

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



MERAM
TIP FAKÜLTESİ

**TÜRK POPÜLASYONUNDAKİ ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA TLR 1
(RS4833095) GEN POLİMORFİZMİNİN HASTALIKLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.DİLEK ÇAĞLAYAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



MERAM
TIP FAKÜLTESİ

**TÜRK POPÜLASYONUNDAKİ ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA TLR 1
(RS4833095) GEN POLİMORFİZMİNİN HASTALIKLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.DİLEK ÇAĞLAYAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. HÜSEYİN ATASEVEN

KONYA - 2018

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım sayın Hocam Prof. Dr. Hüseyin ATASEVEN'e ve İç Hastalıkları

A.B.D Başkanı sayın Hocam Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,
Tezimin her aşamasında desteğini benden esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalında çalışan Uzm. Dr. Ramazan DERTLİ' ye

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma, Rotasyon eğitimlerim süresince destek veren Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon hastalıkları ve Radyoloji bölümlerindeki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yürütülmesi için projemize vermiş olduğu maddi destekten dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Tez konumuyla ilgili DNA izolasyonu ve PCR çalışılması için yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mahmut Selman YILDIRIM' a,

Bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim şefkatini hissettiren ve her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama,

her zaman yanımda olan kardeşlerime

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Dilek ÇAĞLAYAN
KONYA 2018

ÖZET

TÜRK POPÜLASYONUNDAKİ ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA TLR1(RS 4833095) GEN POLİMORFİZMİNİN HASTALIKLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dilek ÇAĞLAYAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2018

Giriş: Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasında sınırlı, tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile seyreden bir hastalıktır. Ülseratif kolit; genetik ve çevresel etmenlerin kombine etkisi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Birçok proinflamatuvar sitokinin ülseratif kolit etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir.(IL 23 R, TNF alpha, IL 27 ...)

Toll like reseptörler, mikrobiyal antijenleri saptayan ve antijenlere karşı yanıt oluşturan ökaryotik hücre yüzey molekülleridir. TLR sinyal yolağındaki son ortak yol transkripsiyon faktörlerini içerir; NFκB ve aktive edici protein 1 (AP -1) . Bu transkripsiyon faktörleri; önemli proinflamatuvar sitokinleri kodlayan (TNFα, IL1β, IL6, IL8, IL12 gibi) birçok geni düzenler.

Bu çalışmada; Türk popülasyonunda Ülseratif kolitli hastalardaki TLR1(rs4833095) single nükleotid polimorfizminin değerlendirilmesi ve sağlıklı popülasyonla karşılaştırılması, tanımlanan polimorfizmlerin hastalıkla ilişkisinin değerlendirilmesi, tanımlanan single nükleotid polimorfizmlerinin hastalığın yayılımı ve şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal metod: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde ülseratif kolit tanısıyla takipli 18 yaş üstünde 90 hasta ve 18 yaş üzerinde 90 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların aldıkları medikal tedavi, laboratuvar verileri, koloskopi raporları ve bulguları, ekstraintestinal manifestasyonları ile ilgili veriler hastane kayıt sistemi retrospektif olarak

taranarak elde edildi. Çalışmaya alınan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden 3-4 cc kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. Örnekler DNA izolasyonu yapılanaya kadar -80°C' de saklandı. DNA'lar izole edildikten sonra, elde edilen DNA'ların kalitesi nanogen spektrofotometri ile kontrol edildi. Kaliteli DNA'lar RT-PCR ile TLR1(RS 4833095) single nükleotid polimorfizmi açısından değerlendirildi. İstatiksel analizler için IBM SPSS versiyon 22.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-square testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizminin ülseratif kolit için artmış riskle ilişkisi bulunmadı. ($p > 0,05$) Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmi ile hastalığın kolondaki yayılımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ($p > 0,05$) Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmi ile hastalığın şiddeti ve remisyon sağlanması için gerekli tedavi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ($p > 0,05$)

Sonuç: Ülseratif kolit çevresel, genetik, konağa bağlı faktörlerin kombine etkisi sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Etyopatogenezinde immüdisregülasyonun rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır. Bakteriyel veya viral DNA, flagellin veya lipopolisakkarit(LPS) gibi Patojen İlişkili Moleküler Pattern'ler TLR'ler tarafından bağlanabilir ve birçok pro- ve antiinflamatuvar sitokini aktive ederek inflamasyonu indükleyebilir. Bank'ın Danimarkalı kohortta yaptığı çalışmada TLR1(RS4833095) homozigot varyant genotipinin ülseratif kolit gelişimi için artmış riskle ilişkisi bulunmasına rağmen Türk popülasyonunda yapılan çalışmada anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak genetik polimorfizm çalışmaları coğrafik dağılımlara göre farklılık göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: ülseratif kolit, toll like reseptör, single nukleotid polimorfizm

ABSTRACT

EVALUATION THE ASSOCIATION BETWEEN TLR1(RS 4833095) GENE POLYMORPHISM AND ULCERATIVE COLITIS IN THE TURKISH POPULATION.

Dr. Dilek ÇAĞLAYAN

DOCTORAL THESIS
KONYA 2018

Introduction: Ulcerative colitis is a disease, limited to the mucosal layer of the colon and characterized by recurring inflammatory periods of the colon. Ulcerative colitis is a multifactorial disease that results from combined effects of genetic and environmental factors. Several proinflammatory cytokines have been shown to play a role in the etiology of ulcerative colitis. (IL 23 R, TNF alpha, IL 27 ...)

Toll-like receptors are eukaryotic cell surface molecules that detect microbial antigens and respond to antigens. The last common pathway in the TLR signaling pathway involves transcription factors; NF κ B and activating protein 1 (AP -1). These transcription factors regulate genes which encodes important proinflammatory cytokines (such as TNF α , IL1 β , IL 6, IL 8, IL 12...).

In this trial, we aim to evaluate TLR1 (rs4833095) single nucleotide polymorphism in patients with ulcerative colitis and to compare with healthy population in the Turkish population. We also aim to evaluate the relation between the defined polymorphism and the risk of developing disease and the severity of the disease and the extension of the colon of the disease in the Turkish population.

Materials and method: 90 patients, up to 18 years old, with ulcerative colitis that are outpatients in the gastroenterology clinic of the N.E.U. Meram Faculty of Medicine are included into the trial. 90 healthy controls, up to 18 years old, also are included. Data, which is about medical treatment, laboratory findings, colonoscopy reports and findings,

extraintestinal manifestations of patients, is obtained by scanning hospital registry system retrospectively. 3-4 cc blood samples were taken into the tube, which has EDTA, from participants. All samples were kept at -80°C . After DNA isolation, the quality of obtained DNAs was checked by nanogen spectrophotometry. The DNAs of all patients and the control group were evaluated for polymorphism by using RT-PCR. SPSS 22.0 software program is used for the data entry and analysis, for the summary of the data concerning categorical variables the numbers and percentages are used. Mean \pm standard deviation and median values were used for the numerical variables. Pearson Chi-square test was used to determine the relationships between the categorical data. The results were found to be statistically significant, with 95% confidence interval and the p-value less than 0.05.

Findings: TLR1(rs4833095) single nucleotid polymorphisms weren't associated with increased risk of ulcerative colitis in the Turkish population($p>0,05$). TLR1(rs4833095) single nucleotid polymorphisms weren't associated with extension of the colon of the disease in the Turkish population($p>0,05$). TLR1(rs4833095) single nucleotid polymorphisms weren't associated with the severity of the disease in the Turkish population ($p>0,05$).

Conclusion: Chronic inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are complex diseases that result from the interaction of numerous genetic and environmental factors. TLR signaling pathways are involved in the autoimmune response to Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) such as bacterial or viral DNA, flagellin or lipopolysaccharide (LPS). PAMPs can be bound by the membrane bound TLRs and induce inflammation by activating a number of pro- and anti-inflammatory cytokines. The homozygous variant genotype of *TLR1* 743 T>C (rs4833095) ($p = 0.004$) was associated with increased risk of UC in the Danish cohort in the trial by Bank and friends. But in the Turkish population, there was no association between the homozygous variant genotype of *TLR1* 743 T>C (rs4833095) and the risk of ulcerative colitis ($p>0,05$). As a result, the trials of the genetic polymorphism are differed by geographical distribution.

Keywords: ulcerative colitis, toll like receptor, single nukleotid polymorphism.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ÜLSERATİF KOLİT.....	2
2.1.1.Tanım.....	2
2.1.2. Etyoloji ve patogenez.....	2
2.1.3. İnflamatuvar barsak hastalıklarına genetik duyarlılık.....	3
2.1.4. İnflamatuvar barsak hastalıklarında Toll-like reseptörler.....	4
2.1.5. TLR'lerin yapısı ve sinyalizasyonu	6
2.1.6. Sağlıklı ve IBH'lı bireylerde ekspresyon paternleri	7
2.1.7. Semptom ve bulgular.....	10
2.1.8. Akut komplikasyonlar.....	12
2.1.9. Kronik komplikasyonlar.....	12
2.1.10. Ekstraintestinal manifestasyonlar	12
2.1.11. Laboratuvar bulgular.....	13
2.1.12. Görüntüleme yöntemleri.....	13
2.1.13. ülseratif kolitli hastaların değerlendirilmesi.....	14
2.1.13.1. Anamnez.....	14
2.1.13.2.laboratuvar çalışmaları.....	15
2.1.13.3. endoskopi ve biyopsi.....	15

2.1.13.4. ayırıcı tanı.....	16
2.1.14. tedavi.....	18
2.1.14.1. 5-asetilsalisilik asit ajanları.....	18
2.1.14.2. Glukokortikoidler.....	19
2.1.14.3. Azatiopürin/6 merkaptopürin.....	20
2.1.14.4. Siklosporin A(CSA).....	20
2.1.14.5. Takrolimus.....	20
2.1.14.6. Anti TNF ajanlar.....	21
2.1.14.7. Cerrahi tedavi.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı	22
3.2. Dışlama kriterleri.....	22
3.3. Hasta verilerinin taranması.....	22
3.4. Hastaların ve kontrol grubunun DNA'larının izolasyonu.....	22
3.4.1. Kullanılan ayraçlar.....	22
3.4.2. Gerekli diğer malzemeler.....	23
3.4.3. Protokol.....	23
3.5. Primer ve prob dizaynı.....	24
3.6. PCR koşulları.....	24
3.7. Genotip Belirlenmesi (end point Analizi).....	25
3.8. İstatiksel değerlendirme.....	25
3.9. Etik kurul onayı.....	25
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	32
6.SONUÇLAR.....	37
7.KAYNAKLAR.....	39

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: DNA izolasyonunda kullanılan ayraçlar.....	23
Tablo 2: RS4833095 polimorfizm analizinde kullanılan materyallerin konsantrasyon ve miktarları.	24
Tablo 3: TLR1 polimorfizm analizi için PCR koşulları.....	25
Tablo 4: Hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	26
Tablo 5: Kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	26
Tablo 6: Hastaların laboratuvar bulguları.....	27
Tablo 7: Hasta grubunun TLR1(RS4833095) snp'ye göre dağılımı.....	27
Tablo 8: Kontrol grubunun TLR1(RS4833095) snp'ye göre dağılımı	28
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun TLR1(rs 4833095) snp'ye göre dağılımlarının karşılaştırılması	30
Tablo 10: Hastalığın kolondaki yayılımı ile TLR1(rs4833095) snp arasındaki ilişki.....	30
Tablo 11: Hastaların hastalığın remisyona girmesi için aldıkları tedavi ileTLR1(rs4833095) snp arasındaki ilişki	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:TLR'lerin yapısı ve sinyalizasyonu.....	9
Şekil 2: homozigot normal genotip: C/C.....	28
Şekil 3: homozigot varyant genotip: T/T.....	28
Şekil 4: heterozigot genotip: C/T.....	29



SİMGELER VE KISALTMALAR

IL 10	interlökin 10
TGF β	transforming growth factor beta
IBH	inflamatuvar barsak hastalığı
CH	Crohn hastalığı
ÜK	ülseratif kolit
IL23	interlökin 23
IL17	interlökin 17
IFN γ	interferon gama
LPS	lipopolisakkarit
TLR	toll like reseptörler
NLR	nod like reseptörler
CARD	caspase associated recruitment domain
IL1 β	interlökin 1 beta
IL6	interlökin 6
IL8	interlökin 8
TNF α	tümör nekrozis faktör alfa
BT	bilgisayarlı tomografi
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
CRP	c reaktif peptid
Panca	perinükleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor
GVHH	greft versus host hastalığı
5-ASA	5-aminosalisilik asit
6-MP	6-merkaptopürin
CSA	siklosporin A
TIR	toll-interlökin1 reseptör

1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasında sınırlı, tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile seyreden bir hastalıktır. Ülseratif kolit primer olarak barsaklarda görüldüğü halde; diğer organ sistemlerinde de çeşitli manifestasyonlarda (artrit, ankilozan spondilit, osteoporoz, osteopeni, osteonekroz, üveit, episklerit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, primer sklerozan kolanjit...) gösterebilir. Ülseratif kolit; komplikasyonlarla (şiddetli kanama, fulminan kolit, toksik megakolon, perforasyon, striktür, displazi ve kolorektal kanser ...) seyredebilen ve mortalite ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Ülseratif kolit; genetik ve çevresel etmenlerin kombine etkisi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Birçok proinflamatuvar sitokinin ülseratif kolit etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir.(IL23R, TNF α , IL 27 ...)

Toll like reseptörler, mikrobiyal antijenleri saptayan ve antijenlere karşı yanıt oluşturan ökaryotik hücre yüzey molekülleridir. TLR sinyal yolağındaki son ortak yol transkripsiyon faktörlerini içerir; NF κ B ve aktive edici protein 1 (AP -1). Bu transkripsiyon faktörleri; önemli proinflamatuvar sitokinleri kodlayan (TNF α , IL1 β , IL 6, IL 8, IL 12 gibi) birçok geni düzenler.

'Bank ve arkadaşlarının' yaptığı bir çalışmada; Danimarkalı'lardan oluşan bir kohortta, TLR 1 ve TLR 5' de genetik olarak saptanan yüksek aktivite inflamatuvar barsak hastalıkları için artmış riskle ilişkili bulunmuştur ve inflamatuvar barsak hastalıklarının TLR1(rs 4833095) single nükleotid polimorfizmi ile ilişkisi ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. Türk popülasyonunda; TLR1(rs 4833095) single nükleotid polimorfizmi ile ülseratif kolit ilişkisini gösteren yeterli veri ve çalışma yoktur.

Bu çalışmada; Türk popülasyonunda Ülseratif kolitli hastalardaki TLR1(rs 4833095) gen polimorfizminin değerlendirilmesi ve sağlıklı popülasyonla karşılaştırılması, tanımlanan polimorfizmlerin hastalıkla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

2.1.1.Tanım

Ülseratif Kolit; kolonun mukozal tabakasında sınırlı, tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile karakterize bir hastalıktır. Ülseratif kolit; genetik ve çevresel etmenlerin kombine etkisi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Ülseratif kolit sıklıkla rektumu tutar ve proksimale doğru yayılarak kolonun diğer kısımlarını da tutabilir.

2.1.2. Etyoloji ve patogenez

Ülseratif kolitin etyopatogenezinde kronik mukozal immün disregülasyonun rol oynadığına dair ortak görüşler mevcuttur. Bu immün disregülasyonda dış faktörlerin (normal lüminal flora gibi), konakçı faktörlerin (intestinal epitelyal hücre bariyer fonksiyonu, doğal ve edinsel immün fonksiyon gibi) ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Mukozal immün sistemin kronik aktivasyonunun tanımlanmamış bir enfeksiyöz ajana karşı uygun bir cevap olarak ortaya çıkması olası ise de, böyle bir enfeksiyöz ajan saptanamamıştır. Bu sebeple inflamatuvar barsak hastalığı; barsaklar içerisinde bulunan normal mikrobiyal flora karşı uygunsuz bir cevap olarak düşünülmektedir. Normalde mukozal immün sistem, oral toleransa bağlı olarak mukozal içeriğe karşı cevapsızdır. Eriyebilen antijenler subkutan veya intramüsküler yerine oral alındığında antijene spesifik cevapsızlık uyarılır. Oral toleransın uyarılmasında pek çok mekanizma rol oynar ve bunlar antijene reaktif T hücrelerin delesyon ve anerjisi ya da interlökin 10 (IL 10) ve transforming growth faktör β (TGF β) gibi inhibitör sitokinlerin sekresyonu yoluyla barsak inflamasyonunun baskılandığı CD4+ T hücre aktivasyonunu kapsar. Diyetteki antijenlere ve intestinal lümendeki kommensal flora karşı olan immün cevabın eksikliğinden oral tolerans sorumlu olabilir. İnflamatuvar barsak hastalığında (İBH) bu inflamasyonun baskılanması değişerek kontrol edilemeyen bir inflamasyona yol açar. Normal konakta enfeksiyonların seyri sırasında barsakla ilişkili lenfoid doku tam olarak aktifleşir fakat daha sonra immün yanıtın kontrol edilmesi, baskılanması ve doku onarımının sağlanması ile inflamasyon kontrollü bir şekilde

düzenlenir ve inaktive edilir. İnflamatuvar barsak hastalıklarında bu immün regülasyon bozulmuştur. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

2.1.3. İnflamatuvar barsak hastalıklarına genetik duyarlılık

Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları (IBH), Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK), birçok genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks hastalıklardır(Podolsky 2002). Genetik ilişki çalışmaları IBH'na duyarlılıkla ilişkili Toll-Like reseptörlerindeki(Cario 2010, Bank 2014), apoptozis(Anderson 2011, Thompson 2011), IL23/IL17(Anderson 2011, Thompson 2011) ve interferon gamma(IFN γ)(Anderson 2011, Thompson 2011) yolaklarındaki polimorfizmleri göstermiştir. Aşağıda tanımlandığı gibi, inflammasome bütün bu yolaklarla bağlantılıdır ve kuramsal olarak düşünüldüğünde, inflammasome yolağındaki polimorfizm CH ve ÜK ile ilişkili olabilir.(Bank 2015)

Bakteriyel veya viral DNA, flagellin veya lipopolisakkarit(LPS) gibi Patojen İlişkili Moleküler Pattern'lere karşı otoimmün cevap bütün bu yolakları içermektedir. Patojen İlişkili Moleküler Pattern'ler membrana bağlı toll like reseptörler(TLR) tarafından bağlanabilir ve birçok pro- ve antiinflamatuvar sitokini aktive ederek inflamasyonu indükleyebilir(Verstrepen 2008). Patojen İlişkili Moleküler Pattern'ler ayrıca intrasellüler reseptörler olan Nod-Like Reseptörler(NLR) tarafından da tanınabilirler. NLRP1 ve NLRP3; pro-protein caspase 1'i aktive edebilen inflammasome protein komplekslerinin üyeleridir. Kaspas 1'in aktivasyonu CARD8(caspas-associated recruitment domain ihtiva eden protein 8) tarafından süprese edilebilir(Paramel 2013). Kaspas 1; proprotein olarak sentezlenen IL1 β ve IL 18 gibi proinflamatuvar sitokinleri aktive eder(Aguilera 2014). IL1 β ve IL18 de, IL17'nin üretimini indükleyebilirler(Dinarello 2012).

NLRP1, NLRP3 ve CARD8 aynı zamanda apoptotik yolakta da tanımlanmıştır. NLRP1 ve NLRP3'ün aşırı ekspresyonu kaspasları aktive ederek apoptozisi stimüle eder(D'Osualdo 2012, Sagulenko 2013). CARD8, kaspas 1'in aktivasyonunu inhibe ederek apoptozisi inhibe eder(Hong 2002).

IL23/IL17 yolağında; IL23, proinflamatuvar sitokin IL17'nin sekresyonunu artırır. IL17 de; IL1 β , IL6, IL8 ve tümör nekrozis faktör alfa(TNF α) gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır(Hoeve 2006). IL23; IL12p40 ve IL23p19'dan oluşan bir heterodimerdir. IL12p40 ayrıca diğer bir heterodimer olan IL12(IL12p35/IL12p40)'ninde subünitidir. IL12; IFN γ 'yı aktive ederek proinflamatuvar

bir özellik gösterirken, aynı zamanda anti inflamatuvar bir sitokin olan IL10'u aktive ederek ve pro inflamatuvar bir sitokin olan IL17'yi inhibe ederek anti inflamatuvar özellik gösterir(Hoeve 2006, Chang 2007).

IL12 ve IL23 yolları ayrıca IL12 reseptör(IL12R- β 1/IL12R- β 2) ve IL23 reseptör (IL12R- β 1/IL23R) heterodimer komplekslerinin parçası olan IL12R- β 1 reseptör subunitini paylaşırlar. (Bank 2015)

IL12 ve IL23 reseptörleri üzerinden olan sinyalizasyon ayrıca STAT4 transkripsiyon faktörünü aktive eden Jak2 kinazı bağlayan ortak intrasellüler mekanizmalara sahiptir. (Bank 2015)

Buna rağmen, STAT transkripsiyon komplekslerinin DNA'ya bağlanması farklılıklar gösterir. IL23 sinyalizasyonda STAT3/STAT4 heterodimerleri mevcutken, IL12 sinyalizasyonunda STAT4 homodimerleri vardır(Hoeve 2006).

Inflammasome tarafından aktive edilebilen IL18, IFN- γ sentezini feedback aktive edebilir. (Bank 2015)

IFN- γ , iki adet ligand bağlayan IFNGR1 zincirlerini ve iki adet sinyal ileten IFNGR2 zincirlerini içeren membrana bağlı IFNG reseptörüne bağlanır. IFN- γ 'nın IFNG reseptörüne bağlanması Jak-2 kinazı aktive eder. (Bank 2015)

Jak-2, en sonunda transkripsiyon faktör STAT1'i aktive eden kinaz kaskadını başlatır(Schroder 2004).

IFN- γ 'nın diğer bir önemli aktivatörü ise transkripsiyon faktör T-bet (TBX21)dir(Li 2012).

Sonuç olarak; Toll-Like reseptörlerindeki, apoptozis, IL23/IL17 ve interferon γ (IFNG) yollarındaki genetik polimorfizmler inflamatuvar barsak hastalığında yukarıda tanımlanan immün disregülasyondan sorumlu gibi görünmektedirler

2.1.4. İnflamatuvar barsak hastalıklarında Toll-like reseptörler

İnflamatuvar barsak hastalıklarında toll like reseptör ekspresyonunun diferansiyel değişiklikleri ilk olarak 10 yıl önce tanımlanmıştır.(Cario 2010)

O zamandan bu yana bir çok grup tarafından yapılan çalışmalar; TLR'lerin barsaklardaki doğal konak savunmasının anahtar mediatörlerini temsil ettiği yönündeki mevcut kavram üzerine yoğunlaşmıştır. (Cario 2010)

Kolitin çeşitli fare modellerindeki son bulguları; IBH'nin patogenezinde TLR disfonksiyonunun mekanistik önemini ortaya çıkarılmasına yardım etmiştir. (Cario 2010)

Çevresel faktörler, genetik faktörler ve konak immünesinden oluşan çok boyutlu ve son derece interaktif regülatuar triad intestinal mukozadaki TLR fonksiyonlarını kontrol eder. (Cario 2010)

Bu triadtaki dengesiz ilişki; IBH kolitinde ve IBH ile ilişkili kanserde akut ve kronik intestinal inflamatuvar süreçlere katkıda bulunan anormal TLR sinyalizasyonunu uyarabilir. (Inflamm Bowel Dis 2010)

Kommensal bakteri ve mukozal immünite arasındaki bozulmuş homeostaz, genetik olarak yatkın bireylerde IBH'ndaki barsak inflamasyonu gelişiminde kritik determinant olarak görev alır(Xavier 2007, Abraham 2009).

Doğal immün hücreler; patern tanıma reseptörleri tarafından genişçe korunmuş moleküler paternlerin tanınmasından temel olarak self ve non self arasında hızlı ve kesin ayrımın sıkı sürecini uygulamak zorundadırlar(Janeway 1996).

Toll-like reseptörler(TLRs), pro/antiinflamatuvar genlerin indüksiyonunda ve adaptif immün cevapların kontrolünde anahtar rol oynayan transmembran patern tanıma reseptörlerinin bir sınıfıdır(Medzhitov 1997, Poltorak 1998).

2000 yılında, IBH'da intestinal mukozadaki TLR'lerin diferansiyel modülasyonu ilk kez tanımlanmıştır(Cario 2000).O zamandan beri TLR'lerin luminal mikrobiotanın çeşitli ürünlerinin geniş spektrumunun sınıflandırılması ve tanınmasına aracılık ettiği mekanizmalarının ve hücre spesifik etkilerinin tanımlanmasında çok gelişme sağlanmıştır. Ayrıca anormal TLR modülasyonunun IBH'nin gelişimine nasıl katkıda bulunabileceği yönünde mekanizmalarda tanımlanmıştır. (Cario 2010)

Sağlıklı konakta, TLR sinyalizasyonu konak bariyer bütünlüğünü korumak ve kommensal kompozisyonu ve toleransı sürdürmek için esas olan bazal immün mekanizmaları idame ettirir. (Cario 2010)

Buna rağmen, duyarlı bir konakta, anormal veya disfonksiyonel TLR sinyalizasyonu kommensal-mukozal homeostazın bozulmasına neden olabilir, böylece doku hasarının amplifikasyonuna ve devam etmesine katkıda bulunarak devam eden süreçte IBH'ndaki kronik inflamasyona neden olabilir. (Cario 2010)

2.1.5. TLR'lerin yapısı ve sinyalizasyonu

TLR'ler; geniş ve farklı ektodomainlerinde çok sayıda lösinden zengin tekrarlayan motifler içerir. Toll-interlökin-1 reseptör(TIR) domain olarak adlandırılan kısa intrasellüler kuyruklarında son derece korunmuş bölgeler içerirler. 13 memeli tip 1 transmembran glikoproteinlerinden (insanda 10 adet ve farelerde 12 adet) oluşurlar. TIR domain, homo-veya heterodimerik TLR subünitleri arasındaki etkileşim için esas olan bölgelerin yanı sıra sinyalizasyon kaskadının başlatılması için sitoplazmik adaptör proteinlerin güçlendirilmesine katkıda bulunan bölgelerden oluşur. TIR domain ayrıca IL1, IL18, IL33 reseptör ailelerinde de bulunabilir. TLR'ler mikrobiota-/virüs ilişkili (kommensal/patojen) moleküler patern ve hasar ilişkili(endojen ve eksojen) moleküler paternler olarak sınıflandırılabilen alarm sinyalleri tanırlar. Mikroorganizmaların farklı sınıflarının moleküler özellikleri şunları içerir: lipopeptidler:TLR2; virüs kaynaklı ds RNA:TLR3; lipopolisakkaritler:TLR4; flagellin:TLR5 ve CpG DNA:TLR9. Ligand bağlanması konformasyonel değişikliklere neden olarak reseptör aktivasyonunu indükler. Bugüne kadar en az beş çeşit adaptör protein tanımlanmıştır: MyD88, Mal/TIRAP, TRIF/TICAM-1, TRAM/Tirp/TICAM-2 ve SARM.(Cario 2010)

TLR 3 dışındaki bütün TLR' ler, MyD88 adaptör proteini üzerinden sinyal iletimi yaparlar. TLR 4 ise MyD 88 bağımlı ve MyD 88 bağımsız yollarını kullanır. MyD 88 adaptör proteininin olaya katılımı bir seri sinyalizasyon modülünü aktive eder, bu sinyalizasyon modülleri şunlardır: IRAK, TRAF6 ve TAK1, sonuç olarak transkripsiyon faktörleri aktive olur. (NF-κB, AP-1, Elk-1, CREB, STATs veya IRF) (reviewed, e.g., in Refs.)(Beutler 2006, Kumar 2009) MyD 88'nin yanında TRAF6, birkaç sinyalizasyon yolağının diğer bir ortak sinyalizasyon kontrol noktası olarak fonksiyon gösterir, sonuç olarak IL-1R/TLR ve TNFR süperaileleri birleştirilir. Takip eden süreçte pro – ve antiinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri kodlayan yegane ve ortak TLR hedef genlerinin transkripsiyonel aktivasyonu ile birlikte kostimülatör moleküllerin indüksiyonu lamina propria hücreleri tarafından aktive edilen antijen spesifik ve nonspesifik adaptif immün cevapları kontrol eder. Çevresel etkilerin kontrolü vasıtasıyla konak homeostazisinin

korunmasında bütün bu çeşitli downstream etkiler kritik olarak rol almaktadırlar. (Cario 2010)

2.1.6. Sağlıklı ve IBH'lı bireylerde ekspresyon paternleri

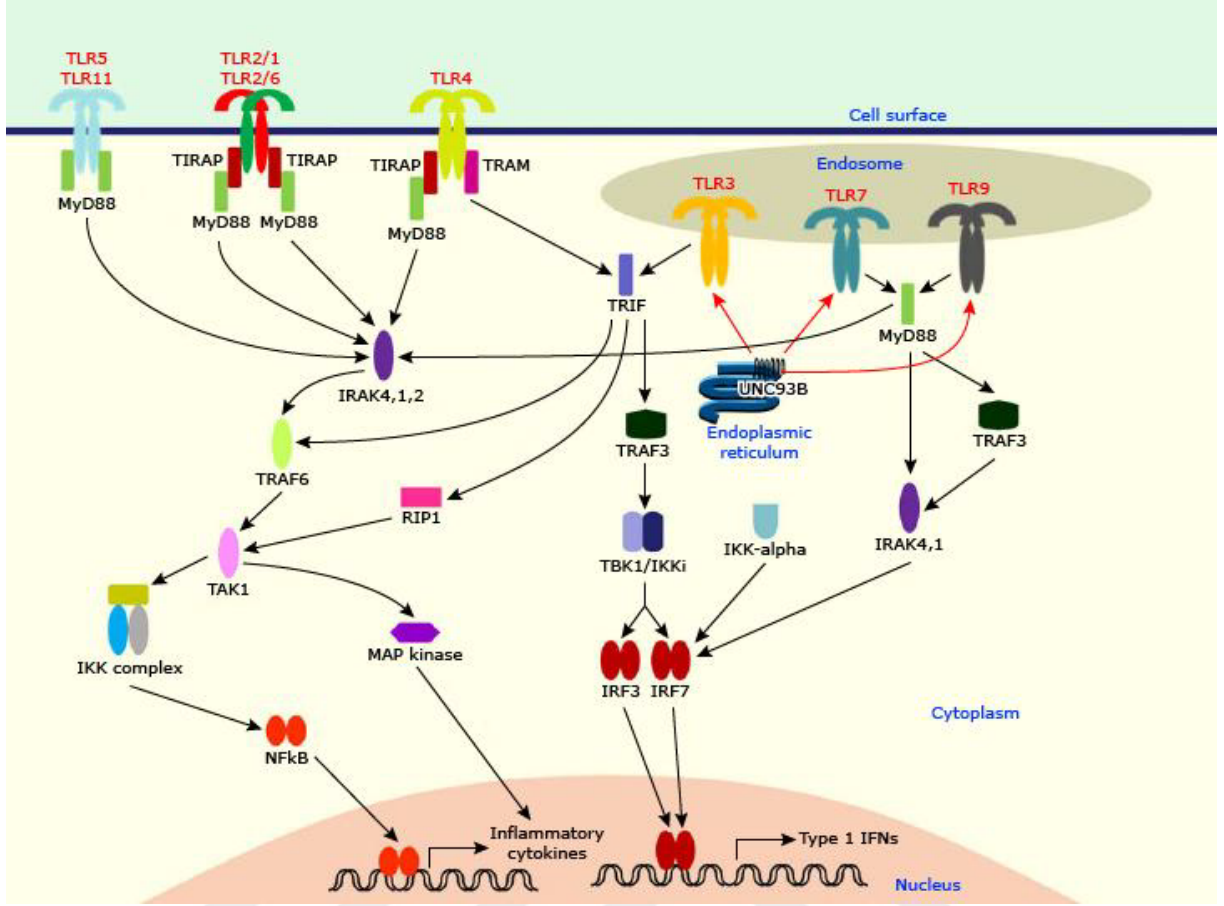
TLR'ler, tüm gastrointestinal trakt boyunca çeşitli hücre tipleri tarafından farklı kombinasyonlarda indüklenebilir ya da yapısal olarak eksprese edilebilirler. Gastrointestinal traktaki bu hücre tipleri ise şunlardır; dört esas intestinal epitelyal hücre ailesi (absorbtif enterositler(Cario 2000, Singh 2005), paneth hücreleri(Rumio 2004, Vaishnava 2008), goblet hücreleri(Podolsky 2009) enteroendokrin hücreler(Bogunovic 2007, Palazzo 2007)), subepitelyal myofibroblastlar(Otte 2003, Walton 2009) ve intestinal lamina propria içindeki çeşitli profesyonel immün hücre alt kümeleri monosit/makrofaj(Smith 2001, Hausmann 2002), dentritik hücreler(Hart 2005, Cerovic 2009) ve CD4+T hücreler (Tomita 2008, Fukata 2008). Spesifik hücre tipleri farklı anatomik bölgelerde TLR'lerin bireysel paternlerini eksprese ederler. Örneğin, dentritik hücreler farklılaşırken monositler progresif olarak bazı TLR'lerin ekspresyonunu kaybederler fakat diğerlerinin ekspresyonunu artırırlar(Visintin 2001). Kemik iliğinden köken alan CD11c+ dentritik hücreler, zararlı patojenik tehditleri hızlıca tanımak için önemli derecelerde TLR 4 eksprese ederler(Yanagawa 2007). Aksine lamina propria CD11c+ dentritik hücreler barsak lümeninde her yerde varolan lipopolisakkaritlere (LPS) düşük yanıt özelliğini korumak için TLR 4 eksprese etmezler(Uematsu 2006, Cerovic 2009). Farklı TLR ekspresyon paternleri, farklı stratejik bölgelerdeki TLR ligand tanınmasının farklı fonksiyonel gerekliliklerini yansıtabilir. Optimal ligand tanıma ve bağlama bölgeleri temel alınarak, TLR'ler stratejik olarak hücre yüzeyinde (TLR 1/2/4/5/6) veya hücre içi kompartımanlarda(TLR 3/7/8/9) lokalize olabilirler. Intestinal epitelyal TLR lokalizasyonu ve ligand yanıtı, hücrel aktivasyon durumu(Cario 2000, Abreu 2002), polarite(Lee 2006) ve farklılaşma(Cario 2002) tarafından kritik bir şekilde modifiye edilebilir. TLR 2 ve TLR 4 tercihen farklılaşmış enterositlerin apikal kutbunda lokalize olurken (Cario 2002), TLR 5 kararlı bir şekilde intestinal epitelyumun basolateral kutbunda lokalize olur(Gewirtz 2001).

Normal gastrointestinal sistemde TLR 2 ve TLR 4 intestinal epitelyal hücrelerde ve lamina propriadaki mononükleer hücrelerde az miktarda bulunurlar. Böylelikle bu hücrelerde çevresel etmenleri tanıma işlemi minimize edilerek aktivasyonun bazal durumu korunur(Cario 2000, Abreu 2001, Ortega-Cava 2003, Otte 2004, Singh 2005,

Hausmann 2002). TLR inhibisyonu barsak mikrobiotasına karşı uygunsuz aktivasyondan kaçınılmasında rol alır. Hücresel mekanizmaların ve birkaç negatif regülatörün intestinal mukozada TLR aktivasyonunu azalttığı ya da tamamen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Konak tehditler ile karşılaştığında bu inhibitör mekanizmalar baskılanabilir ve tehditleri ortadan kaldırmak için pozitif regülatörler TLR sinyalizasyonuna izin vererek önemli immün cevabı indükleyebilirler. Fakat sürekli TLR hiperaktivasyonu IBH'ndaki kronik inflamasyonu provoke edebilir. Aktif Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte alt gastrointestinal sistem boyunca primer intestinal epitelyal hücrelerde ve lamina propriadaki monomükleer hücrelerde TLR 4 ekspresyonu anlamlı bir şekilde artmıştır(Cario 2000). Böylece çevreye karşı duyarlılık artarak anormal aktivasyon meydana gelmektedir.(Cario 2010)

TLR 4 sinyalizasyonu 3 yardımcı moleküle ihtiyaç duyar: CD14, LBP ve MD-2. Sağlıklı durumlarda intestinal mukozada bu reseptör kompleksinin ekspresyonu genellikle düşüktür(Smith 2001, Abreu 2002, Meijssen 1998, Cario 2006). Fakat non aktif ve/ve ya aktif inflamatuvar barsak hastalığı kolitinde çeşitli hücre alt kümelerinde bu reseptör kompleksi anlamlı bir şekilde upregüle edilir(Meijssen 1998, Cario 2006, Kamada 2008). T hücre kaynaklı sitokinler (interferon γ , tümör nekrozis faktör α); inflamatuvar barsak hastağının başlatılmasında önemli patofizyolojik roller oynar. İn vitro koşullarda bu sitokinlerin intestinal epitelyal TLR4 ekspresyonunu upregüle ettiği gösterilmiştir(Abreu 2002, Suzuki 2003). Genetik olarak duyarlı konakta kommensal kompozisyondaki değişiklikler anormal TLR 4 aşırı yanıtılığına neden olabilirler(Vijay-Kumar 2007). Fakat reseptör upregülasyonu ayrıca immün cevaplardaki fonksiyonel kaybıda yansıtabilir.

TLR'lerindeki genetik varyasyonlar konak-kommensal etkileşimleri değiştirebilir. TLR'lerindeki bir defekt ligand tanımayı, mukozal immün toleransı ve kommensal kompozisyonu etkileyerek doğal/adaptif immün hypo- ve hiperaktiviteye neden olabilir. Bir kaç çalışmada IBH duyarlılığında ve/ve ya progresyonunda TLR polimorfizminin fonksiyonel etkileri değerlendirilmiştir. Bireysel TLR varyantlarının, IBH'da hastalığın fenotipik şiddetindeki dönemsel farklılıkların açıklanmasına olan etkisi IBH'da hastalık riskinin tahmin edilmesine olan etkisine oranla daha fazla olabilir.(Cario 2010)



Şekil 1:TLR'lerin yapısı ve sinyalizasyonu

Reproduced from:Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. Biochem Biophys Res Commun 2009; 388:621. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved. Graphic 57602 Version 5.0

TLR: toll-like receptor; MyD88: myeloid differentiation primary response protein 88; IRAK: interleukin-1 receptor-associated kinase; TRAF: tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor; TAK: transforming growth factor (TGF)-beta-activated protein kinase; IKK: inhibitor of NF-kappa-B kinase; MAP: mitogen-activated protein; NFKB: nuclear factor (NF)-kappa-B; TIRAP: toll/interleukin-1 (IL-1) receptor (TIR) domain-containing adapter protein; TRIF: TIR domain-containing adapter inducing interferon (IFN); TRAM: TRIF-related adapter molecule; RIP: receptor-interacting protein; TBK: TRAF family member-associated NF-kappa-B activator-binding kinase; IKKi: I-kappa-B kinase i; IRF: interferon regulatory factor; IFNs: interferons; UNC93B: UNC93 homolog B; IKK-alpha: inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit-alpha.

Konvensiyonel dentritik hücrelerde, makrofajlarda ve plazmasitoid dentritik hücrelerde TLR sinyalizasyonu

TLR 2(TLR 1 veya TLR 6 ile birlikte), TLR 4, TLR 5 ve TLR 11, ligand tanıma fonksiyonu için hücre yüzeyine yerleşmişlerdir. TLR 3, TLR 7 ve TLR 9 endosom lümeni içindeki ligand tanıma işlevi için endosom içinde lokalize olurlar. Bunlar endoplazmik

retikulumda lokalize transporter protein UNC93B aracılığı ile endosom içerisine taşınırlar. TLR 3 dışındaki bütün TLR'ler MyD88 adaptör proteini üzerinden sinyal iletimine devam ederler. TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 sinyal iletimi sırasında ek olarak diğer bir adaptör protein TIRAP'ı kullanırlar. TIRAP; TIR domaini MyD88 adaptör proteinine bağlar. TLR3 ve TLR4 adaptör protein olarak TRIF'i kullanırlar. TLR4 sinyalizasyonu ek bağlayıcı adaptör protein TRAM' a ihtiyaç duyar. TRAM, TLR4'ün TIR domaini ile TRIF'i bağlar. TLR 1, TLR2, TLR5, TLR6 ve TLR11 ligandları ile stimüle edilen dentritik hücreler ve makrofajlar MyD88 bağımlı yolağı başlatırken, TLR 3 ligandları TRIF bağımlı yolağı başlatırlar. TLR 4, MyD88 bağımlı ve TRIF bağımlı yolakların her ikisinde aktive eder. My D88 bağımlı yolak, IRAK protein ailesi ve TRAF6 üzerinden sinyal iletimine devam eder. TRAF6, TAK1'i aktive eder. Aktive olan TAK1 ise NFκB subünitlerini aktive eden IKK komplekslerini aktive eder. Aktive olan TAK1 ayrıca MAPK yolağında aktive eder. TRIF bağımlı yolakta TRIF; RIP 1 ve TRAF 6 ile etkileşime girer. Aktive TRAF 6 ve RIP 1; NFκB ve mitojen aktive protein kinazları (MAPKs) aktive ederler. TRIF ayrıca TRAF 3 ile de etkileşime girer ve IRF 3 ve IRF 7'yi aktive eden TBK 1/IKK'yı aktive eder. TLR 7 ve TLR 9 ligandları ile stimüle edilen plazmasitoid dentritik hücreler; MyD 88 bağımlı yolak üzerinden NFκB ve MAPKs'ı aktive ederler. Tip 1 interferonları indüklemek için MyD88, IRAK protein ailesi ile etkileşir. IRAK 1 ve IKKα, IRF7'yi aktive eder. IRAK 1 ayrıca TRAF 3 ile etkileşime girer ve IRF'yi aktive eder. Aktive olmuş NFκB subünitleri ve IRF'ler nükleusa transloke olurlar. NFκB ve MAPK'lar inflamatuvar sitokin genlerinin transkripsiyonunu başlatırlar oysa ki IRF'ler tip 1 interferonların transkripsiyonunu başlatırlar.(Kumar 2009)

2.1.7. Semptom ve bulgular

Ülseratif kolitli hastalar genellikle kanlı diyare ile presente olurlar. Rektal inflamasyon sonucu barsak hareketleri sık ve dışkı volüm olarak azdır. Ülseratif kolit ile ilişkili semptomlar; kolik tarzda abdominal ağrı, acil dışkılama isteğı, tenezim ve inkontinanstır(Silverberg 2005). Distal kolon tutulumlu hastalarda sık sık kan ve mukus deşarjının eşlik ettiğı ishal görülebilir. Semptomların başlangıcı genellikle kademeli olup, birkaç hafta içerisinde progresyon gösterebilir.

Semptomların şiddeti, hafif hastalıktan (günde 4 ve 4'den daha az, kanlı ya da kan olmadan dışkılama) şiddetli hastalığa (günde 10'dan daha fazla, şiddetli krampların ve sürekli kanamanın eşlik ettiği dışkılama) kadar geniş bir yelpazede dağılım gösterebilir(Silverberg 2005).

Hastalarda ateş, kilo kaybı, yorgunluk gibi sistemik semptomlarda görülebilir. Ayrıca kan kaybına sekonder demir eksikliği anemisine, kronik hastalık anemisine veya otoimmün hemolitik anemiye bağlı olarak hastaların dispne ve çarpıntı şikayetleri olabilir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti, intestinal hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilidir.

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Orta düzeyde ve şiddetli hastalığı olan hastalarda abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk saptanabilir. Rektal muayenede kan saptanabilir. Uzamış diyaresi olan hastalarda kas kütlesi kaybı, subkutanöz yağ dokusu kaybı, kilo kaybı ve malnütrisyon nedeni ile periferik ödem olabilir.

Hastalık şiddetinin belirlenmesi hastanın klinik yönetimi ve hastalığa bağlı uzun dönemdeki klinik sonuçların tahmin edilebilmesi için önemlidir. Hastalık aktivitesinin şiddeti; klinik hastalık aktivite indeksi ile objektif olarak ölçülebilir. Montreal sınıflamasında, diyarenin sıklığı ve şiddetine, sistemik semptomların varlığına ve laboratuvar anormalliklere göre hastalık şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır(Satsangi 2006).

Hafif klinik hastalıkta; günlük dışkı sayısı 4 ve 4'den daha azdır, kanlı veya kansız dışkılama olabilir. Sistemik toksisite bulguları yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı normaldir. Hafif karın ağrısı, tenezim ve konstipasyon atakları sık görülen semptomlardır.

Orta şiddette klinik hastalıkta; hastalarda günlük 4'den fazla kanlı ve gevşek dışkılama, şiddetli olmayan karın ağrısı, transfüzyon gerektirmeyen hafif anemi, hafif derecede ateş gibi hafif sistemik toksisite semptomları vardır. Orta şiddette klinik hastalığı olan hastalarda yeterli beslenme genellikle sağlanır ve hastalıkla ilişkili kilo kaybı yoktur.

Şiddetli klinik hastalıkta; hastalarda şiddetli kramp tarzında karın ağrısı ile birlikte günde 6 ve daha fazla gevşek, kanlı dışkılama, ateş ($>37,5$ °C), taşikardi (kalp hızı >90), anemi (hemoglobin $<10,5$ g/dl) ve yüksek sedimentasyon hızı (>30 mm/h) gibi semptom ve bulgular olabilir. Hastalarda hızlı kilo kaybı olabilir.

Ülseratif kolitli çoğu hasta hafif şiddetteki klinik hastalıkla prezente olurlar. Yaklaşık olarak %27 hastada başlangıçta orta şiddette klinik hastalık bulguları vardır. %1 hasta ise şiddetli hastalık ile başvurur(Langholz 1991).

2.1.8. Akut komplikasyonlar

Şiddetli kanama: %10 hastada şiddetli kanama olabilir. Acil kolektomi gerektirebilen masif hemoraji ülseratif kolitli hastaların %3'ünde görülebilir(Becker, 1992).

Fulminan kolit ve toksik megakolon: Ülseratif kolitli hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, abdominal distansiyon, ateş ve anoreksi gibi akut, şiddetli toksik semptomlarla seyreden fulminan kolit tablosu gelişebilir. İnflamatuvar sürecin mukozanın ötesine yayıldığı, kolonun kas tabakasının tutulduğu fulminan kolitli hastalar toksik megakolon gelişmesi açısından yüksek risklidirler. Toksik megakolonda kolon çapı 6 cm ve üzerinde, çekal çap 9 cm üzerindedir ve hastalarda sistemik toksisite semptom ve bulguları vardır(Greenstein 1985, Jalan 1969).

Perforasyon: Kolon perforasyonu sıklıkla toksik megakolonu takiben gelişir. Buna rağmen, ayrıca toksik megakolon yokluğunda ve kolitin ilk atağından itibaren skar dokusu oluşumunun olmadığı hastalarda da perforasyon meydana gelebilir. Perforasyon ile peritonit gelişen ülseratif kolitli hastalarda mortalite %50 civarındadır(Danovitch 1989).

2.1.9. Kronik komplikasyonlar

Ülseratif kolitin kronik komplikasyonları ise; striktür, displazi veya kolorektal kanserdir.

2.1.10. Ekstraintestinal manifestasyonlar

Ülseratif kolit primer olarak barsakları etkilediği halde diğer organ sistemlerinde çeşitli manifestasyonlarla da ilişkilidir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların başlangıçta %10'undan daha azında ekstraintestinal manifestasyonlar görülebilirken, yaşamları boyunca %25'inde ekstraintestinal manifestasyonlar ortaya çıkmaktadır(Monsén 1990). Primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit dışındaki ekstraintestinal manifestasyonlar kolitin klinik seyrini takip etme eğilimindedirler.

Kas-iskelet sistemi: Artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarında en sık görülen ekstraintestinal manifestasyondur. Artrit genellikle büyük eklemleri tutan non destrüktif

periferik artrit şeklinde ya da ankilozan spondilit şeklinde olabilir. Diğer kas-iskelet sistemi manifestasyonları osteoporoz, osteopeni ve osteonekrozu içerir.

Göz bulguları: İnflamatuvar barsak hastalığında en sık görülen oküler manifestasyonlar üveit ve episklerittir. Sklerit, iritit ve konjunktivit de görülebilir. Etkilenen hastalar asemptomatik olabilirler ya da gözlerde yanma, kaşınma ve kızarıklık gibi semptomlarla başvurabilirler.

Deri: İnflamatuvar barsak hastalıklarında en sık görülen deri lezyonları eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur.

Hepatobiliyer: Primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer ve otoimmün karaciğer hastalığı görülebilir. Primer sklerozan kolanjitli hastalar genellikle asemptomatiklerdir ve sadece izole serum alkalin fosfataz yüksekliği ile tanınabilirler. Hastalarda yorgunluk, kaşıntı, ateş, titreme, gece terlemesi ve sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlarda görülebilir.

Hematopoetik /koagülasyon: İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar venöz ve arteriyel tromboz için artmış riske sahiptirler(Bernstein 2001, Solem 2004, Irving 2005, Spina 2005, Bernstein 2008, Novacek 2010, Murthy 2011). İnflamatuvar barsak hastalığında otoimmün hemolitik anemi görülebilir. Anemisi olan hastalar asemptomatik olabilirler ya da halsizlik, yorgunluk, dispne, çarpıntı gibi nonspesifik semptomlara sahip olabilirler.

Pulmoner: İnflamatuvar barsak hastalığının pulmoner komplikasyonları; hava yolu inflamasyonu, parankimal akciğer hastalığı, serozit, tromboembolik hastalık ve ilaçların indüklediği akciğer toksisitesini içerir. Bunlar nadir görülen komplikasyonlardır.

2.1.11. Laboratuvar bulguları

Anemi, eritrosit sedimentasyon hızında artış(>30mm/saat), albümin düzeylerinde düşme, ishal ve dehidratasyona bağlı elektrolit anormallikleri görülebilir(Rodgers 2007, Prantera 1988, Vermeire 2004). Ülseratif kolitli ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda serum alkalin fosfataz konsantrasyonlarında yükselme saptanabilir.

İntestinal inflamasyona bağlı olarak fekal calprotectin ve laktoferrin seviyelerinde artış görülebilir(van Rheenen 2010).

2.1.12. Görüntüleme yöntemleri

Abdominal görüntüleme ülseratif kolit tanısı koymak için gerekli değildir fakat kolit semptomları ile prezente olan hastalarda yapılabilir.

Abdominal radyografi hafif ve orta şiddette hastalığa sahip hastalarda genellikle normaldir fakat şiddetli ve fulminan ülseratif kolitli hastalarda proksimal konstipasyonu, ödeme sekonder mukozal kalınlaşmayı veya thumbprintingi ve kolonik dilatasyonu saptayabilir.

Çift kontrast baryum enema hafif ülseratif kolitte normal olabilir. Baryum enema bulguları; diffüz retiküler patern ile üzerinde baryum punktat koleksiyonları içeren mikroülserler şeklinde olabilirken, çok şiddetli hastalıkta spiküler collar button ülserleri, kolon boyunda kısılma, haustra kaybı, lüminal çapın daralması, psödopolipler ve filiform polipler şeklinde olabilir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda baryumlu enema görüntülemelerinden kaçınılmalıdır.(İleus ve toksik megakolonu presipite edebilir.)

Bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG) barsak duvarındaki anlamlı kalınlaşmayı gösterebilir fakat bu bulgu nonspesifiktir. BT ve MRG, ince erken mukozal hastalığı saptamada baryumlu enemaya göre düşük duyarlılığa sahiptirler fakat şiddetli ve kanıtlanmış hastalıkta baryumlu enema ile eşdeğer duyarlılığa sahiptirler(Mowat 2011).

Doppler ile ultrasonografi aktif ülseratif kolitli hastalarda kalınlaşmış hipoekoik mukozal tabakayı gösterebilir. Çok şiddetli vakalar transmural barsak duvarı kalınlaşması ile birlikte olabilirler. Buna rağmen bu ultrasonografik bulgular ülseratif kolit için spesifik olmayıp diğer sebeplere bağlı kolitte de görülebilir.

2.1.13. Ülseratif kolitli hastaların değerlendirilmesi

Ülseratif kolit şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde şu basamaklar uygulanmalıdır.

- Kolutin diğer sebepleri dışlanmalı,
- Kesin ülseratif kolit tanısı konulmalı,
- Hastalığın şiddeti ve yaygınlığı belirlenmelidir.

Ülseratif kolit tanısı, dört haftadan uzun süredir varolan kronik diyare, endoskopide aktif inflamasyon bulguları ve biyopside kronik değişiklikler temel alınarak konulur. Bu bulgular ülseratif kolit için spesifik olmadıklarından dolayı kesin ülseratif kolit tanısı konulurken kolutin diğer sebepleri dikkatli bir anamnez, laboratuvar çalışmaları ve endoskopi esnasında kolondan alınan biyopsilerle dışlanmalıdır.

2.1.13.1. Anamnez

Hastalardan anamnez alınırken kolitin diğer nedenleri için risk faktörleri mutlaka araştırılmalıdır. Amebiyazis gibi paraziter hastalıklar için endemik bölgelere son zamanlarda yapılan seyahat hikayesi, clostridium difficile enfeksiyonunu predispoze edecek son zamanlarda antibiyotik kullanım hikayesi, proktite ilişkili seksüel geçişli hastalıklar(neisseria gonorrhoeae ve herpes simpleks virüs gibi) için çeşitli risk faktörleri ve seksüel hikaye sorgulanmalıdır. Aterosklerotik hastalığın ve önceki iskemik epizodların varlığı kronik kolonik iskemiye akla getirmelidir. Abdominal/pelvik radyasyon hikayesi ve aşırı miktarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımını da mutlaka sorgulanmalıdır. İmmünkompromize hastalarda sitomegalovirüs enfeksiyonu ülseratif koliti taklit edebilir.

2.1.13.2. Laboratuvar çalışmaları

Gaita tetkikleri; gaitada Clostridium difficile toksini bakılmasını, rutin gaita kültürlerini(salmonella, shigella, campylobakter, yersinia) ve Escherichia coli O157:H7 için spesifik testleri içermelidirler. Ayrıca endemik bölgelere son zamanlarda yapılan seyahat hikayesi gibi risk faktörleri olan hastalara gaitada parazit incelemesi ve giardia antijeni taraması da yapılmalıdır.

Homoseksüel ilişki hikayesi olan yada urgency, tenezmus gibi şiddetli rektal semptomları olan hastalarda Clamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, Herpes simpleks virüs ve Treponema pallidum gibi seksüel geçişli hastalıklar için ek tetkikler yapılabilir.

Ayrıca hastalık şiddetini değerlendirmek için tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, albümin, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamasyon markerlarının düzeyleride belirlenmelidir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında bir dizi otoantikör saptanmıştır. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor(panca) düzeyleri ülseratif kolitli hastalarda yükselebilir. Buna rağmen otoantikör testinin doğruluğu undetermine kolitli hastalarda kesin değildir (Ferrante 2007, Ruemmele 1998, Sandborn 2000, Boon 1999).Bu yüzden şüpheli inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda otoantikör testleri tanısal değerlendirme testlerinin bir parçası değildir(Sandborn 2001).

2.1.13.3. Endoskopi ve biyopsi

Ülseratif kolitli hastalarda endoskopik bulgular nonspesifiktir. Kolonoskopi sırasında kolondan elde edilen biyopsiler kronik inflamasyonu göstermek ve kolitin diğer sebeplerini dışlamak için gereklidir. İleokolonoskopi terminal ileumun

değerlendirilmesine ve kolonik hastalığın şiddetinin ve yaygınlığının endoskopik olarak saptanmasına izin verir(Travis 2012, Samuel 2013). Buna rağmen şiddetli hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda şiddetli kolitin toksik megakolonu presipite edici potansiyeli olduğu için kolonoskopiden kaçınılmalıdır. Rektuma ve distal sigmoid kolona sınırlı hastalıkta fleksible sigmoidoskopi hastaların endoskopik değerlendirilmesi için kullanılabilir.

Ülseratif kolitli hastalardaki endoskopik bulgular; mukozal vasküler işaretlerin kaybı, mukozada eritematöz görünüm, mukozada granülarite, peteşi, eksüda, mukozal ödem, erozyon, mukozada dokunmakla frajilite ve spontan kanama şeklinde olabilir. Çok şiddetli hastalıkta makroülserasyonlar, aşırı miktarda kanama ve bol miktarda eksüda olabilir. Non neoplastik psödopolipler saptanabilir.

Kolonik biyopside; kript abseleri, kriptlerde dallanma, kısalma ve bozulma ve kript atrofi saptanabilir. Epiteyal hücre anormallikleri, müsünün tükenmesi ve paneth hücre metaplazisi de görülebilir. Ülseratif kolitin biyopsideki inflamasyonu gösteren bulguları; artmış lamina propria selülaritesi, bazal plazmositoz, bazal lenfoid agregatları ve lamina propriada eozinofillerden oluşur. Bu özelliklerin hiçbirisi ülseratif kolit için spesifik olmamakla birlikte, iki yada daha fazla histolojik özelliğin varlığı ülseratif kolit tanısını yüksek olasılıkla destekler(Nikolaus 2007, Jenkins 1997). Komplet mukozal iyileşme ile birlikte iyi kontrollü görünen ülseratif kolitli hastalarda kolon biyopsisinde bazal plazmositozun saptanması relaps için prediktör olabilir(Bessissow 2012).

İnflamasyon genellikle rektumu kapsar ve proksimale doğru sürekli ve sirküferensiyel patern biçiminde yayılır. Ülseratif kolitin ilk atağında; %30-50 hastada rektum veya sigmoid kolon tutulumu vardır, %20-30 hastada sol yerleşimli kolit mevcuttur. Yaklaşık olarak %20 hasta ise kolitin ilk atağında pankolit ile prezente olabilir. Bazen bir grup ülseratif kolitli hastada apendisyal orifis çevresinde kolonun diğer kısımlarındaki hastalık ile bitişik olmayan fokal inflamasyon olabilir(Prantera 1988, D'Haens 1997, Kim 1999). İleal inflamasyon (backwash ileit) aktif sağ yerleşimli koliti olan ülseratif kolitli hastalarda görülebilir. Crohn hastalığı ile ilişkili yamalı tutulumla karakterize ileitten farklı olarak ülseratif kolitle ilişkili backwash ileit diffüz tutulumla karakterizedir.

2.1.13.4. Ayırıcı tanı

Ülseratif kolitin ayırıcı tanısı kronik diyarenin diğer nedenlerini içerir.

Crohn hastalığı; Kolonu tutarak, ülseratif kolitin klinik semptomlarına benzer semptomlarla prezente olabilir(Kim 1999). Buna rağmen Crohn hastalığını düşündüren özellikler; gross kanamanın yokluğu, perianal hastalığın varlığı (anal fissür, anorektal abse gibi) ve fistüllerin varlığıdır. Rektal inflamasyonun yokluğu ve ileitin varlığı, fokal inflamasyon, endoskopi ve biyopside granülomların varlığı da Crohn hastalığı tanısını destekler. Ülseratif kolitli hastalarda ileal inflamasyon(backwash ileit) görülebildiği halde, bu hastalarda aktif sağ tutulumlu kolitte mevcuttur. Ayrıca ülseratif kolitle ilişkili backwash ileit tablosu diffüzdür, Crohn hastalığında görüldüğü gibi yamalı tutulum yoktur.

İnfeksiyöz kolit; Ülseratif kolitle benzer klinik prezentasyona ve endoskopik görünüme sahip olabilir. İnfeksiyöz kolit, gaita ve doku kültürleri, gaita tetkikleri ve kolon biyopsileri ile dışlanmalıdır.

Radyasyon koliti; abdominal ya da pelvik radyoterapi sonrası haftalar ya da yıllar sonra görülebilir. Radyasyon koliti, endoskopide ülseratif kolitle benzer görünüme sahiptir. Rektum veya sigmoid kolonu tutabilir. Radyasyon kolitini destekleyen histolojik bulgular; eozinofilik infiltratlar, epitelyal atipi, fibrozis ve kapiller telenjiektazidir. Bu bulgular radyasyon koliti için spesifik değildir.

Diversiyon koliti; diversiyon kolitli hastalar cerrahi olarak eksternalize edilmiş barsak lupu öyküsüne sahiptirler. Histolojik olarak belirgin lenfoid hiperplazi mevcuttur.

Soliter rektal ülser sendromu; soliter rektal ülser sendromu olan hastalar, kanama, karın ağrısı ve değişken barsak alışkanlıkları ile prezente olabilirler. Mukozal ülserasyon, endoskopide ülseratif kolitle benzer bir görünüme sahip olabilir fakat histolojik olarak karakteristik görünüme sahiptir (kalınlaşmış mukozal tabaka ve kript yapısında distorsiyon). Lamina propria, düz kas ve kollajen ile yer değiştirir. Bu da muskularis mukoza tabakasında hipertrofiye ve disorganizasyona neden olur.

Graft versus host hastalığı; kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda kolonun graft versus host hastalığı (GVHH) kronik diyareye neden olabilir. Hastalar proksimal gastrointestinal trakt tutulumuna bağlı semptomlar (disfaji, ağrılı ülser gibi) yada diğer organ tutulumlarına bağlı semptomlar (yükselmiş karaciğer testleri, liken planus veya

sklerodermaya benzeyen deri tutulumu gibi) ile prezente olabilirler. Kolonun kronik GVHH'nı ülseratif kolitten ayırt ettirecek endoskopik özellik yoktur. Fakat GVHH'nın karakteristik histolojik özellikleri mevcuttur (kriptlerde dejeneratif materyal birikimi ile birlikte kriptik hücre nekrozu gibi) (Woodruff 1976).

Divertiküler kolit; divertiküler orifis tutulumu olmaksızın interdivertiküler mukozada inflamasyonla karakterizedir. Aksine divertikülozis ve IBH'ı olan hastalarda inflamasyon, divertikülleri kapsayan kolonik mukozayı ayrıca divertikül orifislerini de tutar(Tursi 2011). Ek olarak divertiküler koliti olan hastalarda kolitin yayılım paterni divertiküler kolitin ülseratif kolitten ayırt edilmesine yardım eder (Lamps 2007).

İlaç ilişkili kolit; nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kronik diyare ve kanamaya neden olabilirler(Davies 1995). Retinoik asit, ipilimumab, mikofenolat ve altın gibi diğer ilaçlarda benzer klinik prezentasyona neden olabilirler. Tanı, ayrıntılı ilaç anamnezi ve biyopside iskemik değişikliklere benzeyen nonspesifik mukozal inflamasyon veya mukozal erozyonların varlığı ile konabilir.

2.1.14.Tedavi

2.1.14.1. 5-Asetil salisilik asit(5-ASA) ajanları

Hafif ve orta şiddetteki ülseratif kolitte esas tedavi sülfasalazin ve diğer 5-ASA ajanlarıdır. Bu ajanlar ülseratif kolitte remisyonun sağlanmasında ve idamesinde etkilidirler.

Sülfasalazinin moleküler yapısı esas molekülün bozulmadan ve sadece kısmen absorbe edilerek ince barsakları geçip kolonda kolayca dağılımına olanak sağlar. Molekülün azo bantları kolondaki bakterilerce salgılanan azo redüktaz ile parçalanarak sülf ve 5-ASA'ya ayrılır. Sülfasalazin hafif ve orta şiddetteki ülseratif kolitte hastalığın remisyonunda ve remisyonun idamesinde oldukça etkilidir. Sülfasalazin her ne kadar yüksek dozlarda daha etkili ise de, 6 veya 8 g/gün dozuna çıkıldığında hastaların %30' unda alerjik reaksiyonlar, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkilerden sülfapiridin kısmı sorumludur. Hipersensitivite reaksiyonları, sülfapiridin seviyesinden bağımsız olarak döküntü, ateş, hepatit, agranülositoz, hipersensitivite pnömonisi, pankreatit, kolitin ağırlaşması, reversibl sperm anormalliklerini

kapsar. Sülfasalazin folat emiliminide bozabilir bu yüzden hastalara folat desteği verilmelidir.

Sülfa içermeyen yeni ASA preparatları sınırlı sistemik toksisiteye sebep olurken aktif hastalık bölgesine daha fazla miktarda aktif sülfasalazin içeriğinin(5-ASA, mesalamine) salınımını sağlar. Sülfa içermeyen yeni ASA preparatları; alternatif azo bağı taşıyıcıları, 5- ASA dimerleri, pH bağımlı tabletler, sürekli salınımlı preparatları içerir. Olsalazin, bir azo bağı ile bağlanmış iki 5-ASA radikalinden oluşur. Olsalazin ile hastaların %17 kadarında ince barsaklardan sıvı sekresyonun artışına bağlı olarak diyare görülür. Balsalazid, azo bağı ile taşıyıcı bir molekül olan 4-amino benzoil β -alanine bağlanmış mesalamin içerir, kolonda etkilidir. Claversal, 5-ASA'nın enterik kaplı bir formudur. Preparat jejunumun ortasından kolonun distaline kadar uzanan lümendeki pH>6 ortamda mesalamini serbest bırakır. Asacol da mesalaminin enterik kaplı bir formudur ve pH>7 olan ortamda mesalamini serbestleştirir. Pentasa bir diğer mesalamin tipidir. Topikal mesalamin lavmanları ise hafif ve orta şiddetteki distal kolitlerde etkilidir. Mesalamin supozituarları proktit tedavisinde etkilidir. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

2.1.14.2. Glukokortikoidler

Orta ve ağır şiddetteki ülseratif kolit hastalarının büyük çoğunluğu oral veya parenteral glukokortikoidlerden yarar görür. 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen aktif ülseratif kolitte prednizon genellikle 40-60 mg/gün dozunda başlanır.

Distal kolitte topikal olarak kullanılan glukokortikoidlerde yararlıdır ve rektal tutulumu ek olarak daha proksimal tutulumuda olan hastalarda yardımcı olarak kullanılırlar. Hidrokortizon lavmanları veya köpükleri aktif hastalığı kontrol altına alabilirse de idame tedavisinde kanıtlanmış rolleri yoktur. Bu glukokortikoidler rektumdan önemli ölçüde emilirler ve uzamış kullanımlarında adrenal süpresyona neden olabilirler. Distal ülseratif kolit tedavisinde topikal 5-ASA tedavisi, topikal steroid tedavisinden daha etkilidir.

Glukokortikoidlerin ne ÜK'in ne de CH'nın idame tedavisinde yeri yoktur. Klinik remisyon sağlandığında klinik aktiviteye göre, normalde azaltma hızı haftada 5 mg'dan fazla olmayacak şekilde, yavaş yavaş azaltılmaları gerekir. Genellikle 4-5 hafta içinde

20mg/gün dozuna kadar azaltılabilirler fakat çoğu kez aylar içinde tamamen kesilebilirler. Sıvı birikimi, abdominal strialar, yağ dağılımında değişiklikler, hiperglisemi, subkapsüler katarakt, osteonekroz, miyopati, emosyonel bozukluklar ve kesilme semptomları gibi çok sayıda yan etkileri vardır. Osteonekroz dışındaki yan etkilerin çoğu tedavinin dozuna ve süresine bağlıdır. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

2.1.14.3. Azatiopürin/6 merkaptopürin

Azatiopürin ve 6 merkaptopürin glukokortikoide bağımlı IBH'nin tedavisinde sıklıkla kullanılan pürin analoglarıdır. Azatiopürin (2-3mg/kg/gün) veya 6-MP(1-1,5 mg/kg/gün) glukokortikoidlerden kurtarıcı ajanlar olarak ÜK hastalarının üçte ikisinde ve daha önce glukokortikoidler kesilememiş olan CH'da başarı ile kullanılmaktadır. Bu immün modülatör ilaçların ÜK ve CH'nın idame tedavisinde ve CH'da görülen aktif perianal hastalık ve fistüllerin iyileştirilmesindeki rolleri umut vericidir.

Her ne kadar azatiopürin ve 6-MP iyi tolere edilirse de hastaların %3-4'ünde pankreatit gelişir. Diğer yan etkiler; bulantı, ateş, döküntü ve hepatittir. Kemik iliği süpresyonu, özellikle lökopeni, doza bağımlıdır ve sıklıkla geç gelişir. Azatiopürin/6-MP ile tedavi edilen IBH hastalarında lenfoma riski 4 kat artmıştır. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

2.1.14.4. Siklosporin A(CSA)

Hem sellüler hemde hümmoral immün sistem üzerine inhibitör etkili lipofilik bir peptiddir. CSA, intravenöz glukokortikoidlere refrakter şiddetli ÜK'te 2-4mg/kg/gün verildiğinde en etkilidir ve hastaların %82'sinde yanıt alınır. CSA, kolokteminin bir alternatifi olabilir. Oral CSA'nın uzun dönem başarısı bu kadar dramatik değildir. Fakat eğer hastalara hastaneden çıkarken 6-MP veya azatiopürin başlanırsa remisyon sürdürülebilir. CSA ciddi toksisitelere neden olabilir. Böbrek fonksiyonlarının sık olarak izlenmesi gerekir. Hipertansiyon, gingiva hiperplazisi, hipertrikozis, parestezi, tremor, baş ağrısı ve elektrolit anormallikleri sık görülen anormalliklerdir. En çok dikkat çekenlerden biri pnönocystis carinii pnömonisi olan fırsatçı enfeksiyonlar kombine immün süpresif tedavi verilenlerde görülebileceğinden profilaksi verilmelidir. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

2.1.14.5. Takrolimus

İmmun modölatör etkisi olan makrolid antibiyotiktir. CSA'dan 100 kat daha güçlüdür. Emilim için safraya yada mukozal bütünlüğe bağımlı değildir. Steroide bağımlı veya refrakter ÜK ve CH'da etkilidir. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

2.1.14.6. Anti TNF ajanlar

Tümör nekrozis faktör(TNF), anahtar bir inflamatuvar sitokin ve intestinal inflamasyon mediatörüdür. TNF ekspresyonu IBH'da artmıştır. İnfliksimab, TNF'ye karşı chimerik fare-insan monoklonal antikorudur. İnfliksimaba ait yan etkiler; şiddetli serum hastalığı ve artmış enfeksiyonlar özellikle latent tüberkülozun reaktivasyonudur. Nadiren infliksimab optik nörite, nöbetlere, multiple sklerozun yeniden başlaması ve alevlenmesine ve class 3-4 kalp yetmezliği olan hastalarda semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

2.1.14.7. Cerrahi tedavi

Ekstensif kronik ÜK hastalarının yarısına yakını hastalıklarının ilk 10 yılı içerisinde cerrahiye gitmektedir. Cerrahi endikasyonları; inatçı hastalık, fulminan hastalık, kolon perforasyonu, masif kolon hemorajisi, ekstrakolonik hastalık, kolon kanser profilaksisi, kolon displazisi ve kanserdir. Seçilen operasyon bir ileal poş anal anastomozdur. (Harrison's Principles of Internal Medicine 2013)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde (nisan 2017 tarihinden sonra Etik kurul onayından itibaren) ülseratif kolit tanısıyla takipli 18 yaş üstünde 90 hasta ve 18 yaş üzerinde 90 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi.

Çalışmamızda 2 grup bulunmaktadır:

1) Ülseratif kolit nedeniyle takipli 90 hasta,

2) Kontrol grubu; polikliğimize dispepsi, şişkinlik gibi nonspesifik gastrointestinal semptomlarla başvuran sistemik, kronik ya da inflamatuvar bir hastalığı olmayan yapılan muayene ve tetkiklerde herhangi bir organik patoloji saptanmayan ve de çalışmaya katılımı onaylayan 90 kişi.

3.2. Dışlama kriterleri

Gebeler, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, malignitesi olan hastalar, Crohn hastalığı ve indetermine koliti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Hasta verilerinin taranması

Çalışmaya alınan hastaların aldıkları medikal tedavi, laboratuvar verileri koloskopi raporları ve bulguları, ekstraintestinal manifestasyonları ile ilgili veriler hastane kayıt sistemi retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.

3.4. Hastaların ve kontrol grubunun DNA'larının izolasyonu

Çalışmaya katılım için onay veren tüm hasta gruplarından EDTA'lı tüpe yaklaşık 3-4 cc kan alındı. EDTA'lı tüpteki kanlar DNA izolasyonu yapılana kadar Haier ULT Freezer marka buzdolabında -80 °C saklandı.

3.4.1. Kullanılan ayraçlar

Tablo 1: DNA izolasyonunda kullanılan ayraçlar

Sağlanan malzeme	50 test
Proteinaz k	1 vial
Solüsyon B	11 ml
Solüsyon W1	19 ml
Solüsyon W2	28,5 ml
Solüsyon E	11 ml
Spin kolonlar	50 adet
Toplama tüpleri	150 adet

3.4.2. Gerekli diğer malzemeler

- 96-100% etanol (Moleküler biyoloji kullanımına uygun saflıkta)
- Steril dH₂O
- Isıtıcı blok veya su banyosu
- Vorteks cihazı
- Mikrosantrifüj
- Mikrosantrifüj tüpleri (1.5ml)
- Mikropipet seti ve filtreli mikropipet uçları

3.4.3. Protokol

1. 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpünün dibine 20 µl Proteinaz K ile birlikte üzerine 200 µl örnek eklendi.
2. 200 µl Solüsyon B eklendikten sonra 20 saniye vorteks yapılarak karıştırıldı.
3. Kısa santrifüjden sonra her 3 dakikada bir karıştırılarak 65°C'de 15 dakika inkübe edildi.
4. 260 µl etanol (% 96-100) eklenip, 20 saniye vorteks yapılarak karıştırıldı.
5. Kısa santrifüjden sonra karışım, toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı.
6. 5,000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sıvı içeren alttaki tüp atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
7. 700 µl Solüsyon W1 eklendi. 5,000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.

8. 700 µl Solüsyon W2 eklendi. 16,000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.

9. 16,000 x g'de 3 dakika santrifüj yapıldı.

10. Spin kolon, steril 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpüne transfer edildi.

11. 200 µl 70°C'ye ısıtılmış Solüsyon E eklendi, kolonun kapağı kapatıldı ve oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi.

12. 5,000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı.

13. 16,000 x g'de 30 saniye daha santrifüj yapıldıktan sonra Spin kolon atıldı, mikrosantrifüj tüpünün içindeki elüsyon tamponunda genomik DNA elde edilmiş oldu.

Elde ettiğimiz DNA'ların kalitesi nanogen spektrofotometri ile kontrol edildi. Kaliteli DNA'lar RT-PCR'da daha sonradan kullanılmak üzere -20 °C'de saklandı.

3.5. Primer ve prob dizaynı

Bütün amplifikasyon primerleri standart fosforamid kimyası (MWG-Biotech) ve tüm VIC/FAM işaretli problemler thermo fischer tarafından sentezlenmiş ve ters-faz HPLC ile saflaştırılmıştır. Amplifikasyonda TLR1 için bir set primer probe kullanılmıştır. VIC/FAM işaretli primer problemler kullanılmıştır. VIC probu ile C nükleotidi FAM probu ile T nükleotidi detekte edilmiştir.

3.6. PCR koşulları

RS4833095 analizi için kullanılan materyallerin konsantrasyon ve miktarları çizelge 3.3'de, polimorfizm analizi için PCR koşulları tablo 2'de verilmiştir.

Tablo2: RS4833095 polimorfizm analizinde kullanılan materyallerin konsantrasyon ve miktarları.

İçerik	Miktar
Taqman assay master mix	25 µL
Taqman assay primer probe	2,5 µL
Örnek DNA	22,5 µL
Toplam Tepkime Hacmi	50 µL

Tablo 3: TLR1 polimorfizm analizi için PCR koşulları

PCR aşamaları	Hedef ısı (°C)	Bekleme süresi	Isı geçiş oranı (°C/sn)	Floresan okuma
Denatürasyon	95	10 dk	4,4	Yok
Amplifikasyon (40 Döngü)	Denatürasyon	15 sn	4,4	Yok
	uzama	60 sn	2,2	Tek
	soğuma	1 dk	2,2	Yok

3.7. Genotip Belirlenmesi (end point Analizi)

Genotip belirlemede VIC ve FAM hidroliz probalar kullanılır ve problemlerin bağlanması özelliğinde faydalanılarak yapılır. Problemlerden birisi C nükleotidine bağlanırken diğeri T nükleotidine bağlanmaktadır. End point analizi bu farktan faydalanarak doğal ve mutant tipleri birbirinden ayırır.

3.8. İstatiksel değerlendirme

İstatiksel analizler için IBM SPSS versiyon 22.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-square testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.9. Etik kurul onayı

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.04.2017 tarih 2017/894 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

4.BULGULAR

Tüm hastaların klinik ve demografik bulguları

Çalışmaya dahil edilen toplam 90 hastanın yaş ortalaması $39,7\pm 12,9$ olarak hesaplandı. Hastaların %52,2'si erkek, %47,8'i kadındı. Çalışmaya dahil edilen 90 sağlıklı kontrolün yaş ortalaması $36,9\pm 10,6$ olarak hesaplandı. Kontrol grubunun %50'si erkek, %50'si kadındı.

Hastaların kolonoskopi bulgularına göre hastalık yayılımı şu şekildeydi; %61,8'inde distal kolit, %38,2'sinde pankolit mevcuttu.

Hastaların %5,5'inde hastalığın ekstraintestinal manifestasyonları mevcuttu. 2 hastada sklerozan kolanjit, 1 hastada ankilozan spondilit, 1 hastada artrit, 1 hastada sakroileit mevcuttu.

Hastalar aldıkları medikal tedaviye göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların %70,8'i sadece 5-ASA preparatlarından birini ya da 5-ASA preparatları ile birlikte azatiopürin almaktaydı. Hastaların %29,2' si ise hastalığın remisyonu için diğer tedavilere ek olarak ya da sadece anti TNF tedavisi almaktaydı.

Tablo 4: hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı

parametre	n	%
erkek	47	52,2
kadın	43	47,8
toplam	90	100

Tablo 5: kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

parametre	n	%
erkek	45	50
kadın	45	50
toplam	90	100

Tablo 6: hastaların laboratuvar bulguları

	min	max	Ortalama	±Standart sapma
lökosit sayısı	3400	15800	8000	2500
hemoglobin	7,88	16,9	12,7	2,3
hemotokrit	25	50,8	38,9	6,4
trombosit sayısı	155000	670000	329000	108000
sedimentasyon	2	97	19,9	20,6
total protein	4	8,7	6,86	0,99
albumin	3	5	4	0,55
AST	5	65	18,7	9,3
ALT	6	56	17,3	10,08
GGT	8	522	31,28	66,16
ALP	32	353	77,81	43,14
total bilirubin	0,17	6,43	0,61	0,68
direkt bilirubin	0,1	4,8	0,26	0,5
INR	0,9	2,56	1,11	0,2
kreatinin	0,43	1,12	0,73	0,11
üre	6,6	47	22,55	8,34
demir	9	186	50,23	34,76
demir bağlama kapasitesi	40	436	282,5	84,91
ferritin	2,8	1769	66,48	208,65
vitamin B12	110	643	337,14	125,33

Tablo 7: Hasta grubunun TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmine göre dağılımı

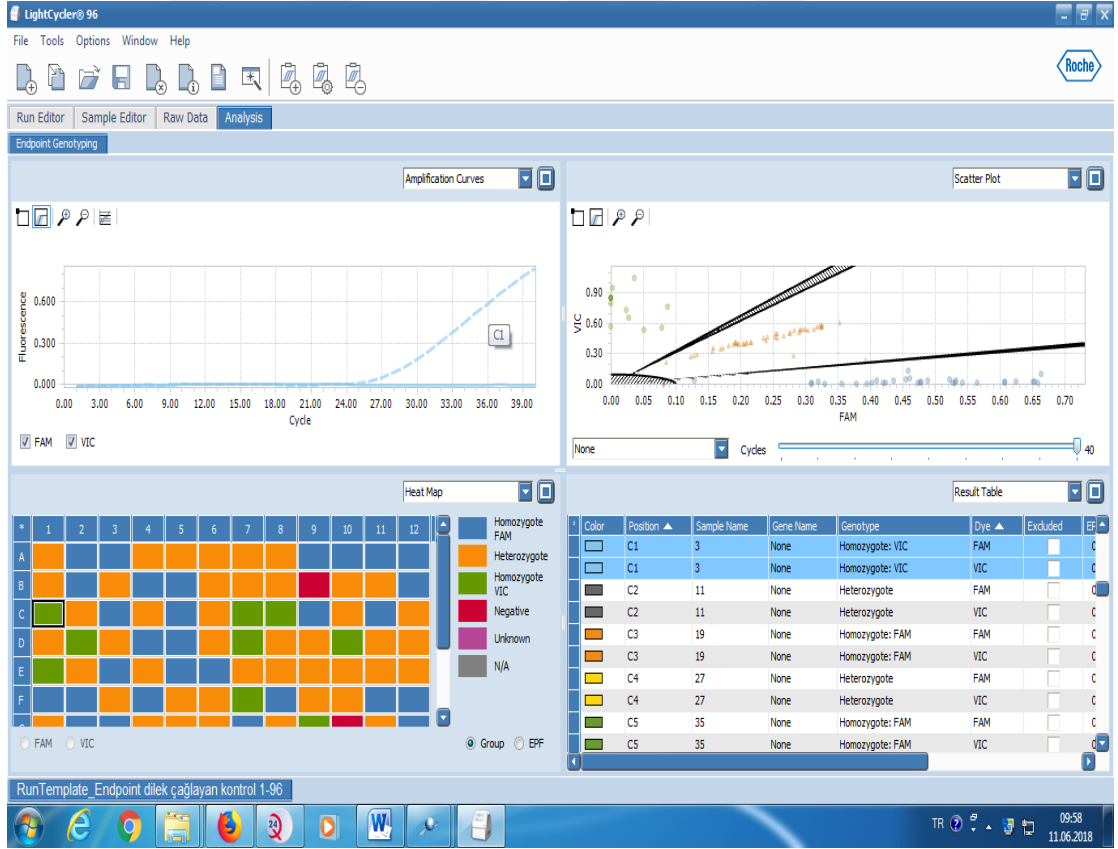
	n	%
PCR ile sonuç elde edilemeyen	1	1,1
C/T	44	48,9
T	33	36,7
C	12	13,3
toplam	90	100

90 hastanın 12'sinde (%13,3) genotip C/C(normal) olarak saptandı. 33 (%36,7) hastada genotip T/T(homozigot varyant) olarak saptandı. 44 (%48,9) hastada genotip C/T (heterozigot) olarak saptandı. 1 (%1,1) hastada PCR ile sonuç elde edilemedi.

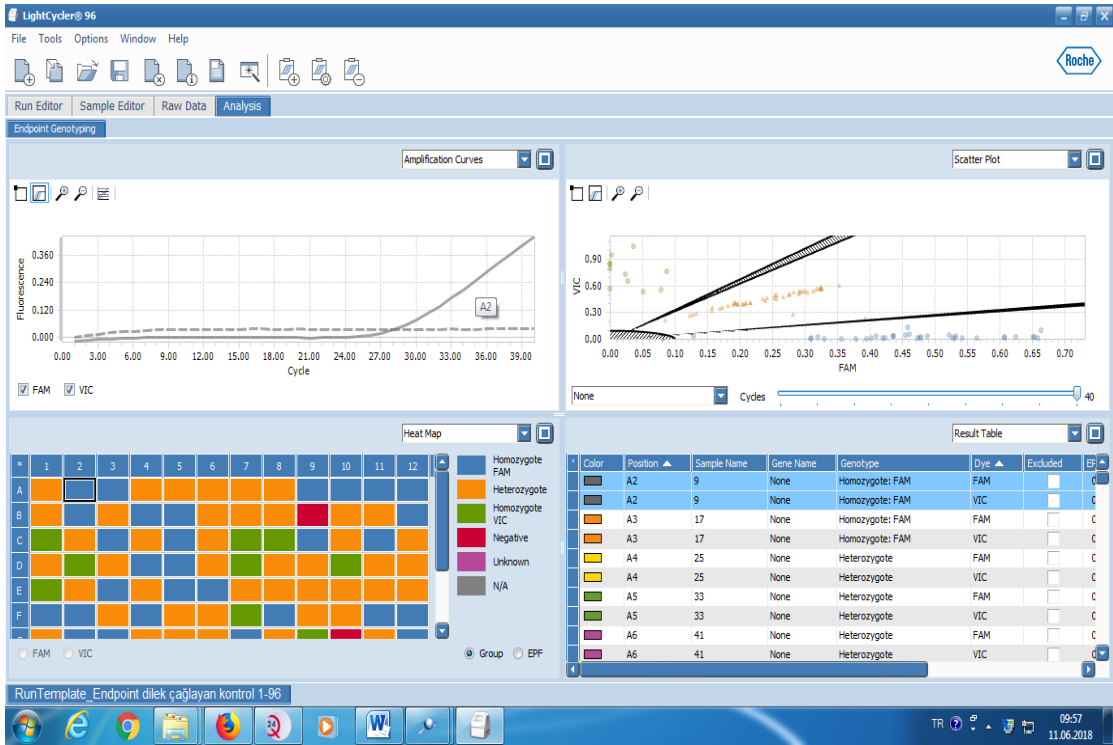
Tablo 8: Kontrol grubunun TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmine göre dağılımı

	n	%
PCR ile sonuç elde edilemeyen	1	1,1
C/T	44	48,9
T	30	33,3
C	15	16,7
toplam	90	100

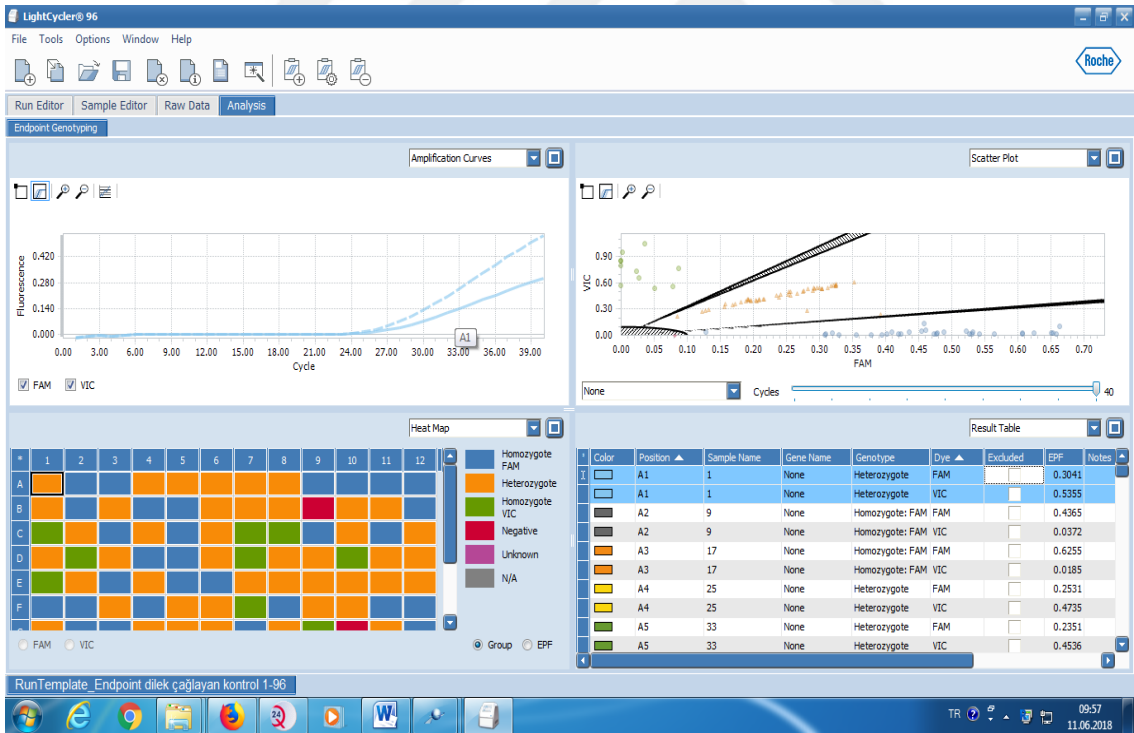
90 kontrolün 15'sinde (%16,7) genotip C/C(normal) olarak saptandı. 30 (%33,3) kişide genotip T/T(homozigot varyant) olarak saptandı. 44 (%48,9) kişide genotip C/T (heterozigot) olarak saptandı. 1 (%1,1) kişide PCR ile sonuç elde edilemedi.



Şekil 2: homozigot normal genotip: C/C



Şekil 3: homozigot varyant genotip: T/T



Şekil 4: heterozigot genotip: C/T

Hasta ve kontrol gruplarının TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmlerinin karşılaştırılması, TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizminin hastalıkla ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun TLR1(rs 4833095) single nükleotid polimorfizm dağılımlarının karşılaştırılması

	TLR1(RS4833095) snp			
	C/T	T	C	total
kontrol	44(%50)	33(%52,4)	12(%44,4)	89(%50)
hasta	44(%50)	30(%47,6)	15(%55,6)	89(%50)
total	88(%100)	63(%100)	27(%100)	198(%100)

P >0,05

Hasta ve kontrol grubu arasında TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizm dağılımında Pearson Chi-square testine göre anlamlı fark saptanmadı. Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizminin ülseratif kolit için artmış riskle ilişkisi bulunmadı.

Hastalığın kolondaki yayılımı ve TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Hastaların kolonoskopi bulgularına göre hastalık yayılımı şu şekildedeydi; %61,8'inde distal kolit, %38,2'sinde pankolit mevcuttu.

Yapılan Pearson Chi-square testine göre Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmi ile hastalığın kolondaki yayılımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10: hastalığın kolondaki yayılımı ile TLR1(rs4833095) snp arasındaki ilişki

	TLR1(RS 4833095) snp			total
	C/T	T	C	
distal kolit	28(%63,6)	18(%60)	9(%60)	55(%61,8)
pankolit	16(%36,4)	12(%40)	6(%40)	34(%38,2)
total	44(%100)	30(%100)	15(%100)	89(%100)

P >0,05

Hastaların aldığı tedavi ile TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizminin karşılaştırılması

Hastalar aldıkları medikal tedaviye göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların %70,8'i sadece 5-ASA preparatlarından birini ya da 5-ASA preparatları ile birlikte azatiopürin almaktaydı. Hastaların %29,2' si ise hastalığın remisyonu için diğer tedavilere ek olarak ya da sadece anti TNF tedavisi almaktaydı.

Yapılan Pearson Chi-square testine göre Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmi ile hastalığın şiddeti ve remisyon sağlanması için gerekli tedavi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 11: hastaların hastalığın remisyonuna girmesi için aldıkları tedavi ile TLR1(rs4833095) snp arasındaki ilişki

	TLR1(RS4833095) snp			
	C/T	T	C	total
5-ASA ve diğer tedaviler	31(%70,5)	23(%76,7)	9(%60)	63(%70,8)
anti-TNF	13(%29,5)	7(%23,3)	6(%40)	26(%29,2)
total	44(%100)	30(%100)	17(%100)	89(%100)

P >0,05

5.TARTIŞMA

Son dekatta yapılan birçok çalışma IBH'nın patogeneğinde TLR sinyalizasyonunun önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. Çevresel etmenler, genetik faktörler ve konak immünitesi; intestinal mukozadaki toll-like reseptörleri modüle eder. Bunun yanında mukozal TLR sinyalizasyonu, barsaklarda çevresel sinyallerin sonuçlarını, genetik fonksiyonları ve immün cevapları etkiler. Sağlıklı ve inflame intestinal mukoza arasında TLR regülasyonunda ve fonksiyonunda anlamlı farklılık vardır. Bu durum konağın barsak mukozasının korunması ve hasarı arasındaki ince çizgiyi yansıtır. Sağlıklı konaklarda bazal TLR sinyalizasyonu; koruyucu konak savunması ve doku tamir cevaplarında önemli rol oynayarak mukozal ve kommensal homeostazın idame ettirilmesini sağlar. IBH için duyarlı konakta ise, anormal TLR sinyalizasyonu bozulmuş konak cevaplarına ve kronik inflamasyona, bozulmuş mukozal ve kommensal homeostazise ve birçok farklı klinik fenotipin oluşmasına katkıda bulunabilir. TLR defektine sekonder olarak gelişen adaptif immün sistemin hiperaktivasyonu inflamatuvar barsak hastalığında doku hasarına ve progresif inflamasyona neden olur. IBH ile ilişkili farklı gen defektlerinin karakterize edilmesi, intestinal mukozadaki predominant hücre tipleri ve hastalık süreçlerine bağımlı olarak TLR regülasyonu ve fonksiyonunda çeşitliliğin tanımlanması gerektiğini vurgulamıştır.(Cario 2010)

Bank ve arkadaşlarının Danimarkalı bir kohortta yaptıkları polimorfizm çalışmasında; TLR1 743 T>C (rs4833095) (OR: 2.92, 95% CI: 1.42–6.00, p = 0.004)'in homozigot varyant genotipi ülseratif kolit için artmış riskle ilişkili bulunmuştur. IL18–137 G>C (rs187238) (OR: 0.72, 95% CI: 0.54–0.97, p = 0.03)'in kombine homozigot ve heterozigot varyant genotipleri ülseratif kolit için azalmış riskle ilişkili bulunmuştur.(Bank 2015)

TLR1 743 T>C (rs4833095) (OR: 2.96, 95% CI: 1.64–5.32, p = 0.0003)'nin homozigot varyant genotipi ve IL12B G>C (rs6887695) (OR: 1.29, 95% CI: 1.03–1.62, p = 0.03)'nin kombine homozigot ve heterozigot varyant genotipleri inflamatuvar barsak hastalığı için artmış riski ile ilişkili bulunmuştur. IL18–137 G>C (rs187238) (OR: 0.61, 95% CI: 0.39–0.95, p = 0.03)'nin homozigot varyant genotipi inflamatuvar barsak hastalığı için azalmış riskle ilişkili bulunmuştur. Şiddetli inflamatuvar barsak hastalığı olan bu

Danimarkalı kohortta, Toll-like reseptör (TLR 1 ve TLR 5) ve IL-23/IL-17(IL 12 B ve IL18) yolaklarındaki 4 gendeki 4 fonksiyonel polimorfizmin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gelişimi için riskle ilişkili olduğu bulunmuştur. (Bank 2015)

TLR1 743 T>C (rs4833095)'de ki tek nükleotid polimorfizminin ülseratif kolit ile ilişkisi ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. (Bank 2015)

TLR 1/2/6 genlerinde oluşan bazı risk varyantları inflamatuvar barsak hastalığının farklı hastalık fenotipleri ile ilişkilidir. TLR1-R80T ve TLR2-R753Q polimorfizmi taşıyan ülseratif kolitli hastalar pankolit gelişimi için artmış risk gösterirler(Pierik 2006). TLR2-R753Q; intestinal epitelyal hücre disfonksiyonuna, goblet hücrelerinde TFF3 sentezinin indüklenmesinde hasara (Podolsky 2009) ve enterositlerdeki Cx43 kaybı aracılığı ile GJIC inhibisyonuna(Ey 2009) neden olarak yara iyileşmesini bozar. Böylelikle TLR2-R753Q; inflamatuvar barsak hastalığının alt gruplarında bozulmuş doğal immün konak savunması nedeni ile çok yaygın hastalık geçimine neden olur. TLR1-R80T'nin hücrel mekanistikleri fonksiyonel olarak tanımlanmamıştır. TLR6, S249P'deki tek nükleotid polimorfizmi inflamatuvar barsak hastalığında proktitin çok az azalmış insidansı ile ilişkili bulunmuştur(Pierik 2006).

TLR4 geni, Crohn hastalığı duyarlılık geni içerisinde bir genomik bölge olan kromozom 9(q32-33) üzerinde lokalizedir(Rock 1998, Cho 1998). Aktif inflamatuvar barsak hastalığında, TLR 4 genindeki varyant alleller, lipopolisakkarit reseptörlerinin fonksiyonel disregülasyonunu indükleyebilirler. Fonksiyon kazanımı mutasyonları, LPS'lerin fizyolojik konsantrasyonlarına olan yanıtta fonksiyonel olarak proinflamatuvar etkiler gösterebilirler. İnsan TLR 4 genindeki iki yaygın mutasyonun, D299G ve T399I, Kafkas popülasyonunda %6 ile %10 arasında sıklıkta meydana geldiği görülmüştür(Kiechl 2002). D299G polimorfizminin birkaç popülasyonda Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitle ilişkili olduğu görülmüştür(Franchimont 2004, De Jager 2007, Browning 2007). Buna rağmen, popülasyon çalışmaları coğrafik dağılımlardaki farklılıkları göstermiştir(Ferwerda 2008). TLR4 ve/veya caspase recruitment domain 15(CARD15) ve BPI mutant allellerinin birlikte varlığı inflamatuvar barsak hastalığı için artmış duyarlılıkla ilişkilidir(Canny 2006, Petermann 2009). CARD15 mutasyonunun yokluğunda D299G polimorfizminin varlığı Crohn hastalığının striktür geliştiren fenotipi için güçlü bir prediktör olarak görünmektedir(Brand 2005). D299G mutasyonunun (fakat T399I mutant değil), in vitro

olarak konformasyonel değişiklikler sonucunda TLR4 aracılı LPS sinyalizasyonunu kesintiye uğrattığı gösterilmiştir(Arbour 2000, Rallabhandi 2006), intestinal mukozada ve inflamatuvar barsak hastalığında farklı hücre tiplerinde fonksiyonel fenotipik etkileri çözümlenmemiştir.

D299G mutasyonu TLR5 sinyalizasyonunda dengesizliği indükleyerek flagellinin aşırı tanınması aracılığı ile intestinal inflamasyona neden olabilir. Crohn hastalığı olan hastalardan alınan serumlarda flagelline karşı hiperaktivite gösterilmiştir(Lodes 2004, Targan 2005, Sitaraman 2005). Yakın zamanda tanımlanan dominant-negatif TLR 5 polimorfizm(TLR5-stop) (TLR 5 fonksiyonunda %75 kayba neden olur) flagelline adaptif immün cevapları azaltır ve bu polimorfizmin Yahudi kohortunda Crohn hastalığı gelişimini önlediği gösterilmiştir(Gewirtz 2006). Aksine, farelerde TLR5'in komplet kaybı, kommensal kompozisyondaki değişikliklere yanıt olarak anormal TLR4 sinyalizasyonu aracılığı ile spontan kolit gelişimi ile sonuçlanabilir(Vijay-Kumar 2007).

TLR 9 geninde tek nükleotid polimorfizmleri, -1237T/C ve 2848A/G, CARD15 , IL23 R ve DLG5'de Crohn hastalığı ile ilişkili varyantlarla bağlantılıdır, böylece farklı olarak Crohn hastalığı duyarlılığını modüle eder(Torok 2009). Bu tek nükleotid polimorfizmleri fonksiyonel olarak TLR9 kommensal DNA'nın algılanmasını bozduğu halde, intestinal mukozada Treg/Teff dengesizliği aracılığı ile inflamatuvar hastalığın ağırlaşmasına neden olurlar(Hall 2008).

Ek olarak, bir dizi inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili genetik defektin, sekonder olarak intestinal toll like reseptörlerin (pato)fizyoloji ve fonksiyonlarını etkileyerek kolit gelişimine karşı azalmış ve artmış duyarlılıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (IL10, STAT3, CARD15, MDR1 α gibi...)(Cario 2010)

90 ülseratif kolit hastası, 90 sağlıklı kontrol içeren Türk popülasyonundan oluşan yaptığımız çalışmada TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizminin ülseratif kolit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup, TLR1(RS 4833095) T>C single nükleotid polimorfizminin hastalık için artmış riskle ilişkisi bulunmamıştır.

Hastalığın kolondaki yayılımı (distal kolit, pankolit) ile TLR1(RS4833095) T>C single nükleotid polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hastalığın fenotipik yayılımı üzerine yukarıda tanımlanan polimorfizmin anlamlı etkisi bulunmamıştır.

Hastalığın şiddeti ve remisyona girmesi için uygulanan tedavi ile TLR1(RS4833095) T>C single nükleotid polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bank'ın Danimarkalı kohortta yaptığı çalışmada 411 ülseratif kolit hastası bulunmaktaydı ve hastaların şiddetli hastalığı bulunmaktaydı. Hastalar hastalığın remisyonu için ya anti-TNF almaktaydı ya da hastalığın remisyonu için anti-TNF tedavisi planlanmaktaydı.

TLR'lerindeki genetik varyasyonlar konak-kommensal etkileşimleri değiştirebilir. TLR'lerindeki bir defekt ligand tanımayı, mukozal immün toleransı ve kommensal kompozisyonu etkileyerek doğal/adaptif immün hypo- ve hiperaktiviteye neden olabilir. Bir kaç çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı duyarlılığında ve/ve ya progresyonunda TLR polimorfizminin fonksiyonel etkileri değerlendirilmiştir. Bireysel TLR varyantlarının, inflamatuvar barsak hastalığında hastalığın fenotipik şiddetindeki dönemsel farklılıkların açıklanmasına olan etkisi inflamatuvar barsak hastalığında hastalık riskinin tahmin edilmesine olan etkisine oranla daha fazla olabilir.(Cario 2010)

Sonuç olarak; çevre-genetik-immünite triadı ve toll-like reseptörler (ve diğer patern tanıyan reseptörler) arasındaki etkileşimin mekanistik olarak anlaşılmasındaki daha ileri gelişmeler gelecekteki ilerlemeler için temel oluşturacaklardır. Bunlar:

1)İnflamatuvar barsak hastalığı ve kolit ilişkili kolorektal kanser patogenezinde geno-/fenotip korelasyonunun aydınlatılması,

2)İnflamatuvar barsak hastalığı ve sistemik manifestasyonlarının önlenmesi ve tedavi edilmesi için doğal immün sistemin kullanılabilirliğine yönelik yeni yaklaşımların belirlenmesi.

İnflamatuvar barsak hastalığının etyolojisinde genetik önemli sebeplerden birisi olsa da hangi basamaklarda bozukluk olduğu net olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışma da bu basamaklardan belki birisi kabul edilebilecek TLR1(rs4833095)' de single nükleotid

polimorfizmi bakıldı ve Türk toplumunda hastalık ve kontrol grupları arasında fark gözlemlenmedi. Daha geniş ve çeşitli genetik yolların bakılması ile hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olabileceğimiz düşüncesindeyim.



6.SONUÇLAR

1. Ülseratif kolit; çevresel faktörler, genetik faktörler ve konağa ait faktörlerin kombine etkisi sonucu ortaya çıkan kolon mukozasının tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile karakterize bir hastalıktır.

2. Ülseratif kolitin etyopatogenezinde kronik immüendisregülasyonun rol oynadığına dair ortak görüşler vardır.

3. Toll-like reseptörler patojen ilişkili moleküler paternleri tanıyarak inflamasyonu başlatan hücre yüzey molekülleridir.

4. Son 10 yılda yapılan birçok çalışmada çeşitli TLR' lerde saptanan genetik polimorfizmin hastalık gelişimi, hastalığın şiddeti ve yayılımı ile ilişkisi gösterilmiştir.

5. Bank ve arkadaşlarının 2015 yılında Danimarkalı' lardan oluşan bir kohortta yaptığı çalışmada TLR1(rs4833095)' de saptanan single nükleotid polimorfizminin ülseratif kolit ve inflamatuvar barsak hastalığı için artmış riskle ilişkisi bulunmuştur. Bu ilişki ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir.

6. Türk popülasyonundan oluşan bizim yaptığımız çalışmada, TLR1(rs4833095)'te, 90 hastanın 12'inde (%13,3) genotip C/C(normal) olarak saptandı. 33(%36,7) hastada genotip T/T(homozigot varyant) olarak saptandı. 44(%48,9) hastada genotip C/T (heterozigot) olarak saptandı. 1 (%1,1) hastada PCR ile sonuç elde edilemedi.

7. Türk popülasyonundan oluşan bizim yaptığımız çalışmada, TLR1(rs4833095)'te, 90 kontrolün 15'inde (%16,7) genotip C/C(normal) olarak saptandı. 30 (%33,3) kişide genotip T/T(homozigot varyant) olarak saptandı. 44(%48,9) kişide genotip C/T (heterozigot) olarak saptandı. 1 (%1,1) kişide PCR ile sonuç elde edilemedi.

8. Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu arasında TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizm dağılımında Pearson Chi-square testine göre anlamlı fark saptanmadı. Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizminin ülseratif kolit için artmış riskle ilişkisi bulunmadı.

9. Bizim çalışmamızda, Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmi ile hastalığın kolondaki yayılımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

10. Bizim çalışmamızda, Türk popülasyonunda TLR1(RS4833095) single nükleotid polimorfizmi ile hastalığın şiddeti ve remisyon sağlanması için gerekli tedavi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

11. Sonuç olarak genetik polimorfizm çalışmaları coğrafik dağılım, ırk gibi demografik özellikler nedeniyle topluluklar arasında farklılık gösterebilir.



7. KAYNAKLAR

- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2066– 2078.
- Abreu MT, Arnold ET, Thomas LS, et al. TLR4 and MD-2 expression is regulated by immune-mediated signals in human intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277:20431–20437.
- Abreu MT, Vora P, Faure E, et al. Decreased expression of Toll-like receptor-4 and MD-2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2001;167:1609–1616.
- Aguilera M, Darby T, Melgar S (2014) The complex role of inflammasomes in the pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases—Lessons learned from experimental models. *Cytokine Growth Factor Rev:* 10.
- Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. (2011) Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 43: 246–252. doi: 10.1038/ng.764
- Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet.* 2000;25:187–191.
- Bank S, Skytt AP, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, et al. (2014) Polymorphisms in the Inflammatory Pathway Genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKBIA, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG Are Associated with Susceptibility of Inflammatory Bowel Disease in a Danish Cohort. *PLoS One* 9: e98815 doi: 10.1371/journal.pone.0098815
- Becker JM. Surgical management of ulcerative colitis. In: *Inflammatory Bowel Disease*, MacDermott RP, Stenson WF (Eds), Elsevier, New York 1992. p.599.

- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85:430.
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:41.
- Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1684.
- Beutler B, Jiang Z, Georgel P, et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:353–389.
- Bogunovic M, Dave SH, Tilstra JS, et al. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292:G1770–1783.
- Boon N, Hanauer SB, Kiseil J. The clinical significance of pANCA and ASCA in indeterminate colitis (abstract). *Gastroenterology* 1999; 116:A671.
- Brand S, Staudinger T, Schnitzler F, et al. The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:645–652.
- Browning BL, Huebner C, Petermann I, et al. Has toll-like receptor 4 been prematurely dismissed as an inflammatory bowel disease gene? Association study combined with meta-analysis shows strong evidence for association. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2504–2512.
- Canny G, Cario E, Lennartson A, et al. Functional and biochemical characterization of epithelial bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G557–567.
- Cario E Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1583–1597.

- Cario E, Brown D, McKee M, et al. Commensal-associated molecular patterns induce selective toll-like receptor-trafficking from apical membrane to cytoplasmic compartments in polarized intestinal epithelium. *Am J Pathol.* 2002;160:165–173.
- Cario E, Golenbock DT, Visintin A, et al. Trypsin-sensitive modulation of intestinal epithelial MD-2 as mechanism of lipopolysaccharide tolerance. *J Immunol.* 2006;176:4258–4266.
- Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun.* 2000;68:7010–7017.
- Cario E, Rosenberg IM, Brandwein SL, et al. Lipopolysaccharide activates distinct signaling pathways in intestinal epithelial cell lines expressing Toll-like receptors. *J Immunol.* 2000;164:966–972.
- Cerovic V, Jenkins CD, Barnes AG, et al. Hyporesponsiveness of intestinal dendritic cells to TLR stimulation is limited to TLR4. *J Immunol.* 2009;182:2405–2415.
- Chang HD, Radbruch A (2007) The pro- and anti-inflammatory potential of interleukin-12. *Ann N Y Acad Sci:* 40–46.
- Cho JH, Nicolae DL, Gold LH, et al. Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:7502–7507.
- Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:73.
- Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1311. De Jager PL, Franchimont D, Waliszewska A, et al. The role of the Toll receptor pathway in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Genes Immun.* 2007;8:387–397.

- D'Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1275.
- Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G (2012) Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. *Front Immunol*: 289.
- D'Osualdo A, Reed JC (2012) NLRP1, a regulator of innate immunity associated with vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*: 5–8.
- Ey B, Eyking A, Gerken G, et al. TLR2 mediates gap junctional intercellular communication through connexin-43 in intestinal epithelial barrier injury. *J Biol Chem*. 2009;284:22332–22343.
- Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007; 56:1394.
- Ferwerda B, McCall MB, Verheijen K, et al. Functional consequences of toll-like receptor 4 polymorphisms. *Mol Med*. 2008;14:346–352.
- Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*. 2004;53:987–992.
- Fukata M, Breglio K, Chen A, et al. The myeloid differentiation factor 88 (MyD88) is required for CD4⁺ T cell effector function in a murine model of inflammatory bowel disease. *J Immunol*. 2008;180:1886–1894.
- Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, et al. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol*. 2001;167:1882–1885.

- Gewirtz AT, Vijay-Kumar M, Brant SR, et al. Dominant-negative TLR5 polymorphism reduces adaptive immune response to flagellin and negatively associates with Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G1157–1163.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7:137.
- Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity*. 2008;29:637–649.
- Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005;129:50–65.
- Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2002;122:1987–2000.
- Hoeve MA, Savage ND, de BT, Langenberg DM, de Waal MR, Ottenhoff TH, et al. (2006) Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol*: 661–670.
- Hong GS, Jung YK (2002) Caspase recruitment domain (CARD) as a bi-functional switch of caspase regulation and NF-kappaB signals. *J Biochem Mol Biol*: 19–23.
- Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:617.
- Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57:68.
- Janeway CA, Jr, Goodnow CC, Medzhitov R. Danger — pathogen on the premises! Immunological tolerance. *Curr Biol*. 1996;6:519–522.
- Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50:93.

- Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest.* 2008;118:2269–2280.
- Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med.* 2002;347:185–192.
- Kim B, Barnett JL, Klee CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3258.
- Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;388:621–625.
- Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:27.
- Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1247.
- Lee J, Mo JH, Katakura K, et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol.* 2006;8:1327–1336.
- Li J, Li J, You Y, Chen S (2012) The role of upstream stimulatory factor 1 in the transcriptional regulation of the human TBX21 promoter mediated by the T-1514C polymorphism associated with systemic lupus erythematosus. *Immunogenetics* 64: 361–370. doi: 10.1007/s00251-011-0597-6
- Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest.* 2004;113:1296–1306.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA., Jr A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997;388:394–397.
- Meijssen MA, Brandwein SL, Reinecker HC, et al. Alteration of gene expression by intestinal epithelial cells precedes colitis in interleukin-2-deficient mice. *Am J Physiol.* 1998;274:G472–479.

- Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:711.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571.
- Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:713.
- Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133:1670.
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139:779.
- Ortega-Cava CF, Ishihara S, Rumi MA, et al. Strategic compartmentalization of Toll-like receptor 4 in the mouse gut. *J Immunol*. 2003;170:3977–3985.
- Otte JM, Cario E, Podolsky DK. Mechanisms of cross hyporesponsiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2004;126:1054–1070.
- Otte JM, Rosenberg IM, Podolsky DK. Intestinal myofibroblasts in innate immune responses of the intestine. *Gastroenterology*. 2003;124:1866–1878.
- Palazzo M, Balsari A, Rossini A, et al. Activation of enteroendocrine cells via TLRs induces hormone, chemokine, and defensin secretion. *J Immunol*. 2007;178:4296–4303.
- Paramel GV, Folkersen L, Strawbridge RJ, Elmabsout AA, Sarndahl E, Lundman P, et al. (2013) CARD8 gene encoding a protein of innate immunity is expressed in human atherosclerosis and associated with markers of inflammation. *Clin Sci (Lond)* 125: 401–407.
- Petermann I, Huebner C, Browning BL, et al. Interactions among genes influencing bacterial recognition increase IBD risk in a population-based New Zealand cohort. *Hum Immunol*. 2009;70:440–446.

- Pierik M, Joossens S, Van Steen K, et al. Toll-like receptor-1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1–8.
- Podolsky DK (2002) Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347: 417–429.
- Podolsky DK, Gerken G, Eyking A, et al. Colitis-associated variant of TLR2 causes impaired mucosal repair because of TFF3 deficiency. *Gastroenterology.* 2009;137:209–220.
- Poltorak A, Smirnova I, He X, et al. Genetic and physical mapping of the Lps locus: identification of the toll-4 receptor as a candidate gene in the critical region. *Blood Cells Mol Dis.* 1998;24:340–355.
- Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:41.
- Rallabhandi P, Bell J, Boukhvalova MS, et al. Analysis of TLR4 polymorphic variants: new insights into TLR4/MD-2/CD14 stoichiometry, structure, and signaling. *J Immunol.* 2006;177:322–332.
- Rock FL, Hardiman G, Timans JC, et al. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:588–593.
- Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2063.
- Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115:822.
- Rumio C, Besusso D, Palazzo M, et al. Degranulation of Paneth cells via toll-like receptor 9. *Am J Pathol.* 2004;165:373–381.
- Sagulenko V, Thygesen SJ, Sester DP, Idris A, Cridland JA, Vajjhala PR, et al. (2013) AIM2 and NLRP3 inflammasomes activate both apoptotic and pyroptotic death pathways via ASC. *Cell Death Differ:* 1149–1160. doi: 10.1038/cdd.2013.37

- Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:49.
- Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:192.
- Sandborn WJ, Loftus EV, Colombel JF. Utility of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (PANCA), anti-saccharomyces cerevesiae (ASCA), and anti-pancreatic antibodies (APA) as serologic markers in a population based cohort of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118:A106.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749.
- Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA (2004) Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 75: 163–189.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
- Singh JC, Cruickshank SM, Newton DJ, et al. Toll-like receptor-mediated responses of primary intestinal epithelial cells during the development of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288:G514–524.

- Sitaraman SV, Klapproth JM, Moore DA, 3rd, et al. Elevated flagellin-specific immunoglobulins in Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;288:G403–406.
- Smith PD, Smythies LE, Mosteller-Barnum M, et al. Intestinal macrophages lack CD14 and CD89 and consequently are down-regulated for LPS- and IgA-mediated activities. *J Immunol.* 2001;167:2651–2566.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:97.
- Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2036.
- Suzuki M, Hisamatsu T, Podolsky DK. Gamma interferon augments the intracellular pathway for lipopolysaccharide (LPS) recognition in human intestinal epithelial cells through coordinated up-regulation of LPS uptake and expression of the intracellular Toll-like receptor 4-MD-2 complex. *Infect Immun.* 2003;71:3503–3511.
- Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128:2020–2028.
- Thompson AI, Lees CW (2011) Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 17: 831–848.
- Tomita T, Kanai T, Fujii T, et al. MyD88-Dependent Pathway in T Cells Directly Modulates the Expansion of Colitogenic CD4+ T Cells in Chronic Colitis. *J Immunol.* 2008;180:5291–5299.
- Torok HP, Glas J, Endres I, et al. Epistasis between Toll-like receptor-9 polymorphisms and variants in NOD2 and IL23R modulates susceptibility to Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1723–1733.

- Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61:535.
- Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:358.
- Uematsu S, Jang MH, Chevrier N, et al. Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c+ lamina propria cells. *Nat Immunol.* 2006;7:868–874.
- Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, et al. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:20858–20863.
- van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3369.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:661.
- Verstrepen L, Bekaert T, Chau TL, Tavernier J, Chariot A, Beyaert R (2008) TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme. *Cell Mol Life Sci* 65: 2964–2978. doi: 10.1007/s00018-008-8064-8
- Vijay-Kumar M, Sanders CJ, Taylor RT, et al. Deletion of TLR5 results in spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest.* 2007;117:3909–3921.
- Visintin A, Mazzoni A, Spitzer JH, et al. Regulation of Toll-like receptors in human monocytes and dendritic cells. *J Immunol.* 2001;166:249–255.
- Walton KL, Holt L, Sartor RB. Lipopolysaccharide activates innate immune responses in murine intestinal myofibroblasts through multiple signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:G601–611.

Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, et al. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. *Transplant Proc* 1976; 8:675.

Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427–434.

Yamada. *Textbook of Gastroenterology*, 4, Vol 2.

Yanagawa Y, Onoe K. Enhanced IL-10 production by TLR4- and TLR2-primed dendritic cells upon TLR restimulation. *J Immunol*. 2007;178:6173–6180.

KİTAPLAR

Harrison's Principles of Internal Medicine 2013