



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

CROHN HASTALARINDA OKSİDATİF VE NİTROZATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ancel Aysun BAĞDAŞ**

**GAZİANTEP
2023**

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

**CROHN HASTALARINDA OKSİDATİF VE NİTROZATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ancel Aysun BAĞDAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Sezgin BARUTÇU**

**GAZİANTEP
2023**

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI Crohn Hastalarında Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Araştırılması

Dr. Ancel Aysun BAĞDAŞ

TARİH
16/05/2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Dr.Öğr.Üyesi Sezgin BARUTÇU

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Özlem USALAN
2. Dr.Öğr.Üyesi Sezgin BARUTÇU
3. Doç.Dr. Nimet YILMAZ
4. Doç.Dr. Zeynel Abidin SAYINER
5. Doç.Dr. Orhan ZENGİN

I. TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışma disiplini ve örnek duruşlarıyla bizlere örnek olan, iyi bir hekim olarak yetişmemiz için destek veren ve çalışmanın her aşamasında bana güvenen ve desteklerini esirgemeyen başta tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Sezgin BARUTÇU olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Özlem USALAN'a ve saymadığım tüm iç hastalıkları bölümü hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu tezi beraber çalıştığımız, bilgileri ve destekleriyle yanımda olan Prof. Dr. Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK ve Uz. Ahmet SARACALOĞLU'na da teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servislerde (özellikle nefroloji servisi), yoğun bakım ve polikliniklerdeki hemşire, sağlık memuru, sekreter ve personellere;

Büyük emek ve fedakârlık göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarıyla bana güç veren, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim canım anneme, babama, kardeşlerim ve yeğenlerime;

Can parçalarımız, ikizlerim Azra ve Erva'ya;

Asistanlık eğitimimin bana sunduğu, iyi ki karşılaştım dediğim, asistanlığım boyunca ve hayatımın her anında desteğini, sevgisini, anlayışını ve şefkatini her daim yanımda hissettiğim sevgili eşim Murat BAĞDAŞ'a

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Ancel Aysun BAĞDAŞ
Gaziantep 2023

II. ÖZET

BAĞDAŞ A.A., Crohn Hastalarında Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Araştırılması. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023.

Crohn Hastalığı, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilen, atlamalı tutulum ile karakterize, relaps ve remisyonlarla seyreden bir inflamatuvar barsak hastalığıdır. Crohn hastalığı gelişiminde; barsak mikrobiyomundaki değişiklikler, intestinal mukozadaki bozulmalar ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca oksidatif stresin hastalığı karakterize eden doku hasarına ve fibrozisine önemli bir katkı yaptığı düşünülmektedir. Crohn hastalarında artan reaktif oksijen türlerinin seviyeleri ile azalmış antioksidan savunma arasındaki dengesizlik ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı; dinamik tiyol/disülfid homeostazının, glutatyonun, glutatyon peroksidazın, miyeloperoksidazın, 3-nitrotirozin ve nitrik oksitin Crohn hastalığı patofizyolojisine olası katkılarını belirlemek ve değerlendirmektir.

01.06.2021 ile 30.10.2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalına başvurmuş ve Crohn hastalığı ile takipli 38 remisyonunda ve 38 yeni tanıli aktif hasta olmak üzere toplam 76 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, hastalık yaşı, sigara içme durumu, takiplerde rutin olarak bakılan tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler ile oksidatif stres ve nitrozatif stres markerları kayıt altına alındı. NO, MPO, 3-NT, doğal tiyol, total tiyol, doğal/total tiyol, disülfid/doğal tiyol, disülfid/total tiyol markerları aktif hastalık, remisyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

Hem aktif hastalık grubunda hem de remisyon grubunda glutatyon ve glutatyon peroksidaz enzim aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Nitrozatif stres markerlarından olan nitrik oksit düzeyi aktif hastalık ve remisyon grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Miyeloperoksidaz enzimi ve 3-nitrotirozin düzeyleri ise her iki grupta da anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Tiyol/disülfid homeostazının göstergelerinden olan doğal tiyol, total tiyol düzeyi ve doğal /total tiyol oranı sadece aktif hastalık grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$ ve $p<0.001$). Disülfid düzeyi, disülfid/doğal tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise aktif hastalık grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Çalışmamızda Crohn Hastalığı'nda oksidatif stres özellikle aktif hastalık döneminde artmış olup tiyol/disülfid mekanizması oksidasyon lehine bozulmuştur. Aktif hastalık grubunda; antioksidan düzeylerinde azalma, oksidatif stres belirteçlerinde artış olması bizlere bu sonuçların hastalardaki yüksek düzey inflamasyona bağlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca nitrozatif stres belirteçlerinin her birinde farklı sonuçların ortaya çıkması bu konu ile ilgili daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Crohn Hastalığı, Glutasyon, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Oksidatif stres, Nitrozatif stres

III. ABSTRACT

BAGDAS A.A., Investigation Of Oxidative And Nitrosative Stress In Crohn Patients. Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Specialization Thesis, Gaziantep, 2023.

Crohn's Disease is an inflammatory bowel disease that can affect the entire gastrointestinal tract from the mouth to the anus, characterized by skipped involvement and progressing with relapses and remissions. In the development of Crohn's disease; Changes in the intestinal microbiome, deterioration in the intestinal mucosa and genetic factors are held responsible. In addition, oxidative stress is thought to make an important contribution to the tissue damage and fibrosis that characterizes the disease. An imbalance between increased reactive oxygen species levels and decreased antioxidant defense occurs in patients with Crohn's. The aim of this study; To identify and evaluate the possible contributions of dynamic thiol/disulfide homeostasis, glutathione, glutathione peroxidase, myeloperoxidase, 3-nitrotyrosine, and nitric oxide to the pathophysiology of Crohn's disease.

Between 01.06.2021 and 30.10.2022, a total of 76 patients, 38 of whom were diagnosed with Crohn's disease and accepted as active patients, 38 of whom were in remission, were prospectively evaluated in Gaziantep University, Department of Internal Medicine, Gastroenterology Department. Age, gender, smoking history, disease age, smoking status, routine complete blood count and biochemical parameters and oxidative stress and nitrosative stress markers were recorded in all patients included in the study. NO, MPO, 3-NT, natural thiol, total thiol, natural/total thiol, disulfide/natural thiol, disulfide/total thiol markers were compared between active disease, remission group and control group.

Glutathione and glutathione peroxidase enzyme activity levels were found to be significantly lower in both the active disease group and the remission group compared to the control group ($p < 0.001$). Nitric oxide level, one of the nitrosative stress markers, was found to be significantly higher in the active disease and remission groups ($p < 0.001$). Myeloperoxidase enzyme and 3-nitrotyrosine levels were found to be significantly lower in both groups ($p < 0.001$). Natural thiol, total thiol level and natural/total thiol ratio, which are indicators of thiol/disulfide

homeostasis, were found to be significantly lower in only two active disease groups compared to the control group ($p<0.001$, $p<0.01$ and $p<0.001$, respectively). Disulfide levels, disulfide/natural thiol and disulfide/total thiol ratios were found to be significantly higher in the active disease group than in the control group ($p<0.01$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively).

In our study, oxidative stress in Crohn's Disease increased especially during active disease and the thiol/disulfide mechanism was impaired in favor of oxidation. In the active disease group; decrease in antioxidant levels and increase in oxidative stress markers showed us that these results may be due to high level inflammation in patients. In addition, the emergence of different results in each of the nitrosative stress markers suggested that more comprehensive randomized controlled studies should be conducted on this subject.

Keywords: Crohn's Disease, Glutathione, Inflammatory Bowel Diseases, Nitrosative stress, Oxidative stress

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	i
II. ÖZET	ii
III. ABSTRACT	iv
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. KISALTMALAR	viii
VI. TABLOLAR	x
VII. ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	3
2.2.İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Epidemiyoloji.....	3
2.3.Crohn Hastalığı	4
2.3.1.Crohn Hastalığı Etiyolojisi ve Patogenez.....	4
2.3.1.1.Genetik.....	4
2.3.1.2.Çevresel Faktörler.....	6
2.3.1.3.İmmunobiyoloji	6
2.3.2.Crohn Hastalığında Patolojik Bulgular	8
2.3.2.Crohn Hastalığında Hastalık Davranışı	9
2.3.3.Crohn Hastalığında Klinik Bulgular.....	10
2.3.3.1.İntestinal Bulgular	10
2.3.3.2.Ekstraintestinal Manifestasyonlar.....	11
2.3.4.Crohn Hastalığının Sınıflaması	13
2.3.5 Crohn & Ülseratif Kolit karşılaştırılması	14
2.3.6 Crohn Hastalığında Tanı	15
2.3.6.1.Endoskopik Bulgular	15
2.3.6.2 Radyolojik Bulgular	16
2.3.7.Crohn Hastalığında Kullanılan Klinik Aktivite Skorlaması.....	16
2.3.8.Crohn Hastalığında Tedavi.....	18
2.3.8.1.Medikal Tedavi.....	18

2.3.8.2.Cerrahi Tedavi	22
2.3.8.3.Crohn Hastalığında Komplikasyonlar	22
2.4.Oksidatif Ve Nitrozatif Stres	23
2.4.1.Giriş	23
2.4.2.Serbest Oksijen Radikalleri	23
2.4.3.Oksidasyon	25
2.4.4.Reaktif Oksijen Türleri.....	26
2.4.5.Reaktif Nitrojen Türleri ve Nitrozatif Stres	27
2.4.6.Antioksidan Savunma Mekanizmaları	29
2.4.7.Tiyol - Disülfit.....	30
2.4.8.Oksidatif Stres	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1.Giriş	32
3.2.Kan Örnekleri Alınması	33
3.3.Oksidatif Stres Markerlarının Çalışılması.....	34
3.3.1.Tiyol- Disülfit Parametrelerinin Ölçülmesi.....	34
3.3.2 Nitrik Oksit (NO) Ölçümü	35
3.3.3-Nitrotirozin'in Ölçümü	36
3.3.4.Diğer Parametrelerin Ölçümü	36
3.4.İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR.....	60

V. KISALTMALAR

•OH	: Hidroksil radikalleri
¹ O ₂	: Singlet oksijeni
3-NT	: 3 nitrotirozin
5-ASA	: 5-aminosalisilik asit
6-MP	: 6-merkaptopurin
APC	: Antijen sunan hücreler
ASCA	: Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikor
AZA	: Azatioprin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAM	: Hücresel Adezyon Molekülleri
CARD15	: Caspase Recruitment Domain 15
CAT	: Katalaz
CH	: Crohn Hastalığı
CHAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CRP	: C Reaktif Protein
EN	: Eritema nodosum
ER	: Endoplazmik Retikulum
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HBİ	: Harvey-Bradshaw indeksi
Hgb	: Hemoglobin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HO ₂ •	: Perhidroksi radikali
HOCl	: Hipokloröz asit
IgG	: İmmünoglobülin G
IL	: İnterlökin

IV	: İntravenöz
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MAdCAM 1	: Mukozal Adresleme Hücre Adezyon Molekülü 1
MPO	: Miyeloperoksidaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NO	: Nitrik Oksit
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
O ₂ • ⁻ ,	: Süperoksit radikalleri
OmpC	: Outer Membran Porin C
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
p-ANCA	: Perinükleer Anti Nötrofil Antikor
PG	: Piyoderma Gangrenozüm
PLT	: Platelet sayısı
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PPAR-γ	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ (peroksizom proliferatörle aktive olan gamma reseptörü)
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
RCT	: randomize kontrollü çalışma
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROO•	: Peroksit radikalleri
ROS	: “Reactive Oxygen Species” Reaktif Oksijen Türleri
SD	: Standart deviasyon
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SS	: Standart sapma
TGF-β	: Transforming growth faktör- β ()
Th	: Yardımcı T lenfosit
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit

VI. TABLOLAR

Tablo 2.1. Montreal Sınıflaması	13
Tablo 2.2. Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının karşılaştırılması	14
Tablo 2.3. Harvey- Bradshaw indeksi.....	17
Tablo 2.4: Serbest radikal oluşumunu etkileyen faktörler	24
Tablo 2.5. Antioksidanlar.....	29
Tablo 3.1. Dışlama kriterleri	32
Tablo 4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri.....	39
Tablo 4.2. Hbİ ortalama değeri ve P değeri.....	41
Tablo 4.3. CH ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin istatistiği.....	42
Tablo 4.4. Oksidatif ve Nitrozatif markerlarının karşılaştırmalı sonuçları	50

VII. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hayvan modeli üzerinde İBH genetik çalışması	5
Şekil 2.3. Şiddetli aktif Crohn hastalığının yönetimi için algoritma	19
Şekil 2.4. Endojen ve eksojen oksidatif hasarlanma	24
Şekil 2.5. 3-Nitrotirozinin oluşumu	28
Şekil 2.6. Glutasyon reaksiyonları ve fonksiyonu	30
Şekil 2.7. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) reaksiyonları	30
Şekil 2.8. Miyeloperoksidaz (MPO) reaksiyonu	30
Şekil 3.1. Çalışma Dizaynı	33
Şekil 3.2. Epoch mikropate okuyucu	35
Şekil 3.3. Biotech ve Elisa yıkayıcı	35
Şekil 3.4. NO analiz cihazı	36
Şekil 3.5. Örneklerin Yüklenmesi	37
Şekil 3.6. Stop solution eklenmesi	37
Şekil 4.1. Crohn hastalığı tipleri (remisyon)	40
Şekil 4.2. Crohn hastalığı tipleri (aktif hastalık)	40
Şekil 4.3. GSH ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	43
Şekil 4.4. GSH-Px düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	44
Şekil 4.5. NO düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	45
Şekil 4.6. 3-NT düzeyleri ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	45
Şekil 4.7. MPO düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	46
Şekil 4.8. Doğal (native) tiyol düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	47
Şekil 4.9. Total tiyol düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	47
Şekil 4.10. Disülfid düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	48
Şekil 4.11. Doğal tiyol/ total tiyol değerlendirme sonuçları	49
Şekil 4.12. Disülfid/ total tiyol düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları	49
Şekil 4.13. Disülfid/ doğal tiyol düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları ..	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı (CH), ağızdan anüse kadar olan sindirim sisteminin herhangi bir bölümünü tutabilen; ancak distal ince barsak ve proksimal kolonu tutma eğilimi olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalar ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi semptomlarla başvurabilmektedir. Terminal ileum ve kolon, CH’de genellikle en sık tutulan bölümdür. İnflamatuvar, obstrüktif, fistülizan olmak üzere üç tipi mevcuttur. CH’de tedavi seçenekleri içerisinde cerrahi ve farmakolojik tedaviler yer alır (1). CH’nin gelişiminde barsak mikrobiyomundaki değişiklikler, intestinal mukozadaki bozulmalar ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca oksidatif stresin CH’yi karakterize eden doku hasarına ve fibrozisine önemli bir katkı yaptığı düşünülmektedir. Crohn hastalarında artan reaktif oksijen türlerinin (*“reactive oxygen species”* ROS) seviyeleri ile azalmış antioksidan savunma sistemi arasında bir dengesizlik ortaya çıkmaktadır (1; 2).

Süperoksit radikalleri ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikalleri ($\bullet OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijeni (1O_2) gibi ROS; DNA, proteinler, lipitler ve diğer hücresel yapıların oksidasyonu hücre ölümünden sorumludurlar. Glutasyon (GSH); glutasyon peroksidaz (GSH-Px), glutasyon S-transferaz (GST) gibi oksidatif stresin detoksifikasyon mekanizmalarına katılan bazı enzimlerin kofaktörüdür. Miyeloperoksidaz (MPO) enzimi de hipokloröz asit (HOCl) oluşumuna neden olup, tirozini de oksitleyebilir. Ayrıca MPO’nun doku hasarının lokal medyatörü olduğu da kanıtlanmıştır (3). Tiyoller, karbon atomuna bağlı bir sülfidril grubu ($-SH$) içeren bir organik bileşikler sınıfı olup, antioksidan olarak davranarak ROS’ların seviyesini düşürürler. Oksidatif stres varlığında oksidasyona uğrayarak disülfid bağları oluştururlar ($-S-S-$). Böylece bu döngü dengede tutularak dinamik tiyol/disülfid homeostazı korunmaktadır. Kan plazmasında bulunan tiyol havuzu, esas olarak albumin ve protein tiyolları tarafından, daha az oranda ise sistein, GSH ve homosistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller tarafından oluşturulmaktadır (4).

Nitrik oksit (NO); kan basıncı, nörotransmisyon, savunma mekanizmaları gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde oksidatif sinyal molekülü olarak işlev gören reaktif bir moleküldür. Nitrozatif stres adı verilen reaktif nitrojen türlerinin (RNT) aşırı üretimi, sitotoksik ve mutajenik etkilere neden olur. Yüksek düzey NO, bazı tümör

hücrelerinde apoptozu artırırken, düşük düzeylerde olduğunda damarlanmayı artırabilir ve hücreleri apoptozdan koruyabilir. NO, 3-nitrotirozin (3-NT) meydana getirerek nitrozatif stres oluşturur (5; 6).

Dinamik tiyol/disülfid homeostazı; detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve transkripsiyon faktörleri gibi hücresel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (7). Tiyol/disülfid homeostazının birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan dolayı dinamik tiyol/disülfid düzeylerinin saptanması hastalıkların biyokimyasal süreçleri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (8; 9).

Literatürde CH ile dinamik tiyol/disülfid homeostazı arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı; dinamik tiyol/disülfid homeostazının, GSH'nın, GSH-Px'in, MPO'nun, 3-NT ve NO'nun CH patofizyolojisine olası katkılarını belirlemek ve değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), kronik veya tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyonla karakterize olan gastrointestinal sistem (GİS) hastalıklarındadır. İBH'nin 2 ana formu olan CH ve Ülseratif kolit (ÜK); birçok klinik ve epidemiyolojik özellikleri ortak olarak paylaşırlar. Vakaların yaklaşık %10'unda CH, klinik zeminde ÜK'den ayırt edilemez; ancak 2 hastalık çoğunlukla farklı tedaviler ve prognozlarla farklı sendromlar olarak kabul edilir (10).

CH, ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir bölümünü tutabilen; ancak daha sık olarak ince barsağın distalini ve proksimal kolonu tutma eğilimi olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. CH'de inflamasyon, genellikle barsağın uzunlamasına eksenini boyunca aralıklı tutulum gösterir ve mukozadan serozaya kadar tüm barsak katmanlarını içerebilir. Etkilenen kişilerde genellikle kilo kaybının eşlik ettiği ishal ve karın ağrısı görülür. CH'de, sıklıkla cerrahi gerektiren darlıklar ve fistüller gibi komplikasyonlar görülebilir. İBH'li hastalarda çok sayıda barsak dışı belirtiler de mevcut olabilir. İBH'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır; ancak genellikle genetik duyarlı bireylerde, çevresel maruziyetten etkilenen ve barsak mikrobiyotasıyla tetiklenen düzensiz immün yanıt ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. İBH'da tıbbi tedavi, inflamasyonun kontrolünü ve semptomların iyileştirilmesini amaçlar (10).

2.2.İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Epidemiyoloji

İlk İBH vakaları, Batı dünyasında Sanayi Devrimi'nin ardından bildirilmiştir (11). 1950'lerden sonra İBH insidansı hızla artmıştır. 2015 yılında CH ve ÜK insidansları 100.000'de 20-30 arasında bulunmuştur. 21.yüzyılda ise, İBH prevalansı Kuzey Amerika, Avustralya ve Batı Avrupa'da %0,3'ü aşmıştır (12). Günümüzde Batı dünyası dışında İBH insidansındaki dramatik artışta birçok faktörün rol oynadığı görülmüştür. Bunlar arasında artan farkındalık, sağlık hizmetleri altyapısındaki ilerlemeler, sağlık hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi, hastalık izleme sistemlerinin geliştirilmesi ve çevresel risk faktörlerine maruz kalma yer almaktadır (13). İBH bugün hala küresel bir hastalık olmaya devam etmektedir (14).

Ülkemizde de İBH sıklığını belirlemeye yönelik birçok epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. 2007 yılında Tözün ve ark. larının yaptığı çalışmaya göre ÜK prevelansı 25.5/100.000 ve CH prevelansı 7.7/100.000 olarak bulunmuştur. İnsidans açısından incelendiğinde ise ÜK insidansı, CH insidansından daha yüksek tespit edilmiştir (2.6/100.000 vs. 1.4/100.000). Yine aynı çalışmada yaş ortalaması CH’de ÜK’ye göre daha düşük bulunmuştur (37.4 ± 12.8 vs. 42.1 ± 14.6) (15).

2.3.Crohn Hastalığı

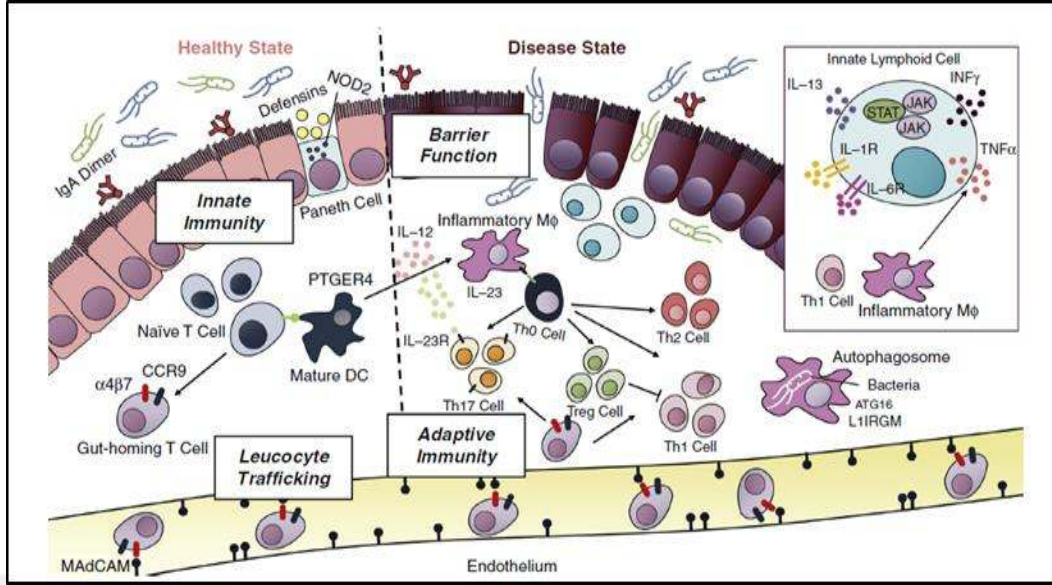
2.3.1.Crohn Hastalığı Etiyolojisi ve Patogenezi

İBH'nin etiolojisi net olarak bilinmemekle beraber etiolojide birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Mevcut hipotez; CH ve ÜK için, genetik duyarlı kişilerde barsak mikrobiyotasının spesifik bileşenlerine karşı agresif T hücreli immün yanıt olması ve hastalık ekspresyonunun ek çevresel faktörler tarafından tetiklenmesidir. Enterik immün yanıtın düzensizliği veya aktivasyonu, akut ve kronik inflamasyonun gelişmesine ve mukozal hasara yol açar. İnflamatuvar süreç için spesifik tetikleyici antijenler henüz tanımlanmamıştır; ancak patojenik ve kommensal mikroorganizmalara ait antijenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 1) (16).

2.3.1.1.Genetik

İBH'nin ailesel geçişi ilk olarak 1930'larda bildirilmiştir (17). İBH'li bireylerin birinci derece akrabaları arasındaki göreceli riskin 8 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (18). Doğu Avrupa (Aşkenazi) Yahudilerinin 4 kat daha fazla riske sahip olması etnik kökenin de önemli bir etken olduğunu göstermiştir (19). Monozigotik ve dizigotik ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, genetik kompozisyonun CH için ÜK'ye göre daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir (18).

CH ve ÜK'nin kalıtımının, basit bir Mendel genetik modeli ile açıklanması zordur. Birçok farklı genin hastalığa duyarlılıkta, hastalık özgülüğü ve fenotipinde rol oynadığı düşünülmektedir. İBH gelişim riskini artıran genomik varyantların araştırıldığı çalışmalardan elde edilen verilere göre toplam 163 gen bölgesi olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan 30'u CH'ye, 23'ü ÜK'ye özgü iken, 113 gen bölgesinin romatolojik hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (20).



Şekil 2.1. Hayvan modeli üzerinde İBH genetik çalışması (16)

Hastalığın yeri ile ilgili genetik ilişkiler nedeniyle yapılan genotip-fenotip ilişkilendirme çalışması, İBH'nin ileal CH, kolonik CH ve ÜK olarak tanımlanması gerektiğini bildirmiştir (21). Caspase Recruitment Domain 15 (CARD15) olarak bilinen nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) geni 2001'de tanımlanmıştır (22). NOD2/CARD15'in genetik polimorfizmleri; hastalığın daha genç başlaması, ileal yerleşimi ve striktür oluşumu olasılığının artması ile ilişkilendirilmiştir (23).

NOD2/CARD15 gen ürünü olan protein; makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, barsak epitel hücreleri ve defensin olarak bilinen Paneth hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücrede eksprese edilir (18). NOD2'deki mutasyonlar, nükleer faktör (NF)-κ B'nin aktivasyonunun azalmasına neden olurken, CH'li dokuda ekspresyon fazlalığı gözlenir (24). Ayrıca otofaji yolağında yer alan birçok genetik defekt de konakçı hücre ve mikroorganizmalar arasında kusurlu etkileşimlere neden olmaktadır (20).

CH ile ilişkili üçüncü bir yolda ise interleokün-23 (IL) ve bu proteinle ilişkili gen ürünleri yer alır (25). IL 23, çeşitli mikrobiyal sinyallere yanıt olarak dendritik hücreler ve makrofajlar gibi birçok hücre tarafından üretilir. IL-12 ve IL 23'te ortak olan p40 alt birimini kodlayan IL12B geninin varyantları, JAK2 ve STAT3 genleri Th17 farklılaşmasına neden olarak CH duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir (26). Liu ve

ark.'larının yaptığı; Avrupa'dan 86640 ve Doğu Asya, Hindistan ve İran'dan 9846 katılımcının yer aldığı çalışmada 163 gen bölgesine ek olarak 38 yeni gen bölgesi daha tanımlanmıştır (27).

2.3.1.2.Çevresel Faktörler

Genetik risk faktörlerine yönelik yapılan araştırmalarda önemli bir yol katedilmiş olmasına rağmen; İBH için tahmin edilen kalıtsal geçişin %25 olduğu düşünülmektedir (28). Çevresel faktörler İBH gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Yaşamın ilk yılında GİS enfeksiyonu geçiren, antibiyotik reçete edilen ve biberonla beslenen bebekler arasında İBH'nin ortaya çıkma olasılığı daha yüksek tespit edilmiştir (29). Yapılan çalışmalar çevresel maruziyet, barsak mikrobiyomu ve İBH'nin başlangıcı arasındaki karmaşık ilişki olduğunu göstermiştir (13).

CH ile ilişkili çevresel risk faktörlerine yönelik yapılan çalışmalarda; sigara içmek en sık tespit edilen risk faktörüdür. Sigara içmeye devam edenlerde, CH yakalanma olasılığı daha yüksek tespit edilmiştir (30). Sık kullanılan ilaçlardan olan non-steroid antiinflatuar ilaçların da CH gelişimiyle ilişkili olduğu görülmüştür (31). İBH görülme olasılığı, D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü kuzey enlem ülkelerinde artmıştır (32). Düşük lifli yiyeceklerle beslenmek ve aşırı kırmızı et, yağ ve rafine şeker tüketimi de barsak mikrobiyomunun bileşimini ve çeşitliliğini etkileyerek İBH gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (33). Ayrıca psikiyatrik hastalıklarla İBH prognozu arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma da mevcuttur (34). Bu konuda yapılan kohort araştırmalarında anksiyete ve bipolar bozukluk ile İBH arasında ilişki olduğu öne sürülse de; depresyon en sık ilişkili psikiyatrik bozukluk olarak bulunmuştur. Depresyonun tedavi edilmesi İBH gelişim riskini azaltmıştır (35).

2.3.1.3.İmmunobiyoloji

CH gelişiminde birçok enfeksiyöz ajan immünobiyolojide yer almaktadır. Bu ajanlar sıklıkla mycobacterium, klamidya, listeria, ve pseudomonas türleridir. Yapılan çalışmalar, barsak bakterilerinin disbiyozunun yanı sıra, virüsler ve mantarların da CH gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (36).

İBH'de iyi düzenlemiş immun sistem yanıtında defekt meydana gelirse; kronik, kontrolsüz mukozal iltihaplanmaya yol açar. Bu süreçte yer alan lümenal antijenler,

alttaki barsak dokusuna erişimi sağlar. Kommensal organizmalardan gelen mikrobiyal antijenler, naif T hücrelerinin efektör T hücrelerine (Th1, Th17 ve Th2) ve natural killer T hücrelerine farklılaşmayı sağlar. Bu farklılaşma immün toleranstan aktivasyona ve iltihaplanmaya kadar birkaç yolla inflamatuvar yanıtı tetikler ve sürdürür.

Barsak epitel hücreleri, mukozal immünitede yer alır ve efektör T-hücre yanıtına katkıda bulunan yardımcı uyarıcı molekülünü ifade eder (37). Kolonositler; sınıf II MHC antijenlerini, sitokin reseptörlerini ve lökosit adezyon molekülünü eksprese ederler ve aynı zamanda antijen sunan hücreler (APC) olarak da işlev görebilirler (38; 39). Paneth hücreleri ise; mikrobiyal yoğunluğun düzenleyicileri olarak ve CH'deki gram pozitif ve negatif bakterilere karşı geniş aktivitelere sahip olan defensinler gibi antimikrobiyal proteinlerin üretiminde rol oynar (40).

Efektör T hücreleri ve APC'ler arasındaki etkileşim, İBH'nin patogeneğinde kritik öneme sahiptir (Şekil 1). MHC sınıf II ve T hücresi reseptörü (CD3) arasındaki etkileşim, makrofaj ve CD4⁺ T hücresi arasında antijene özgü etkileşime yol açar. Yardımcı uyarıcı sinyaller; tümör nekrozis faktörün (TNF) kendi reseptörüne, CD40'ın CD40 bağlayan ligandına ve B7'nin CD28'e bağlanmasını içerir (41). Lamina propriadaki dendritik hücreler, anahtar APC'ler olarak rol oynar (42). Aktif APC'ler, T hücresi büyüme faktörü IL-2, IL-1 ve TNF'yi üreterek bağışıklık tepkisini şekillendirir ve güçlendirir. P40 alt birimi IL-12 ve IL-23'te ortaktır ve bunların her biri Th1 ve Th17 yanıtlarını şekillendirmede kritik öneme sahiptir. Transforming growth faktör- β (TGF- β) ve IL-6'nın varlığı, patojenik Th17 hücrelerine farklılaşmayı kolaylaştırır (43). Mononükleer hücrelerde anahtar rol oynayan; IL-1, IL-6, IL-8, TNF ve diğer peptitlerin transkripsiyonunu düzenleyen NF- κ B'dir (44). Granülom oluşumu için gerekli olan TNF, nötrofil aktivasyonuna neden olur ve interferon- γ (IFN- γ) ile birlikte MHC sınıf II ekspresyonunu indükler. Aynı zamanda endotelial hücrelerdeki adezyon molekülünün ekspresyonuna da katkıda bulunur (Şekil 1).

Adezyon molekülünün ekspresyonu, immün yanıtı güçlendirmede kritik öneme sahiptir. Lökosit yüzeyindeki selektinler ile endotelium arasındaki zayıf etkileşim, endotel boyunca yuvarlanmayı sağlar. IL-8 gibi kemokinlerin varlığında aktivasyon meydana gelir ve integrinler ifade edilir. Lökosit integrinleri ve endotel

yüzeyindeki immünoglobulin benzeri hücresel adezyon molekülleri (CAM'ler) arasındaki etkileşimler, hücrenin yayılmasına ve diapedezise yol açar (45). $\alpha 4\beta 7$ ve $\alpha E\beta 7$ integrinleri, İBH'de özel bir öneme sahiptir. Peyer plakları veya lenf düğümlerindeki dendritik hücreler, T ve B lenfositlerinde $\alpha 4\beta 7$ integrin ve CCR9 ekspresyonunu indükleyebilir (46). MAdCAM 1 (mukozal adresleme hücre adezyon molekülü 1) veya ligandı $\alpha 4\beta 7$ 'ye (vedolizumab) yönelik antikorlar; lenfosit toplanmasını önler, kolonik inflamasyonu azaltır ve çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (45).

2.3.2.Crohn Hastalığında Patolojik Bulgular

Aft: En erken ortaya çıkan lezyondur. Mukozadaki kırıklar küçük ve eritem halesiyle çevrilidir. İnce barsakta, lenfoid agregatlar üzerinde ortaya çıkar ve üstteki M hücrelerini yok eder. Tipik olarak normal mukozada görülür (47).

Granülom: CH için karakteristik, ancak özgü değildir. Kazeifiye olmayan granülomlar erken bulgudur. Bağırsağın herhangi bir tabakası ve mezenterik lenf düğümlerinde bulunabilir. Ekstraintestinal granülomlar nadirdir (örn. deri, göz ve karaciğerde). CH granülomları, epitelooid histiyosit koleksiyonlarından oluşan sarkoid benzeridir. Genellikle seyrek, dağınık ve bozuk şekillidir. TBC granülomlarının aksine, çok az merkezi nekroz görülür, aside dirençli boyalarla boyanmazlar ve mikobakteriyel kültürlerde üreme görülmez (48).

Diğer Patolojik Bulgular: CH'nin klasik arnavut kaldırımlı görünümü; lineer ve transvers ülserler kesiştiğinde ülser ağlar, belirgin submukozal ödemle kısmen normal mukoza alanlarını çevrelemesiyle oluşur. CH'deki barsak iltihabı ÜK' ye göre daha transmural seyirlidir. Submukozada ve muskularis proprianın dışında lenfoid agregatların varlığı, CH'nin güvenilir bir işaretidir. Büyük ülserler, sinüs yolları, fistüller ve darlıklar geç belirtilerdir. Karın içi apseler perforasyondan daha sık görülür. Fibrozis, CH'nin barsak duvarının düzensiz kalınlaşması ile belirginleşir ve beraberinde muskularis mukoza hipertrofinin gelişmesi striktürlerin oluşumuna katkıda bulunabilir (49). Anatomik düzeyde CH'de karakteristik bulgu; fat wrapping olarak adlandırılan mezenterik yağ dokusunun barsak duvarı üzerine ilerlemesidir. Aynı zamanda mezenterik adipoz doku hipertrofisi de erken dönemde fark edildiğinde, transmural inflamasyonun varlığı ile ilişkilidir. Adipoz doku homeostazının düzenlenmesinde önemli bir aracı olan peroksizom proliferatörle

aktive olan reseptör- γ ("Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ " PPAR- γ) ekspresyonu, CH'li hastalarda artmış olarak tespit edilmiştir (50).

2.3.2.Crohn Hastalığında Hastalık Davranışı

Gözlemsel çalışmalar, CH'deki hastalık davranışını, agresif fistülizan hastalık ve ağrısız striktür hastalık olarak kabaca 2 kategoriye ayırmayı tavsiye etse de bu hastalık davranışlarını göstermeyen bir alt grup da mevcuttur. Ayrıca aynı hastada, aynı anda hem fistül hem de darlık da izlenebilir (51). Bununla birlikte klinikte fenotipik olarak inflamatuvar, obstrüktif, fistülizan olmak üzere üç tipe de ayrılabilir (1).

Striktür gelişen veya fistülizan olan hastalıkla ilişkili NOD2 varyantları gibi genetik faktörler hastalık davranışını belirleyebilir (52). Ayrıca mikrobiyal antijenlere karşı gelişen antikor yanıtı da hastalık davranışın şekillenmesinde etkilidir. Örnek olarak anti-Saccharomyces cerevisiae antikorunun (ASCA) varlığı ince barsak hastalığı; anti-flagellin (anti-CBir1) varlığı ise obstrüktif tipte hastalık gelişimi ile ilişkilidir. CH'li bir hastada perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA) mevcut olduğunda; bu durum genellikle inflamatuvar "ÜK benzeri" bir fenotip olarak karşımıza çıkmaktadır (10).

Fistül, CH'de ÜK'ye göre daha sık görülür. İmmünitinin aktivasyonu; doku hasarına, sinüs traktı oluşumuna ve komşu dokulara penetrasyona katkıda bulunan proteazların ve matriks metalloproteinlerin salınımını tetikler. Perianal fistüller yaygındır ve fistüllere ait semptomlar genellikle belirgin değildir. Labiaya, skrotuma, gluteal bölge ve uyluğa kadar uzanan geniş perianal fistülizasyonlar da görülebilir (53). Enteroenterik, enterokolonik v. b. gibi fistüller ise asemptomatiktir. Fistül eğer terminal ileumdan retroperitona doğru ilerlerse, ardından gelen enfekte doku üretire (sıklıkla sağ üreter) bası yaparak taşsız hidronefroza neden olabilir; bu hastalar uyluk ağrısı veya topallayarak yürüme şikayetiyle başvururlar. Rektovajinal fistüller, histerektomi geçirmiş kadınlarda ortaya çıkabilir. Bu hastalar kötü, inatçı vajinal akıntı ve vajinadan kontrolsüz gaz ve gaita çıkışı şikayetiyle başvururlar (54).

CH'li birçok hasta karın içi apse ile kliniğe başvurmaktadır. İntraabdominal apsede yükselen ateş, karında lokalize hassasiyet veya peritonit belirtileri vardır. Ne yazık ki; bu hastalar inflamasyonun baskılanması için glukokortikoid tedavisi de almaktadır ve bu durum hastanın kliniğini maskeleyip tanıyı zorlaştırmaktadır (54).

Striktür, uzun süre devam eden inflamasyonu gösterir ve obstrüksiyona neden olana kadar genellikle sessizdir. Bu hastalar genellikle kolik benzeri, postprandial karın ağrısı ve şişkinlikle başvururlar (55). Geniş barsak ansları arasında daralmış bir barsak segmentinin görüldüğü radyolojik bulgu "ip işareti" olarak adlandırılır. Bu durum fibrostenozdan çok aktif inflamasyonla ilişkili spazm ve ödemin bir sonucudur; düz kas spazmını hafifleten glukagon uygulamasıyla geçici olarak düzelir. Fibrostenozu inflamatuvar darlıktan ayırt etmek zordur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) enterografi ve kontrastlı ultrasonografi (USG), inflamatuvar ve fibrostenotik darlıklar arasındaki ayrımı belirlemektedir (56).

2.3.3.Crohn Hastalığında Klinik Bulgular

2.3.3.1.İntestinal Bulgular

CH, ince barsağın distali ve proksimal kolonda daha sık görülse de, hastaların üçte birinde ileum ve kolon etkilenir (57). İzole jejunal tutulum sık görülmez. Özefagus, mide veya duodenumun tamamının tutulumu nadirdir (58). Genellikle hastalık başladığı segmentle sınırlı kalsa da, anatomik yerleşimi zamanla değişebilir. CH'nin kliniği; hastalığın yeri, inflamasyonun yoğunluğu, spesifik barsak ve barsak dışı komplikasyonların varlığına bağlıdır. Semptomların şiddeti hastalıkla ilişkilidir; ancak semptom olmasa da kolonoskopide aktif hastalık bulunabilir (59). Prodromal dönem yaygındır ve daha öncesinde irritabl barsak sendromu (IBS) tanısı almış olmak CH tanısını geciktirir (60).

CH'de, genellikle çekum tutulumunun eşlik ettiği ileum iltihabı sinsi ilerler. Uzun yıllar süren subklinik inflamasyon; aralıklı kolik ağrının başlamasıyla fibrotik stenozun ilerlemesine kadar fark edilmeyebilir.

Hastalık esas olarak sağ kolonda görülür ve distal kolona da uzanabilir. Crohn kolitli hastalarda tenesmus, ÜK'li hastalara göre daha nadir görülür. Crohn kolitinde tipik semptom ishaldir. Fakat kanlı ishal kliniği ÜK kadar yaygın değildir. Diyarenin şiddeti, hem kolitin yaygınlığı hem de inflamasyonun şiddetine bağlıdır. 5-ASA, vakaların %3'ünde diyarede paradoksal artışa neden olabilir; bu advers reaksiyon ilaca yanıtızsızlık olarak yanlış yorumlanır (10; 61).

İBH'lı hastalarda karın ağrısı sık görülen semptomlardandır. Barsak duvarındaki gerilme reseptörleri, stenotik barsaktan gıdanın geçişi sırasında karın

ağrısı ve kusmaya yol açabilir. Abdominal ağrı, CH'de apse ve tıkanıklık; ÜK'de kolonik dilatasyondan kaynaklanabilmektedir (62).

Kilo kaybı ve malnütrisyon CH'de sıklıkla görülür. Bu durum; halsizlik, sinirlilik ve kolay yorulmaya neden olur. Fistül varlığı da malnütrisyon gelişimine katkıda bulunur (10).

Aktif CH ile ilişkili ateş yüksekliği genellikle subfebril seyreder . Ani, yüksek veya inatçı ateş meydana geldiğinde, enfeksiyöz bir etiyoloji göz önünde bulundurulmalıdır (10).

CH'li hastalarda kanamaya bağlı demir eksikliğinin sonucu olarak mikrositer anemi sık görülür. Makrositer anemi ise ileal hastalık veya rezeksiyona bağlı olarak gelişen B12 vitamini eksikliğinden ya da sülfasalazin tedavisinin yan etkisi olarak görülen folat eksikliğinden kaynaklanabilir. Ayrıca azatioprin (AZA) v. b. gibi ilaçlar veya kronik inflamasyona bağlı kemik iliği süpresyonuna ikincil olarak sitopeni tablosu da mevcut olabilir (63).

Fissürler, ülserler ve stenoz anal kanal lezyonlarındandır. Anal fissürler, orta hatta meydana gelir ve idiyopatik fissürlerden daha eksantrik yerleşimlidir. Fistüllere ikincil olarak oluşan iç açıklık rektumun yukarısındaysa derin apseler ortaya çıkabilir (53).

Üst GIS tutulumu nadirdir. Gastroduodenal CH; dispepsi veya epigastrik ağrı ile kendini gösterir. Striktür veya ödeme bağlı çıkış obstrüksiyonu oluştuğunda; erken doyma, bulantı, kusma ve kilo kaybı semptomları görülür. Özofagus CH'si ve yalnızca jejunum ve ileumla sınırlı CH nadirdir ve iskemik jejunitten veya ülseratif jejunoileitten ayırt etmek gerekir. Malabsorpsiyon ve steatore de sık görülen semptomlardandır. Apendiks CH'si tanısını koymak zordur. İdiyopatik granülomatöz inflamasyon apendiksle sınırlıysa, apendiks çevresinde apse benzeri görünüm olur (64).

2.3.3.2.Ekstraintestinal Manifestasyonlar

İBH'li ekstraintestinal manifestasyonlar (EİM); genel olarak CH ve ÜK için ortaktır.

- **Kas-İskelet Sistemi ve Mukokutanöz Tutulum:** Eklem tutulumu CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre daha sık gözlenen EİM'lerdendir. Eklemler

pausiarartiküler (Tip 1) ve poliartiküler (Tip 2) tipte; asimetrik veya gezici şekilde tutulabilir. Sakroileit ve ankilozan spondilit de CH olanlarda görülebilir (65). Osteomyelit, fistülün doğrudan pelvise yayılmasıyla ortaya çıkabilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu ve sarkopeni CH'nin bir özelliğidir (66). Deri lezyonları olarak piyoderma gangrenozum (PG) ve eritema nodozum (EN) görülür (65). Bunlar İBH'a özgü değildir. PG ülserin sınırları menekşe rengidir ve krater benzeri deliklere sahiptir. CH'de, PG genellikle semptomlarda alevlenme olmadan ortaya çıkar. EN, kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Klasik görünümü; pretibialde, eritematöz veya koyu renkli hassas deri altı nodülüdür. Hastalığın alevlenmesinde ortaya çıkar ve tedaviyle düzelir. Biyopsi ile lezyonlar skarlaştığından, EN'a biyopsi yapılmamalıdır (67). Ayrıca dudak veya yüz ödemi, açısal keilit ve oral mukozada parke taşı görünümü lezyon izlenebilir (68). Kulak arkası, perine bölgesi, bacaklar, penis ve vulvada da GIS'ten uzak olmalarına rağmen histolojik olarak barsak lezyonu ile aynı özelliklere sahip lezyonlar görülebilir. Oldukça nadir izlenen bu EİM' ler varlığında hastalık, metastatik CH olarak kabul edilir (69).

- **Oküler:** Episklerit CH'de yaygındır; ancak görme keskinliğini etkilemez. Epizodlar, aktif barsak hastalığı ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Sklerit ise aktif barsak hastalığı ile paraleldir ve tedavi edilmezse kalıcı hasara neden olabilir. . Acil oftalmolojik konsültasyon gerektiren bulgu ise üveittir. Ön üveit; baş ağrısı, derin göz ağrısı, bulanık görme ve fotofobi ile kendini gösterir. Arka segment tutulmazsa görme keskinliği korunur (10).
- **Hepatobiliyer Sistem, Böbrek ve Genitoüriner Sistem:** Kolelitiazis sıklıkla ileumda inflamasyonu olan veya rezeksiyon yapılmış CH'de görülür (70). İleal tutulum safra tuzu emilimini bozarak kolesterol taşı oluşumuna yol açabilir (71). CH'de primer sklerozan kolanjit (PSK) prevalansı %1-4'tür. Klinik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, normal kolanjiyogram ve biyopside perikolanjit şeklinde görülür. Diğer komplikasyonlar; yağlı karaciğer, otoimmün hepatit, hepatik amiloidoz ve karaciğer apsesidir (72). Perforan CH'de üreterin inflamasyonuna ek olarak, CH'li hastalarda ürik asit ve oksalat taşları yaygın olarak görülür. Nadiren membranöz nefropati ve glomerülonefrit izlenir (73).

- **Vasküler ve Diğer:** İBH'de protrombotik bir eğilim vardır. Venöz veya arteriyel tromboz görülebilir (74). Venöz tromboembolizm insidansı yaşla birlikte artar (75). Hiperkoagülasyon nedenleri: aktif barsak iltihabı ile ilişkili trombositoz, artmış fibrinojen, faktör V ve VIII eksikliği, antitrombin III ve free protein S eksikliğidir. İBH ile ilişkili olan akciğer, kalp, pankreas ve sinir sistemi hastalığı nadir olsa da rapor edilmiştir (76). Solunumsal hastalıklardan en sık görülenleri bronşektazi ve kronik bronşit olsa da ,astım gelişme riski yüksektir (77). Kardiyomiyopati, belirgin emilim bozukluğu olan hastalarda görülebilir. Akut pankreatit yaygın değildir; ancak tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (70).

2.3.4.Crohn Hastalığının Sınıflaması

İBH'nin klinik araştırmasında alt grupları tanımlamak yeni tedavilerin araştırılmasına ve genetik çalışmalara katkı sağlaması bakımından önemlidir. Bu nedenle önceleri hastanın tanı anındaki yaşı, hastalığın lokalizasyonu ve hastalık davranışı kullanılarak CH'de Montreal Sınıflandırması geliştirilmiştir. Sonrasında hastalık davranışını değiştirmesi nedeniyle sınıflamada üst GİS yerleşimi (L4) ve perianal hastalık (p) bulguları da kullanılmaya başlanmıştır. Montreal sınıflaması tablo 1'de özetlenmiştir (78).

Tablo 2.1.Montreal Sınıflaması (79)

Teşhis yaşı (A)	A1 <16 y
	A2 17-40 y
	A3 >40 y
Lokasyon (L)	L1 Terminal ileum L2 Kolon L3 İleokolon L4 Üst GİS
Hastalık Davranışı (B)	B1 nonstriktür- nonpenetran B2 striktür B3 penetran + p (perianal)

2.3.5 Crohn & Ülseratif Kolit karşılaştırılması

Kolonun çeşitli inflamatuvar ve non-inflamatuvar hastalıkları İBH'yi taklit edebilir ve bu durum doğru tanının konulmasında dikkate alınmalıdır. Çoklu biyopsi ve ayrıntılı kolonoskopi tanı sürecinde önemlidir. Skip lezyonların veya epitelooid granülomların varlığı CH tanısını destekler. CH'yi ÜK'den ayıran diğer özellikler ise tablo 2'de listelenmektedir. Indetermine İBH yetişkinlerde; çocuk ve yaşlı popülasyonuna göre daha sık görülmektedir (79). Bu hastalar klinik olarak ÜK'ye benzer; ancak ilerleyen dönemde yeniden sınıflandırılmaları gerekmektedir (80).

Tablo 2.2. Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının karşılaştırılması

	Ülseratif Kolit	Crohn hastalığı
Patolojik bulgular ***Makroskopik	Devamlı tutulma Proktit var Mezokolonda inflamasyon yok Lenf nodları büyümüş Yaygın yüzeysel ülserasyon İnflamatuvar polip (psödo) sık 'Backwash ileit' dışında sadece kolona yerleşim	Skip arealarla sıklıkla beraber Proktit yok Kalınlaşmış mezokolon Lenf nodları büyümüş Aftöz ülserler, lineer fistüller İnflamatuvar polip nadir GIS'te her yeri tutabilir, terminal ileum sık
Patolojik bulgular ***Mikroskopik	İnflamasyon submukoza ve mukozaya sınırlı Muskularis mukoza nadir Granülom nadir	Barsak duvarının tüm katmanlarında inflamasyon Submukozada fibrozis
Semptom – Bulgular -Diyare -Mikroskopik kanama -Perianal lezyonlar	Şiddetli Karakteristik Nadir , ılımlı	Var, şiddetli değil Nadir Sık
Toksik Dilatasyon	%3-10	%2-5
Perforasyon	Tüm batına yayılan	Çoğunlukla lokal
Sistemik bulgular	Sık	Sık
Radyolojik bulgular	Yaygın karışık tutulum İnce testere dişli,kaba mukoza İnternal fistüller nadir	Skip arealar Lineer fissürler,aftöz ülserler İnternal fistüller sık 'Cobble stone' görünüm
Hastalığın seyri	Ataklar ve iyileşmelerle seyir Ölümcül atak olabilir.	Nükslerle seyir
Cerrahi tedavi	Kolektomi+ileanal anastomoz Proktokolektomi+ ileostomi Nüks yok	Segmental kolektomi Total kolektomi Rektum+ise proktokolektomi Nüks sık

2.3.6 Crohn Hastalığında Tanı

Crohn hastalığının tanısı; radyolojik, endoskopik ve patolojik bulgulardan elde edilen doğrulayıcı kanıtlarla birlikte klinik tablonun eksiksiz değerlendirmesiyle konur. İlk değerlendirme kapsamlı öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerini içerir. Anamnezde semptomların süresi ve ciddiyeti önemlidir. Sigara içme, ilaç kullanımı, seyahat etme, yakın zamanda enfeksiyöz gastroenterit geçirme ve ailede İBH, GİS malignitesi öyküsü varlığı dikkate alınması gereken risk faktörleridir (9). Ateş, altta yatan hastalıkla veya süpüratif bir komplikasyonla ilişkili olabilir. Anemik hastalar; demir, folat veya vitamin B12 eksiklikleri açısından incelenmelidir. Nötrofilinin hakim olduğu lökositoz varlığı piyojenik bir komplikasyon veya aktif İBH olasılığını düşündürür. Diğer inflamasyon markerları; fekal kalprotektin veya laktoferrindir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve yüksek CRP seviyeleri, aktif hastalığın veya enfektif bir sürecin var olduğunun göstergesidir. CH ile CRP düzeyi arasında klinik ve endoskopik hastalık aktivitesi açısından anlamlı korelasyon vardır (81). Yükselmiş bir CRP veya ESH, İBH'ye özgü olmasa da, daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğini göstermektedir. Dışkı çalışmaları endoskopiden önce yapılmalıdır. Serolojik testler tanıya yardımcı olabilir; ancak kolonik CH'yi ÜK'den ayırt etmede etkili değildir (10).

2.3.6.1. Endoskopik Bulgular

CH şüphesi olan kişilerde ileokolonoskopi ile her kolonik segmentte inceleme ve terminal ileumdan biyopsiler alınması tanıyı koymada elzemdir. Üst GİS endoskopisi ile semptomlara bağlı olarak lüzum halinde yapılmalıdır. CH'de bulgular aftöz erozyonlar, yıldız şeklinde ve ayırık ülserler, mukozal ödem, parke taşı oluşumu ve lümen daralmasıdır. Hastalığın aralıklı segmental tutulumu tanı için önemli ipuçlarından birisidir. Kolonoskopi yapılan tüm hastalarda terminal ileumdan biyopsi alınmaya çalışılmalıdır. Histolojik yorumlamanın tanısal doğruluğu, hem tutulmuş hem de tutulmamış bölgelerden çok sayıda biyopsi alınarak arttırılır. Histolojik değerlendirme ve sigmoidoskopi ile inceleme yapılması özellikle terapötik yanıt açısından, hastalık ciddiyetini değerlendirmek, CMV enfeksiyonunu dışlamak ve kolorektal kanser sürveyansı için yararlı olabilir (82).

2.3.6.2 Radyolojik Bulgular

Düz Grafi : Şiddetli ÜK'li hastalar, düz bir karın grafisi ile megakolon varlığı açısından değerlendirilmelidir. Tüm kolon iltihaplı olduğunda grafide gaita görülmediğinden hastalarda gaitanın varlığını saptamak için de kullanılabilir. CH ve ÜK'de perforasyonu gösteren serbest hava da direkt grafi ile saptanabilir ve bu bulgu CH'de oldukça nadir görülür (83).

BT ve MRG: CH'de kullanılan tetkiklerden olan MRG ve/veya BT hastalığın yaygınlığının incelenmesi ve evrelemesinde kullanılır. CH'yi inflamatuvar, obstrüktif ve fistülizan olarak evrelemeye olanak tanır. Hem BT hem de MRG, duvar kalınlığına ve artan IV kontrast artışına dayalı olarak hastalık yayılımını ve aktivitesini belirleyebilir (84). Ayrıca BT/MRG enterografisi de ince mukozal değişikliklerin, ekstralüminal özelliklerle birlikte değerlendirilmesine olanak sağlar. Barsak duvar kalınlaşması, submukozal ödem, vasa recta tıkanması ve lenfadenopati bulguları aktif hastalık belirtileridir. CH'de şüpheli pelvik, perianal apse veya fistülü değerlendirmek için pelvik MRG tercih edilebilir (85).

Diğer Görüntüleme Yöntemleri: Transabdominal USG karın ağrısının diğer nedenlerini dışlamak için kullanılır. Tanıda yardımcı olan bir diğer yöntem ise ^{99m}Tc lökosit sintigrafisidir ve %84'lük bir doğruluğa sahiptir. CH'nin ince barsak lezyonlarını tespit etmek için İnce barsak kapsül endoskopisi (SBCE) de hassas bir yöntem olmasına rağmen özgüllüğünün düşük olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Jejunal ve proksimal ileal CH'yi tanımlamak için ise tek ve çift balonlu enteroskopi sık kullanılan tetkiklerdendir (10).

2.3.7.Crohn Hastalığında Kullanılan Klinik Aktivite Skorlaması

Tedaviye yanıt, sistematik toksisite varlığı, abdominal kitle veya obstrüksiyon, kilo kaybı ve anemi derecesi hastalık aktivitesini belirlemede kullanılan parametrelerdir. Klinikte hastalık aktivitesi için en yaygın olarak CH Aktivite İndeksi (CHAI) kullanılır. CHAI'de 450 ve üzeri puanlar şiddetli hastalık aktivitesi olarak değerlendirilirken 220 ile 450 arası değerler orta şiddette hastalık, 150 puan ve altı ise remisyonda hastalık olarak kabul edilir. Ayrıca CHAI'de ≥ 100 puanlık azalma tedaviye yanıt olarak değerlendirilir. Hastalarda kullanılan Harvey-Bradshaw indeksi ise diğer bir skorlama yöntemidir. Bu indekse göre 4 ve altında

puan alan hastalar remisyonda kabul edilirken, 5-7 puan hafif hastalık, 8-16 puan şiddetli hastalık ve 16 puan üzeri çok şiddetli hastalık olarak değerlendirilir (86). Harvey-Bradshaw indeksi tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Harvey- Bradshaw indeksi

Klinik Durum	Puanlama sistemi
Genel durum	Çok iyi = 0 puan Hafif rahatsız = 1 puan Kötü = 2 puan Çok Kötü = 3 puan Berbat = 4 puan
Karın ağrısı	Yok = 0 puan Hafif = 1 puan Orta = 2 puan Ciddi = 3 puan
Dışkılama sayısı	= 0 puan 2-3 = 1 puan 4-5 = 2 puan 6-7 = 3 puan 8-9 = 4 puan ≥ 10 = 5 puan
Abdominal kitle	Yok = 0 puan Şüpheli = 1 puan Belirgin = 2 puan Belirgin + ağrılı = 3 puan
Komplikasyonlar (her biri 1 puan)	Artralji Üveit Eritema nodozum Aftöz ülser Piyoderma gangrenozum Anal fissür Yeni fistül Apse
Değerlendirme sonuçları	0-4 puan = Remisyon 5-7 puan = Hafif hastalık 8-15 puan = Orta şiddette hastalık ≥ 16 puan = Şiddetli hastalık

2.3.8.Crohn Hastalığında Tedavi

2.3.8.1.Medikal Tedavi

• **Aminosalisilatlar (ASA):** İBH'de kullanılan tüm ASA'ların ana bileşiği olan sülfasalazinin, yan etkilerinin çoğu, molekülün 5-ASA kısmının ince barsakta emilmesini önlemek için kullanılan sülfapiridin kısmından kaynaklanmaktadır. Ülkemizde yaygın kullanılan mesalamin preparatlarında, ilaç kolona ulaşmadan önce 5-ASA'nın emilmesini engellemek amacıyla polimerle kaplanmıştır. CH tedavisinde ASA'ların rolünü destekleyen sınırlı veri vardır. Yapılan ilk çalışmalar da sülfasalazin (4 ile 6 g/gün) hafif ile orta derecede aktif kolonik CH'nin remisyonunu sağlamak için yararlı olabilirken, mesalamin'in rolü belirsizdir (83).

• **Glukokortikoidler:** İBH'de etkin bir tedavi olması ve klinik iyileşmeye hızlı şekilde etki etmesi avantaj gibi görünse de, tekrarlanan veya uzun süreli glukokortikoidlere maruz kalma, önemli yan etkilere yol açar. Duygudurum bozukluğu, uykusuzluk, akne, cushingoid görünüm, saç dökülmesi ve hirsutizm görülür. Daha ciddi yan etkiler ise; adrenokortikal supresyon, glikoz intoleransı, miyopati ve kemik kaybıdır. Enfeksiyöz komplikasyon riski, yüksek doz kullanımlarında (günde >40 mg) artar (91). Yanıtın başlangıcı hızlıdır. Budesonid (Entocort®), yapısı prednizondan farklı olan oral preparattır. Karaciğerde ve eritrositlerde yaklaşık %90 ilk geçiş metabolizmasına sahip olması daha az toksisite anlamına gelmektedir. Remisyon sağlama konusunda plasebodan ve mesalaminden üstün olsa da, idame tedavide yeri yoktur (87).

• İmmünomodülatörler

Tiyopurinler: Bu grup ilaçlardan en yaygın kullanılanları AZA ve 6-merkaptopürindir (6-MP). Lenfoid hücrelerde nükleik asit metabolizmasını ve hücre büyümesini etkileyerek sitotoksik etki oluştururlar. Monoklonal antikorlarla birleştiğinde immünojenisiteyi önlerler. AZA 2-2.5 mg/kg/gün, 6-MP 1-1.5 mg/kg/gün dozlarında kullanılır. Yan etkilerinde mide bulantısı, ateş, döküntü, artralji, pankreatit, kemik iliği süpresyonu ve lökopeni görülebilir. Glukokortikoidlerle eşzamanlı tedavi için kullanıldıklarında lökositoz gelişebilir; ancak tedavi kesildiğinde lökopeni tekrar ortaya çıkabilir (88).

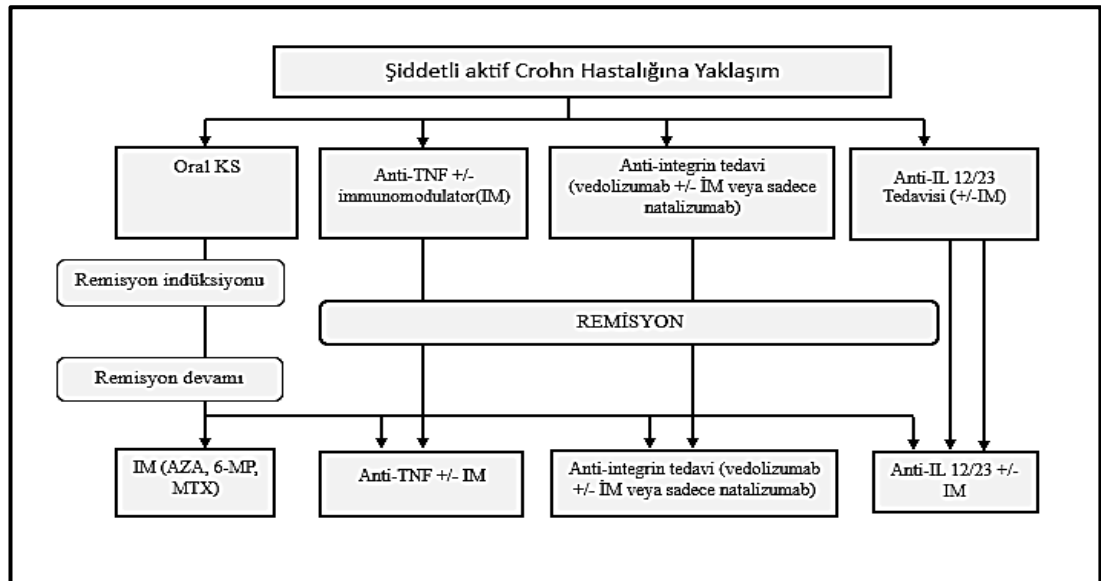
Metotrexat(MTX): MTX'in sitotoksik etkisinin, dihidrofolat redüktazın inhibisyonu yoluyla DNA ve RNA sentez inhibisyonuna bağlı olarak gerçekleşse de

immün aracılı hastalıklarda folat bağımlı enzimlerin ve proinflatuar sitokinlerin inhibisyonuna bağlıdır. İshal, saç dökülmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve hafif lökopeni gibi yan etkiler görülebilir. Nadiren, interstisyel pnömoni ve nefes darlığı yapabilir. MTX abortusa neden olmasından dolayı teratojenik bir ajandır (89).

Siklosporin A (CSA): Kalsinörin inhibisyonu ile etki eder. Akut şiddetli, steroid dirençli ÜK'li hastalarda kullanılır. Paresteziler, titreme, baş ağrısı ve dişeti hiperplazisi gibi birçok yan etkilere sahiptir. CH'de yüksek dozlarda kullanılması fistüllerin tedavisi için etkilidir; ancak yüksek maliyetlidir (90).

Takrolimus: CSA'ya benzer şekilde kalsinörin inhibisyonu ile T hücresi aktivasyonunu azaltır (91). CH'deki perianal fistüllerin iyileşmesinde etkindir (92). Oral ve perianal ülserasyon hastalığında topikal kullanılır (93). CSA ile benzer yan etkilere sahiptir (10).

Biyolojik Tedaviler: TNF, önemli bir proinflatuar sitokindir. CH ve ÜK'li hastaların barsaklarında yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur ve hastalık aktivasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. İnfliksımab ve adalimumab, TNF'yi eksprese eden hücrelerin apoptozunu indüklerken; etanersept ve sertolizumab pegol apoptozu indüklemeyiz. İnfliksımab, CH'de etkili olduğu gösterilen ilk biyolojik ajandır (Şekil 2). İndüksiyon rejiminden sonra 2 ayda bir 5 mg/kg IV idame dozunun, fistülize olan ve fistülize olmayan hastalığı olan hastalarda yanıtı sürdürdüğü randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (94).



Şekil 2.2. Şiddetli aktif Crohn hastalığının yönetimi için algoritma

CH tedavisi için 2 ek anti-TNF ajanı daha onaylanmıştır. Adalimumab, TNF'yi hedefleyen, insan immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur. Sertolizumab pegol ise, hümanize bir anti-TNF antikorunun Fab fragmanıdır. Her üçü de, orta ile şiddetli aktif CH'nin tedavisinde etkilidir. İnfliximab antikorları (ATI) gelişen hastalarda; göğüste sıkışma, nefes darlığı, döküntü, hipotansiyon ve hatta anafilaksi görülme olasılığı yüksektir. Şiddetli poliartralji, miyalji, yüz ödemi, ürtiker veya döküntü gibi yan etkiler nadir görülür (95). İnflksimab tedavisi aldıktan sonra antinükleer antikor (ANA) pozitifliği yaygın olarak görülür. ANA(+) hastaların yaklaşık %30'unda anti-çift sarmallı (ds) DNA da pozitifleşir (96). Klinik çalışmalarda, anti-TNF tedavi alan hastalarda da enfeksiyonlar bildirilmiştir (97). Ayrıca tüberküloz aktivasyonu ve kronik hepatit B'nin reaktivasyonu gözlenmiştir. Demiyelinizan hastalık, yeni başlayan veya kötüleşen kalp yetmezliği, ilaç kullanımı için kontrendike durumlardır. Non-Hodgkin lenfoma ve hepatosplenik T-hücreli lenfoma tedavisiyle ilişkili olarak görülen malignitelere örnek olarak verilebilir (10).

- **Anti-Adezyon Moleküller**

Natalizumab: $\alpha 4\beta 7$ ve $\alpha 4\beta 1$ integrinlerine etki eden insan monoklonal antikordur. Böylece lökosit adezyonunu ve iltihaplı dokuya migrasyonunu inhibe eder. Multipl skleroz (MS) tedavisinde de kullanılan natalizumab, CH tedavisi için onaylanan ilk anti-integrin ajan olmuştur. Natalizumab alan MS hastalarında PML görülmesi piyasadan geçici olarak çekilmesine yol açmıştır (10).

Vedolizumab: B ve T hücrelerinin yüzeyindeki $\alpha 4\beta 7$ integrinine karşı insan IgG1 monoklonal antikordur ve barsak vasküler endoteli üzerinde eksprese edilen MAdCAM-1'e bağlanmayı önler. Yalnızca $\alpha 4\beta 7$ 'yi hedefler. Beyinde $\alpha 4\beta 7$ reseptörü bulunmadığından, PML riski yoktur. Barsak seçiciliği olması ve daha düşük sistemik immünsupresyon avantajlı olmasını sağlar. Bu durum aynı zamanda daha az enfeksiyon ve daha az yan etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Vedolizumabın güvenlik analizine göre, plaseboya kıyasla ciddi veya fırsatçı enfeksiyon riskinde artış yapmadığından; ilaç iyi tolere edilmektedir (98).

- **Anti IL-12/IL-23**

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimine etki eden insan IgG1 monoklonal antikordur. Sedef hastalığı ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanmıştır.

Anti-TNF dirençli CH'de 6 mg/kg IV indüksiyon dozunun etkinliği gösterilmiştir. CRP ve fekal kalprotektinin normalleşmesi de tedavi sırasında görülmüştür. Ciddi yan etkileri nadirdir. Yapılan çalışmalarda aktif tedaviyle plasebo arasında benzer yan etkiler olduğu görülmüştür (99).

- **Yeni Tedavi Ajanları**

Kinaz İnhibitörleri: JAK1 ve JAK3'ü içeren kinaz ailesi, lenfosit proliferasyonu, fonksiyonu ve aktivasyonu için kritik olan sinyal iletimine aracılık eder (100). Yeni oral JAK1 ve JAK3 inhibitörü olan tofacitinib'in, orta ve şiddetli ÜK'nin tedavisinde güvenli olduğu gösterilmiştir (101). Yan etkilerinde; HDL ve LDL düzeylerinde artış, nötropeni, anemi görülür. 50 yaşından büyük ve kardiyak riskleri olan hastalarda artmış pulmoner emboli ve ölüm tanımlanmıştır (102). Filgotinib ise CH'de seçici JAK1'e özgü bir inhibitördür.

- **Yardımcı Tedaviler:** Diğer birçok terapi, İBH'nin semptomlarını ve olumsuz sonuçlarını kontrol etmek için kullanılır. Anti-diyareik ve antikolinergik ajanlar, parenteral vitamin B12 takviyesi, kolestiramin veya kolesevelaminin tedaviye eklenmesi ve IV demir takviyesine de ihtiyaç duyulabilir (10).
- **Antibiyotikler ve Probiyotikler:** Antibiyotikler, CH'nin piyojenik komplikasyonlarının tedavisinde rol oynar. Ayrıca perineal hastalığı, fistülleri olan ve aktif luminal CH'si olanları tedavi etmek için kullanılır. Metronidazol, ornidazol, siprofloksasin ve rifaksimin sık kullanılır. Probiyotikler; barsak mikrobiyal dengesini iyileştirme, kolonositlerdeki yapışma bölgelerini bloke etme ve yerel bağışıklık tepkisini artırma gibi yararlı şekilde etkileyebilecek gıdalar ve diyet takviyelerinde bulunan canlı organizmalardır (103).
- **Beslenme Tedavisi:** Diyet modifikasyonu uzun süredir CH ve ÜK için bir tedavi olarak önerilmiştir. En sert diyet değişikliği “nothing by mouth” ve total parenteral nutrisyon (TPN)'dir. CH'de, TPN'nin barsak istirahati ile birlikte şiddetli lüminal veya perianal hastalıkta kısa süreli tedavi olarak, pre-op ciddi beslenme bozukluğu ve kısa barsak sendromu olanlarda sıklıkla etkili olduğu kanıtlanmıştır (10).

2.3.8.2.Cerrahi Tedavi

CH' de cerrahi tedavi; semptomları kontrol etmek ve komplikasyonları tedavi etmek için kullanılır. CH ile takipli hastalarda cerrahiye gitme riski teşhisten sonraki 1.5.ve 10.yılda giderek artmaktadır. Segmental rezeksiyondan sonra yüksek nüks olasılığı nedeniyle; cerrahi süreçte önemli olan barsak uzunluğunun ve fonksiyonunun korunmasıdır. Ameliyat endikasyonları: intraabdominal apse, dirençli fistül, obstrüksiyonlu fibrotik striktür, toksik megakolon, kanama ve malignite gibi komplikasyonlardır. Özet olarak; postoperatif rekürrens önlenmesi için genel ilke; hastayı hastalık özelliklerine ve önceki tedavi öyküsüne göre risk sınıflandırması, uygun postoperatif ajanların kullanılması ve kolonoskopiyle nüks açısından aktif olarak izleme ve bulgulara dayalı tedavinin optimizasyonudur (10).

2.3.8.3.Crohn Hastalığında Komplikasyonlar

Batın İçi Apseler: CH'deki inflamasyon, intraabdominal apse veya diğer penetran komplikasyonların gelişmesine neden olur. Apseler karın duvarı, periton boşluğunda veya retroperitoneal yerleşimli olup; sağ tarafta daha sıktır. Yaygın semptomları; karın ağrısı, ateş, hassasiyet ve lökositozdur. Tanı koymada en iyi yöntem; kontrastlı abdominal ve pelvik BT taramasıdır. İntraabdominal apselerin tedavisi cerrahi drenaj ve ardından hastalıklı segmentin rezeksiyonudur. Drenajdan sonra anti-TNF ajanlarının uygulanması, apsenin daha düşük nüks oranları ile ilişkilendirilmiştir (104).

Perianal hastalık: Perianal tutulum CH'de sık görülür ve morbiditeyle ilişkilidir. Tanıdan 10 yıl sonra hastalarda anorektal darlıklar, derin anal kanal ülserleri ve anal fissürler gelişir. Tanıda MRG, BT'den daha üstündür (104).

Striktürler ve Fibrostenotik Hastalık: CH'li hastalarda sıklıkla tanıdan sonra gelişir. Bazı striktürler asemptomatik olsa da, tama yakın barsak tıkanıklığına sebep olduklarında klinik olarak kendini gösterirler. Darlıklar fibrostenotik, inflamatuvar veya kombine olabilir. Semptomatik striktürler genellikle medikal tedaviye yanıt vermezler ve endoskopik balon dilatasyonu veya cerrahi tedavi gerektirirler (105).

Displazi ve Kolorektal Kanser: Kolon ÜK ve CH'si olan hastalarda artmış kolorektal kanser (CRC) riski vardır. İBH'de CRC gelişimi için en önemli risk faktörü, hastalığın süresidir. Diğer risk faktörleri arasında; PSK'nin varlığı, erkek cinsiyet, ailede CRC öyküsü, hastalığın tanı yaşı, inflamasyonun şiddeti ve psödopoliplerin varlığı yer alır. Kolonoskopik sürveyans programları, erken evre kanserleri ve displaziyi tespit etmek ve potansiyel olarak ortadan kaldırmak için geliştirilmiştir (105).

2.4.Oksidatif Ve Nitrozatif Stres

2.4.1.Giriş

Organizmada serbest radikallerin oluşumu ile bunların yok edilme hızı arasındaki duruma "oksidatif denge" denir. Oksidatif denge durumunda olan bir organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Serbest radikallerin oluşumu ve ortadan kaldırılmasındaki uyumsuzluk, bu dengenin bozulmasına neden olur. Serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma mekanizması arası dengesizliğe "oksidatif stres" denir. Serbest radikaller çok sayıda makro moleküllerle reaksiyona girerek pek çok farklı ürünler oluşturup dokuda hasara neden olurlar (106).

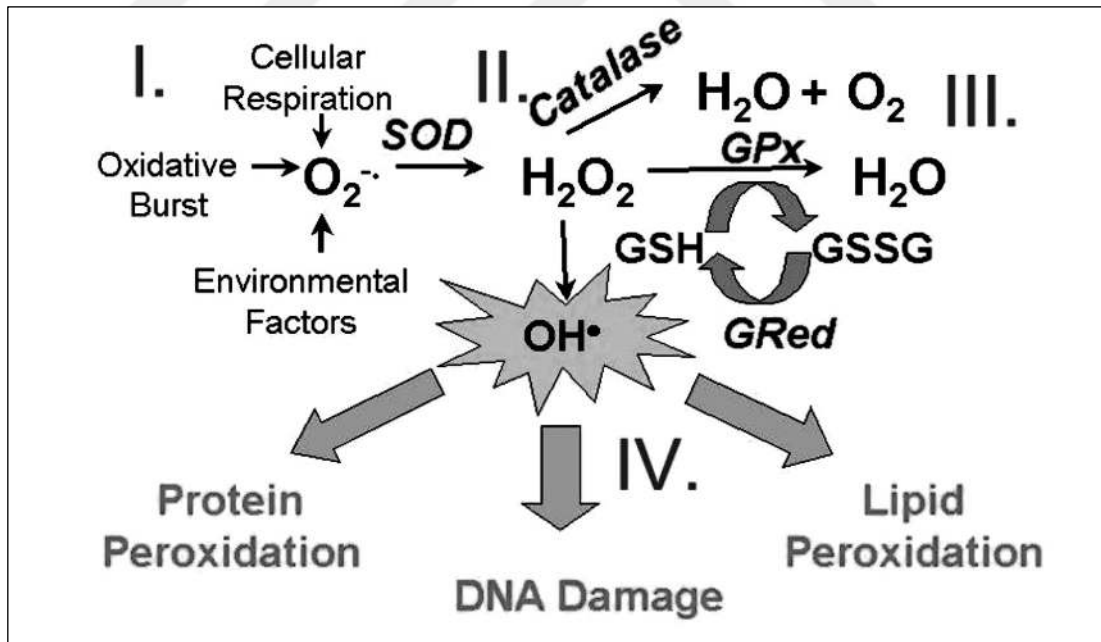
2.4.2.Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri (SOR), endojen ve ekzojen reaksiyonlar sonucu oluşur. Endojen reaksiyon sonucu oluşan SOR'lar, aerobik metabolizma kullanan tüm organizmalarda oksijen kullanımının doğal sonucu olarak oluşur. Mitokondriyal elektron transportu, redoks döngüsü, araşidonik asit metabolizması, fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar vs.) ve endotel hücrelerindeki oksidatif reaksiyonlar, ksantin oksidaz (XO) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NADPH) v.b. gibi enzimlerin reaksiyonları bunlara örnektir (107). Eksojen reaksiyon sonucu oluşan SOR'lar ise; toksinler (sigara, kimyasallar, alkol v.b.), petrokimya ürünleri, ilaçlar, stres, hava kirliliği, güneş ışınları, X-ray ışınları etkisi ve yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler ile nedeniyle oluşurlar (Tablo 4). Ağır fiziksel aktivite sonrası da oksijen kullanımındaki artışa bağlı olarak SOR oluşumu artmaktadır (108).

Tablo 2.4: Serbest radikal oluşumunu etkileyen faktörler

Eksojen Faktörler	Endojen Faktörler
* Çevresel (sigara, hava kirliliği, radyasyon v. b.) * Diyet (aşırı alkol, demir ve bakır alımı, fazla kalorili beslenme, obezite v. b.) * İlaçlar	* Diyetle alımı etkileyenler (iştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon v. b.) * Doku hasarı ve kronik hastalıklar * Fiziksel egzersiz, sedanter yaşam * Stres * Yaşlılık

SOR'lar doza bağımlı olarak etki gösterirler. Düşük dozda: detoksifikasyon reaksiyonları, immun fonksiyonlar ve hücre içi sinyal iletimi olaylarına etki ederler. Yüksek dozlarda olduklarında ise: dokularda lipid, protein ve DNA'yla birleşip, hücre fonksiyon bozukluğu ve hücre ölümüne (nekroz/apoptoz) neden olurlar. Besinler ve mitokondride oksijenin kullanıldığı tüm enerji sistemleri, SOR oluşumuna neden olup, vücutta hasarlar oluştururlar (Şekil 3) (109).



Şekil 2.3. Endojen ve eksojen oksidatif hasarlanma (109)

Membranların Lipit Peroksidasyonu: Membranda çift bağlı bulunan poliansature lipidlerin oksijen türevleri ile kolayca etkileşmesi, değişken olan

peroksitleri oluşturur ve otokatalitik zincir reaksiyonlarının oluşmasına neden olur. Proteinlerin çapraz bağlanması, parçalanma veya enzimatik aktivite kaybına neden olur. SOR reaksiyonları ise direkt olarak polipeptitleri parçalar. Proteinlerden özellikle glisin, prolin, histidin ve arjinin aminoasitleri oksidatif strese karşı oldukça dayanıksızdırlar. DNA parçalanması reaksiyonlarında, nükleer ve mitokondriyal DNA'da tek-ipli kırılmalar oluşturulur (3).

SOR'nin neden olduğu toksinler detoksifikasyon yapan organlar tarafından vücuttan uzaklaştırılmaya çalışılır. Bu işlem yapılamayınca toksinler bağ dokuda depolanır. Bağ dokuda biriken toksinler, organ fonksiyonlarını bozarak birçok kronik hastalığın temelini oluşturabilmektedir (106).

2.4.3.Oksidasyon

Oksidasyonun vücuttaki etkileri yaklaşık olarak 25'li yaşlarda başlar, 40-50 yaş aralığında artarak ilerler ve 50'li yaşlarda dramatik bir şekilde çoğalır. Böylece fark edilen bir yaşlanmaya neden olurlar. DNA hasarı hücre ölümü ve/veya malign değişime yol açar. İnsan vücudunun her hücresinde DNA günde 1000 kez oksidatif hasara maruz kalır. SOR seviyesi DNA hasarı yaparak hücre yaşlanmasının şiddetini belirler. Organların ve cildin yaşlanmasını hızlandırır, aynı zamanda kronik hastalıkların ilerlemesine neden olurlar. Bu kronik hastalıklar bedenin her sisteminde gelişebilmektedir (109). Örnek olarak;

- * Santral sinir sisteminde; Alzheimer, baş ağrısı, huzursuzluk, demans, Multiple Skleroz ve Parkinson hastalığına,

- * Lökomotor sistemde; Fibromiyalji, kronik ağrı sendromları, Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit,

- * Bağışıklık sisteminde; Enfeksiyon, alerji, tümoral oluşumlar, otoimmün hastalıklara,

- * Cilt hastalıkları; Kronik dermatitler, vitiligo ve psöriazise,

- * Gastrointestinal sistemde; CH, ÜK, iskemik barsak, gıda duyarlılığı ve karaciğer disfonksiyonlarına,

- * Genitoüriner sistemde; Kronik interstisyel sistit, glomerulonefrit, üreme disfonksiyonları ve infertiliteye,

- * Kardiyovasküler sistemde; hipotansiyon, hipertansiyon, aritmiler, iskemi, koroner arter hastalıkları ve ateroskleroza,

* Solunum sisteminde; nefes darlığı, takipne, siyanoz, astım, kronik restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıklarına neden olabilir (109).

Karaciğer, safra kesesi, akciğer, cilt, böbrek ve barsaklar gibi detoksifikasyon organlarının regülasyonu oksidatif strese önem arz etmektedir. Bağı dokusunda oksidatif strese bağlı toksin birikimi gelişirse, latent asidoz kliniği olarak karşımıza çıkar. Gastrointestinal sistemin oksidatif strese karşı regülasyonunda önemli etkileri olan barsaklarımız, aynı zamanda immun sistemde de aktif rol oynayan organlarımızdandır. Barsak iç duvarının direncinin artırılmasına yönelik probiyotik-prebiyotik gıda takviyeleri ve medikasyonların kullanımı oksidatif strese karşı korunma da önerilmektedir. Aynı zamanda kollajen içeriği zengin besinlerin tüketimi de bağı dokunun yeniden yapılandırılması için etkindir (106).

2.4.4.Reaktif Oksijen Türleri

Süperoksit radikalleri ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikalleri ($\bullet OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijeni (1O_2) gibi reaktif oksijen türleri (ROS); DNA, proteinler, lipitler ve diğer hücresel yapıların oksidasyonu yoluyla hücre ölümünden sorumludurlar (3).

$O_2^{\cdot-}$, nötrofil ve makrofajlardan tarafından salındığında intestinal inflamasyonla ilişkili iken; fagositler tarafından üretildiğinde bakteriyel enfeksiyonlara karşı defans görevi görür. Oksitleyici ve metal iyonlarını redükleyici etkisi vardır. Kendisi zayıf bir serbest oksijen radikali olsa da, süperoksit dismutaz ile reaksiyona uğrayarak H_2O_2 oluşturabilir. İki adet $O_2^{\cdot-}$ birbiri ile etkileşime girdiğinde, biri yükseltgenip diğeri indirgenirse H_2O_2 ve O_2 oluşur. $O_2^{\cdot-}$, bulundukları ortamdan bir proton alırsa perhidroksi radikalini ($HO_2\bullet$) oluşturabilir ve $HO_2\bullet$ ise daha reaktif bir radikaldir (3).

H_2O_2 ; ROS'lar arasında zayıf bir metabolit olsa da, direkt olarak epitelyal hücrelerde nonspesifik geri dönüşümsüz hasar oluşturur (3). Moleküler oksijenin, çevresinde yer alan moleküllerden iki elektron alması ya da $O_2^{\cdot-}$ 'nin bir elektron alması ile peroksit radikalleri ($ROO\bullet$) oluşur. $ROO\bullet$ ise, 2 hidrojen (H) atomuyla birleştiğinde H_2O_2 meydana getirir (109).

Süperoksit dismutaz (SOD) ile meydana gelen H_2O_2 ; GSH-Px ve katalaz (CAT) enzimleriyle reaksiyona girdiğinde O_2 ve H_2O olarak ayrışır. Eğer H_2O_2 suya

nötrale olmazsa, MPO enzimiyle güçlü oksidan ajan olan hipokloröz asite (HOCl) metabolize olur. Bu reaksiyon spesifik olarak inflamatuvar süreçlerde rol alır (3).

H_2O_2 , Fe^{+2} ve çok sayıda geçiş metal iyonlarının (Cu, Co, Cr, Mo, Mn, Ni, Zn v. b.) varlığında parçalandığında; en toksik ve en reaktif oksijen radikallerinden olan $\bullet OH$ 'yi oluşturmaktadır. Bu reaksiyon, direk olarak DNA hasarına yol açar. $OH\bullet$ aracılı doku hasarı; albümin, seruloplazmin, ferritin, transferin ve metalloproteinlerle bağlanma sonucu önlenabilir (109).

Singlet oksijen (1O_2), eşleşmemiş elektronu olmaması nedeniyle non-radikal olan reaktif bir oksijen molekülüdür. 1O_2 oksidasyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi, bu tepkimeleri başlatan taraf da olabilir (109).

2.4.5.Reaktif Nitrojen Türleri ve Nitrozatif Stres

RNT içerisinde yer alan NO ve peroksinitrit ($ONOO^-$) nitrozatif stres için önemli parametrelerdendir. NO, tek bir eşlenmemiş elektrona sahip suda ve yağda çözünen bir gazdır. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen (N) atomuna ait olsada, bu elektronun hem N hem de O_2 üzerinde delokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği göstermez. NO'nun reaktivitesi baskılandığı zaman yarı ömrü uzamaktadır; fakat normalde kısa bir yarı ömrü (birkaç saniye) vardır. NO; kan basıncı, nörotransmisyon, savunma mekanizmaları gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan, oksidatif biyolojik sinyal molekülü olarak işlev gören reaktif bir moleküldür. Endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak da bilindiğinden düz kas gevşemesinden sorumludur (110).

NO; nitrik oksit sentazlar (NOS) tarafından damar endotel hücrelerinde L-arjinininden sentezlenir. NOS'un üç izoformu çalışmalarda tespit edilmiştir. Bunlar nöral NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS) ve indüklenbilir NOS (iNOS) olarak adlandırılır. Vasküler düz kas hücrelerinin relaksasyonu için gerekli olan NO, eNOS tarafından oluşturulur. Nöral iletimde yer alan nNOS ve eNOS izoformları kalsiyum ve kalmodulin bağımlıdır. iNOS normal şartlar altında bulunmazken; inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında sitokinler ve endotoksinler tarafından indüklenir ve bol miktarda üretilir. Ayrıca iNOS; vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından eksprese ve aktive edilebilir (111).

Nitrozatif stres adı verilen RNT'lerin aşırı üretimi, sitotoksik ve mutajenik etkilere neden olur. Nitrozatif stres, proteinlerin yapısını değiştirebilen ve böylece normal işlevlerini engelleyebilen nitrosilasyon reaksiyonlarına yol açabilir (112). Proteinler, nükleik asitler ve glutasyon gibi antioksidanların oluşan reaktif türlerle modifikasyonu ise, nitrozatif stresin temelini oluşturur. Her iki stresi oluşturan reaktif türler birbirleriyle etkileşim halindedir (110).

$\text{OH}\bullet$, fenilalanin amino asidini orto, meta ve para tirozine dönüştürür. $\text{O}_2^{\bullet-}$ ve NO ile meydana gelen ONOO^- ise tirozin rezidülerin orto pozisyonundan 3-NT meydana getirerek nitrozatif stres oluşturur (Şekil 4) (5; 109).



Şekil 2.4. 3-Nitrotirozinin oluşumu

3-NT; ONOO^- ve NO_2 gibi RNT'lerin aracı olduğu tirozin nitrasyonunun bir ürünüdür. 3-NT; hücre hasarının ve iltihabının yanı sıra, NO üretiminin de bir göstergesi veya belirteci olarak tanımlanır (112).

Genellikle birçok hastalık durumunda, oksidatif stres $\text{O}_2^{\bullet-}$ üretimini artırır ve yıkıcı bir serbest radikal olan ONOO^- 'yu oluşturan NO oluşturur (110). ONOO^- üretimini belirlemek zordur, bu nedenle genellikle proteinlerdeki nitrotirozin, ONOO^- 'yu dolaylı olarak saptamak için kullanılır (112).

3-NT; plazmada, akciğer aspiratları- BALF (Broncho alveoler astar sıvısı) ve idrar gibi biyolojik sıvılarda saptanır. Artmış 3-NT düzeyi romatoid artrit, septik şok ve çölyak gibi hastalıklarda saptanır. Diyabet patogenezinde de ONOO^- ve/veya nitrozatif stresin yeri vardır (112).

Yapılan çok sayıda araştırma sonucuna göre; 3-NT düzeylerini azaltmak için, N-asetil sistein (NAC) kullanılabileceği görülmüştür. NAC ise,

endojen antioksidanlarından olan glutatyonun öncüsüdür. 3-NT seviyeleri, yapılan bir araştırmada NAC'nin de potansiyel bir tedavi olduğu kanıtlanmış olan serebral iskemi ve ödem ile de ilişkilendirilmiştir (113). Serbest 3-NT'nin idrarla atılan formu olan 3-nitro-4-hidroksifenilasetik asite (NHPA) dönüşmesi vücuttan uzaklaştırılmasında önemlidir (112).

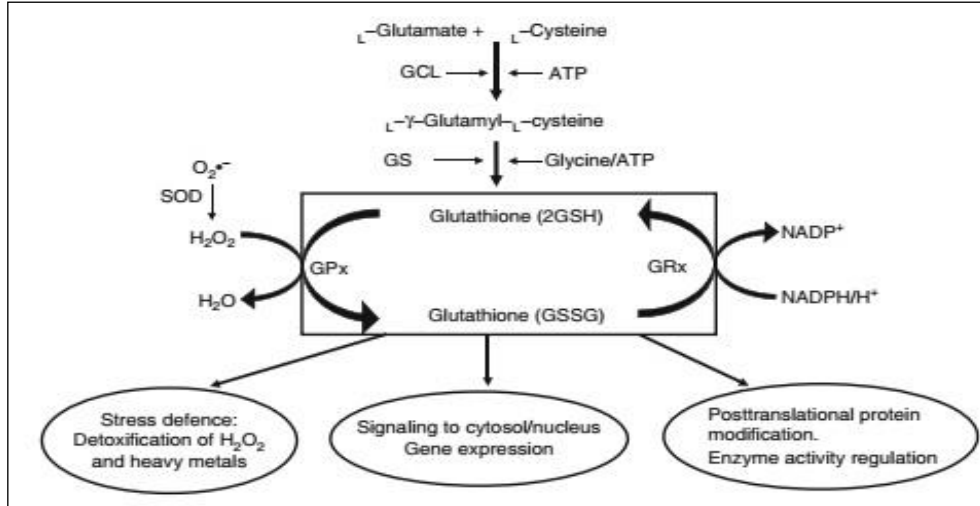
2.4.6. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Biyolojik sistemleri serbest radikal toksisitesinden korumak için ROS üretimini düzenleyen enzimatik ve enzimatik olmayan yollar olmak üzere hücresel antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Antioksidan maddeler ise; serbest radikal ürünlerini ve reaksiyonlarını inhibe eden, onlarla reaksiyonlara girerek oto-oksidasyon/ peroksidasyonun ilerlemesini önleyenlerdir (Tablo 5).

Tablo 2.5. Antioksidanlar

Endojen -Enzimatik Antioksidanlar	Endojen -Non-Enzimatik Antioksidanlar	Eksojen Antioksidanlar
**Süperoksit Dismutaz(SOD) **Glutatyon Peroksidaz **Katalaz **Glutatyon S-transferaz **Fosfolipit hidroksiperoksi glutatyon peroksidaz	** A, C, E vitaminleri ** Hemoglobin, miyoglobin ** Transferin, sistein, albümin ** Seruloplazmin, laktoferrin ** Glutatyon ** Sitokinler, bilirubin	** Enzim inhibitörleri -ksantin oksidaz inh. ** Rekombinant SOD ** C ve E vitamin analogları ** NADPH oksidaz inh.

Glutatyon (GSH) non-enzimatik antioksidanlardan olup, organizmanın oksidatif hasara karşı korunmasında önemli bir rol oynar. GSH; GSH-Px ve GST gibi oksidatif stresin detoksifikasyon mekanizmalarına katılan bazı enzimlerin kofaktörüdür (Şekil 5). GSH-Px'in rol oynadığı enzimatik yollar Şekil 6'da gösterilmiştir. GSH-Px, H_2O_2 'nin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Diğer antioksidanlarla birlikte, oksijen tüketiminin hızla arttığı ve $O_2^{\cdot-}$ 'lerin olduğu bir süreçte fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır ve yaşlılarda aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bu enzimin aktivitesindeki azalma, H_2O_2 artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (106).



Şekil 2.5. Glutasyon reaksiyonları ve fonksiyonu

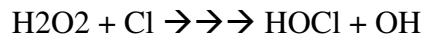


Şekil 2.6. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) reaksiyonları

MPO; HOCl oluşumuna neden olan, oksidatif süreçte rol oynayan parametrelerden biridir (Şekil 7). H_2O_2 kullanarak tirozini tirozil radikaline oksitler. MPO tarafından oksitlenen tirozin ve HOCl sitotoksik etkiye sebep olmaktadır (111). Bu özellik nötrofil tarafından bakteri ve diğer patojenleri öldürmek için kullanılırlar (114). MPO'nun aynı zamanda doku hasarının lokal medyatörü olduğu kanıtlanmıştır ve inflamatuvar hastalıklarda inflamasyona neden olabilmektedir (3).

MPO, nötrofilin oksidatif stresi durumunda sırasında H_2O_2 ve klorür anyonundan (Cl^-) veya brom (Br^-) varsa hipobromöz asitten HOCl üretir. Bu reaksiyonda kofaktör olarak hem grubuna ihtiyaç duyar (Şekil 7).

(MPO)



Şekil 2.7. Miyeloperoksidaz (MPO) reaksiyonu

2.4.7. Tiyol - Disülfid

Tiyoller, karbon atomuna bağlı bir sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşikler sınıfı olup merkaptanlar olarak da bilinirler (107). Tiyoller de antioksidan

olarak davranarak ROS'ların seviyesini düşürürler. Oksidatif stres varlığında, oksidasyona uğrayarak (hidrojen vererek) disülfid bağları oluştururlar (-S-S-). Bu disülfid bağları oluşumu reversibl olup tekrar tiyollere dönüşebilirler. Böylece bu döngü dengede tutularak dinamik tiyol/disülfid homeostazı korunmaktadır (115; 116; 117).

Protein fonksiyonunun düzenlenmesi, protein yapısının stabilizasyonu, proteinlerin sistein kalıntılarının geri dönüşümsüz oksidasyonuna karşı korunması, şaperon fonksiyonu, enzim fonksiyonlarının düzenlenmesi ve transkripsiyon dahil olmak üzere birçok biyokimyasal süreçte önemli bir parametredir Kan plazmasında bulunan tiyol havuzu, esas olarak albümin,protein tiyolleri tarafından ve daha az oranda sistein, sisteinilglisin, GSH, homosistein ve P-glutamilsistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller tarafından oluşturulmaktadır (4).

Dinamik tiyol/disülfid homeostazı; detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve transkripsiyon faktörleri gibi hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (7). Tiyol/disülfid homeostazının birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan dolayı dinamik tiyol/disülfid düzeylerinin saptanması hastalıkların biyokimyasal süreçleri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (8; 9).

2.4.8.Oksidatif Stres

Oksidatif stres; yaşlanma, dejeneratif hastalık ve kanser gibi birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Bunlara ilaveten oksidatif mekanizmaların inflamatuvar hastalıkların patogenezinde, karsinogenezin başlaması ve ilerlemesinde de DNA hasarına yol açarak rol oynadığı gösterilmiştir (2; 118; 119). Oksidatif stresin birincil sonucu, lipid peroksidasyonudur ve lipid peroksidasyonunun son ürünleri olan lipoperoksil radikalının (ROO) yeniden düzenlenmesi patolojik sonuçlara yol açabilir. ROS'a ek olarak, RNT'ler de DNA hasarına neden olmaktadır (5).

Literatürde CH ile dinamik tiyol/disülfid homeostazı arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı; dinamik tiyol/disülfid homeostazının, glutatyonun, glutatyon peroksidazın, miyeloperoksidazın, 3-NT ve NO'nun CH patofizyolojisine olası katkılarını belirlemek ve değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Giriş

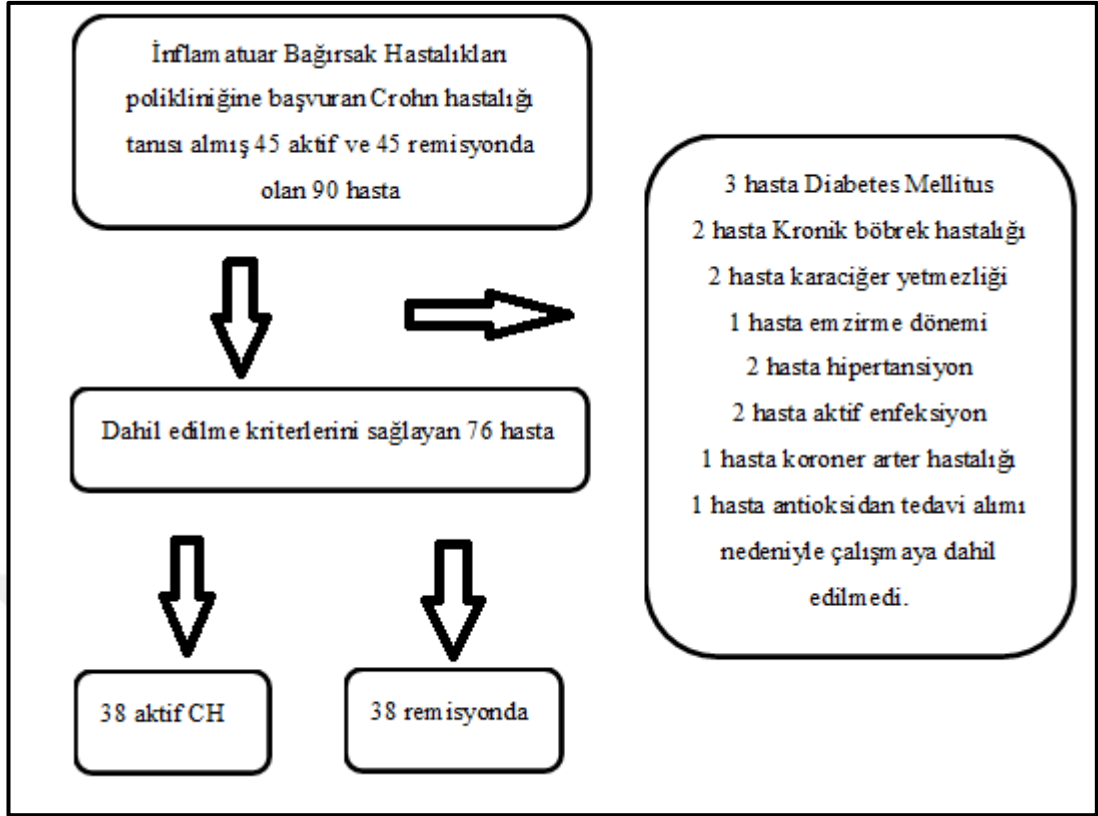
Bu çalışmaya 01.06.2021 ile 30.10.2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalına başvurmuş endoskopik-kolonoskopik, klinik ve histopatolojik olarak Crohn hastalığı tanısı almış 45 aktif, 45 remisyonda toplamda 90 hasta prospektif olarak dahil edildi. Onam veren sağlıklı, herhangi kronik hastalığı olmayan 18-65 yaş arası 38 gönüllü kişiden oluşan kontrol grubu oluşturuldu.

CH grupları oluşturulurken hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalık aktivasyonu için Harvey- Bradshaw indeksi (HBI) kullanıldı (Tablo 3). HBI<4 olan hastalar remisyonda kabul edildi. Klinik; laboratuvar, kolonoskopik ve histopatolojik olarak CH tanısı alanlar ve HBI'ne göre remisyonda olan hastalardan dışlama kriterleri sonrasında 38 aktif yeni tanılı, 38 remisyonda CH çalışmaya dahil edildi (Tablo 6). Çalışma dizaynı Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Dışlama kriterleri

Dışlama kriterleri

• Diabetes Mellitus varlığı
• Şiddetli karaciğer yetmezliği veya terminal dönem karaciğer hastalığı
• Şiddetli böbrek yetmezliği (Kreatinin klirensi<30 ml/dak) veya diyaliz gerektiren terminal dönem böbrek hastalığı
• Gebeler, emziren anneler
• Çocuk doğurma potansiyeline sahip olup çalışma öncesi dönemde etkili bir doğum kontrol yöntemi (RİA, oral kontraseptif, fallop tüp ligasyonu) kullanmadığı saptanan ve gebelik testine onay vermeyen kadınlar
• Aktif enfeksiyon varlığı
• Hipertansiyon
• Koroner Arter Hastalığı
• Periferik Damar Hastalığı
• Antioksidan tedavi alma



Şekil 3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnez bilgileri, yaş, cinsiyet, tanı zamanı, tutulum tipi, sigara öyküsü, hastalık yaşı ve takiplerde rutin olarak bakılan lökosit sayısı (WBC), Mean Corpuscular Volume (MCV), hemoglobin düzeyi (Hb), trombosit sayısı (PLT), sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), glikoz, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK), ferritin, vitamin B12, folat, albümin ve globulin değerleri kayıt altına alındı. Daha sonra oksidatif stres markerları ile korelasyon analizi yapıldı.

3.2.Kan Örnekleri Alınması

Çalışmaya dahil olacak kişilerden 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde kanları alındı. Kanlar alındıktan sonra 30 dakika içinde rutin analizleri yapıldı. Tiyo/ disülfid, GSH, GSH-Px, MPO, 3-NT ve NO analizleri için jel içeren sarı kapaklı tüplere venöz kan alınıp ve 1500 G (Gravity)'de 10 dakika boyunca soğuk (4°C'de) santrifüjleme uygulanarak hastaların serumları elde edildi ve daha sonra 0.5 ml'lik tüplere örnekler *aliquot* yapılarak -80°C'de saklandı.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalındaki mikrolaka okuyucu (*Microplate Reader, Biotek Epoch, Spectrophotometer, USA*) ile native ve total tiyol seviyeleri, glutatyon, glutatyon peroksidaz, miyeloperoksidaz ve 3-NT ölçüldü. NOA 280i (*Sievers Instruments, Boulder, CO, USA*) analizörü ile NO ölçüldü. Klinik değerlendirme için gerekli olan rutin parametreler GAÜN Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı tarafından ölçüldü.

3.3.Oksidatif Stres Markerlarının Çalışılması

3.3.1.Tiyol- Disülfid Parametrelerinin Ölçülmesi

Serum doğal tiyol ($-SH$) ve toplam tiyol ($-SH + -S - S-$) seviyeleri, yeni piyasaya girmiş olan kitler (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp Ltd, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntemlerle, bir mikrolate okuyucuda (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) analiz edildi (Şekil 9,10) (6). İndirgenabilir disülfür bağları işlem başında ilk önce serbest biçimli fonksiyonel tiyol gruplarına indirgendir. Saf sodyum borohidrit klasik Ellman reaktifi, 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik) asit (DTNB) yi TNB'ye indirgedir. Aynı zamanda, DTNB'nin TNB'ye indirgenmesinden sonra oluşan disülfid bağlarını serbest sülfidril gruplarına indirgedir. Dinamik disülfür bağlarının serbest sülfidril gruplarına indirgenmesi sonrası, kullanılmayan $NaBH_4$ formaldehit kullanılarak ortamdan tamamen çıkarıldı. İndirgenmiş ve doğal tiyoller dahil olmak üzere tüm tiyol grupları, bu işlemlerden sonra ölçüldü. Toplam ve doğal tiyoller arasındaki farkın yarısı, dinamik disülfid ($-S - S$) içeriği olarak karşımıza çıktı.



Şekil 3.2. Epoch mikropate okuyucu



Şekil 3.3. Biotech ve Elisa yıkayıcı

3.3.2 Nitrik Oksit (NO) Ölçümü

Serum NO ölçümü için çalışmamızda kullanılan teknik NO/ozon kemilüminesans yöntemidir. Bu yöntem nitrat/nitriti NO'ya geri dönüştürür ve NO seviyesini gaz formunda ölçer. Serum numuneleri 1: 2 v/v karışımında EtOH eklendikten sonra 30 dk +4°C'de inkübe edildi, +4°C 10000 rpm'de 5 dakika santrifüjlendi. +4°C derecede saklanan süpernatant kısımlar, NO/ozon kemilüminesans tekniği (Model 280i NOA, Sievers Instruments, Boulder, CO, USA)

ile NO seviyelerini ölçmek için kullanıldı. Numuneler ve standartlar, nitrit, nitrat ve S-nitrozo bileşiklerini NO'ya dönüştüren indirgeyici ajan (95°C 'de 5 ml de 5 M HCl içerisinde çözündürülmüş vanadyum III klorür) ile reaksiyona sokmak amacıyla temizleme kabına enjekte edildi. Elde edilen NO, saf azot altında ölçüldü. Numunenin NO konsantrasyonu, standart eğri (sodyum nitrat ile elde edilmiştir) ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır. Veriler NO Analysis TM yazılımı (sürüm 3.21, Sievers, Boulder, CO, USA) ile değerlendirildi (Şekil 11).



Şekil 3.4. NO analiz cihazı

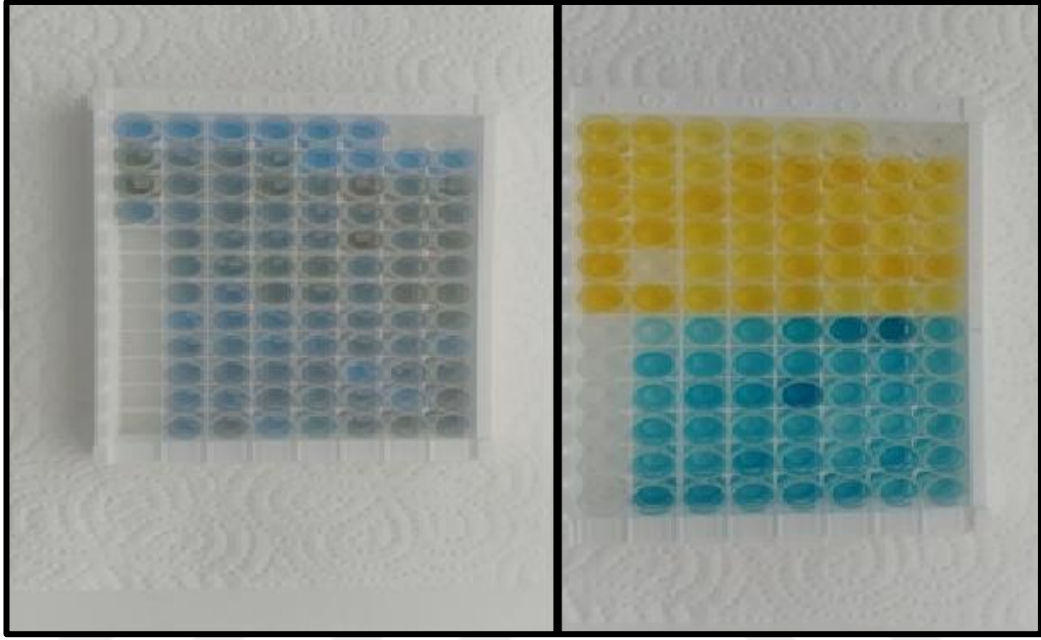
3.3.3.3-Nitrotirozin'in Ölçümü

Serum 3-NT seviyeleri, üretici tarafından belirtilen prosedüre göre ticari olarak temin edilebilen bir ELISA kiti (Kat. No. CK-bio-10045, Coon Koon Biotech Co. Ltd. , Şangay, Çin) kullanılarak ölçüldü. Plate, bir mikropate okuyucu (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) (Şekil 11) kullanılarak 450 nm'lik bir absorbansta okundu.

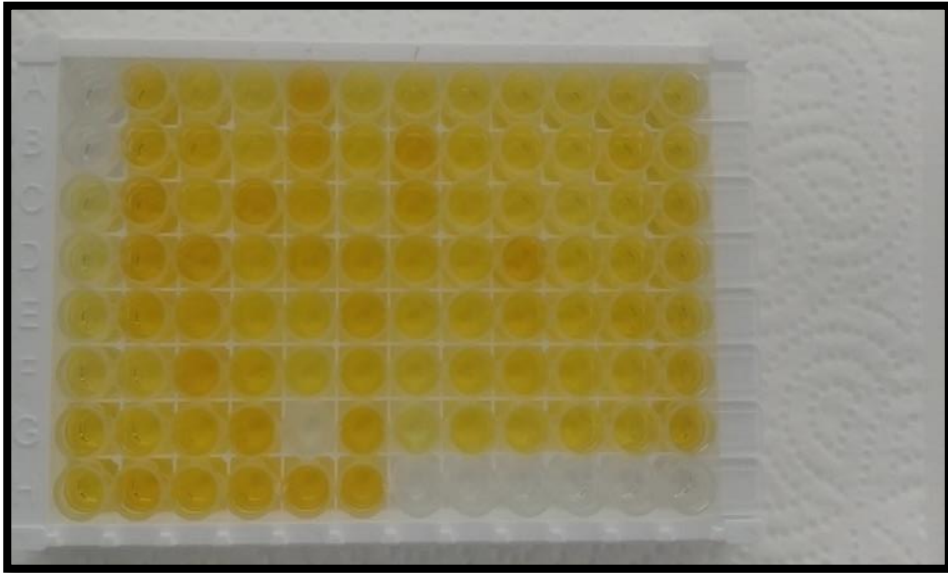
3.3.4.Diğer Parametrelerin Ölçümü

Çalışmadan kullanılan parametrelerden olan Glutasyon, Glutasyon peroksidaz ve Miyeloperoksidaz enzimleri kantitatif elisa testleri ile çalışıldı. Temin edilen kitlerle daha önceden hazırlanan plateler işleme alındı. Her numuneye belli bir miktarda numune ve antikor eklendi (Şekil 12). Karışım 37°C etüvde 60 dk inkübe

edildi. Numunelerin üzerine stop solüsyonu eklenmesiyle renk değişimi meydana geldi (Şekil 12). 450 nm dalga boyunda plate absorbansı (*Optic Density* (OD)) durdurma solüsyonu eklendikten sonra, bir mikropate okuyucu (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) (Şekil 13) kullanılarak okundu.



Şekil 3.5. Örneklerin Yüklenmesi



Şekil 3.6. Stop solution eklenmesi

3.4.İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (S.D.), ortalama $\pm$ standart hata (S.E.M.) veya yüzde olarak ifade edildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (SPSS Inc. versiyon 22, Chicago, IL, ABD) ve GraphPad Instat versiyon 3.05 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, ABD) programları kullanıldı. Değişkenlerin dağılımının normal dağılımda olup olmadığının incelenmesi Kolmogorov-Smirnov testi aracılığıyla yapıldı ve hepsinin normal dağılıma uyduğu belirlendi ($P>0.1$). İki'den fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ANOVA ve sonrasında post hoc test olarak Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Korelasyonlar, Pearson korelasyon testi ile, sigaranın ölçülen parametrelerle ilişkisi lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Yüzdelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Tüm istatistik testlerde P değeri iki yönlüydü ve 0.05'den az olan P değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

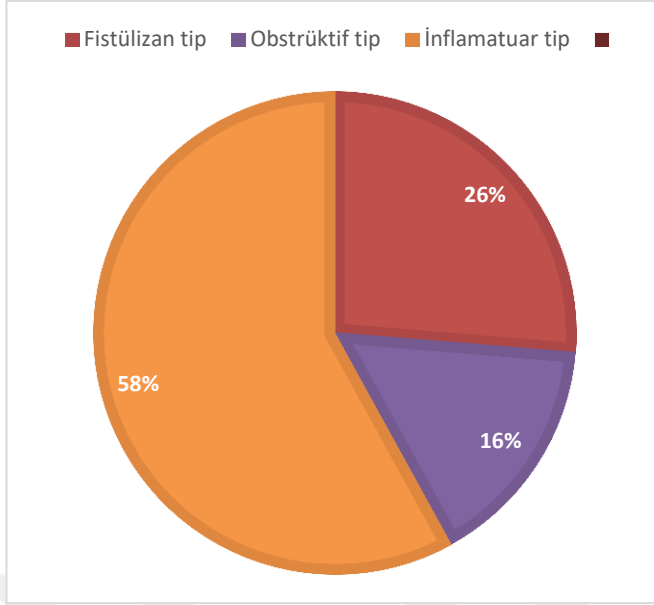
4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 114 kişi dahil edildi (76 hasta, 38 gönüllü). Hastaların demografik özellikleri Tablo-9'da gösterilmiştir. Aktif CH ile takip edilen hastaların yaş ortalaması 33.9 ± 11.4 iken, remisyonda CH olanların yaş ortalaması 39.1 ± 13.4 idi. Kontrol grubu ve kendi aralarında yapılan karşılaştırmada yaş açısından istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,114$). Aktif CH olanların 25 'i erkek (%65.8), 13'ü (%34.2) kadın iken, remisyon CH olanların 24'ü erkek (%63.2), 14'ü (%36.8) kadındı. Aktif CH grubunda 22 hasta (%57,9), remisyon grubunda ise 20 hasta (%52.6) sigara içmekteydi (Tablo 9). Karşılaştırmalı olarak değerlendirildiklerinde yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiş olmasına rağmen ($p>0.05$), sigara içimi açısından hem aktif hastalık grubu hem de remisyon grubu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.045$). Ek olarak yapılan pearson analizine göre sigara içimi ile hem 3-NT hem de GSH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p=0.048$ vs $p=0.006$).

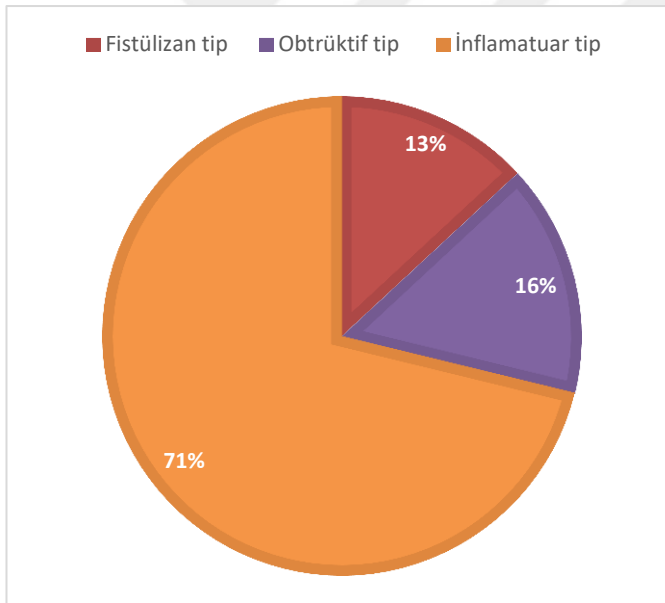
Tablo 4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri

	Aktif hastalık (n=38)	Remisyon (n=38)	Kontrol (n=38)	p değeri
Yaş (yıl)	33.9 ± 11.4	39.1 ± 13.4	35.3 ± 8.3	0.114
Cinsiyet				
Erkek (n)	25	24	21	0.618
Kadın (n)	13	14	17	
Sigara içimi				
Evet (n)	22	20	14	0.045
Hayır (n,)	16	18	24	

Hastaları tutulum tiplerine göre incelediğimizde CH ile takip edilen, remisyonda olan hastaların 6'sı (%16) fistülizan, 10'u (%26) obstrüktif ve 22'si (%58) inflamatuvar tipteydi (Şekil 14). Aktif dönemde yeni tanı alan hastaların ise 5'i (%13) fistülizan, 6'sı (%16) obstrüktif ve 27'si (%71) inflamatuvar tipteydi (Şekil 15).



Şekil 4.1. Crohn hastalığı tipleri (remisyon)



Şekil 4.2. Crohn hastalığı tipleri (aktif hastalık)

Aktivasyon-remisyon kriterleri incelenirken hastalar Harvey- Bradshaw indeksi (HBI)'ne göre gruplara ayrıldı. Çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, hastalıkla korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 4.2. Hbİ ortalama değeri ve P değeri

	Hbİ (ortalama)	p değeri
Aktif hastalık	6.594	0.758
Remisyon	1.578	1.535

Hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; lökosit sayısı, MCV, hemoglobin, glikoz, üre, kreatinin, AST, ALT, GGT, ferritin, Vitamin B12, folik asit ve serum globulin düzeylerinde aktif, remisyon ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (Tablo 9) ($p>0.05$). Trombosit sayısı aktif hastalık grubunda (346.5 ± 98.6 vs. 301.4 ± 48.1 , $p<0.05$) kontrol grubuna göre ve aktif hastalık grubunda remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (346.5 ± 98.6 vs. 299.6 ± 94.4 , $p<0.05$). Sedimentasyon seviyesi hem aktif hastalık grubunda (22.8 ± 9.8 vs. 13.7 ± 6.8 , $p<0.001$) hem de remisyon grubunda (24.5 ± 12.9 vs. 13.7 ± 6.8 , $p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. C-reaktif protein (CRP) düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında aktif hastalık (7.8 ± 7.3 vs. 1.8 ± 1.5 , $p<0.001$) ve remisyon grubunda (5.8 ± 5.7 vs. 1.8 ± 1.5 , $p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. ALP enzim düzeyleri aktif hastalık grubunda da (87.2 ± 22.5 vs. 57.9 ± 18.8 , $p<0.001$) remisyon grubunda da (81.9 ± 20.0 vs. 57.9 ± 18.8 , $p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Demir düzeyi hem aktif hastalık grubunda (63.9 ± 29.9 vs. 102.4 ± 27.9 , $p<0.001$) hem de remisyon grubunda (58.5 ± 32.2 vs. 102.4 ± 27.9 , $p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Albümin düzeyi bakımından aktif hastalık grubu (40.1 ± 5.6 vs. 43.1 ± 2.3 , $p<0.01$) ve remisyon grubu (38.8 ± 3.5 vs. 43.1 ± 2.3 , $p<0.001$) ayrı ayrı olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 4.3. CH ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin istatistiği

	Aktif hastalık (n=38)	Remisyon (n=38)	Kontrol grubu (n=38)	P değeri
Lökosit (x 10³/ µl)	9.4 ± 3.3	8.7 ± 3.1	8.1 ± 1.4	0.0897
Trombosit (x10³/µl)	346.5 ± 98.6	299.6 ± 94.4	301.4 ± 48.1	<0.05 * <0.05 ***
MCV (fl)	84.3 ± 6.7	87.2 ± 7.3	87.0 ± 3.8	0.0832
Hemoglobin (g/dl)	13.0 ± 2.3	13.8 ± 1.7	13.9 ± 1.8	0.0689
Sedimentasyon (mm/saat)	22.8 ± 9.8	24.5 ± 12.9	13.7 ± 6.8	<0.001 * <0.001 **
C-reaktif protein (mg/l)	7.8 ± 7.3	5.8 ± 5.7	1.8 ± 1.5	<0.001 * <0.01 **
Glukoz (mg/dl)	90.5 ± 17.5	94.6 ± 12.4	87.6 ± 11.2	0.0916
Üre (mg/dl)	25.9 ± 8.0	25.0 ± 8.4	24.9 ± 7.0	0.08263
Kreatinin (mg/dl)	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.5967
AST (IU/l)	22.5 ± 7.8	23.1 ± 6.4	26.2 ± 8.3	0.0820
ALT (IU/l)	21.3 ± 11.9	23.2 ± 12.7	22.4 ± 11.7	0.7799
ALP (IU/l)	87.2 ± 22.5	81.9 ± 20.0	57.9 ± 18.8	<0.001 * <0.001 **
GGT (IU/l)	28.1 ± 16.0	26.2 ± 15.0	21.4 ± 12.7	0.1282
Demir (µg/dl)	63.9 ± 29.9	58.5 ± 32.2	102.4 ± 27.9	<0.001 * <0.001 **
TDBK (µg/dl)	333.5 ± 66.3	292.1 ± 59.8	350.2 ± 58.6	<0.001 ** <0.01 ***
Ferritin (ng/ml)	39.2 ± 23.4	40.5 ± 35.3	49.1 ± 33.1	0.3210
Vitamin B12 (ng/ml)	263.5 ± 101.8	235.8 ± 82.7	287.8 ± 99.9	0.0611
Folik asit (ng/ml)	6.0 ± 3.1	6.7 ± 3.3	8.1 ± 2.8	0.0738
Albümin (g/l)	40.1 ± 5.6	38.8 ± 3.5	43.1 ± 2.3	<0.01 * <0.001 **
Serum Globulin (g/l)	31.0 ± 5.5	30.4 ± 5.4	29.9 ± 2.7	0.5652

Değerler ortalama ± SD. ; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

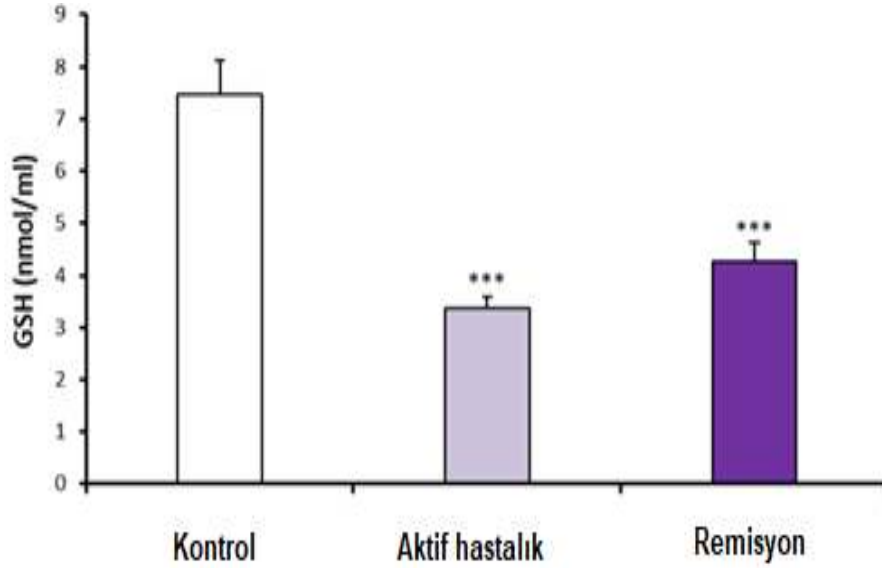
*Kontrol grubuyla aktif hastalık grubu karşılaştırıldığında,

**Kontrol grubuyla remisyon grubu karşılaştırıldığında,

***Aktif hastalık ve remisyon grubu karşılaştırıldığında

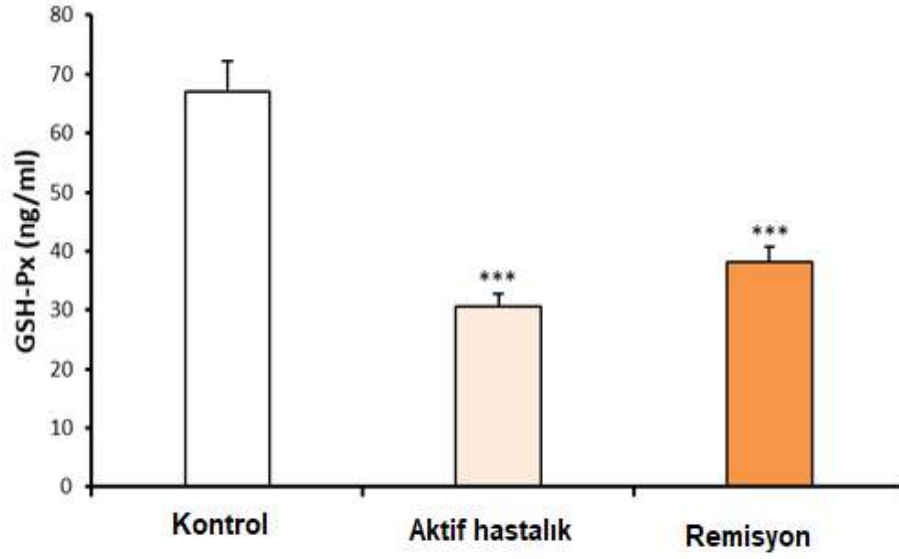
Çalışmaya katılan hastalarda ve gönüllü-kontrol grubunda çalışılan oksidatif stres markerları tek tek değerlendirildi. Aktif hastalık ve remisyon grupları kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında Glutasyon (GSH) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla; 3.380 vs. 7.481, 4.274 vs. 7.481, $p<0.001$) (Şekil 16). Özellikle aktif hastalık grubunda remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur (3.380 vs. 4.274) (Tablo 10).



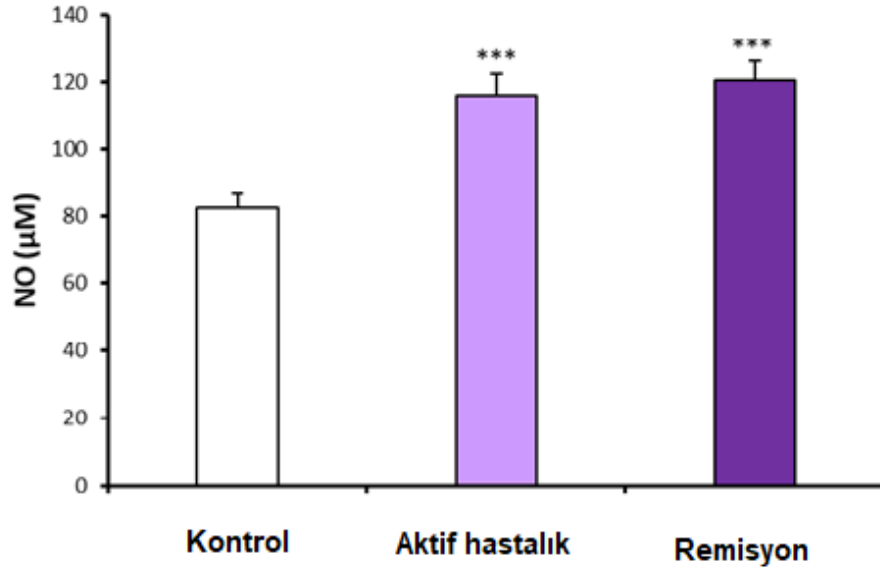
Şekil 4.3. GSH ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

Aktif hastalık grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivite düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (30.630 vs. 67.150, $p<0.001$) (Şekil 17). Remisyon grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, GSH-Px düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (38.136 vs. 67.150, $p<0.001$) (Tablo 10). Aktif hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da remisyon grubuna göre GSH-Px enzim aktivite düzeyi daha düşük bulunmuştur (30.630 vs. 38.136) (Tablo 10).

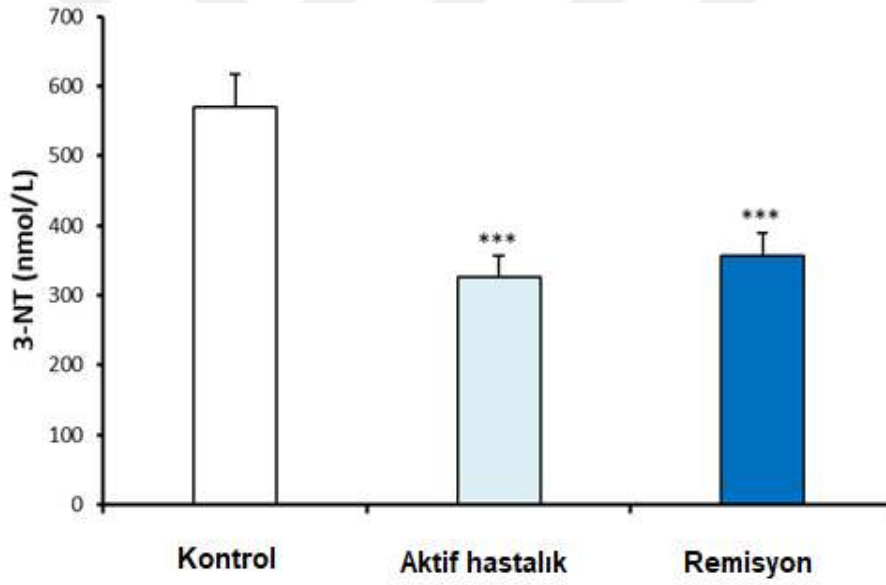


Şekil 4.4. GSH-Px düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

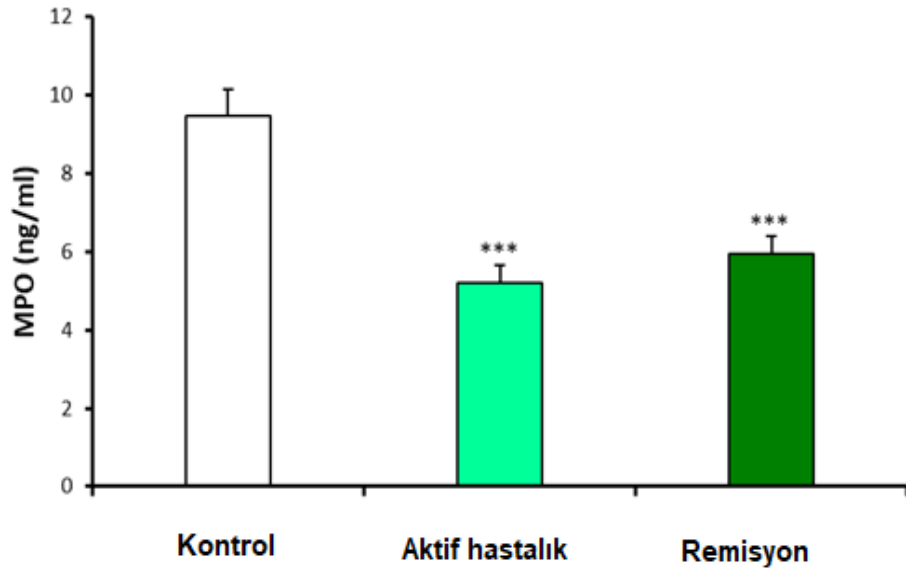
Nitrozatif stres markerlarından olan NO (Nitrik oksit), 3-NT (3- Nitrotirozin) ve MPO (Miyeloperoksidaz) düzeyleri ayrı ayrı ölçüldü. Aktif hastalık grubu (116.116 vs. 82.299, $p<0.001$) ve remisyon grubu (120.472 vs. 82.299, $p<0.001$) kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında; NO düzeyi her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (Şekil 18) (Tablo 10). 3-NT düzeyi ölçümleri kıyaslandığında hem aktif hastalık grubu (325.311 vs. 570.235, $p<0.001$) hem de remisyon grubu (356.904 vs. 570.235, $p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Şekil 19) (Tablo 10). Özellikle aktif hastalık grubunda, remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur (325.311 vs. 356.904). MPO düzeyleri açısından da sonuçlar incelendiğinde; kontrol grubuna kıyasla hem aktif hastalık grubunda (5.190 vs. 9.484, $p<0.001$) hem de remisyon grubunda (5.940 vs. 9.484, $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Şekil 20) (Tablo 10). Özellikle aktif hastalık grubunda, remisyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, MPO düzeyi daha düşük bulunmuştur (5.190 vs. 5.940) (Tablo 10).



Şekil 4.5. NO düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

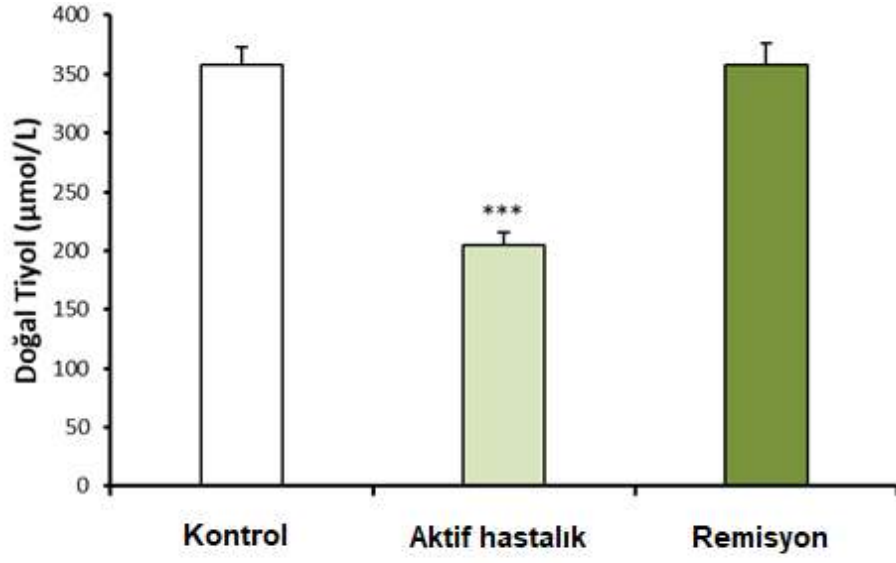


Şekil 4.6. 3-NT düzeyleri ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

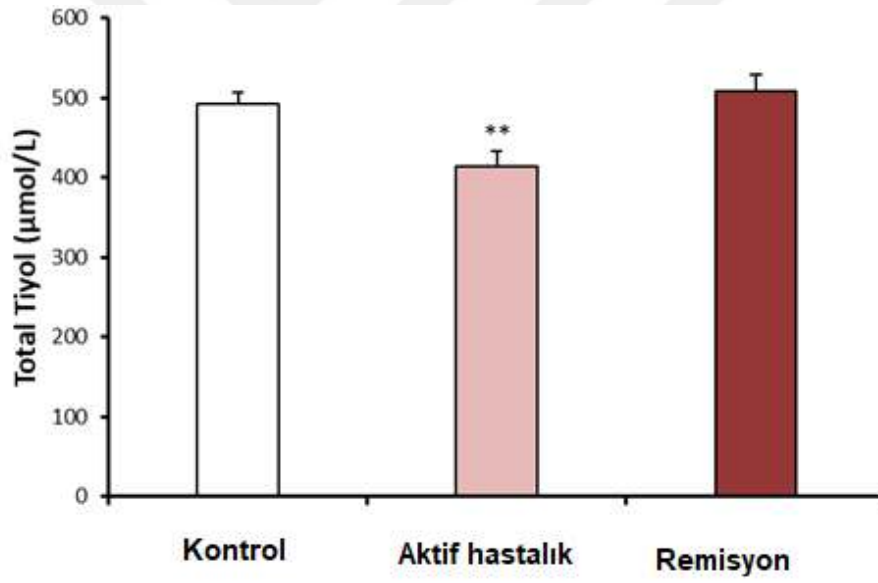


Şekil 4.7. MPO düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

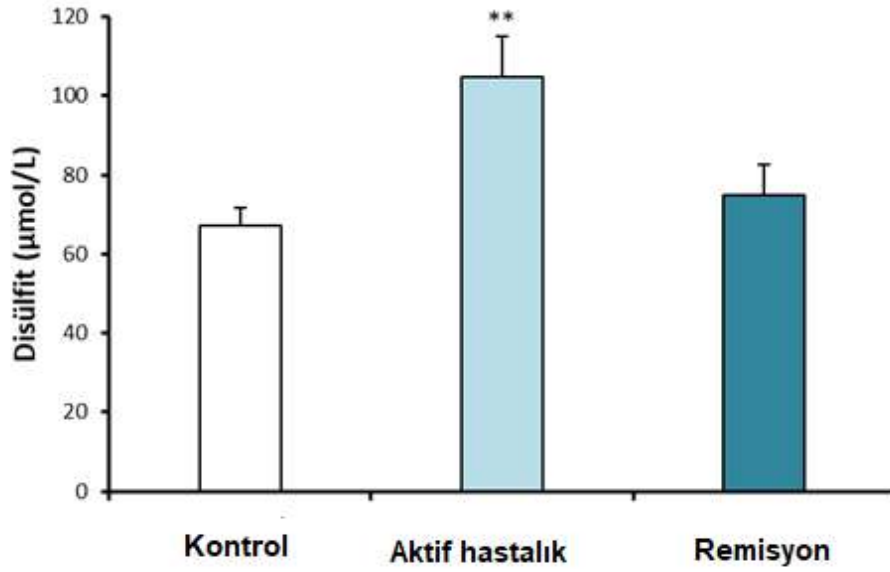
Dinamik tiyol/disülfid homeostazı oksidatif strese önemli olan sistemlerden biridir. Çalışmamızda Doğal Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid düzeyi ölçüldü. Her biri ayrı ayrı grafiklerde incelendi. Doğal Tiyol düzeyi remisyon grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında (358.062 vs. 358.342) benzer bulunmasına rağmen, aktif hastalık grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (205.090 vs. 358.342, $p < 0.001$) (Şekil 21) (Tablo 10). Total Tiyol düzeyleri aktif hastalık grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmışken (414.534 vs. 492.555, $p < 0.01$), remisyon grubu ile kontrol grubu birbirine benzer saptanmıştır (508.187 vs. 492.555) (Şekil 22) (Tablo 10). Disülfid düzeyi remisyon grubu ile kontrol grubunda benzer iken (75.062 vs. 67.106), aktif hastalık grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (104.722 vs. 67.106, $p < 0.01$) (Şekil 23) (Tablo 10).



Şekil 4.8. Doğal (native) tişol düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

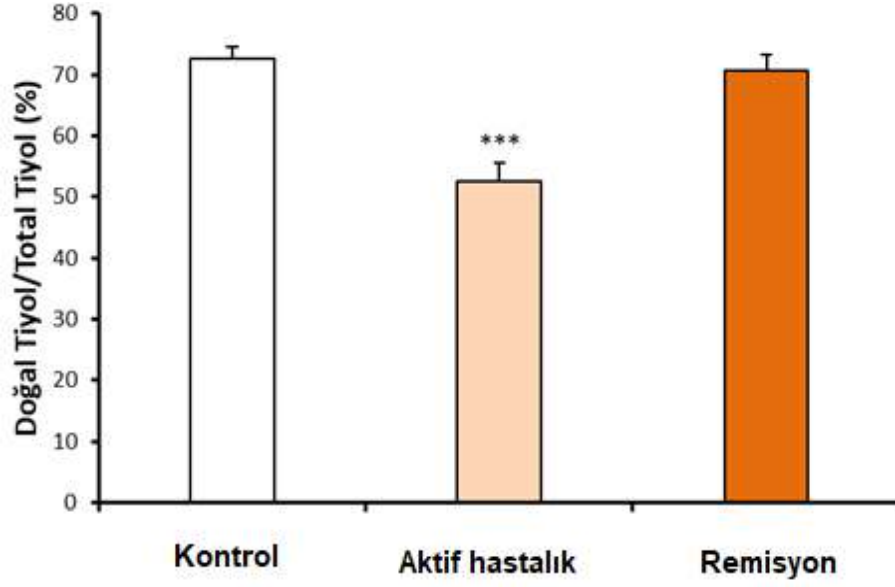


Şekil 4.9. Total tişol düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

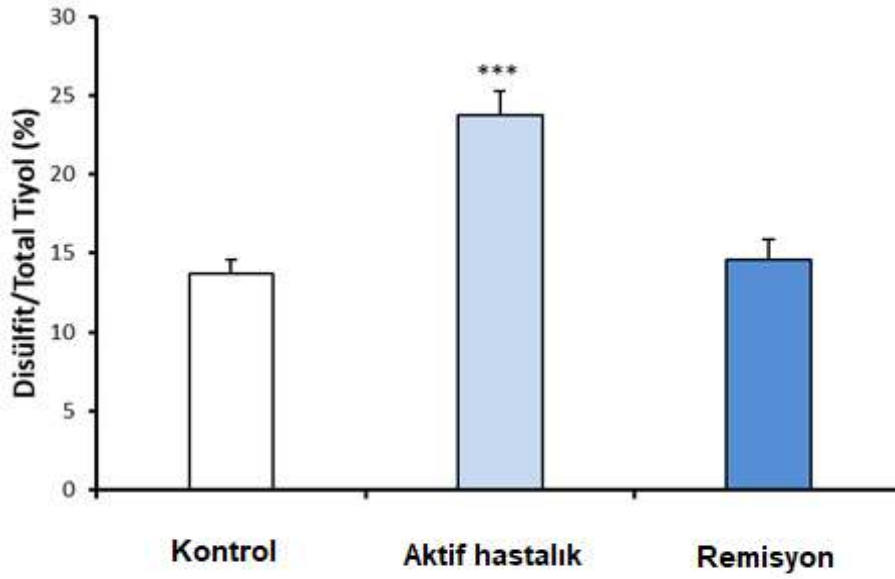


Şekil 4.10. Disülfid düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

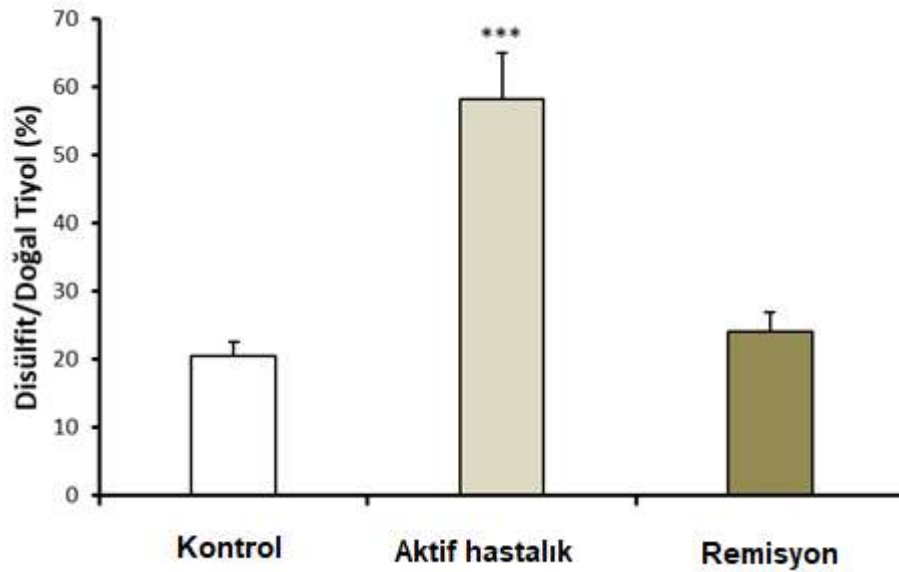
Oksidatif stres parametrelerinden olan tiyol, kendi içinde oranlandığında, doğal tiyol/total tiyol oranı aktif hastalık grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (52.476 vs. 72.598, $p < 0.001$) (Şekil 24)(Tablo 10). Disülfid in doğal ve total tiyole oranı incelendiğinde ise; disülfid/total tiyol ve disülfid/doğal tiyol oranları gruplar arasında birbirine benzer bulunmuştur. Sonuçlara bakıldığında aktif hastalık grubunda kontrol grubuna göre disülfid/total tiyol oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (23.761 vs. 13.700, $p < 0.001$) (Tablo 10). Disülfid/total tiyol oranı da benzer şekilde aktif hastalık grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (58.261 vs. 20.630, $p < 0.001$) (Şekil 25-26). Remisyon ve kontrol grupları arasında disülfid/total tiyol ve disülfid/doğal tiyol oranları bakımından karşılaştırma yapıldığında; her iki grup arasında birbirine benzer sonuçlar bulunmuştur (sırasıyla; 70.759 vs. 72.598, 14.620 vs. 13.700) (Tablo 10).



Şekil 4.11. Doğal tiyol/ total tiyol değerlendirme sonuçları



Şekil 4.12. Disülfid/ total tiyol düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları



Şekil 4.13. Disülfid/ doğal tiyo düzeyi ve karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları

Tablo 4.4. Oksidatif ve Nitrozatif markerlarının karşılaştırmalı sonuçları

	Aktif hastalık	Remisyon	Kontrol	p değeri
GSH	3.380	4.274	7.481	<0.001 * <0.001 **
GSH-Px	30.630	38.136	67.150	<0.001 * <0.001 **
NO	116.116	120.472	82.299	<0.001 * <0.001 **
3-NT	325.311	356.904	570.235	<0.001 * <0.001 **
MPO	5.190	5.940	9.484	<0.001 * <0.001 **
Doğal tiyo	205.090	358.062	358.342	<0.001 *
Total tiyo	414.534	508.187	492.555	<0.01 *
Disülfid	104.722	75.062	67.106	<0.01 *
Doğal tiyo/total tiyo	52.476	70.759	72.598	<0.001 *
Disülfid/ total tiyo	23.761	14.620	13.700	<0.001 *
Disülfid/ doğal tiyo	58.261	24.220	20.630	<0.001 *

Değerler ortalama $\pm$ SD. GSH: Glutasyon, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, NO: Nitrik oksit,

3-NT: 3-nitrotirozin, MPO: Miyeloperoksidaz

* Kontrol grubuyla aktif hastalık grubu karşılaştırıldığında,

** Kontrol grubuyla remisyon grubu karşılaştırıldığında,

*** Aktif hastalık ve remisyon grubu karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

İBH, gastrointestinal sistemin relaps ve remisyonlarla seyreden, ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir bölümünü tutabilen immün aktivasyon ve inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır (10). Distal ince bağırsak ve proksimal kolonu tutma eğilimi diğer bölgelere göre yüksek olan CH; ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma ve bazen ateş gibi semptomlarla kendini gösterebilmektedir. Klinik olarak inflamatuvar, obstrüktif ve fistülizan olmak üzere üç tipi mevcuttur. CH’de cerrahi ve farmakolojik tedaviler hastalığın aktivasyonunu baskılamada uygulanmaktadır (1).

Literatüre göre, İBH için genel olarak 15-25 yaş ve 55-65 yaşları arasında iki pik olduğu bilinmektedir (12). Çalışmamızdaki 76 hastanın yaş ortalaması incelendiğinde; aktif hastalık grubunun yaş ortalaması 33.9 ± 11.4 iken, remisyon grubunun yaş ortalaması 39.1 ± 13.4 olarak bulunmuştur. Hastalık ve yaş dağılımı açısından bakıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.114$).

İBH ile takip edilen hastalara bakıldığında kadın ve erkekleri eşit etkilediği düşünülse de, yapılan çalışmalarda CH’nin kadınlarda, ÜK’nin ise erkeklerde daha çok görüldüğü belirlenmiştir (120). Çalışmamızda ise literatürün aksine CH tanısı alan aktif hastalık grubunda olan hastaların %65,8’i erkek, %34,2’si kadın ve remisyon grubunda yer alan hastaların ise %63,2’si erkek, %36,8’i kadın olarak tespit edilmiştir.

Sigara; otonom sinir sistemi aktivasyonu, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi birçok farklı mekanizmalarla barsaklarda hasara neden olabilecek çok sayıda toksik madde içermektedir. Boronati-Toscano A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, CH ile takipli hastalar aktif sigara içimi, ex-smoker ve sigara içmeyen grup olarak ayrılmıştır. İnflamasyonla ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin salınımda görevli olan IL-1B geninin ekspresyonunun aktif sigara içen ya da ex-smoker olanlarda, sigara içmeyenlere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, sigara içen hastaların, hiç sigara içmeyenlere göre prognozlarının daha kötü olduğunu ve ameliyat sonrası nüks riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (121). Sigara içimi ile ilgili yapılan bir diğer çalışma da ise CH ve ÜK’de çevresel ve sosyoekonomik faktörlerinin zaman içerisindeki değişimleri incelenmiştir. Bu

çalışmaya göre CH ile takipli hastaların tanı anındaki aktif sigara içme oranının yıllar ilerledikçe daha az olduğu bulunmuştur (122). Bizim çalışmamızda ise aktif hastalık grubunun tanı anında sigara içim oranı %57,9 iken, remisyon grubunun tanı anındaki sigara içim oranı %52,6 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak kontrol grubu ile de karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.045$). Aynı zamanda oksidatif stres ve nitrozatif stres markerları ile yapılan pearson analiz sonucuna göre aktif hastalık grubunda kontrol grubuna göre 3-NT ve GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Bu durum literatürdeki çalışmalarla benzer olarak aktif hastalık döneminde oksidatif stresi artıran etkenlerden birinin de sigara içimi olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda hastalardan alınan kanlarda çalışılan parametreler istatistiksel analiz yöntemi ile incelenmiştir. Bu sonuçlardan lökosit sayısı, MCV, hb, glikoz, üre, kreatin, AST, ALT, GGT, ferritin, vitamin B12, folat ve globulin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Trombosit sayısı, ESH, CRP, demir, TDBK ve albümin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde CH ve bu parametrelerle ilgili çalışmalar mevcuttur. Naramore ve ark.larının yaptığı çalışmada pediatrik Crohn hastalarında antropometrik incelemeler yapılmıştır. Bu çalışmada özellikle body mass index (BMI) düşük ve şiddetli hastalığı olanlarda hipoalbüminemi ve trombositozun daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (123). Matowicka-Karna J'nin yaptığı bir çalışmada da etiyopatogeneze etki eden parametreler incelenmiştir. CRP, ESH ve platelet yüksekliği ÜK ve CH'nin aktif dönemlerinde tespit edilmiştir. Özellikle trombositoz inflamasyon mediyatörlerinin etkisi altındaki anormal kemik iliği trombopoezinin ve inflamasyon bölgelerinde hızlandırılmış aktivasyon ve trombosit tüketimine bağlı olarak azalan PLT ömrünün ardından ortaya çıkan bir sonucu olarak düşünülmüştür (124).

CRP, karaciğerde üretilen akut faz reaktanlarından biridir. Hastalıklara sekonder olarak, hastalığın tipinden bağımsız şekilde kanda yükselişe geçer. Magro ve ark.larının yaptığı bir çalışmada CRP düzeylerinin takibi inflamasyonun saptanması ve izlenmesi için, hem duyarlılık hem de kısa yarı ömründen dolayı etkin olarak bulunmuştur (125). 2018 yılında American College of Gastroenterology (ACG)'nin hazırlamış olduğu CH için klinik uygulama kılavuzuna göre; CRP orta

şiddette ve şiddetli hastalığı olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde aktif hastalık ve remisyon grubundaki hastaların CRP düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. CRP düzeyinin aktivasyonla korele olduğu, aktif hastalık grubunda ölçülen değerlerin tüm ortalamanın üzerinde olmasıyla tespit edilmiştir.

ESH'da CH ile takip edilen hastalarda sıklıkla kullanılan, ancak hastalığa spesifik olmayan parametrelerden biridir. Ancak ACG kılavuzunda aktif hastalık döneminde klinikten bağımsız olarak normal ESH bulunabileceğinden, hastanın kliniğinin bütünsel olarak incelenmesi önerilmiştir (126). Çalışmamızda CRP düzeyindeki sonuçlardan farklı olarak ESH düzeyi remisyon grubunda, aktif hastalık grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek değerler saptanmıştır. Bu sonuç ESH düzeyi ile inflamasyon arasında tam bir korelasyon olmadığını göstermiştir.

GSH, oksidatif strese aktif rol oynayan non-enzimatik endojen antioksidanlardandır. Aynı zamanda GSH-Px gibi birçok enzimin de kofaktörüdür (3). Oksidatif stres durumunda hem GSH hem de GSH-Px enzim aktivitesi düzeyinde belirgin azalma olduğunu belirten klinikte birçok çalışma mevcuttur. Linares ve ark.larının yaptığı bir çalışmada sülfasalazinle tedavi edilen ratların karaciğer ve böbreklerindeki lipid peroksidasyonu incelenmiştir. Bu mekanizmanın antioksidan durumu nasıl etkilediğini anlamak amacıyla birçok parametreye bakılmıştır. Bu çalışmada GSH, CAT, GSH-Px, GST ve SOD gibi birçok oksidatif stres markerları ölçülmüştür. Özellikle böbrekte GSH seviyesi azalmış ama bunun aksine GSH-Px aktivitesi artmış olarak tespit edilmiştir ve literatürden farklı bir sonuç olmuştur. Bu çalışmada elde edilen veriler; oksidatif hasarın, sülfasalazin tedavisi ile ilişkili nefrotoksisite ve hepatotoksisite için bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (127).

GSH-Px ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada Tüzün ve ark.ları İBH ile takip edilen hastalarda oksidatif ve antioksidan kapasiteyi çalışmıştır. Bu çalışmada GSH-Px düzeyleri literatürden farklı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun aslında oksidatif strese rağmen İBH'lı hastaların antioksidan kapasitesinin yüksek olmasından dolayı olduğu düşünülmüştür (128).

Bizim çalışmamızda üç farklı grupta ayrı ayrı olarak GSH ve GSH-Px enzim aktivite düzeyleri ölçülmüştür. Hem aktif hastalık grubunun hem de remisyon grubunun GSH ve GSH-Px enzim aktivite düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Özellikle aktif hastalık grubunda bu düzeylerin, remisyon grubundan da daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun hastalığın aktif döneminde oksidatif stresin daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

NO; kan basıncı, nörotransmisyon, savunma mekanizmaları ve düz kas gevşemesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde oksidatif sinyal molekülü olarak işlev gören reaktif bir moleküldür. Nitrozatif stres ise RNT'lerin aşırı üretimi sonrası sitotoksik ve mutajenik etkilere neden olur. O_2^- ve NO'nun reaksiyona girmesi ile ONOO- meydana gelir. ONOO- ise tirozin rezidülerinin orto pozisyonundan 3-NT meydana getirerek nitrozatif stres oluşturur (109).

Soufli ve ark.larının yaptığı bir çalışmada komplike CH hastalarında tedavi ve oksidatif sürece etkileri araştırılmıştır. Bu hastalarda iNOS ekspresyonu artışı ve NO yüksekliği tespit edilmiştir. Tedavi sonrası da değerlerin düşmesi, tedavinin oksidatif stresi azalttığını göstermiştir (129).

Knutson ve ark.larının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ÜK ve CH incelenmiştir. Hem ratlar hem de insan serumlarında karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları incelenmiştir. Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında hem ÜK hem de CH olan ratlarda 3-NT seviyelerinin yüksek ve insan serumu ile benzer seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar doğal bağışıklığın rat ve insan arasında benzer olduğu, bu markerlarla önceden bağışıklık yanıtının tespit edilebileceği düşünülmüştür (130).

Nitrozatif stres ve tiyol/disülfid homeostazının araştırıldığı çalışmalardan olan Kaya-Uğur ve ark.larının yaptığı çalışmada NO seviyeleri ve tiyol/disülfid parametreleri incelenmiştir. Cerrahide kullanılan anesteziklerin bu mekanizmaya etkisi araştırılmıştır. Post operatif dönemde IV ve inhaler anestezik alanlarda NO seviyesinde azalma olduğu, IV anestezik alanlarda inhaler anestezik alanlara oranla daha yüksek tiyol düzeyleri olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile iyileşme ve oksidatif strese karşı daha iyi yanıt verme açısından IV anesteziklerin kullanılabileceği düşünülmüştür (131).

Balmus ve ark.larının yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada İBH ve oksidatif-nitrozatif stres araştırılmıştır. Bu çalışmada CH ile takip edilen hastalarda azalmış SOD ve GSH-Px , artmış NOS ve ürünlerinin oksidatif stresin artmış olduğunu göstergesi olduğunu tespit etmişler. Aynı zamanda bu çalışma ile antioksidan tedavi uygulanmasının gerekli ancak kanıtların az olması sebebi ile net bir sonuca varılmadığını göstermiştir (132).

MPO; HOCl oluşumuna neden olan, oksidatif süreçte rol oynayan parametrelerden biridir (Şekil 7). MPO tarafından oksitlenen tirozin ve HOCl sitotoksik etkiye sebep olmaktadır (111). Bu özellik nötrofil tarafından bakteri ve diğer patojenleri öldürmek için kullanılır (114). MPO'nun aynı zamanda doku hasarının lokal medyatörü olduğu kanıtlanmıştır ve inflamatuvar hastalıklarda inflamasyona neden olabilmektedir (3).

Dna onarım proteinleriyle ilgili Angelis ve ark.larının yaptığı bir çalışmada hem ÜK hem de kanserli mukozada belirgin artmış DNA onarım protein ekspresyonu tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu dokularda ölçülen 3-NT seviyeleri de oksidatif strese bağlı olarak yüksek bulunmuştur (133).

Kruideiner ve ark.larının yaptığı bir çalışmada da hem 3-NT hem de NOS'un immünreaktivitesi, ÜK'de CH'den önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. ÜK'de artan 3-NT ekspresyonu, NOS ile ilgili değil, nötrofilik MPO ile ilişkilendirilmiştir ve sonuç, 3-NT'nin, peroksinitritten bağımsız bir oksidasyon yoluyla yoğun bir nötrofilik infiltrat içeren alanlarda oluştuğunu düşündürmüştür. (134). Bu çalışma bizim çalışmamızdaki 3-NT ve MPO düzeylerinin düşük olmasının buna benzer mekanizma ile etkili olabileceğini göstermiştir.

Swaminathan ve ark.larının yaptığı bir çalışmada da fekal MPO düzeyleri ve aktivasyon açısından değerlendirme yapılmıştır. Hastalık şiddetlendikçe fekal MPO düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar klinik aktivasyonla enzim düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermiştir (135).

CH ile takipli hastalarla yaptığımız çalışmamızda nitrozatif stres markerlarından NO, 3-NT ve MPO enzim düzeyleri ölçülmüştür. NO düzeyi aktif hastalık grubu ve remisyon grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde NO açısından bizimle hem benzer hem de farklı sonuçlar tespit edilmiştir. 3-NT düzeyi ise hem aktif hastalık hem de remisyon

grubunda kontrol grubuna göre kıyaslandığında düşük olarak ölçülmüştür ve bu ölçüm literatürde yer alan çalışmalardan farklı bir sonuç olmuştur. Remisyon grubu aktif hastalık grubu ile karşılaştırıldığında; NO ve 3-NT düzeylerinin aktif hastalık grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu bulunmuştur. aynı şekilde MPO ölçümlerinde de her iki grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuşken, remisyon grubu aktif hastalık grubuna kıyasla daha yüksek MPO düzeyine sahiptir. Bu sonuçlar NO düzeylerinin nitrozatif stresle korele olduğunu; ancak CH ile takip edilen hastalarda özellikle remisyon grubunda olanlarda düşük 3-NT ve MPO düzeylerinin oksidatif reaksiyonlarını farklı bir yoldan da yapabildiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bu hastalarda antioksidan kapasitenin korunmasına bağlı olarak da düşük çıkma ihtimalini göstermektedir.

Tiyoller, karbon atomuna bağlı bir sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşikler sınıfı olup, antioksidan olarak davranarak ROS'ların seviyesini düşürürler. Oksidatif stres varlığında oksidasyona uğrayarak disülfid bağları oluştururlar (-S-S-). Tiyolün bu dönüşümü reversibl bir olaydır. Dinamik tiyol/disülfid homeostazı korunmasında bu dengenin önemi büyüktür (3).

Dinamik tiyol/disülfid homeostazı; detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve transkripsiyon faktörleri gibi hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (7). Tiyol/disülfid homeostazının birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir (8; 9).

Yücel ve ark.ları tarafından wilson hastalarında tiyol/disülfid homeostazı ve nitrozatif stres üzerine çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada sadece doğal tiyol düzeyleri tedavi altında olan grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada her iki grupta da 3-NT düzeyi yüksek bulunmasına rağmen; NO düzeyi yeni tanı alanlarda yüksek bulunmuşken, tedavi altında olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, bakır birikimi sonucunda kronik inflamasyonla karakterize Wilson Hastalığı'nda oksidatif stresin artmış olduğu ve tedavi ile azalabileceği gösterilmiştir (136).

Georgescu ve ark.larının yaptığı bir çalışmada deri hastalıklarında tiyol-disülfid homeostazı değerlendirilmiştir. İnflamatuvar, alerjik ve enfeksiyöz deri hastalıklarındaki düzeylere bakılmıştır. İnflamatuvar hastalıkların çoğunda doğal tiyol ve total tiyol düşük,disülfid yüksek bulunmuş ve oksidatif stres lehine düşünülmüştür.

Alerjik hastalıklardan sadece kronik ürtikerde istatistiksel anlamlı olarak doğal tiyol ve total tiyol düşük disülfid yüksek bulunmuşken; enfeksiyöz olanlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Bu sonuçlar inflamasyonla tiyol-disülfid mekanizmasının daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir (137).

Köseoğlu ve ark.larının yaptığı çalışmada akut pankreatit hastalarında dinamik tiyol/disülfid homeostazını incelemiş ve akut pankreatit hastaları kontrol grubuna kıyasla daha düşük doğal tiyol, total tiyol ve doğal/total iyonlarına sahip bulunmuştur. Disülfid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da disülfid/doğal tiyol ve disülfid/total tiyol oranları yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar artmış inflamasyonla ilişkili olarak oksidatif stresin de arttığını göstermiştir (138).

ÜK'te tiyol/disülfid dengesinin değerlendirildiği başka bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde doğal tiyol, total tiyol, doğal tiyol/total tiyol oranları ve albümin düzeyi aktif hasta grubunda remisyon grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Buna ek olarak CRP ve ESH düzeyleride yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak ise; ÜK ile takipli aktif hasta grubunda remisyon grubuna göre daha düşük disülfid, disülfid/doğal tiyol ve disülfid/total tiyol oranları tespit edilmiştir (139). Bu durum her iki hastalığın benzer patofizyolojisi olmasına rağmen, inflamatuvar süreçte farklı ilerlediklerini düşündürmüştür.

Çalışmamızda daha önce CH hastalarında çalışılmamış olan tiyol/disülfid homeostazına yönelik parametrelere bakılmıştır. Aktif hastalık grubunda doğal tiyol, total tiyol ve doğal/total tiyol oranlarının düşük iken; disülfid, disülfid/doğal tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının da yüksek olması literatürdeki birçok çalışma ile benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar aktif hastalık döneminde artan oksidatif strese bağlı olarak tiyollerin tüketildiğinin, dengenin oksidasyona doğru kayarak disülfid oluşumuna doğru yöneldiğinin göstergesi olmuştur.

Çalışmamızdaki sonuçlar ayrıntılı olarak incelendiğinde; literatürdeki oksidatif ve nitrozatif stresle ilgili yapılan çalışmalarla birçok sonuç bakımından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farklı bulunan sonuçlardan olan MPO ve 3-NT düzeylerinin düşük olması da sadece oksidatif stresin direkt etkisi olmayıp, farklı mekanizmalarla da bu reaksiyonda yer aldığının ve özellikle remisyon grubunda yer alan hastalarda var olan antioksidan kapasitesinin önemini göstermiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları ise; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, aldıkları immünsüpresif tedavilerin oksidatif stres üzerindeki etkilerinin değerlendirilmemiş olması ve aktif dönemdeki hastaların remisyona girdiği dönemde tekrar değerlendirilmeyip remisyon grubu için farklı hastaların değerlendirilmesidir. Ek olarak hastalarda bakılan tüm parametreler hastalık subgrup analizlerine göre değil de tek tip parametre gibi bakıldığından bunlara yönelik ek bir çalışma ile hangi tipte oksidatif stresin daha çok olduğu gösterilememiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Aktif Crohn Hastalığı'nda NO düzeyi, disülfid düzeyi, disülfid/doğal tiyol ve disülfid/total tiyol oranının artması ile GSH, GSH-Px, 3-NT, MPO, doğal tiyol, total tiyol düzeylerinin ve doğal tiyol/total tiyol oranının azalması inflamasyona bağlı oksidatif stresin arttığını göstermektedir.

2. NO, 3-NT ve MPO düzeylerinin literatürle uyumlu olmamasının sadece nitrozatif stresten değil, farklı mekanizmalardan da etkilenebileceği ve bunların farklı hastalık gruplarında diğer mekanizmalar açısından bakılmasının gerekliliğini göstermiştir.

3. Sigara içimi oksidatif stresi arttırarak hastalık aktivasyonuna katkı sağlayabileceğinden hastalar sigara bırakma konusunda desteklenmelidir.

4. Bu çalışmanın özellikle subgrup analizi gibi daha kapsamlı yapılacak çalışmalara ışık olabileceği düşünülmüştür.

5. Gelecekte oksidatif stresi azaltmaya yönelik tedavi seçeneklerinin kullanılabilmesi için bu konuda daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği aşıkardır.

7. KAYNAKLAR

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92:1088-1103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28601423.
2. Alzoghaibi MA. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2013 Oct 21;19:6540-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6540. PMID: 24151379; PMCID: PMC3801366.
3. Patlevič P, Vašková J, Švorc P Jr, Vaško L, Švorc P. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. *Integr Med Res.* 2016 Dec;5:250-258. doi: 10.1016/j.imr.2016.07.004. Epub 2016 Jul 29. PMID: 28462126; PMCID: PMC539.
4. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72:653S-69S. doi: 10.1093/ajcn/72.2.653S. PMID: 10919972.
5. Filaire E, Dupuis C, Galvaing G, Aubreton S, Laurent H, Richard R, et al. Lung cancer: what are the links with oxidative stress, physical activity and nutrition. *Lung Cancer.* 2013 Dec;82:383-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.09.009. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24161719.
6. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014 Dec;47:326-32. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304913.
7. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011 Feb 15;50:495-509. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.029. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21130865; PMCID: PMC3040416.
8. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res.* 2014 Feb 1;74:787-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1423. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24351290.

9. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*. 2013 Sep;62:13-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013. 05.001. Epub 2013 May 8. PMID: 23665395; PMCID: PMC3736736.
10. Mark Feldman, Md, Lawrence S. Friedman, Md Ve Lawrence J. Brandt, Md. *Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease*,. philedelphia : elsevier, 2021. 978-0-323-60962-3.
11. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;1:307-316. doi: 10.1016/S2468-125330077-2. Epub 2016 Nov 10. PMID: 28404201.
12. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390:2769-2778. doi: 10.1016/S0140-673632448-0. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396:e56. PMID: 29050646.
13. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152:313-321.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020. Epub 2016 Oct 25. Erratum in: *Gastroenterology*. 2017 Jun;152:2084. PMID: 27793607.
14. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;12:720-7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26323879.
15. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jan;43:51-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181574636. PMID: 18724251.
16. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347:417-29. doi: 10.1056/NEJMr020831. PMID: 12167685.
17. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Jun;18:525-39. doi: 10.1016/j.bpg.2003.12.006. PMID: 15157825.

18. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 May;140:1704-12. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.046. PMID: 21530736; PMCID: PMC4947143.
19. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology*. 1989 Apr;96:1016-20. doi: 10.1016/0016-5085(89)91618-1. PMID: 2925048.
20. Xavier RJ, Rioux JD. Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008 Aug;8:631-43. doi: 10.1038/nri2361. PMID: 18654571; PMCID: PMC2750781.
21. Ji SG, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017 Feb;49:269-273. doi: 10.1038/ng.3745. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27992413; PMCID: PMC5540332.
22. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411:599-603. doi: 10.1038/35079107. PMID: 11385576.
23. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Dec;99:2393-404. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40304.x. PMID: 15571588.
24. Wehkamp J, Schmid M, Fellermann K, Stange EF. Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol*. 2005 Apr;77:460-5. doi: 10.1189/jlb.0904543. Epub 2004 Dec 23. PMID: 15618294.
25. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med*. 2007 Jan;13:26-8. doi: 10.1038/nm0107-26. PMID: 17206128.

26. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008 Aug;40:955-62. doi: 10.1038/ng.175. Epub 2008 Jun 29. PMID: 18587394;. PMCID: PMC2574810.
27. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015 Sep;47:979-986. doi: 10.1038/ng.3359. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26192919; PMCID: PMC4881818.
28. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491:119-24. doi: 10.1038/nature11582. PMID: 23128233;. PMCID: PMC3491803.
29. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov;46:780-789. doi: 10.1111/apt.14291. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892171; PMCID: PMC5688338.
30. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989 Dec;34:1841-54. doi: 10.1007/BF01536701. PMID: 2598752.
31. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1994 Aug 1;140:268-78. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117246. PMID: 8030630.
32. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012 Mar;142:482-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.040. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22155183; PMCID: PMC3367959.

33. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig Dis Sci*. 2015 Feb;60:290-8. doi: 10.1007/s10620-014-3350-9. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25204669; PMCID: PMC4304948.
34. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008 Oct;57:1386-92. doi: 10.1136/gut.2007.134817. Epub 2008 Apr 7. PMID: 18390994.
35. Bernstein CN, Hitchon CA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, et al. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 10;25:360-368. doi: 10.1093/ibd/izy235. PMID: 29986021; PMCID: PMC6391845.
36. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152:327-339.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012. Epub 2016 Oct 18. PMID: 2776981.
37. Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*. 2013 Nov;62:1653-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303955. PMID: 24104886.
38. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med*. 1987 Nov 1;166:1471-83. doi: 10.1084/jem.166.5.1471. PMID: 2960770; PMCID: PMC2189639.
39. Reinecker HC, Podolsky DK. Human intestinal epithelial cells express functional cytokine receptors sharing the common gamma c chain of the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug 29;92:8353-7. doi: 10.1073/pnas.92.18.8353. PMID: 766.
40. Boltin D, Perets TT, Vilkin A, Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47:106-11. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182688e73. PMID: 23164684.

41. Bain CC, Mowat AM. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunol Rev.* 2014 Jul;260:102-17. doi: 10.1111/imr.12192. PMID: 24942685; PMCID: PMC4141699.
42. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2005 Jul;129:50-65. doi: 10.1053/j.gastro.2005.05.013. PMID: 16012934.
43. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006 May 11;441:235-8. doi: 10.1038/nature04753. Epub 2006 Apr 30. PMID: 16648838.
44. Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 2008 Jun;263:591-6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x. PMID: 18479258.
45. Van Assche G, Rutgeerts P. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. I. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 Feb;288:G169-74. doi: 10.1152/ajpgi.00423.2004. PMID: 15647604.
46. Mora JR. Homing imprinting and immunomodulation in the gut: role of dendritic cells and retinoids. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Feb;14:275-89. doi: 10.1002/ibd.20280. PMID: 17924560.
47. Rutgeerts PJ. From aphthous ulcer to full-blown Crohn's disease. *Dig Dis.* 2011;29:211-4. doi: 10.1159/000323922. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21734386.
48. Yantiss RK, Odze RD. Pitfalls in the interpretation of nonneoplastic mucosal biopsies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102:890-904. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01105.x. Epub 2007 Feb 23. PMID: 17324129.

49. Burke JP, Mulsow JJ, O'Keane C, Docherty NG, Watson RW, O'Connell PR. Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007 Feb;102:439-48. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01010.x. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17156147.
50. Peyrin-Biroulet L, Chamaillard M, Gonzalez F, Beclin E, Decourcelle C, Antunes L, et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut*. 2007 Apr;56:577-83. doi: 10.1136/gut.2005.082925. Epub 2006 Sep 6. . PMID: 16956921; PMCID: PMC1856873.
51. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20:31-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.31. PMID: 24415855; PMCID: PMC3886024.
52. Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106:699-712. doi: 10.1038/ajg.2011.19. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343918.
53. Kotze PG, Shen B, Lightner A, Yamamoto T, Spinelli A, Ghosh S, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut*. 2018 Jun;67:1181-1194. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314918. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29331943.
54. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, Spechler SJ. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;9:842-50. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.023. Epub 2011 May 5. PMID: 21679776.
55. Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;33:998-1008. doi: 10.1111/jgh.14119. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29427364.
56. Pesce Lamas Constantino C, Souza Rodrigues R, Araujo Oliveira Neto J, Marchiori E, Eiras Araujo AL, Perez Rde M, et al. Computed tomography and magnetic resonance enterography findings in Crohn's disease: . what does the clinician need to know from the radiologist? *Can Assoc Radiol J*. 2014 Feb;65:42-51. doi: 10.1016/j.carj.2012.11.004. Epub 2013 May 22. PMID: 23706867.

57. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr;13:481-9. doi: 10.1002/ibd.20036. PMID: 17206705.
58. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57:1618-23. doi: 10.1007/s10620-012-2072-0. Epub 2012 Feb 11. PMID: 22350786.
59. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18:496-505. doi: 10.1002/ibd.21719. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21509908.
60. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4:614-20. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.003. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16630762.
61. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988 Mar;29:342-5. doi: 10.1136/gut.29.3.342. PMID: 3356365; PMCID: PMC1433596.
62. Michalski CW, Autschbach F, Selvaggi F, Shi X, Di Mola FF, Roggo A, et al. Increase in substance P precursor mRNA in noninflamed small-bowel sections in patients with Crohn's disease. *Am J Surg*. 2007 Apr;193:476-81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.075. PMID: 17368292.
63. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Dec;24:1507-23. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03146.x. PMID: 17206940.
64. Richards ML, Aberger FJ, Landercasper J. Granulomatous appendicitis: Crohn's disease, atypical Crohn's or not Crohn's at all? *J Am Coll Surg*. 1997 Jul;185:13-7. doi: 10.1016/s1072-7515(01)00875-4. PMID: 9208955.

65. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21:1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392. PMID: 26154136; PMCID: PMC4511685.
66. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Jan;13:42-50. doi: 10.1002/ibd.20006. PMID: 17206638.
67. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jan;20:213-27. doi: 10.1097/01.MIB.0000436959.62286.f9. PMID: 24105394.
68. Howell JL, Bussell RM, Hegarty AM, Zaitoun H. Service evaluation of patients with orofacial granulomatosis and patients with oral Crohn's disease attending a paediatric oral medicine clinic. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2012 Aug;13:191-6. doi: 10.1007/BF03262869. PMID: 22883358.
69. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, Thomson P, Mann S, Robles W, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Sep;22:1033-43. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02741.x. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18573158.
70. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct;10:585-95. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23835489.
71. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2011 Aug;12:245-56. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00511.x. PMID: 21791019.
72. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40:3-15. doi: 10.1111/apt.12794. Epub 2014 May 11. PMID: 24815622.

73. Kane S. Urogenital complications of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec;10:S640-3. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00976.x. PMID: 17177869.
74. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;6:41-5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.016. Epub 2007 Dec 11. PMID: 1806342.
75. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011 Jul;60:937-43. doi: 10.1136/gut.2010.228585. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339206.
76. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, Papadakis KA. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4:390-7. doi: 10.1016/j.crohns.2010.03.008. PMID: 21122534.
77. Kuenzig ME, Barnabe C, Seow CH, Eksteen B, Negron ME, Rezaie A, et al. Asthma Is Associated With Subsequent Development of Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;15:1405-1412.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.042. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28344063.
78. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55:749-53. doi: 10.1136/gut.2005.082909. PMID: 16698746; PMCID: PMC1856208.
79. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for . Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 May;44:653-74. doi: 10.1097/MPG.0b013e31805563f3. PMID: 17460505.

80. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, et al. Pathology Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Diseases. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jun;14:850-7. doi: 10.1002/ibd.20361. PMID: 18213696.
81. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Aug;11:707-12. doi: 10.1097/01.mib.0000173271.18319.53. PMID: 16043984.
82. Elmunzer BJ, Higgins PD, Kwon YM, Golembeski C, Greenson JK, Korsnes SJ, et al. Jumbo forceps are superior to standard large-capacity forceps in obtaining diagnostically adequate inflammatory bowel disease surveillance biopsy specimens. *Gastrointest Endosc*. 2008 Aug;68:273-8; quiz 334, 336. doi: 10.1016/j.gie.2007.11.023. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18155204.
83. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104:465-83; quiz 464, 484. doi: 10.1038/ajg.2008.168. Epub 2009 Jan 6. PMID: 19174807.
84. Qiu Y, Mao R, Chen BL, Li XH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jul;40:134-46. doi: 10.1111/apt.12815. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24912799.
85. Masselli G, Casciani E, Polettini E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18:438-47. doi: 10.1007/s00330-007-0763-2. Epub 2007 Sep 25. PMID: 17899102.
86. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70:439-44. PMID: 1248701.

87. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106:590-9; quiz 600. doi: 10.1038/ajg.2011.70. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21407179.
88. Gearry RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;20:1149-57. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03832.x. PMID: 16048561.
89. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut*. 2001 Jun;48:790-1. doi: 10.1136/gut.48.6.790. PMID: 11358896; PMCID: PMC1728338.
90. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;:CD000297. doi: 10.1002/14651858.CD000297.pub2. PMID: 15846602.
91. Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW. Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application. *Transplant Proc*. 1998 Jun;30:1573-9. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00361-3. PMID: 9636637.
92. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Dec;34:1282-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04873.x. Epub 2011 Oct 17. PMID: 21999607.
93. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut*. 2000 Sep;47:436-40. doi: 10.1136/gut.47.3.436. PMID: 10940284; PMCID: PMC1728043.
94. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359:1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4. PMID: 12047962.

95. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010 Sep;4(3):221-56. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.001. Epub 2010 Mar 17. PMID: 21122513.
96. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Sep;56:1226-31. doi: 10.1136/gut.2006.099978. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17229796; PMCID: PMC1954977.
97. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56:1232-9. doi: 10.1136/gut.2006.106781. Epub 2007 Feb 13. PMID: 17299059; PMCID: PMC2701613.
98. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352:2499-507. doi: 10.1056/NEJMoa042982. PMID: 15958805.
99. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(15):1519-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203572. PMID: 23075178.
100. Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, Flanagan ME, Munchhof MJ, Harris TM, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):2155-7. doi: 10.1182/blood-2007-09-115030. Epub 2007 Dec 19. Erratum in: *Blood*. 2009 Oct 1;114:3132. Dosage error in article text; Whipple, David A [added]. PMID: 18094329.
101. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367:616-24. doi: 10.1056/NEJMoa1112168. PMID: 22894574.

102. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017 Jun;66:1049-1059. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312735. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28209624; PMCID: PMC5532457.
103. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*. 1989 May;66:365-78. PMID: 2666378.
104. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):43-8. doi: 10.1002/ibd.21674. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21351216; PMCID: PMC3352677.
105. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120:841-7. doi: 10.1053/gast.2001.22434. PMID: 11231938.
106. Akkus, Doc.Dr. İdris. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya : mimoza yayıncılık, 1996. 978-9-755-43038-6.
107. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009 Nov 15;47:1329-38. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.08.021. Epub 2009 Aug 26. PMID: 19715755; PMCID: PMC2774737.
108. Zhang Q, Guo M, Chen T, Cheng H, Yang Q, Zhao Z, et al. Walking and taking vitamin C alleviates oxidative stress and inflammation in overweight students, even in the short-term. *Front Public Health*. 2022 Oct 5;10:1024864. doi: 10.3389/fpubh.2022.1024864. PMID: 36276369; PMCID: PMC9581260.
109. Josef Miller, Colleen G. Le Prell, Leonard Rybak. *Free Radicals in ENT pathology*. switzerland : springer international publishing, 2015. 978-3-319-13472-7.
110. Ischiropoulos H. Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys*. 1998 Aug 1;356:1-11. doi: 10.1006/abbi.1998.0755. PMID: 9681984.

111. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys*. 2018 Feb 15;640:47-52. doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29336940.
112. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87:315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006. PMID: 17237348; PMCID: PMC2248324.
113. Cuzzocrea S, Mazzon E, Costantino G, Serraino I, Dugo L, Calabrò G, et al. Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2000 Jul;130:1219-26. doi: 10.1038/sj.bjp.0703421. PMID: 10903958; PMCID: PMC1572181.
114. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3007-17. PMID: 9787133.
115. Patlevič P, Vašková J, Švorc P Jr, Vaško L, Švorc P. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. *Integr Med Res*. 2016 Dec;5:250-258. doi: 10.1016/j.imr.2016.07.004. Epub 2016 Jul 29. PMID: 28462126; PMCID: PMC539.
116. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005 Dec;38:1103-11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008. Epub 2005 Oct 7. PMID: 16214125.
117. Erenler AK, Yordan T. Clinical Utility of Thiol/Disulfide Homeostasis. *Clin Lab*. 2017 May 1;63:867-870. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.161117. PMID: 28627824.
118. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans*. 2003 Dec;31(Pt 6):1441-4. doi: 10.1042/bst0311441. PMID: 14641084.
119. Masri F. Role of nitric oxide and its metabolites as potential markers in lung cancer. *Ann Thorac Med*. 2010 Jul;5(3):123-7. doi: 10.4103/1817-1737.65036. PMID: 20835304; PMCID: PMC2930648.

120. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002 Mar;31(1):1-20. doi: 10.1016/s0889-8553(01)00002-4. PMID: 12122726.
121. Boronat-Toscano A, Vañó I, Monfort-Ferré D, Menacho M, Valldosera G, Caro A, et al. Smoking Suppresses the Therapeutic Potential of Adipose Stem Cells in Crohn's Disease Patients through Epigenetic Changes. *Cells.* 2023 Mar 27;12:1021. doi: 10.3390/cells12071021. PMID: 37048094; PMCID: PMC10093550.
122. Wetwittayakhleng P, Gonczi L, Golovics PA, Kurti Z, Pandur T, David G, et al. Time Trends of Environmental and Socioeconomic Risk Factors in Patients with Inflammatory Bowel Disease over 40 Years: A Population-Based Inception Cohort 1977-2020. *J Clin Med.* 2023 Apr 21;12(8):3026. doi: 10.3390/jcm12083026. PMID: 37109362; PMCID: PMC10147007.
123. Naramore SK, Bennett WE Jr, Jiang G, Kugathasan S, Denson LA, Hyams JS, et al. Serologic, but Not Genetic, Markers Are Associated With Impaired Anthropometrics at Diagnosis of Pediatric Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Nov;69:e129-e134. doi: 10.1097/MPG.0000000000002462. PMID: 31393333.
124. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016 Apr 13;70:305-12. doi: 10.5604/17322693.1199305. PMID: 27117106.
125. Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 May;8(4):393-408. doi: 10.1586/17474124.2014.893821. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24635486.
126. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27. Epub 2018 Mar 27. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27. *Am J Gastroenterol.* 2018 Jul;113:1101. PMID: 29610508.

127. Linares V, Alonso V, Albina ML, Bellés M, Sirvent JJ, Domingo JL, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in kidney and liver of rats treated with sulfasalazine. *Toxicology*. 2009 Feb 27;256:152-6. doi: 10.1016/j.tox.2008.11.010. . Epub 2008 Nov 21. PMID: 19071188.
128. Tüzün A, Erdil A, Inal V, Aydin A, Bağcı S, Yeşilova Z, et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Biochem*. 2002 Oct;35:569-72. doi: 10.1016/s0009-9120(02)00361-2. PMID: 12493587.
129. Soufli I, Hablal A, Bessaad S, Amri M, Labsi M, Boussa RS, et al. Nitric Oxide, Neutrophil/Lymphocyte, and Platelet/Lymphocyte Ratios as Promising Inflammatory Biomarkers in Complicated Crohn's Disease: Outcomes of Corticosteroids and Anti-TNF- α Therapies. *Inflammation*. 2023 Mar 4. doi: 10.1007/s10753-023-01796-4. Epub ahead of print. PMID: 36869975.
130. Knutson CG, Mangerich A, Zeng Y, Raczynski AR, Liberman RG, Kang P, et al. Chemical and cytokine features of innate immunity characterize serum and tissue profiles in inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun 25;110(26):E2332-41. doi: 10.1073/pnas.1222669110. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23754421; PMCID: PMC3696795.
131. Kaya-Ugur B, Erkutlu I, Saracaloglu A, Geyik AM, Demiryürek S, Demiryürek AT. Comparison of serum dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels of total intravenous vs inhaled anaesthesia in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. . *Int J Clin Pract*. 2021 Sep;75(9):e14485. doi: 10.1111/ijcp.14485. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34107152.
132. Balmus IM, Ciobica A, Trifan A, Stanciu C. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. *Saudi J Gastroenterol*. 2016 Jan-Feb;22(1):3-17. doi: 10.4103/1319-3767.173753. PMID: 26831601; PMCID: PMC4763525.
133. DE Angelis PM, Dorg L, Pham S, Andersen SN. DNA Repair Protein Expression and Oxidative/Nitrosative Stress in Ulcerative Colitis and Sporadic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2021 Jul;41(7):3261-3270. doi: 10.21873/anticancer.15112. PMID: 34230120.

134. Kruidenier L, Kuiper I, Lamers CB, Verspaget HW. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J Pathol.* 2003 Sep;201(1):28-36. doi: 10.1002/path.1409. PMID: 129500.
135. Swaminathan A, Borichevsky GM, Edwards TS, Hirschfeld E, Mules TC, Frampton CMA, et al. Faecal Myeloperoxidase as a Biomarker of Endoscopic Activity in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2022 Dec 5;16:1862-1873. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac098. PMID: 35803583; PMCID: PMC9721461.
136. Yücel EM, Konduk BT, Saracaloglu A, Barutçu S, Demiryürek S, Kaba F, et al. Investigation of Dynamic Thiol/Disulfide Homeostasis and Nitrosative Stress in Patients with Wilson Disease. *Turk J Gastroenterol.* 2021 Sep;32:765-773. doi: 10.5152/tjg.2021.20549. PMID: 34609306; PMCID: PMC8975326.
137. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Matei C, Popa GL, Erel O, et al. Thiol-Disulfide Homeostasis in Skin Diseases. *J Clin Med.* 2022 Mar 9;11:1507. doi: 10.3390/jcm11061507. PMID: 35329832; PMCID: PMC8954849.
138. Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, Tayfur Yürekli Ö, Solakoğlu T, Tahtacı M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2018 May;29:348-353. doi: 10.5152/tjg.2018.17499. PMID: 29755020; PMCID: PMC6284655.
139. Neselioglu S, Keske PB, Senat AA, Yurekli OT, Erdogan S, Alisik M, et al. The relationship between severity of ulcerative colitis and thiol-disulphide homeostasis. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119:498-502. doi: 10.4149/BLL_2018_091. PMID: 30160158.