 2006:2499-548.
135. Nakamura K, Kitani A, Fuss I, et al. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J Immunol* 2004; 172: 834-42
136. Funakoshi K, Sugimura K, Sasakawa T, et al: Study of cytokines in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995; 30: 61-3)
137. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2397-404
138. Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:503–29.
139. Kinjyo I, Hanada T, Inagaki-Ohara K, et al. SOCS1/JAB is a negative regulator of LPS-induced macrophage activation. *Immunity* 2002;17:583–91.)
140. Harada M, Nakashima K, Hirota T, et al. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 491-6.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşmasında bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarına yön veren her görüşmemde güler yüzü ve hoş görüsüyle desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr. Selim Giray NAK ' a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimizin akademik olarak üst düzeyde tutulması için her türlü desteğiyle bilgi ve birikimleriyle bize yön veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Mustafa YURTKURAN' a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitiminin başından bu yana engin bilgi ve tecrübeleri ile bilim ve insanlık adına kendisinden çok şey öğrendiğim, Dekanımız sayın Prof.Dr.Mustafa Güllülü' ye teşekkürü bir borç bilirim. Bilgi ve tecrübelerinden her zaman fayda gördüğüm Rektörümüz sayın Prof.Dr. Kamil Dilek' e teşekkür ederim. Enfeksiyon hastalıkları rotasyonum sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen insancıl kişiliğiyle deontoloji örneği sergileyen , sayın Prof.Dr. Halis AKALIN ' a teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasında bilgilerini esirgemeyen, çalışmamın genetik analizlerini gerçekleştiren, sayın Prof.Dr. Barbaros ORAL' a katkılarından dolayı teşekkür ederim. Asistanlığımın başından bu yana uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Tüm İç Hastalıkları öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkür ederim. Rotasyonlarım sırasında; enfeksiyon hastalıkları, kardiyoloji, göğüs hastalıkları, biyokimya öğretim üyelerine katkılarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim. İhtisasım sırasında birlikte çalıştığım tüm Uzm. Hekim ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bu süreçte birlikte çalıştığım poliklinik ve klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim başta anneme ve babam ile ağabeylerime ve kardeşlerime teşekkür ederim. Kardeşim Hannover Üni. Tıp Fakültesi Eğitim hastanesi Kardiyolojiden Dr. A.Metin HARTAVI ve kız kardeşim Edibe HARTAVI (MSc Eng.) ye özverili desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Ş.Urfa doğumlu olup, ilk orta ve lise öğrenimimi Gaziantep'te tamamladım. Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdikten sonra mecburi hizmetimi Bolu'da tamamladım. Askerlik hizmetimi Gemlik As. Vet. okulunda tamamlayıp, Tıpta uzmanlık sınavıyla girdiğim Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanlık eğitiminden ayrılarak, 2006 aralık ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde İç Hastalıkları asistanlığına başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.