



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ BİR İNFLAMASYON MARKERİ OLAN
VİSFATİNİN ÜLSERATİF KOLİTLE OLAN İLİŞKİSİ
VE HASTALIK AKTİVASYONUNDAKİ YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan DOĞAN

KAYSERİ – 2014



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ BİR İNFLAMASYON MARKERİ OLAN
VİSFATİNİN ÜLSERATİF KOLİTLE OLAN İLİŞKİSİ
VE HASTALIK AKTİVASYONUNDAKİ YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan DOĞAN

Danışman

Prof. Dr. Kadri GÜVEN

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-
2013-4450 nolu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2014

TEŞEKKÜR

Eđitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum başta Anabilim Dalı baŐkanımız Prof. Dr. Őebnem Gürsoy olmak üzere Prof. Dr. Mehmet Yücesoy, Prof. Dr. Kadri Güven, Prof. Dr. Ömer Özbakır, Prof. Dr. Mevlüt BaŐkol, Doç. Dr. Alper Yurci, Yard. Doç. Dr. Mehmet Çelikbilek'e, her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm ailem ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Serkan DOĞAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜLSERATİF KOLİT	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.3. Klinik özellikler ve ilişkili durumlar	7
2.1.4. Komplikasyonlar	7
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. Laboratuvar testler	8
2.1.7. Tedavi	8
2.2. ADİPOKİNLER	9
2.2.1. Visfatin	10
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	11
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	11
3.2. YÖNTEM	12
3.3. VİSFATİN ÖLÇÜM İŞLEMİ (Elisa-Visfatın C-Terminal (Human) Enzyme Immunoassay Kit)	12
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	13

4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA.....	17
6. KAYNAKLAR.....	20

KISALTMALAR

ASA	: Aminosalisilat
CAI	: Kolit aktivite indeksi
CDAİ	: Crohns hastalığı aktivite indeksi
CRP	: C-reactive protein
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DM	: Diyabetes mellitus
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GALT	: Barsakla ilişkili lenfoid doku
IEC	: İntestinal epitel hücresi
IgG	: İmmünglobulin G
IL-1 RA	:İnterlökin reseptör antagonisti
IR	: İnsulin reseptör
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
İL	: İnterlökin
İ.V.	: İntravenöz
MAMP	: Microbial-associated molecular patterns
mRNA	: Messenger ribo nükleik asit
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
PBEF	: Pre-B cell colony-enhancing factor
PBM	: Periferel kan mononükleer hücreler

PCR	: Polimeraz zincir tepkimesi
PPAR- γ	: Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- γ
RA	: Romatoid artrit
RNA	: Ribo nükleik asit
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
Th	: Yardımcı T hücre
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TWAI	: Trulove Witt's aktivite skoru
ÜK	: Ülseratif kolit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WAT	: Beyaz adipoz doku
WBC	: White blood cell

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Ulseratif kolit klinik aktivite indeksi.....	12
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun karakteristiği	15
Tablo 3. WBC, CRP, ESR ve Visfatin'in çalışma gruplarına göre seviyeleri	15
Tablo 4. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum visfatin değişimlerini gösteren kutu grafiği (Box plot).....	16
Tablo 5. Hasta gruplarının almakta oldukları tedaviler.....	16
Şekil 1. İnsan vücudundaki mikrobiyal popülasyonun şematizasyonu.	6
Şekil 2. Adipokinlerin santral ve periferel metabolik etkilerini özetleyen şema.	9

YENİ BİR İNFLAMASYON MARKERİ OLAN VİSFATİNİN ÜLSERATİF KOLİTLE OLAN İLİŞKİSİ VE HASTALIK AKTİVASYONUNDAKİ YERİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yeni bir adipositokin olan visfatinin ülseratif kolitteki hastalık aktivitesiyle ilişkisini değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmaya 2010-2013 yılları arasında tek bir merkeze aktivasyonla başvuran ve tedavi sonrası remisyona giren 35 adet ülseratif kolit hastası ve 32 adet sağlıklı gönüllü kabul edilmiştir.

Bulgular: Aktivasyon grubundaki CRP, sedimentasyon seviyeleri remisyon ve sağlıklı gönüllü grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Remisyon ile sağlıklı gönüllüler arasında CRP seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Visfatin açısından gruplar arası karşılaştırmada ise; aktivasyon ile remisyon, aktivasyon ile kontrol ve remisyon ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada ülseratif kolit hasta grubunun aktivasyon, tedavi sonrası remisyon ve sağlıklı gönüllülerde visfatin seviyeleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmamıştır.

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF VISFATIN, A NEW
INFLAMMATION MARKER, AND ULCERATIF COLITIS AND THE ROLE
OF DISEASE ACTIVATION**

ABSTRACT

Background: We investigated the relation ship between the visfatin and the ulcerative colitis.

Methods: In the present study, we analyzed 35 patients with ulcerative colitis in an activation period and post-treatment remission period and 32 healty volunteers in a single academic medical center between 2010 to 2013.

Results: C-reactive protein (CRP) and sedimentation rate were higher in active ulcerative colitis group than the patients with remission and control group ($p<0.05$). CRP levels were similar between the patients with remisssion and control group ($p>0.05$).Thirty five subjects with ulcerative colitis during activation and post-treatment remission period. Thirty two controls were enrolled for the study group. There were not a significant difference between the groups of active ulcerative colitis, remission and also control group for visfatin levels ($p>0,05$).

Conclusion: We did not find any relationship between visfatin levels with active ulcerative colitis, patients with remission and healthy control group.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Adipoz doku, çoğunluğunu adipositlerin oluşturduğu gevşek bağ dokusu için kullanılan anatomik bir terimdir. Adipositler beyaz adipoz dokuyu (WAT) oluşturan ana sellüler komponenttir. Yalnızca enerji homeostazisinde değil (triasil gliserolu mobilize ederek ya da depolayarak) aynı zamanda adipokinya da adipositokin denen metabolizmayı regüle eden çok sayıda substansı sekrete eden endokrin bir organdır. 1994 yılında leptinin keşfinden bu yana çok sayıda adipokin WAT'dan derive edilmiştir. Bu moleküller; adipoz dokuda lokal olarak rol oynadıkları gibi, yeme davranışı, insulin sensitivitesi, homeostazis, metabolizma, immünite ve inflamasyon gibi fizyolojik ya da patolojik bir çok proseste yer alabilmektedir (1-5).

Ülseratif kolit (ÜK) kronik, relapslarla seyreden eklem, cilt, karaciğer, göz, ağız ve koagülasyon gibi çeşitli organ ve sistemleri de tutabilen gastrointestinal bir hastalıktır. Etiyoloji ve patogenezi henüz bilinmemekle beraber multifaktöryel olduğunda literatür hemfikirdir. İçeriği değişmiş bağırsak mikrobiotası, genetik yatkınlık ve immün sistemin aktivasyonunun modülasyonu patogeneizde önemli rol oynamaktadır (6-8). Son yapılan çalışmalarda sitokinlerin önemli rolünün altı çizilmektedir. Sitokin regülasyonunun alterasyonu; kolon epiteli hücre sitotoksitesisi, apoptoz ve epitelyal bariyer disfonksiyonu aracılığıyla lokal iskemiyle yol açabilir. Kolonik epitelyal hücreler, lenfositler ve makrofajlardan salınan interlökinler (IL-1,-2,-5,-6, -12,-21,-23) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamasyonla ilgili sitokinler, ki bunlar potansiyel terapatik hedefler, UK'in patogenezinde işlev görmektedir (9-10).

Visfatin; son yıllarda elde edilen başlıca visseral WAT tarafından sekrete edilen adipositokindir. Aynı zamanda çok çeşitli hücrelerden üretilir ve kandaki seviyesi Behçet, romatoid artrit ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarda yükselebilir (11-13). Literatürde ülseratif kolit ve visfatinin ilişkisini inceleyen iki çalışma görülmektedir. Moschen ve arkadaşları İBH (inflamatuvar barsak hastalığı)lı hastaların kanında plasma visfatin seviyesinin ve inflame kolon epitelyumundaki mikro RNA(ribo nükleik asit) ekspresyonlarının sağlıklı gruba göre artmış olduğunu göstermiştir. Visfatinin inflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklediğini ve yeni bir proinflamatuvar adipositokin olabileceğini öne sürmüşlerdir (14). Diğer çalışmada beş adipositokin (leptin, resistin, visfatin, retinol bağlayıcı protein (RBP)-4 ve adiponektin) ve glukoz hemoastazisi aktif ve inaktif İBH hastalarında araştırılmıştır. Visfatin seviyesi aktif hastalıkta artmıştır (15).

ÜK hastalarında visfatinin indüklediği sitokin profiline benzer birçok proinflamatuvar ve immunregülatuar sitokin upregüle olmuştur. Bunlar bize visfatinin hastalık aktivitesinin non-invaziv markırı olabileceğini işaret etmektedir. Biz tezimizde visfatin'le ÜK arasındaki ilişkiyi inceledik. Ayrıca visfatinin hastalık aktivitesini monitörize ve predikte eden klinik pratikte kullanılabilecek potansiyel bir marker olup olmadığını araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

Ülseratif kolit (ÜK), kolorektumu tutan, relaps ve remisyonlarla seyreden gastrointestinal sistemin kronik idiyomatik inflamatuvar bir hastalığıdır. İnflamatuvar barsak hastalığı olarak adlandırılan hastalık grubunun Crohn hastalığı ile birlikte majör kısmını oluşturan ÜK, ilk olarak 1859 yılında Dr. Samuel Wilks tarafından ‘idiyomatik kolit’olarak tanımlanmıştır (16). 1909 yılında Sir Arthur Hurst sigmoidoskopik görünüşü de içine alan ve günümüze kadar gelen tam bir tanımlama yapmıştır(17). ÜK etiyolojisi tam olarak belirlenememiştir. Önceleri psikojenik ya da enfeksiyöz nedenler düşünülürken, son birkaç dekatta genetik biliminde olan gelişmeler neticesinde immunoloji araştırmaların merkezine oturmuştur.

2.1.1. Epidemiyoloji

Sağlık sistemlerinin her ülkede istenen seviyede olmaması, hastalıkla ilgili veri toplanamamasına, tanı koymada yetersizliğe ve enfeksiyöz nedenli kolit gibi yanlış tanı alabilmelerine yol açabilmektedir. Epidemiyoloji çalışmaları genellikle kuzey Amerika ve kuzey Avrupa ülkeleri ile sınırlı kalmaktadır.

ÜK modern toplumların hastalığı denebilir. Dünyada kuzey yarım küreden güneye doru hastalık prevalansı azalmaktadır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarında 100000 kişide 7,6 ile 246,0 vaka-yıl gibi yüksek prevalansa sahipken Asya, Afrika ve latin Amerika ülkelerinde 0,6 ile 6 arasına kadar düşmektedir (18). ÜK insidansı Yahudi popülasyonunda olmayanlara göre birkaç kat fazla görülmekteyken kuzey Amerikaya

göç edenlerden düşük oranda insidansa sahiptirler. Bu örnek genetik yatkınlığın yanında çevresel faktörlerin de önemine işaret etmektedir.

ÜK 4 yaş altı ve 75 yaş üzerinde görülmesi çok nadirdir. Sıklıkla 15 ile 30 yaşlar arasında pik yapar ancak 60-70 yaş arasında küçük bir pik daha yapmaktadır (18).

Yağdan ve şekerden zengin batı tipi beslenme, ilaç kullanımı, stres ve yüksek sosyoekonomik düzey hastalığın ortaya çıkmasıyla ilgili görünmektedir(19). Yukarıda belirtildiği üzere aynı etnik gruba ait kişilerin farklı coğrafyalara göç eden mensuplarındaki farklı insidanslar yaşam stili ve sosyoekonomik düzeyin hastalığın gelişimine katkısını açıklamaktadır

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Hastalığın etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle beraber kabul edilen görüş çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve konak immünitésinin bir arada etkili olduğudur.

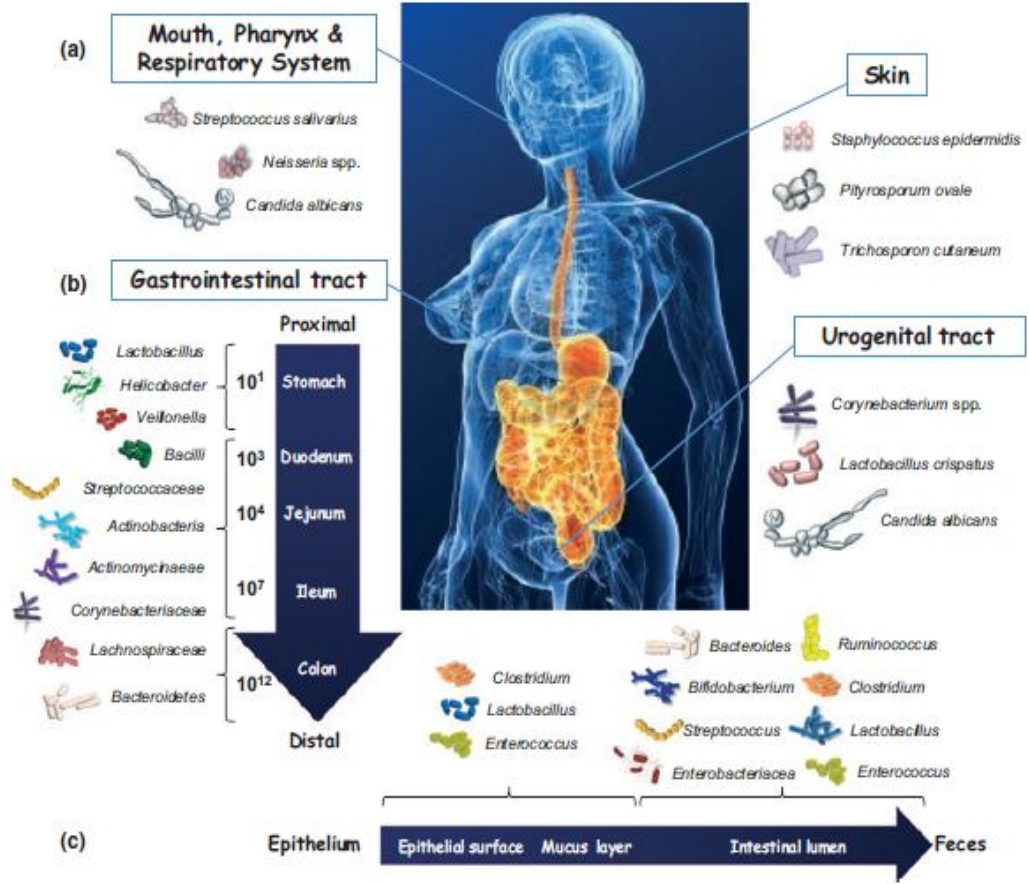
a. Genetik Özellikler

Genetik faktör ÜK ile ilişkilendirilmektedir. Kişide hastalığa sahip aile hikayesinin bulunması en önemli risk faktörlerinden biridir. Hastaların birinci derece akrabalarında ÜK gelişme riski sağlıklı gruba göre 8 kat artmıştır (20). Akrabalık derecesi azaldıkça risk azalmaktadır. Genetik etkilenmeyle ilgili yapılan en güçlü çalışmalar ikizlerle olanlardır. Monozigotik ikizlerde relativ risk %6 ile %16 arasında iken dizogotiklerde %0 ile %5 arasındadır (21). Yahudi toplumunda yakın akrabalarda hastalığın ortaya çıkma riski olmayanlara göre 3 kat artmıştır.

Genetik geçiş basit Mendel kanunları ile tanımlanamamıştır. Birçok genin rol aldığı ve etkileştiği görülmektedir. Özellikle kromozom 16'da yerleşik NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein) geninin Crohn hastalığına yatkınlıkla ilişkili olduğunun keşfi, İBH' da genetik tabanlı çalışmalara yeni bir ivme katmıştır (22). Metaanalizler ülseratif kolitle ilgili 47 lokus olduğunu bunların 19'unun hastalığa spesifik, 28'inin Crohn hastalığıyla paylaşıldığını saptamıştır (23). ÜK ile ilgili epitelyal bariyer disfonksiyonu, apoptoz ve otofaji, transkripsiyonel regülasyonda defekt ve yardımcı T hücre (Th1 ve Th17) diferansiyasyonu gibi birkaç potansiyel yolak saptanmış ve çalışmalarda kromozomal bölgelerle ya da lokuslarla ilişkilendirilmiştir (24).

b. Mikrobiyolojik özellikler ve mukozal immün cevap

Son 10 yılda barsak ve konak mikrobiomu (mikroorganizmaların toplam sayısını ve genetik materyallerini tanımlar) arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma yayınlanmıştır. Barsaklar, özellikle kolon diğer tüm organlardan daha fazla sayıda ve çeşitlilikte mikroorganizmaya sahiptir (Şekil 1). İntestinal sistem artık oportunistik patojen kaynağı olarak değil daha çok konağın sağlığında etkili bir organ rolünü almıştır. Bizim mikrobiyomumuzun intestinal epitelyumun fonksiyonunda ve patolojik mikroorganizmaların kolonizasyonuna dirençte önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. İntestinal epitelyum hücreleri (IECs) barsak bakterileri ile ilk teması oluşturur ve materyallerin sistemik dolaşıma geçişine bariyer olur (26). IECs aynı zamanda dış çevre ile adaptif ve doğal immünite hücrelerinden zengin bir doku olan en geniş lenfoid kompartman GALT (barsakla ilişkili lenfoid doku) arasında arayüzdür. GALT homeostazisi sağlamak için luminal kısım ve konak arasında çok miktarda bilgiyi kommensal ve patojenik mikroorganizmayı ayırmak için işleminden geçirir (27). GALT bakterilerle dentritik hücreler aracılığıyla, IECs Toll-like reseptör ve nucleotide-binding oligomerization (NOD) aracılığı ile interaksiyona girmektedir (28). Doğal immünitede rol oynayan bu reseptörler kommensal ve patojen bakterilerin her ikisi üzerinde de bulunan ‘microbial-associated molecular patterns’ (MAMPs) olarak adlandırılan yapıyı tanıır. Bu tanıma işlevi toleransa katkıda bulunmaktadır. Proses bozulduğunda inflamasyon oluşmaktadır. İntestinal epitel ve kommensal bakteriler arasında simbiyotik bir yaşam gereklidir ve vardır. Bununla beraber bazı intestinal bakteriler patojendir. Sağlıklı bir insanda insan ve intestinal mikrobiota arasındaki ilişki çoğunlukla simbiyotiktir (29). Yukarıda belirtildiği üzere bu interaksiyondaki bozulma ya da değişme insan sağlığını etkileyip hastalık tarafına ya da disbiyotize yönlendirebilir (30). Mikrobiatanın (bakterilerin sayısal durumu) İBH ya olan etkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Farklı bakteriel grupların sayısının artması ya da azalması Crohn ve UK ile ilişkili bulunmuş ayrıca bakteriyel çeşitlilikteki azalma ÜK ile ilişkili saptanmıştır (31-33).



Şekil 1. İnsan vücudundaki mikrobiyal popülasyonun şematizasyonu. (a) Farklı bölgelere göre mikrobiyal kompozisyon (b) Gastrointestinal sistem boyunca bakteri çeşit ve sayısı (c) Bağırsaktaki bakteriyel kompozisyonun longitudinal varyasyonu.

c. Epitelyal hücreler ve otoimmünite

ÜK deki inflamasyonun ince barsaklara yayılmaması ve epitelle sınırlı olması kolonositlerin bu hastalığın patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir. İnflamasyondan bağımsız olarak tamamıyla kolon epitelinde bir anormallik ya da epitelyal bariyer defekti ve inflamatuvar genleri regüle eden peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- γ (PPAR- γ)'nın ekspresyonunda azalma da diğer rapor edilen anormalliklerdir (34-35).

2.1.3 Klinik özellikler ve ilişkili durumlar

Rektum tutulumu kaçınılmaz olması nedeniyle rektal kanama, acil dışkı yapma hissi, ve tenesmusla presente olmaktadır. Diare eklenmesi lezyonun proksimale doğru uzandığını ve inflamasyonun şiddetini göstermektedir. Bununla beraber hastaların yarısında barsak tutulum yaygınlığı değişmektedir (36). Hastaların %30 kadarında diğer organlarda inflamatuvar hasara rastlanmaktadır (37). Kolon epiteli antijenik epitoplara farklı organlarda da bulunması ve bu epitoplara karşı kanda sirküle olan IgG1 aracılı inflamasyon sonucu oluştuğu rapor edilmiştir (38). Karaciğer hastaların %5'inde (primer sklerozan kolonit ve otoimmün karaciğer hastalığı), eklemler %20 sinde (büyük eklemlerin seronegatif artriti, sakroileit ve ankilozan spondilit), göz %5'inde (sklerit, episklerit ve anterior üveit) ve %20'sinde cilt (eritema nodosum ve piyoderma gangrenozum) tutulmaktadır.

2.1.4 Komplikasyonlar

Kanama ve toksik megakolon gibi akut komplikasyonlar yaygın ve ciddi inflamasyonlu hastalarda olabileceği gibi kronik dönemde epitelyal displazi ya da kanser ortaya çıkabilir. Popülasyon tabanlı çalışmaların metaanalizinde ÜK'lı hastaların kolorektal kanser insidansı olmayanlara göre iki kat arttığı gösterilmiştir (39). Son zamanlarda yapılan yine popülasyon tabanlı bir çalışmada, hastalısız kişilere benzer oranlarda risk saptanmış ancak uzun hastalık süresi, klinik aktiviteden bağımsız yaygın tutulum, genç yaşta ortaya çıkması, ciddi inflamasyon, primer sklerozan kolonit varlığı ve ailede kolorektal kanser hikayesi gibi durumlarda riskin arttığı gösterilmiştir (40). İngilterede hastalık başlangıcından 10 yıl kadar sonra kolonoskopik tarama önerilmekteyken, ülseratif proktitte birbirini takip eden iki endoskopi bakı yeterli görülmektedir (41).

2.1.5 Tanı

Tanı genellikle hasta tipik semptomlarla başvurduğunda, dışkı tahlili ile enfeksiyöz nedenleri ekarte ettikten sonra endoskopik bakı ile alınan biopsi sonucu konmaktadır. Kronik değişiklikleri gösteren kript distorsiyonu ve beraberinde akut inflamatuvar değişiklikleri içeren kriptit, kript absesi ve lamina propriyada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonunun görülmesi tanı koydurmaktadır. Tanı koymak başta bazen zor olabilmekte indetermine kolit tanısı alan hastaların %40 kadarı sonrasında ÜK tanısı almaktadır. Tam tersi başlangıçta ÜK tanısı alan hastaların küçük bir kısmında (>%5)

sonrasında Crohn hastalığı olarak yeniden tanımlanmaktadır (42). Ortaya çıktığında konulan doğru tanı, bu iki hastalığın seyri, komplikasyonları ve tedavileri farklı olmasından dolayı çok önemlidir.

2.1.6 Laboratuvar testler

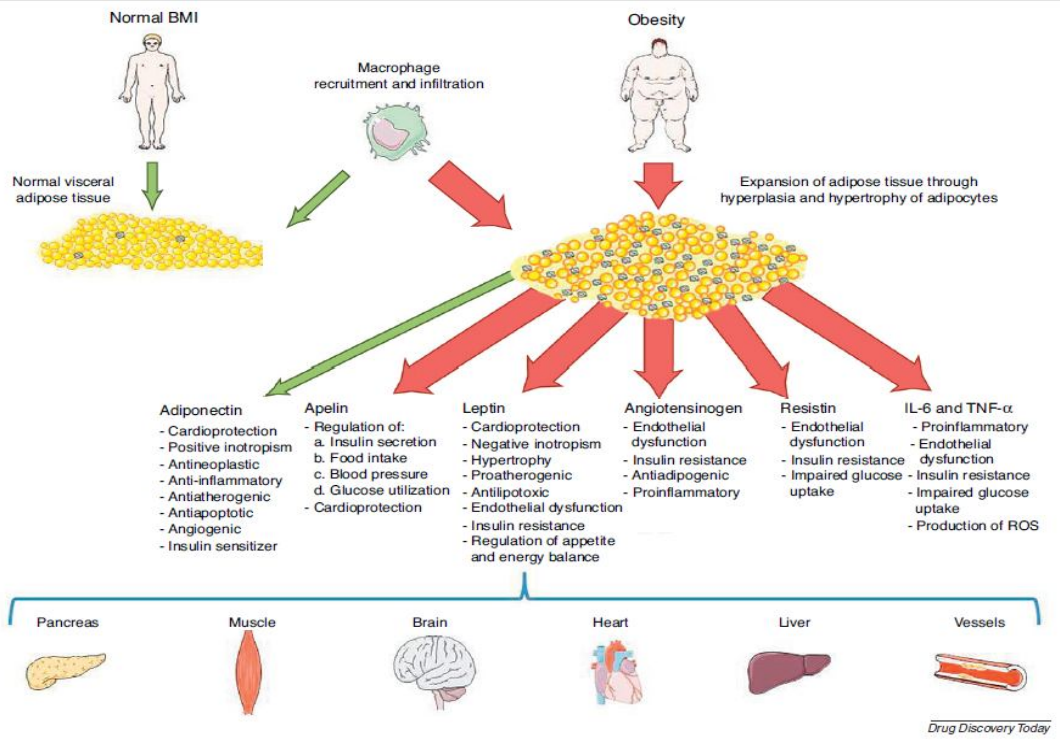
Laboratuvar ölçümleri, tanı koydurucu olmamasına rağmen hastalığın değerlendirilmesinde ve hastalık aktivitesinin monitorizasyonunda ve diğer kolitlerden ayırımında yardımcı olmaktadır. Beyaz küre (WBC) ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü (ESR), C-reactive protein (CRP), dışkıda laktoferrin ve kalprotektin inflamasyonun şiddetini belirlemede yardımcı olmaktadır. Clostridium difficile, Campylobacter suşları ve Escherichia coli 0157:H7 için dışkı kültürleri infeksiyöz nedenleri ayırmak için önerilmektedir. Ciddi ve tedaviye refrakter hastalarda sitomegalovirus enfeksiyonu için histolojik, immünokimyasal, serolojik, kültür ya da DNA (deoksiribo nükleik asit) testleri yapılmalı (43), indetermine kolit ya da Crohn hastalığından ayırımı yapılamadığında anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikoruna ya da perinukleer antinötrofilik sitoplasmik antikor testlerinden yararlanılmalıdır (44).

2.1.7. Tedavi

UK'in medikal tedavisi hastalığın ciddiyetine (hafif, orta ve ileri) ve yaygınlığına (proktit, sol kolon tutulumlu, yaygın ya da pankolit) bağlıdır (45). 5-ASA (aminosalisilat) suppozituar ve köpükleri proktit için kullanılabilir. 5-ASA ya da steroid enemalar hafif hastalıkta ve distal 60 cm.ye kadar uzandığında verilebilir. Oral 5 ASA preparatları hafif ve orta derecede hastalıkta verilebilir ancak rektal yolla verilmesinden daha geç etki başlangıçları vardır.. Oral ve veya rektal ASA tedavisine yanıt alınmadığında oral kortikosteroidler (40-60 mg/gün) ya da immünsüpresiflerle (azothiopürin) yanıt alınabilir. Bu seçeneklerle de yanıt alınmazsa İ.V. (intravenöz) steroid tedavisine geçilebilir. Bununla da yanıt yoksa İ.V. siklosipirin ya da anti TNF- α tedavisi uygun seçenektir (46). Dışkılama sıklığı, CRP seviyesi, albumin, fekal kalprotektin, radyolojik ve endoskopik bulguların bütünü değerlendirildiğinde kolektomi gerekliliği ortaya konabilir (47).

2.2. ADİPOKİNLER

Adipoz doku artık yalnızca trigliserit depolayan bir organ değil aynı zamanda çok çeşitli ve geniş bioaktif etkileri olan adipokin olarak adlandırılan faktörleri sentezleyen ve sekrete eden bir endokrin organ olarak nitelendirilmektedir (13) (Şekil 2). Adipokinler TNF- α ve IL'ler gibi kemokin ve sitokinleri kapsadığı gibi anjiyotensinojen ya da plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi koagülasyon ve vazoaaktif faktörleri, leptin, resistin, adiponektin gibi adipoz dokudan sekrete edilen daha spesifik proteinleride kapsamaktadır. Son yıllarda visfatin, apelin, dipeptidil peptidaz-4 gibi çok sayıda adipokin tanımlanmıştır (48-49). Adipoz doku vücuttaki en büyük organdır ve her bir adiposit yaygın vasküler ağ ile beslenmektedir. Bu nedenle hücrelerdeki az miktarda sekresyonu fizyolojik olarak besin alımı, kilo homeostasisi, insülin sensitivitesi, üreme, immünite, inflamasyon ve vasküler homeostasiste gibi proseste rol oynamaktadır (50).



Şekil 2. Adipokinlerin santral ve periferik metabolik etkilerini özetleyen şema. Genişleyen adipoz dokunun makrofaj infiltrasyonu inflamatuvar cevabın modülasyonunda kritik rol oynamaktadır. Aynı zamanda endotel hücreleri ve adipositlerle interaksyonu da gereklidir.

2.2.1.Visfatin

Son yıllarda adipositokin ailesi yeni üyesi visfatinle genişlemiştir. Aynı zamanda Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) olarak adlandırılır ve 52-kDa ağırlığında bakterilerden insanlara kadar birçok türde bulunan bir proteindir. 1994 yılında ilk defa Samal ve arkadaşları tarafından IL-7 ve stem cell factor (SCF)'lerle sinerjistik etkili, erken dönem B hücre oluşumunu stimüle eden kemik iliği stromal hücrelerdeki lenfositler tarafından sekrete edilen bir protein olarak tanımlanmıştır (51).

Yapılan araştırmalar eşleştirilmiş subkutan ve visseral yağ dokusu örneklerinde gen ekspresyonlarının farklı olduğu, visfatin genlerinin subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazla eksprese olduğunu saptamıştır (52). Aynı araştırmacılar visseral yağ dokusu miktarı ile visfatin seviyesinin insanlarda ve farelerde korele olduğu bildirilmiştir.

Ek olarak insulin reseptör (IR) substrat 1 ve 2'nin fosforilasyonunun *invivo* ve *invitro* glukoz up-take'ini artırdığı gibi, visfatinin IR'ne direk olarak bağlanması tirozin fosforilasyonu ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir. Bu visfatin üretiminin diyetle ya da obesitenin indüklediği insülin rezistansındaki kompensatuar cevapla muhtemel rolünü akla getirmektedir. Chen ve arkadaşları yükselmiş visfatin seviyesinin tip 2 diyabetes mellitusla ilişkili olduğunu tanımlamışlardır (55).

Yukarıda ipuçları verildiği gibi, son yıllarda visfatinin adipoz dokunun ötesinde birçok biyolojik aksiyonda var olduğu ve çok yerde eksprese olduğu ortaya çıkmıştır. Sepsiste nötrofil apoptozisini inhibe ettiği ve akut akciğer hasarında yeni bir biyomarkır olduğu ve gösterilmiştir. Gestasyonel membranlarda saptanması doğuma yol açan fizyolojik ve patolojik yolaktarol aldığını göstermektedir. Kolorektal kanser upregüle olmaktadır. Nikotinamid adenin dinükleotit sentezinde sitozolik enzimvasküler düz kas matürasyonunda önemli rol alabilceğini göstermiştir (56).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi (ERÜ) gastroenteroloji polikliniği ve yataklı servisine Ocak 2010 ile haziran 2013 tarihleri arasında başvuran, 18-65 yaş arasında klinik, endoskopik ve histopatolojik kriterleri uygun aktif ÜK hastaları kabul edilmiştir (57). Başvuru ve tedavi sonrasındaki hastalık aktiviteleri Trulove Witt aktivite skoru ile ölçülmüştür (TWAI) (58). TWAI sekiz klinik ögeden oluşup 0'dan 21'e kadar puanlandırılmaktadır. Puanlama; 24 saatte çıkılan dışkı sayısı (0-4); karın ağrısı ve kramp (0-3); karında hassasiyet (0-3); genel iyilik hali (0-5); dışkıda görülen kan (0-3), gece ishalinin varlığı (0-1); fekal inkontinans (0-1); antidiyaretik ilaç kullanımı ihtiyacı şeklindedir (0-1) (Tablo 1). Başvuru sırasında toplam skoru 8 ve üzerinde olanlar aktif, tedavi sonrasında skoru 4 ve altında olanlar remisyonda olarak kabul edilmiştir. Gebelik, intestinal cerrahi hikayesi, diyabetes mellitus (DM), oral glukoz tolerans testi bozukluğu (OGTT) , koroner arter hastalığı (KAH), malignensi, hipertansiyon (HT), otoimmün konnektif doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve aktif ya da kronik enfeksiyon visfatin seviyelerini yükseltebileceğinden çalışmada dışlama kriterleri olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubunu yukarıda bahsedilen bir sistemik hastalığı olmayan, sağlıklı gönüllü bireyler oluşturmuştur. Çalışmamız ERÜ klinik araştırmalar etik komitesinden uygun bulunmuş ve tüm katılımcı hastalardan onam formu alınmıştır.

Tablo 1. Ulseratif kolit klinik aktivite indeksi

Skor	0	1	2	3	4	5
Defekasyon sayısı	0-2	3-4	5-6	7-9	≥10	
Gece ishali	Hayır	Evet				
Gaytada görülen kan (%)	0	<50	≥50	100		
Abdominal hassasiyet	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
Abdominal ağrı/kramp	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
Antidiareik ilaç ihtiyacı	Hayır	Evet				
Genel durumu	Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü	Çok kötü
Fekal inkontinans	Hayır	Evet				

3.2. YÖNTEM

Tüm katılımcıların boy ve kilo değerleri ölçülmüş, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmıştır. Serum örnekleri hastalardan aktif ve remisyon durumlarında alınmıştır. WBC, ESR, CRP ve visfatin parametreleri ölçülmüştür. WBC analizleri ADVIA 2120Ai (Siemens) otomatik tam kan sayıcısı ile yapılmıştır. Ölçüm sensitivitesi 2 ng/ml, ölçümler ve ölçümler arası varyasyon katsayısı sırasıyla %10 ve %5 den azdır. Hastalardan alınan kan örnekleri dakikada 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra -80°C’de saklanmıştır.

3.3. VISFATİN ÖLÇÜM İŞLEMİ (Elisa-Visfatin C-Terminal (Human) Enzyme Immunoassay Kit)

Visfatin kit ölçüm prosedürüne göre; reaktifler ve örnekler işleme konulmadan önce oda ısısına getirildi. Solusyon 1000 ml distile su ve standartlardan yapıldı. Bu tür prosedürlerde tanımlandığı gibi A1 ve A2 kuyucukları pozitif kör kontrol için bırakıldı. 50 µl dilüe analiz solüsyonunu B1 ve B2 kuyucuklarına eklendi. Sonrasında C1 ve C2 den G1 ve G2 ye kadar toplam 8 boş kuyucuk standartlar için hazırlandı. H1 ve H2 kuyucukları 50 µl pozitif kontrol ile pipetlendi. Diğer hazırlanan kuyucuklara da aynı miktar (50 µl) örnekler pipetlendi.

Sonraki adımda, her kuyucuk 25 µl dilüe premier anti serum ve biotinilat peptidle pipetlendi ve oda sıcaklığında mikro plate mikserinde (250–300 rpm) inkübe edildi.

Daha sonra, otomatik yıkayıcıda her kuyucuk toplam dört kez olacak şekilde 350 µlt yıkama solusyonuyla yıkandı.

Devamında her bir kuyucuğa 100 µlt SA-HRP eklendi, mikro-plate mikserinde oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Her kuyucuk aspire edilip yıkandı. Bu işlem 350 µlt yıkama solusyonuyla toplam dört kere olacak şekilde üç kere daha tekrar edildi. Son adımda, her kuyucuğa 100 µlt TMB substratı eklendi ve mikro-plate mikserinde 300 rpm de güneş ışığından koruyarak bir saat inkübe edildi. Her bir kuyucuğa reaksiyonu durdurmak için 100 µlt 2N HCL eklendi. Kuyucuklardaki renk maviden sarıya değişti. Bu sarı rengin optik dansitesi 450 nm de Elisa okuyucusunda ölçüldü.

Kitde mevcut olan pozitif kontrol, aynı standart ve numuneler gibi işleme tabi tutularak çalışıldı. Optik dansiteleri okunan örnek ve pozitif kontrollerin visfatin değerleri, ng/ml cinsinden standart eğriden değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama olarak \pm standart deviasyona göre ifade edildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile analiz edildi. Normal dağılımlı kantitatif değişkenler iki uçlu student's t testle ölçüldü. Non-parametrik değişkenler Mann-Whitney *U*-test ile analiz edildi. Kalitatif değişkenler chi-square test ile analiz edildi ve p değeri 0,05'in altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki değişken arasındaki korelasyonu saptamak için Spearman veya Pearson korelasyon analizi yapıldı. SPSS 15.0 soft ware kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubu 35 tane hastalık aktivasyonunda ve tedavi sonrası remisyona giren ÜK hastası ile 32 sağlıklı gönüllüden oluştu. Hasta ve kontrol grubunun karakteristiği Tablo 2 de özetlendi. Hasta ve sağlıklı gönüllüler için ortalama yaş sırasıyla 42 ve 40 idi. Çalışmayı oluşturan 67 kişinin 28'i kadın (%41) 39'u erkekti (%59). Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve BMI açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Aktive ülseratif kolit hastalarının ortalama TWAI indeksi 11.03 ± 2.8 idi. Gruplara göre WBC, ESR, CRP ve visfatin seviyeleri Tablo 3 de özetlendi. Aktivasyon grubu grup 1, remisyon grubu grup 2 ve sağlıklı gönüllüler grup 3 olarak adlandırıldı. Grup 1'deki CRP seviyeleri, grup 2 ve grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Grup 2 ile grup 3 arasında CRP seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 2 ve grup 3 arasında sedimentasyon açısından anlamlı fark saptanmazken, aktivasyon grubu değerlerinin remisyon ve kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek çıktığı saptandı ($p<0.05$). Visfatin açısından gruplar arası karşılaştırmada ise; aktivasyon ile remisyon, aktivasyon ile kontrol ve remisyon ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Sırasıyla $p>0,05$, $p>0,05$, $p>0,05$) (tablo 4). Pearson korelasyon analizinde BMI ile visfatin arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. UK grubunun aldığı medikasyon tablo 5 de özetlendi. Steroid alan aktif dört hastada visfatin değerinin ortalaması $10,92 \pm 2,34$ iken, almayan 31 hastanın ortlaması $7,70 \pm 2,34$ idi $p>0,05$.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun karakteristiği

Değişken	Hasta	Kontrol
Yaş ^a	42 (18-60)	40 (21-64)
Cinsiyet, E/K	24/11	15/17
BMI (Kg/m ²)	26,10	25,69
Hastalık süresi(yıl) ^a	3 (1-18)	
Aktivite skoru (Aktif hastalık) ^b	11(6-17)	
Lokalizasyon		
Proktit	4	
Sol kolon	20	
Ekstensif	7	
Pankolit	4	

^a Ortalama değer (En büyük ve en küçük değerler)

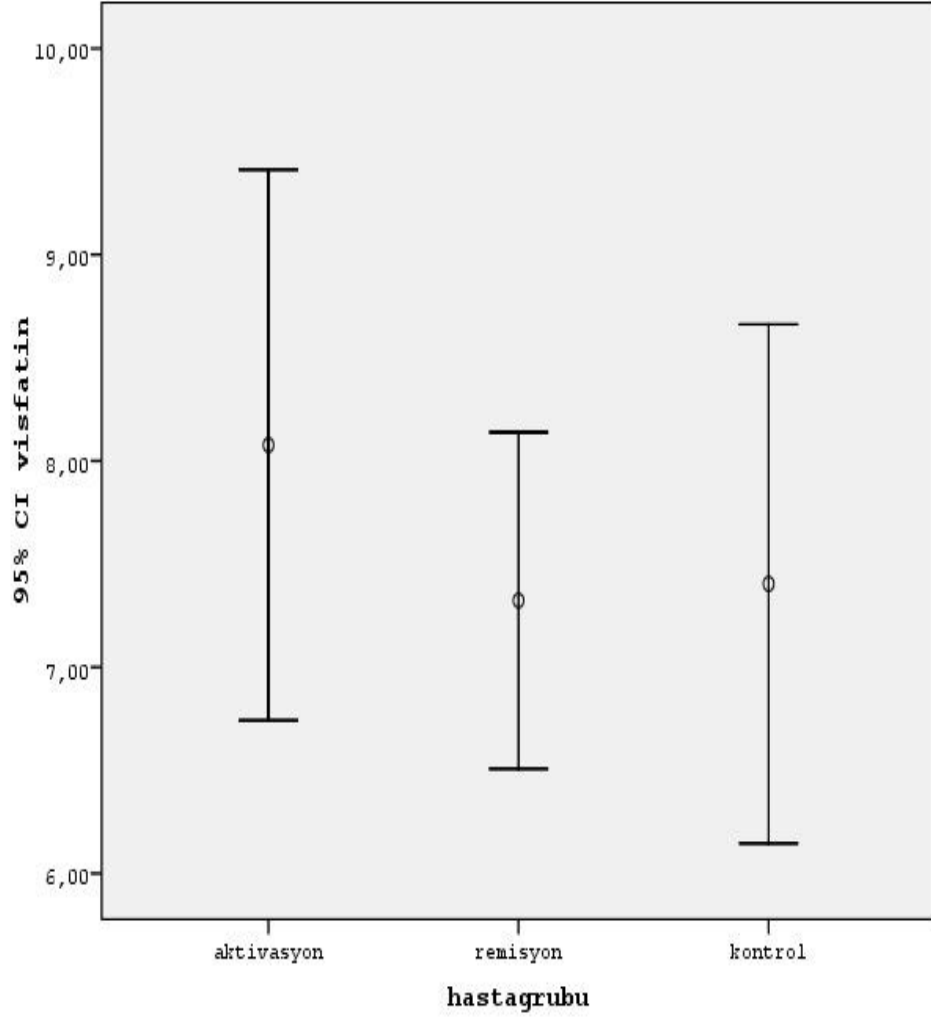
^b Trulove Witt's aktivite skoru

Tablo 3. WBC, CRP, ESR ve Visfatin'in çalışma gruplarına göre seviyeleri

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
WBC(mm ³)	8783±4117	7841± 1908	6485±1567
CRP(mg/L)	6,47 (0,2-124)	3,45(3,08-41,06)	3,34(3,30-8,27)
ESR (mm/h)	17 (2-90)	11 (2-120)	8 (2-50)
Visfatin(ng/ml)	8,07±3,88	7,32 ±2,37	7,40 ± 3,49

Bulgular ortalama ± S.D ya da median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. WBC; beyaz küre, CRP; C reaktif protein, ESR; eritrosit sedimentasyon hızı.

Tablo 4. Hastalar ve kontrol grupları arasında serum visfatin değişimlerini gösteren kutu grafiği (Box plot)



Tablo 5. Hasta gruplarının almakta oldukları tedaviler

	Aktif (n)	Remisyon (n)
Yeni tanı ya da tedavisiz	5	1
5-ASA	30	34
5-ASA lavman	12	22
5-ASA supp	2	2
Steroidli lavman	1	-
Steroid	4	12
Azotiopürin	2	4
TNF inhibitörü	-	1

5. TARTIŞMA

ÜK etiolojisi tam olarak aydınlatılamayan, temelinde çevresel ve genetik faktörlerle immün cevabın rol oynadığı, kolonla birlikte eklem, cilt, karaciğer, göz gibi çeşitli organ ve yapıları da etkileyen ve relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda adipokinler gibi proinflamatuvar sitokinlerin İBH patagoneziyle olan ilişkisine değinen bilgiler ortaya çıkmıştır. Sepsis akut akciğer hasarı, RA gibi inflamatuvar hastalıklarda ayrıca yukarıda belirtildiği üzere İBH da serum visfatin seviyesi yüksek bulunmuştur (14). Obesitenin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu, obez hastalarda TNF- α ve IL-6 ekspresyonunun arttığı ve insülin rezistansına katkıda bulunduğu (59), öte yandan adipositlerden derive edilen sitokinlerin immün süreçte etkili olduğu da gösterilmiştir. Ratlarda oluşturulan deneysel kolitte; mezenterik yağ dokusunun arttığı, vucut kitlesinin azaltılmasına rağmen mezenterik ve perinodal yağ dokusundan TNF- α ve leptin salınımının devam ettiği gösterilmiştir (60).

İlk keşfedilen adipokin olan leptin periferik doygunluğun sinyali olarak bilinir. Bununla beraber proinflamatuvar özelliklere de sahiptir. İnflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda leptin seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (61). Sitokin prodüksiyonunun regülasyonu ile immünitede önemli rol oynar. İBH ve leptinle ilgili yapılan araştırmalara bakıldığında ise farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Kandaki seviyesi artmış, etkilenmemiş hatta bazı çalışmalarda azalmış görünmektedir (62). Adiponektin ise makrofajlardan ve lenfositlerden anti-inflamatuvar faktörler olan IL-10 ve IL-1 RA'lerinin salınımını artırıp proinflamatuvar TNF- α ve IL-6 salınımını azaltarak antiinflamatuvar özellikler göstermektedir (63).

Literatürde visfatinin insülinomimetik etkileri olduğu (64), normal kilolularla karşılaştırıldığında obezlerde seviyesinin arttığı (65) ve WAT ta yerleşen makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir marker olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur. Obezlerde adipoz dokuda makrofaj sayısı arttığından VKİ ile beraber plazma visfatin ve TNF- α seviyesi de artmaktadır (66).

Şimdiye kadar olan ÜK hastalarındaki visfatin seviyesini değerlendiren 2 çalışma mevcuttur. Moschen AR ve arkadaşlarının çalışması bunlardan biridir (14). Rekombinant visfatinin periferal kandaki mononükleer hücrelere (PBM) olan etkisini değerlendirmek için hücreler visfatinle inkübe edilmiş, IL-1, IL-1Ra, IL-6, IL-10, ve TNF- α nın doz bağımlı indüklendiğini göstermişlerdir. En belirgin etki ise IL-6 üretiminde gözlenmiştir. Kantitatif real time PCR la visfatinin PBM hücrelerinde doz bağımlı IL-6, IL-10 ve TNF- α mRNA ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Burada da en belirgin etki IL-6 üzerine olmuştur. Antijen sunan hücrelerde etkisi çalışılmış, CD14 monositlerden visfatinin doz bağımlı IL-1 β , IL-6 ve TNF- α arttığı belirlenmiştir. İnflamasyonun başlamasında ve amplifikasyonunda santral rol oynayan NF-KB'nin transkripsiyon faktörlerinde yine visfatinle doza bağımlı bir artış izlenmiş, ortamdaki visfatin konsantrasyonu arttıkça kemotaksiste artmıştır. Benzer olarak UK patogenezinde inflame dokuya lökosit migrasyonu önemli rol oynamaktadır ve bunun engellenmesi tedavi modalitelerinden biri olarak seçilmiştir (67). Yine aynı çalışmada İBH hastalarında sirküle olan visfatin seviyelerine bakılmış, hastalık aktivite indekslerine bakmaksızın (CDAI<150 remisyon CDAI>150 aktivasyon) kandaki seviyelerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu gözlenmiştir (68). ÜK hastalarında ise remisyondaki (Rachmilewitz clinical aktivite skoru CAI<4) hastalara göre aktivasyondaki(CAI>4) hastalarda daha yüksek bulunmuştur (69). İBH hastalarının hastalıklı ve sağlıklı kolonik biyopsi spesmenlerinde kantitatif visfatin mRNA ekspresyonu karşılaştırıldığında tutulumlu dokuda belirgin olarak arttığı, sağlıklı dokuda artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Bir diğer çalışma Valentini L. ve arkadaşlarının yaptığıdır. Bu çalışmada leptin seviyesi İBH da değişmezken visfatin seviyesi aktif İBH grubunda yükselmiş remisyonda değişmemiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak aktif hastalarla, remisyon ve sağlıklı grup arasında visfatin değeri açısından fark saptanmazken bu çalışmayla uygun olarak visfatin ile BMİ arasında bir ilişki saptanmamıştır (15).

Biz çalışmamızda aktivasyon ve remisyondaki ÜK hastalarında yeni bir adipokin olan ve proinflamatuvar marker olduğu belirtilen visfatini araştırdık. Aktivasyonla ile başvuran hastaların visfatin seviyelerinin, remisyon grubuyla ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında yukarıda sayılan inflamatuvar hastalıklardan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Ancak beraberinde bakılan CRP, sedimentasyon ve beyaz küre sayılarının daha önceki yapılan çalışmalarla uyumlu olarak aktivasyonla başvuran grupta daha yüksek seviyede olduğunu gösterdik (70).

Birçok proinflamatuvar ve immunregülatuar sitokin UK de up regüle olmaktadır. Makrofaj, lenfosit ve kolonik epitelde üretilen IL-1,-2, -5,-6,-12,-21, -23 ve TNF α gibi sitokinler visfatinin indüklediği sitokin profiliyle benzerdir. Kralisch S ve arkadaşlarının yaptığı invitro bir çalışmada growth hormon, TNF α ve isoproterenol gibi bir β agonistin, 3T3-L1 adipositlerinde bakılan visfatin mRNA ekspresyonunu sırasıyla %45, %36 ve %43 oranında azalttığını deksametazonun ise artırdığını göstermiştir (71). Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde steroid alan hastalardaki visfatin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasada almayan aktif hastalardan yüksek bulunmuştur. Bilindiği üzere TNF- α inflamatuvar barsak hastalığında kronik intestinal inflamasyona yol açan, inflamatuvar kaskada pivotal rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir (72). ÜK hastalarının aktivasyon fazında TNF α düzeyi, remisyona göre yüksek bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda UK aktivasyonla başvuran hastalarda visfatin seviyesi ortalamasının (7,98 ng/ml) remisyon grubuna göre (7,32 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu görülmüştür. Yukarıda bahsedildiği üzere bunun nedenlerinden biri, UK da inflamasyon sonucu sirküle olan bir çok mediatör sitokininin visfatini suprese etmesi olabilir. Çalışmamızın eksik yanlarından biri visfatinle aralarındaki ilişkiyi daha net değerlendirme olanağını sağlayabilecek özellikle TNF- α gibi sitokin düzeylerine bakamamış olmamız diğeri ise hasta sayısının azlığı olabilir.

Bizim şu anki bilgilerimize göre, ÜK ile visfatin arasındaki ilişkiyi gerçek hastalar üzerinden araştıran sadece iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların her ikisi de sonuçları muhtemel etkileyebilecek farklı aktif ya da remisyondaki hasta grupları üzerinde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda aynı hasta grubunun aktivasyon ve tedavi sonrasında remisyon durumları çalışılmış ve aralarında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu bulgularımızı destekleyecek; hasta sayısı daha fazla ve çok sayıda inflamatuvar markerin bakılabildiği çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Zhao ZJ, Zhu QX, Chen KX et al. Energy budget, behavior and leptin in striped hamsters subjected to food restriction and refeeding. *PLoS One*. 2013;8(1):e54244. doi: 10.1371/journal.pone.0054244. Epub 2013 Jan 23.
2. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
3. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:946427. doi: 10.1155/2013/946427. Epub 2013 Jun 16.
4. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2005) 115, 911–919.
5. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
6. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:577-94.
7. Heel DA. The genetic of chronic inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R101–106.
8. Baumgart CD, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627–1640.
9. Mayer L, Shlien R: Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med* 1987; 166:1471-83.
10. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004 Oct;21(4):467-76.
11. Sezen H, Okumus S, Pehlivan Y et al. Visfatin levels in Behcet's disease. *Inflammation*. 2012 Apr;35(2):405-8. doi: 10.1007/s10753-011-9328-2.
12. Chen X, Lu J, Bao J et al. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013 Feb;24(1):83-9. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.07.004. Epub 2012 Aug 19.

13. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF et al. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:946427. doi: 10.1155/2013/946427. Epub 2013 Jun 16.
14. Moschen AR, Kaser A, Enrich B et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007 Feb 1;178(3):1748-58.
15. Valentini L, Wirth EK, Schweizer U et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition.* 2009 Feb;25(2):172-81. doi: 10.1016/j.nut.2008.07.020. Epub 2008 Oct 11.
16. Wilks S. Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Med Times Gazette* 1859;2:264-5.
17. Hunt T. Sir Arthur Hurst. (Born 23 July 1879, died 17 August 1944). *Gut.* 1979 Jun;20(6):463-6.
18. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
19. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004;3:394-400.
20. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
21. Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel disease: from bench to bedside? *Acta Odontol Scand.* 2001 Jun;59(3):187-92.
22. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
23. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011;43:246-52.

24. Thompson AI, Lees CW. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:831-48.
25. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
26. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009 Nov;9(11):799-809. doi: 10.1038/nri2653.
27. Quigley EM. Probiotics in gastrointestinal disorders. *Nutr Clin Pract.* 2012 Apr;27(2):195-200. doi: 10.1177/0884533611423926. Epub 2011 Nov 29.
28. Kelly D, Mulder IE. Microbiome and immunological interactions. *Nutr Rev.* 2012 Aug;70 Suppl 1:S18-30. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00498.x.
29. Hwang JS, Im CR, Im SH. Immune disorders and its correlation with gut microbiome. *Immune Netw.* 2012 Aug;12(4):129-38. doi: 10.4110/in.2012.12.4.129. Epub 2012 Aug 31
30. Hojo K, Nagaoka S, Ohshima T, Bacterial interactions in dental biofilm development. *J Dent Res* 2009 88:982–990.
31. del Carmen S, de Moreno de LeBlanc A, Perdigon G et al. Evaluation of the anti-inflammatory effect of milk fermented by a strain of IL-10-producing *Lactococcus lactis* using a murine model of Crohn's disease. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2011;21(3-4):138-46. doi: 10.1159/000333830. Epub 2012 Jan 31.
32. Sokol H. Et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn's disease patients. *P Natl Acad Sci USA*, 2008 105: 16731–16736.
33. Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Molenaar D et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol.* 2009 Jul;11(7):1736-51. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x. Epub 2009 Mar 11.
34. Gibson P, Rosella O, Nov R, Young G. Colonic epithelium is diffusely abnormal in ulcerative colitis and colorectal cancer. *Gut* 1995;36:857-63.

35. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:1265-76.
36. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6.
37. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-19.
38. Bhagat S, Das KM. A shared and unique epitope in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1994;107:103-8.
39. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-81.
40. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years *Gastroenterology* 2012;143:375-81.
41. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RG, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-89.
42. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1037-43.
43. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91.
44. Linskens RK, Mallant-Hent RC, Groothuisink ZM, et al. Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's

disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1013-18.

45. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23. [Erratum, *Am J Gastroenterol* 2010;105:500.]
46. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-60.
47. Travis S, Satsangi J, Lémann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut* 2011;60:3-9.
48. D. Lamers, S. Famulla, N. Wronkowitz et al., “Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome,” *Diabetes*, vol. 60, no. 7, pp. 1917–1925, 2011.
49. A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa et al., “Retraction,” *Science*, 2007 318, no. 5850, 565, 2007.
50. C. M. Steppan, S. T. Bailey, S. Bhat et al., “The hormone resistin links obesity to diabetes,” *Nature*, 2001 409, no. 6818, 307–312.
51. Samal, B., Sun, Y., Stearns, G., Xie, C., Suggs, S., McNiece, I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14, 1431–1437
52. A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa et al., “Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin,” *Science*, 2005 307, no. 5708, 426–430.
53. Kitani, T., Okuno, S., Fujisawa, H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. *FEBS Lett.* (2003) 544, 74–78.
54. Sethi, J. K., and A. Vidal-Puig. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol. Med.* 2005. 11: 344–347.

55. Chen, M. P., F. M. Chung, D. M. Chang, J. C. Tsai, H. F. Huang, S. J. Shin, and Y. J. Lee. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91:295–299.
56. S. Pilz, H. Mangge, B. Obermayer-Pietsch, and W. März, “Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions,” *Journal of Endocrinological Investigation*, 2007. 30 (2): 138–144,
57. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965-90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003. Epub 2012 Oct 3.
58. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*.1994;330(26):1841-45.
59. Wellen, K. E., and G. S. Hotamisligil. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005. 115: 1111–1119.
60. Barbier M, Cherbut C, Aubé AC et al. Elevated plasma leptin concentration in early stages of experimental intestinal inflammation in rats. *Gut* 1998; 43: 783–790.
61. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;15: 2565–2571.
62. Tuzun A, Uygun A, Yesilova Z et al. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 429–432.
63. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313–325.
64. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Komorowski J. Obesity and adiponectin in acute myocardial infarction. *Cardiol J* 2007; 14: 29–36.
65. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131–1134.

66. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocęlak P, Janowska J, Skorupa A, Nylec M, Zahorska-Markiewicz B. Plasma visfatin and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) level in metabolic syndrome. *Kardiol Pol* 2011; 69: 802–807.
67. Avdagić N, Babić N, Seremet M et al. Tumor necrosis factor- α serum level in assessment of disease activity in inflammatory bowel diseases.
68. Best, W. R., J. M. Beckett, J. W. Singleton, and F. Kern, Jr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976. 70: 439–444.
69. Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br. Med J* 1989. 298: 82–86
70. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B et al. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 1997 44(13):90-107.
72. Kralisch S, Klein J, Lossner U. et al. Isoproterenol stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept*. 2006 Jul 15;135(1-2):12-6. Epub 2006 Apr 27.
73. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics- based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:635-46
74. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Serkan DOĞAN'a ait " YENİ BİR İNFLAMASYON MARKERİ OLAN VİSFATİNİN ÜLSERATİF KOLİTLE OLAN İLİŞKİSİ VE HASTALIK AKTİVASYONUNDAKİ YERİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

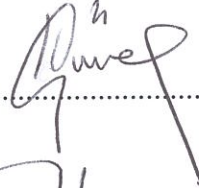
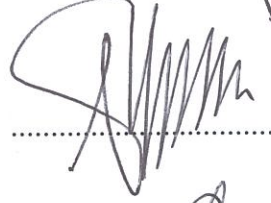

Tarih: 26 /02 / 2013

İmza

Başkan : Prof. Dr. Kadri Güven

Üye : Doç. Dr. Alper Yurci

Üye : Prof. Dr. Sebnem Gürsey


.....

.....

.....