



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İSTANBUL İLİ
FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

EĞİTİM GÖREVLİLERİ :

Uzm. Dr. Taner ALİOĞLU

Doç. Dr. Zeynep KARAALİ

CROHN VE ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA OKÜLER
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE SERUM VASKÜLER
ENDOTELİAL GROWTH FAKTÖR VE MALONDİALDEHİT
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilay Şengül Samancı

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ŞULE POTUROĞLU

İSTANBUL 2016

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, eğitimim için büyük emek veren, bizlere mesleğimizi, hayatı, çalışma disiplinini, hastalarla olan diyalogu, hekim duruşunu öğreten, her konuda hoşgörüsünü bizden esirgemeyen, 3 Dahiliye kliniğini aile yapan, tanıdığım için çok mutlu olduğum, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, çok sevdiğim canım hocam Dr. Abdulkadir ERGEN'i rahmetle anıyor, sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum .

Uzmanlık eğitimimin ilk yılında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, hastanemizden ayrıldıktan sonra da desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR'a

Tez çalışmamda bilgisi, deneyimleri ve yardımseverliği ile her zaman destek bulduğum, ihtisas eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları bulunan, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Şule POTUROĞLU'na

Bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım, Dahiliye kliniği eğitim görevlileri, Uzm. Dr. Taner ALIOĞLU' na, Doç.Dr.Zeynep KARAALİ'ne ,Doç. Dr. Esra ATAÖĞLU'na, Uzm. Dr. Namık YİĞİT'e, Uzm. Dr. Fuat ŞAR'a, Prof. Dr. Mustafa YENİGÜN'e, Uzm Dr. Hikmet FEYİZOĞLU'na ve Uzm Dr. Kemal Mustafa SEREZ'e

Klinikte beraber çalıştığımız eğitimime katkıda bulunan yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Meryem TAHMAZ'a, Uzm. Dr. Gülnar GÜLAÇTI'ya, Uzm. Dr. Mehmet KÖSE'ye, Uzm. Dr. Metin YEGEN'e

Yaptığım rotasyonlarda birlikte çalıştığımız, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Savaş ÖZTÜRK'e , Uzm. Dr. Oktay ÖZKAN' a, Uzm .Dr. Sami UZUN' a, Uzm. Dr. Egemen Cebeci'ye, Uzm. Dr. Emel TATLI'ya ,Uzm. Dr. Abdullah ŞUMNU'ya, Doç. Dr. Meltem GÜRSU'ya, Uzm. Dr. Ahmet BEHLÜL'e , Uzm. Dr. Serhat KARADAĞ'a, Uzm. Dr. Mesut Ayer'e, Uzm. Dr .Aslı ÖRMECİ'ye, Uzm. Dr. Ali Erkan DUMAN' a, Doç. Dr. Evrim AKIN' a, Uzm. Dr. Kezban Nur PİLANCI'ya, Uzm. Dr. Ayşenur TUFAN'a

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Dr Muzaffer FİNCANCI'ya , Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Eğitim sorumlusu Prof. Dr. İbrahim KARAHAN'a, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Kardiyoloji eski Klinik Şefi Prof.Dr. Osman KARAKAYA'ya, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 10.Göğüs Hastalıkları Kliniği Şefi Doç.Dr. Sinem Nedime SÖKÜCÜ'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içerisinde birlikte çalıştığım başta Kübra YEL olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, bölümümüzde görev yapan tüm personele teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında desteklerini benden hiç esirgemeyen, beni yetiştiren canım annem Nevin ŞENGÜL'e, babam Fuat ŞENGÜL'e, sevgi ve desteklerini hep hissettiğim canım kardeşlerim Pelin ŞENGÜL TORAMAN'a ve Ecem ŞENGÜL'e sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tanıdığım günden itibaren hayatıma anlam katan, yaşamımın her alanında sevgisini ve desteğini sürekli hissettiren, ömrümü güzelleştiren hayat arkadaşım Cesur SAMANCI'ya ve hayatımıza girdiğinden beri neşe kaynağımız olan canım oğlum Demir SAMANCI'ya tüm kalbimle sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etiyoloji.....	3
2.1.4 Patogenez	4
2.1.5 Patoloji	5
2.1.6 Klinik	6
2.1.7 Ekstraintestinal Bulgular.....	8
2.1.8 Tanı	10
2.1.9 Laboratuvar	10
2.1.10 Radyoloji.....	10
2.1.11 Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı:	13
2.1.12 Komplikasyonlar.....	14
2.1.13 Tedavi	15
2.2 Oculer Vaskuler Anatomi.....	18
2.2.1 Renkli Doppler Ultrasonografi	19
2.2.2. Oküler Kan Akımının Doppler ile Değerlendirilmesi	19
2.3.VEGF Sistemi.....	22
2.3.1. VEGF Ailesi.....	22
2.3.2.VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi	23
2.4. Oksidatif stres ve Malondialdehit asit:	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Renkli Doppler ve gri ölçekli sonografi	26
3.2 Biyokimyasal Bulgular	26
3.3 İstatistiksel analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR.....	37



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Ekstraintestinal Bulgular.....	8
Tablo 2: Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı	13
Tablo 3: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	25
Tablo 4: Modifiye Truelove-Witts aktivite indeksi.....	26
Tablo 5: Hastaların Demografik özellikleri	28
Tablo 6: VEGF ve Malondialdehit analizleri	28
Tablo 7: Alt grup analizleri	29
Tablo 8: Oculer doppler analizleri	29
Tablo 9: Alt grup analizleri	30
Tablo 10: Kontrol grubu korelasyon analizi	31
Tablo 11: Crohn hastalarında korelasyon analizi	32
Tablo 12: Ülseratif Kolit hastalarında korelasyon analizi.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: İBH’de sitokinlerin etkisi.....	5
Şekil 2: Crohn hastalığında terminal ileumda kaldırım taşı görünümü	11
Şekil 3: İleri evre ÜK hastasına ait çift kontrast kolon grafisi	12
Şekil 4: Oftalmik arterin renkli doppler görünümü.....	21
Şekil 5: Santral retinal arter renkli doppler görünümü.....	22



KISALTMA LİSTESİ

5-ASA	: 5-Aminosalisilik asit
ASCA	: Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AT2	: Anjiyotensin 2
CH	: Crohn hastalığı
CRA	: Santral Retinal Arter
DKB	: Diastolik kan basıncı
EDV	: End diyastolik volüm
GF	: Growth faktör
GIB	: Göz içi basıncı
HIF-1alfa/beta	: hipoksi ile indüklenebilen faktör-1
HLA	: Human leukocyte antigen
HRE	: hipoksi yanıt elementi
IFN-γ	: İnterferon gamma
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İK	: İndetermine kolit
MDA	: Malondialdehit asit
NOS3	: Nitrik oksit sentetaz 3
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OA	: Oftalmik Arter
OAEDA	: Oftalmik arter end diyastolik akım
OAPSA	: Oftalmik arter pik sistolik akım
OARI	: Oftalmik arter resistive indeks
OKS	: Oral kontraseptif
OPB	: Okuler perfüzyon basıncı

p-ANCA	: Perinükleer Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
PDGF	: Platelet derived growth faktör
PGE2	: Prostaglandin E2
PSV	: pik sistolik akım
SKB	: Sistolik kan basıncı
SRAPSA	: Santral retinal arter pik sistolik akım
TBARS	: Thiobarbituric Acid Reactive Substances
TGF-beta	: Transforme edici growth faktör
Th	: T helper
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör alfa
ÜK	: Ülseratif kolit
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

ÖZET

Giriş: Oksidatif stres ve anjiyojenez inflamatuvar bağırsak hastalığının (IBH) oftalmik komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynayabilir. Bu çalışmada ülseratif kolit (ÜK) ya da Crohn hastalığı (CH) olan hastalarda ocular hemodinamik değişiklikleri, malondialdehit asit (MDA) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini belirleyerek bu parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: 28 Crohn hastasının 56 gözü, 31 ülseratif kolit hastasının 62 gözü ve 34 sağlıklı gönüllünün 68 gözü analiz edildi. Oftalmik arter (OA) ve santral retinal arter (CRA) pik sistolik akım hızı (PSV, cm / sn) ve end diyastolik akım hızı (EDV, cm / sn) ve rezistivite indeksleri [$RI = (PSV-EDV) / PSV$] ölçüldü. Tüm hasta ve sağlıklı kontrol bireylerin plazma örneklerinde MDA ve VEGF düzeyleri ölçüldü ve göz bulguları ile korelasyonu analiz edildi.

Bulgular: Plazma MDA ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında , MDA düzeyleri hem ÜK ve CH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, VEGF düzeyleri ise yalnızca CH grubunda artmış bulundu (sırasıyla $p = 0.003$, $p < 0.001$, $p = 0.01$). MDA düzeyi ÜK grubuna göre CH'da anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.011$). Doppler ultrasonografi ölçümlerinde oftalmik arterin PSV ve EDV ölçümleri kontrol grubuna kıyasla CH hastalarında anlamlı olarak düşüktü ($P = 0.017$; $p = 0.001$). Oftalmik arterin RI değerleri CH ve ÜK gruplarına göre kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulundu ($P < 0.01$). Gruplar arasında santral retinal arterin PSV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$). Santral retinal arterin EDV değerleri ÜK ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CH hastalarında anlamlı olarak düşüktü ($P = 0.014$, $p < 0.001$). Santral retinal arterin RI değerleri ÜK ve kontrol grubuna göre CH olanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($P = 0.011$, $p < 0.001$). Sadece CH hastalarında MDA düzeyi ve santral retinal arterin PSV değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ($R = 0.289$, $p = 0.046$).

Sonuç: CH hastalarında hem OA hem CRA kan akım hızlarında azalma, RI değerlerinde artma saptandı. ÜK hastalarında kan akım hızlarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sadece CH hastalarında MDA ve santral retinal arterin PSV değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. MDA, VEGF düzeyleri ve oküler hemodinami arasında başka hiçbir ilişki saptanmadı. Oküler vasküler akım sadece CH olanlarda etkilenmişti. Ancak bu değişiklik sadece VEGF ve MDA ile açıklanamaz, başka faktörlerin de rolü olabilir. Sonuç

olarak bu çalışma herhangi bir klinik bulgunun yokluğunda bile CD hastalarda oküler iskeminin ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, malondialdehit asit, vasküler endotelyal büyüme faktörü



ABSTRACT

Background: Oxidative stress and angiogenesis may play a role in the pathogenesis of ophthalmic complications in inflammatory bowel disease (IBD). In this study we aimed to determine ocular hemodynamic changes, malondialdehyde (MDA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) and also to investigate the correlation between these parameters.

Methods: We analyzed 56 eyes of 28 patients with CD, 62 eyes of 31 patients with UC and 68 eyes of 34 healthy volunteers by ocular color doppler ultrasonography. Measurements of peak systolic velocity (PSV. cm/sec) and end diastolic velocity (EDV. cm/sec) and resistivity index [RI= (PSV-EDV)/PSV] for ophthalmic artery (OA) and the central retinal artery (CRA) were obtained.

We measured MDA and VEGF levels in plasma samples of all patients and healthy control individuals and analyzed their correlations with ocular findings.

Results: When we compared plasma MDA and VEGF levels between patient and control groups, MDA levels were significantly higher in both UC and CD patients compared to the control group, VEGF levels were increased only in CD group ($p=0.003$, $p<0.001$, $p=0.01$ respectively). MDA levels were significantly higher in CD patients than UC group ($p=0.011$).

In doppler ultrasonography measurements PSV and EDV of OA were significantly lower in patients with CD compared to controls ($p=0.017$, $p=0.001$ respectively). RI of OA were significantly lower in control group than CD and UC groups ($P<0.01$). There was not a statistically significant difference in PSV of CRA between groups ($p>0.05$). EDV of CRA was significantly lower in CD patients compared with UC and controls ($p=0.014$, $p<0.001$ respectively). RI of CRA was significantly higher in patients with CD than UC and control groups ($p=0.011$, $p<0.001$ respectively).

There was a positive correlation between PSV of CRA and MDA levels only in CD patients ($r=0.289$, $p=0.046$).

Conclusion: In patients with CD there is a decrease in blood flow both in OA and CRA along with an increase in RI. No significant change in blood flow was noted in patients with UC. A positive correlation with MDA and PSV of CRA was found only in patients with CD. There was no other correlation between MDA, VEGF levels and ocular hemodynamics. Ocular

vascular flow was affected only in CD which can not be explained by just altered levels of MDA and VEGF; some other contributing factors may also play a role. This study shows that ocular ischemia may occur in patients with CD even in the absence of any clinical finding.

Key Words: Inflammatory bowel disease, ocular color doppler ultrasonography, malondialdehyde, vascular endothelial growth factor



1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), bağırsağın kronik inflamasyonu ile karakterize Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki hastalığı içerir. ÜK ve CH farklı hastalıklar olmalarına rağmen, oftalmik komplikasyonları da içeren birçok özelliği ortaktır. İBH göz komplikasyonlarının gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak rapor edilen insidans % 3.5 ve % 11.8 arasında değişmektedir (1). İBH'nın en sık görülen göz komplikasyonları arasında üveit, episklerit ve sklerit vardır (2). Episklerit ve sklerit %2-5 civarında gözlenir ve üveit episkleritten daha az sıklıkta gözlenir. Benares ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üveit hastalarının % 30'unun panüveit olduğu, üçte ikisinde de retinada vaskülit bulgularının olduğunu ileri sürmüşlerdir (3).

Optik nevrit İBH'da en sık rastlanan optik nöropatidir. İBH'da görülen nörolojik komplikasyonların çoğunun nedeni vazo-okluziv olaylardır (4). İBH'da hem retrobulber nevrit hem papillit tanımlanmış ve optik nevritin retina vaskülit ve koroidit ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5). Retina damar tıkanıklığı, retina ödemi ve seröz retina dekolmanı gibi gözün arka segment bulguları İBH hastalarında % 1'den az görülür (2,6). İBH'nın en ciddi oküler komplikasyonu arka segment arterleri ve venleri etkileyen retinal vaskülit (7). Bundan başka, retinal neovaskülarizasyon, koroid infiltrasyonu, vaskülit, retinal arter ve ven tıkanıklığı gibi vasküler patolojilere yol açabilir (8). Vasküler değişiklikler ve oküler hemodinamik değişiklikler İBH'nın oftalmik komplikasyonlarının patogenezinde rol alan kritik olaylardır. Bununla birlikte İBH'da oküler hemodinaminin rolü açıkça tanımlanmamıştır.

Renkli Doppler ultrasonografi kan akım hızları ölçümü için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Oftalmik arter ve santral retinal arterin orbital kan akım hızının değerlendirilmesinde yararlıdır (9). Bu çalışmada CH ve ÜK hastalarının oftalmik arter ve santral retinal arter orbital kan akım hızı ve rezistans indeksi için elde edilmiş ve değerler kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fizyolojik anjiyogenez için önemli ve gerekli bir düzenleyicidir ancak aynı zamanda intraoküler neovasküler bozukluklarda ve diğer koşullar ile ortaya çıkan patolojik anjiyogenezde rol oynadığı bilinmektedir (10). Oksidatif stres, IBD ve komplikasyonlarının patogenezinde rol oynayabilmektedir (11).

Malondialdehit asit (MDA) oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir. Bu çalışmada, ÜK ve CH olanlarda oküler renkli doppler ultrasonografi ile oküler hemodinamik değişiklikleri belirlemek ve oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid düzeyleri ve kan VEGF düzeyleri arasında bir ilişki bulmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

2.1.1 Tanım

İBH, gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen kronik inflamatuvar hastalıklardandır. Klasik olarak ÜK, CH ve her ikisinin arasında yer alan İndetermine kolit (İK) bu grupta yer alır. Tanı klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler. ÜK'deki inflamatuvar cevap genellikle mukoza ve submukozayla sınırlıdır ancak CH'daki inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılır. CH en sık olarak distal ince bağırsak ve kolonu tutar, ancak gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde görülebilir. ÜK'deki inflamasyon ise kolon ile sınırlıdır (13).

2.1.2 Epidemiyoloji

İBH insidansı ve prevalansı, dünya üzerinde değişik coğrafi bölgelerde farklılıklar göstermektedir. Kuzey Avrupa'da güneye, Batı coğrafyada Doğu'ya Askanazi Musevilerinde diğerlerine, beyaz ırkta siyah ırka oranla daha sık görülmektedir. Ortalama yıllık insidans 3-15/100.000'dir (14). İBH en çok 20-40 yaş arası genç erişkinlerde görülmekle birlikte, 60-80 yaş arasında hastalığın görülme sıklığı ikinci bir çıkış yapmaktadır (15).

2.1.3 Etiyoloji

CH ve ÜK bağırsak dışı tutulumlarla birlikte spontan alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Vakaların %10-15 kadarında iki hastalık arasında kesin bir ayırım yapabilmek olanaksızdır. Bu tür vakalar 'İndetermine kolit' olarak kabul edilir. İBH'nin etyolojisinden sorumlu faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel faktörler ve genetik faktörler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (16).

a-Çevresel Faktörler:

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar İBH'nin genetik olarak duyarlı kişide değişik antijenler ya da çevresel faktörlere maruz kalma ile gelişebileceği, alevlenme ve remisyonların da bu faktörlerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, mikrobiyal ajanlar, sigara içimi, oral kontraseptifler, diyet, hijyen, meslek, eğitim, iklim, stres, psikolojik faktörler, appendektomi, tonsillektomi, kan transfüzyonu, hayvanlarla temas, fiziksel aktivite ve diğer çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasına ya da alevlenmesine yol açabilir (16).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hastalığın alevlenmesine yol açabilirler. NSAİİ'lerin, prostoglandinleri azaltması, lökosit adheransı ve migrasyonu arttırması ile intestinal bariyeri değiştirerek etkili oldukları düşünülmektedir (17). Oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanan kadınlarda kontrol gruplarına göre iki kat risk artışı görülmesine rağmen bu ilişkiyi açıklayacak direkt bir delil bulunamamıştır(18). Diyetel faktörler arasında, rafine şeker tüketiminin CH için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir . Taze meyve, sebze ve lif tüketimi, İBH riskini düşürüyor gözükürken, yağ alımının ÜK ile pozitif bir şekilde ilişkilendirildiği rapor edilmiştir (19).

Stresin İBH'yı tetikleyeceği düşünülmekle birlikte, stres klinik hastalık aktivitesinin şiddetlenmesi, hastalık oluşumu ile ilişkilendirilmiş fakat kısa dönem stresle ilişkilendirilememiştir (20).

Çok sayıda patojen (örneğin; *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) mukozal immün sistemin kontrol edemediği bir inflamatuvar yanıtı tetikleyerek İBH'yı başlatabilir. Anaerobik organizmalar, özellikle de *Bacteroides* türleri, inflamasyonun alevlenmesinden sorumlu olabilir (21). Bakteriler doğrudan etkili olabilir veya salgıladıkları toksik faktörler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla etkili olabilirler. Anaerob bakteriler, *Entamoeba histolytica* gibi parazitler, kızamık virüsü ve diğer bazı virüslerin hastalığın etiolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (22).

b- Genetik Faktörler:

İnflamatuvar barsak hastalığında gösterilmiş en önemli risk faktörlerinden biri pozitif aile hikayesidir. Pozitif aile hikayesi olan İBH'lı olgularda hastalık daha erken yaşta ortaya çıkar, benzer klinik seyir gösterir (23).

Ailevi CH ve ÜK hastalarında yapılan genom taramalarında özellikle CH'da kromozom 16'da ve her iki hastalıkta kromozom 3, 6,7 ve 12'de yatkınlık lokusu bulunması, bazı kişilerde human leukocyte antigen (HLA) genleri ve sitokin genlerinde polimorfizm görülmesi genetik faktörlerin önemini göstermektedir (24).

2.1.4 Patogenez

İBH'de temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, IFN-gama, TxA2, LTB4) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1RA, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir (şekil 1) (25). Th1 yönüne farklılaşan olgularda hücrel immun yanıtın daha baskın olduğu CH

ayırt edilmeleri zor olur. Lezyonda aralıklı normal alanlar yoktur; tutulum devamlı ve simetriktir(28).. Hastalık sadece rektumu (proktit), sigmoid kolona yayılarak sigmoid kolonu (proktosigmoidit), splenik fleksuraya kadar olan bölgeyi (sol kolon) , transvers kolonu (yaygın tutulum), ya da çekuma kadar tüm kolonu (pankolit) tutabilir.(6) Pankolitli hastaların %18' inde "backwash ileitis" tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir (29). Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler görülebilir. Bu durum da kolon kanseri gelişimi açısından önemlidir(26).

Crohn Hastalığı:

CH ağızdan anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir kısmını tutabilen kronik granüloamatöz inflamatuvar bir hastalıktır. En sık terminal ileumu tutar(30).. CH'da inflamasyon transmuraldir ve segmenter tutulum vardır (lezyonlar arasında sağlam barsak segmentleri vardır). Akut dönemde aftöz ülserler, barsak uzun eksenine paralel derin lineer ülserler, asimetrik inflamatuvar bulgular en sık karşımıza çıkar. Uzun dönemde segmenter lezyonlar barsakta kısalma ve darlıklara yol açabilir. Barsak duvarına penetre olan ülserler aynı zamanda apse oluşumuna da neden olabilir. Apseler CH'nın %15-20'sinde ve sıklıkla terminal ileumda görülebilir.Fistüller ise en çok komşu barsak anslarına, mesane, uterus, vajina ve peritona olabilir (31).

2.1.6 Klinik

a-Ülseratif Kolit: ÜK üç tip klinik ile karşımıza çıkar; remisyon ve alevlenmelerle giden kronik intermittan tip, devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterize

kronik devamlı tip ve şiddetli tek bir atak ile karakterize akut fulminan tip. Kolonun tamamı veya tamamına yakını tutulanlarda ateş, halsizlik, kilo kaybı ve alt kadranda görülen karın ağrısı gibi sistemik bulgular daha sık görülebilir. Sadece rektal tutulumu olanlarda ise rektal kanama, acil defekasyon yapma isteği, tenezm ve nadir olarak karın ağrısı görülebilir(32).. ÜK'in ilk atağı kanlı diyare ile hızlı seyirli olabilir ancak sıklıkla hastalık kansız diyareden kanlı diyareye doğru gelişerek yavaş bir şekilde başlar. Hafif şiddette hastalığı olan hastaların % 90'ından fazlası ilk ataktan sonra remisyona girer. Ağır şiddette atak geçirenlerin genel durumları iyi değildir, karında distansiyon, timpanizm, barsak seslerinde azalma görülebilir. Sıvı kaybı, elektrolit imbalansı, özellikle hipokalemi ciddi sorun oluşturabilir. Anemi, lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artma ağır şiddetteki hastalığın durumunun tespitinde ve ağır alevlenmenin klinik seyrini takip etmede yararlıdır.

ÜK'in aktivite derecesinin belirlenmesi için "Truelove-Witts", "SEO" ve "Rachmilewitz Klinik ve Endoskopik İndeksi"nden yararlanılmaktadır(32, 33)

b-Crohn Hastalığı: CH klinikte inflamatuvar tip, striktür yapan tip ve fistülizan tip olmak üzere üç tipe görülebilir. Crohn hastalığı sindirim sistemindeki lokalizasyonuna göre üç major formdan biri olarak ortaya çıkar. Bunlar; ileum ve 11 çekumda hastalık (hastaların % 40'ı), ince barsağa lokalize hastalık (hastaların % 30'u) ve kolona lokalize hastalık (hastaların % 25'i). Hastaların % 10 kadarında yalnızca perianal hastalık görülmektedir(34). CH'de belirgin semptomlar diyare, abdominal ağrı ve kilo kaybıdır. Tanı konulmadan önce hastalar, aylar veya yıllarca belirsiz abdominal ağrı ve aralıklı diyareden şikayet edebilirler. Diyare, CH olan hastaların hemen hepsinde olur, ancak diyarenin şekli hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Diyare, özellikle rektal tutulumlu kolon hastalığı olanlarda az hacimlidir, urgency ve tenesmus ile beraberdir. İnce barsağa sınırlı hastalıkta gayta daha hacimlidir, urgency ve tenesmus genelde görülmez. Terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu olan ve terminal ileumun ağır tutulumu olan hastalarda safra tuzu diyaresi veya steatore olabilir. Abdominal ağrının tipi hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. İleal hastalığı olan hastalarda yemekten sonra kramp tarzında sağ alt kadranda ağrısı olur. CH'nin birçoğunda bir miktar kilo kaybı görülür. Bunun nedeni karın ağrısı, diyare veya anoreksi yüzünden oluşan malabsorbsiyon veya oral alımın yetersiz olmasındandır. Ateş ve titreme genelde hastalığın aktivitesine eşlik eder (29). Anemi kronik hastalık, kan kaybı, demir, folat veya B12 vitamininin nütrisyonel eksikliğinden kaynaklanabilir. Hafif lökositoz aktif hastalığı gösterir ancak belirgin lökositoz absenin varlığını veya CH'ninsüperatif komplikasyonunu gösterir (32).

Crohn hastalığı transmural inflamatuvar karakteri nedeniyle fistüller kolaylıkla gelişir. Bu fistüller cilde (eksternal fistüller), ya da intraabdominal alana olur (internal fistüller). İnternal fistüller değişik barsak segmentleri arasında (entero-enterik) ya da iç organlar arasında olabilir (enterovajinal, enterovezikal) kör bir sinus olarak inflamasyon ekstraintestinal alana yayılır(35). Stenozan formda intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hakimdir ve bunlar genellikle tekrarlayıcıdır. Obstrüksiyon inflamasyondan ileri gelen ödem, spazm ve tekrarlayan ataklar sonrası oluşan fibrozis ve striktür sonucunda oluşur. CH'nin aktivite derecesinin belirlenmesi için pratikte "Harvey-Bradshaw İndeksi", klinik çalışmalarda ise "CH Aktivite İndeksi"nden yararlanılmaktadır (36, 37)..

2.1.7 Ekstraintestinal Bulgular

İBH'da bir dizi ekstraintestinal bulgular görülebilmekte ve bunlar hastalığın morbiditesini artırmaktadır. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı İBH aktivitesi ile ilişkilidir, diğer bir kısmı ise hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (tablo 1). Patogenezinde intestinal alan dışı organlara yönelik otoantikörlerin oluşması, anormal otoantijenik ekspresyon, genetik yük ve bazı mikrobiyal antijenlerle moleküler benzerliğin rol oynadığı düşünülmektedir(38)

Tablo 1: Ekstraintestinal Bulgular

EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR	
Deri:	Pulmoner:
Eritema nodosum	Vaskülit
Piyoderma gangrenosum	Fibroz alveolit
Kutanöz vaskülit	Kardiak:
Ağız:	Myocardit
Stomatit, glossit	Perikardit
Göz:	Muskuloiskeletal:
Episklerit,sklerit	Myosit
Üveit	Dermatomiyosit
Optik nörit	Neurolojik:
Retrobulber nörit	Periferel nöropati
Papillit	Perinörit
Hepato-biliyer:	Strok
Hepatitis	Epilepsi
Cholangitis	Hematolojik:
Cirrhosis	Anemi
Kemik:	Nötropeni
Osteopeni	Trombositoz
Osteoporoz	Koagülasyon bozuklukları
Eklemler:	Renal:
Artrit	Nephrolitiasis
Artralji	Hipertansiyon
Ankilozan spondilit	Glomerulonefrit
Sacroileit	Malignite:
Vasküler:	Lemfoma
Thrombophlebiti	Miyelodisplazi
Vasculitis	Pankreas:
Polyarteritis nodosa	Pankreatit
Takayasu arteriti	

Artropati: %4 ile %23 arasında rapor edilmiştir.39.

Periferel artropati:

Tip 1 poliartiküler: Beş'ten az eklem tutulumu, ortalama 5 hafta süren atak, hastalığın aktivitesi ile paralel, büyük eklem tutulumu, eritema nodozum ve üveit beraberliği, HLA B27, B35, DR 103 pozitifliği,

Tip 2 poliartiküler tipinde: Beş'ten fazla eklem tutulumu, küçük eklem tutulumu, ortalama 3 yıl süreli, hastalık aktivitesinden bağımsız, yalnızca üveit, HLA-B4 pozitifliği birlikteliği ile tanınır.(40).

Aksiyel Artropati: Aksiyel artropatiler semptomatik olduğu gibi, çoğu asemptomatiktir. Ankilozan spondilitin ana belirtisi 30 yaşından önce başlayan bel ağrısıdır. Fizik muayenede lomber lordoz ve sınırlı spinal fleksiyon kaybı vardır. Hastaların %75'ten fazlası HLA B-27 ile ilişkili fakat İBH'ya eşlik etmeyen AS'li hastalarda daha az oranda HLA B-27 ilişkisi vardır (41).

Göz Bulguları: İBH'nın yaygınlığından bağımsız olarak yıllar içinde gelişir. 42 Episklerit diffüz, nodüler, bilateral ya da unilateral olabilir. Uveit en sık görülen komplikasyonlardandır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Aksiyel artrit ile birliktelik gösterir (43). Optik nörit, retrobulber nörit ve papillit de sık görülür. Papillit, disk ödem, hiperemi, retinal ödem ve nöroretinit ile birliktedir. Retrobulber nöritli hastalar göz hareketleri ile ağrıdan yakınır. 106. Katarakt uzun dönem steroid kullanan hastalarda görülebilir. Sekonder glokom uveit veya skleritin bir komplikasyonu olarak görülebilir (44).

Hepatobiliyer bulgular: Ağır aktiviteli hastalarda aktif dönemde serum transaminaz ve alkalen fosfataz düzeylerinde hafif artış olabilir (35). Karaciğer yağlanması, hepatomegali görülebilir. Kolelitiazis CH'da ÜK'ya göre daha siktir ve genelde ileiti olan hastalar ya da ileum rezeksiyonu yapılan hastaların %10-35' inde görülür. Safra taşı safra asitlerinin malabsorbsiyonu sonucunda ve litojenik safra salgılanması sonucu oluşur. Primer sklerozan kolanjit intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının birlikte ya da ayrı ayrı inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize olup İBH'lı hastaların %1-5'inde görülür (45).

Diğer: İBH'de ayrıca akut pankreatit, bronşiolit, akut laringotrakeit, pulmoner fibrozis, tromboflebit, tromboembolik olaylar, trombositopenik purpura, arteriyel oklüzyonlar, perikardit, gelişme geriliği, miyelopati, miyastenia gravis, serebrovasküler bozukluklar ve periferik nöropati de görülebilir.

2.1.8 Tanı

İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir (46).

2.1.9 Laboratuvar

Anemi, kronik hastalık, kan kaybı veya barsak rezeksiyonu ve ileokolonik hastalıkta malabsorbsiyon sonucu gelişmiş olan demir, B12 vitamini veya folik asit eksikliği nedeniyledir. İBH'de anemi, hastalığın şiddeti ve süresi ile ilgilidir. Uzun süren hastalık sonucu kullanılan ilaçlar nedeniyle kemik iliği süpresyonu gelişebilir, bu da anemiye katkıda bulunur. Ağır şiddetli hastalıkta hipoalbuminemi, hipergammaglobulinemi ve hipokalemi görülebilir. Bunlar CH'da ÜK'e göre daha belirgindir (47). Eritrosit sedimentasyon hızında artma, trombositoz, lökositoz, C-reaktif protein, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artış, hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli parametrelerdir.

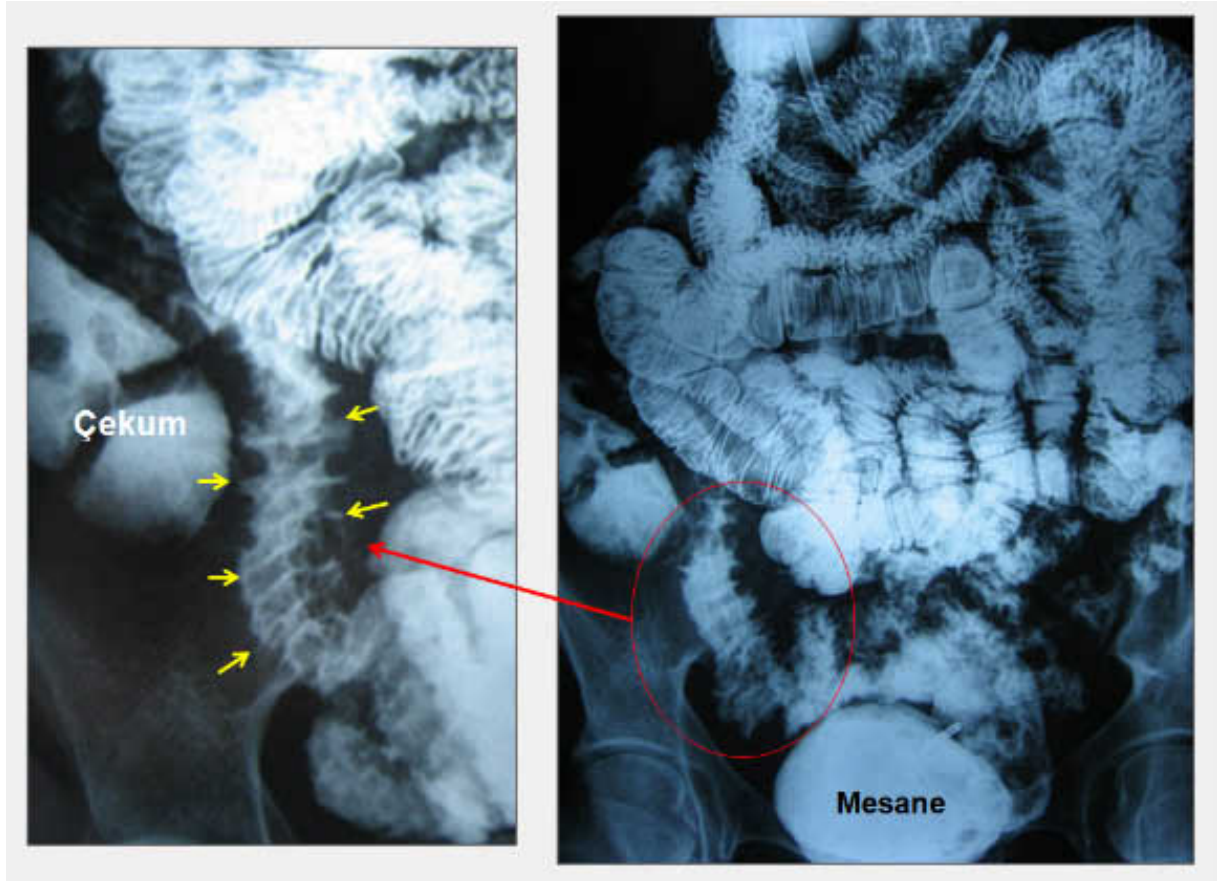
ÜK'li hastaların büyük bir kısmında hastalığın herhangi bir döneminde karaciğer enzimleri yüksek saptanır. Enzimlerin daha uzun süre yüksek kaldığı durumlarda primer sklerozan kolanjit akla gelmelidir. Bu yüzden primer sklerozan kolanjit yönünden ileri tetkikler yapılmalıdır.(35). Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), CH'da % 40-70, ÜK'de % 5-15 oranında, p-ANCA ise ÜK'de % 40-80, CH'da ise % 2-20 oranında pozitif saptanmaktadır (26).

Gayta örneğinin mikroskobisinde eozinofiller, eritrositler ve inflamatuvar hücreler görülebilir. Özellikle alevlenen hastalıkta amip enfeksiyonu araştırılmalıdır. Salmonella, Shigella, Yersinia, *E. coli*, *Clostridium difficile* ve *Campylobacter* için gayta kültürü yapılmalıdır. Ayrıca *Clostridium difficile* toksini toksin-A da araştırılmalıdır (48).

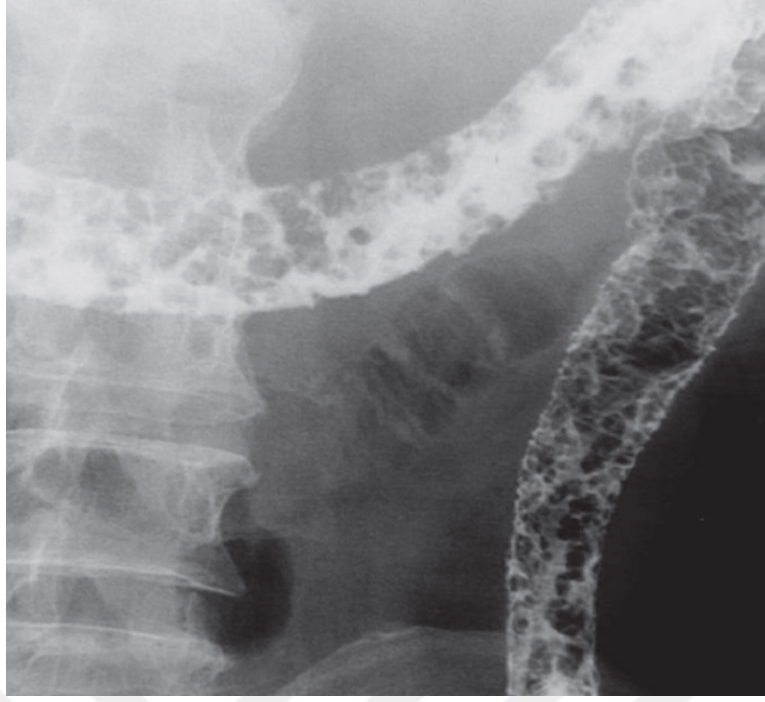
2.1.10 Radyoloji

a-Baryumlu Görüntüleme Yöntemleri: ÜK'in erken döneminde tutulan segmentte, daralma, kısalma ve lümende tübüler oluşumlar görülebilir. Kolonun normal torsiyöz görüntüsü düzleşmiştir. Mukozadaki erozyon ve ülserler görülebilir. Psödopoliplere bağlı nodüler dolma defektleri görülebilir. Uzun süren hastalıkta haustrasyon kaybolur, zamanla kolonda kısalma ve daralma olur, böylece kurşun boru görüntüsü ortaya çıkar (49). CH'da en

erken görülen lezyon aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler baryumlu grafide, etrafında radyolüsen haleler ile çevrili küçük ayrı baryum birikintileri şeklinde görülür. Bu aftöz ülserler genellikle birden fazladır ve arada kalan mukoza normaldir. CH daha ağır hale gelince, bu aftöz ülserler genişler, derinleşir ve birbirleriyle birleşerek lineer ülserleri oluştururlar. Arada kalan mukoza grafide nodüler bir görünüm oluşturur. Buna kaldırım taşı manzarası adı verilir. CH’da, ülserlerin derinliğinin artması ile abse formasyonu veya fistüller oluşabilir. Fistülleri tespit etmekte kontrastlı baryum grafisi endoskopik yöntemden daha iyidir (50) Şekil 2



Şekil 2: Crohn hastalığında terminal ileumda kaldırım taşı görünümü (kırmızı halka içindeki alan). Mesanenin baryumla dolduğuna dikkat ediniz (enterovezikal fistül)



Şekil 3: İleri evre ÜK hastasına ait çift kontrast kolon grafisinde transvers ve inen kolonda hastrasyonda ve kalibrasyonda azalma, özellikle inen kolonda belirgin olarak izlenen “testere dişi” şeklinde duvar düzensizliği, ülserler ve aralarındaki ödemli mukozanın neden olduğu psödopolip görünümü izleniyor

b: Diğer Radyolojik Görüntülemeler: Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi, fistül, abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde ve barsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde faydalıdır. Aktivitesi yüksek İBH’de ayakta direkt batın grafisi mutlaka çekilmelidir. Toksik megakolon ve ileus açısından değerlendirilmelidir.

c-Endoskopi: İBH’da endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanması gibi tanısal amaçlarla olabildiği gibi biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılabilir.

ÜK tutulum yerlerine göre başlıca dört gruba ayrılır. Distal tip; rektum ve sigmoid kolon tutulmuştur. Sol tip; rektumdan başlar, splenik fleksurayı da kapsayan tüm kolon tutulmuştur. Ekstensif tip; rektumdan başlar, splenik fleksurayı da aşar, ancak tüm kolon tutulmaz. Pankolit; tüm kolon tutulmuştur. Ülseratif kolitin en erken endoskopik bulguları diffüz eritem gelişmesi ve normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybıdır. Eritem ile birlikte genellikle mukozal ödem de görülür (51).

CH tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentlerinin tutulduğu ileokolit ve sadece kolonun tutulduğu kolit olmak üzere üç gruba ayrılır. Tutulan alanlar arasında skip area (atlama segmentleri) denilen tamamen normal barsak segmentleri vardır. Rektum, CH'da tutulmuş veya tutulmamış olabilir (52).

2.1.11 Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı:

İnflamasyonun anatomik dağılımı ÜK'nin CH'den ayırımında yardımcı olabilir (Tablo 2). ÜK'de inflamasyon devamlıdır ve mukoza ile submukozaya sınırlıdır. CH'de ise inflamasyon transmural seyredir. Fistül ve abseler ile seyreden perianal hastalık ve non-kazeifiye granülomların varlığı daha çok CH'nı düşündürür. ÜK'de endoskopik ve radyolojik olarak yaygın tutulum gözlenirken, CH'de atlama segmentleri, segmenter tutulum ve kaldırım taşı manzarası görüntüsü gözlenir, bazı segmentlerde ise asimetrik tutulum vardır. Abdominal kitle ve hassasiyet CH'nin özellikle ileoçekal tutulumunda görülebilir, ÜK'de ise nadiren görülür. ASCA pozitifliği CH'de % 40-70 oranında iken ÜK'de % 5-15'dir. p-ANCA pozitifliği ise ÜK'de % 40-80 oranında, CH'de ise % 2-20 oranındadır. Saptanabilen tüm bu bulgulara rağmen ayrılamayan olgular İK olarak değerlendirilirler. İK'li hastalar genellikle, CH'ye benzeyen tipik semptomları olmadığı takdirde ÜK gibi tedavi edilmelidirler (53).

Tablo 2: Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı

	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
Hastalığın tutulumu	Simetrik	Asimetrik
Makroskopik olarak kalınlaşmış bağırsak duvarı	Nadir	Karakteristik
Daralmış bağırsak duvarı	Nadir	Çok sık
Devamlı tutulum	Daima	Olağandışı
Devamlı olmayan, yama tarzında tutulum	Yok	Sık
Rektal tutulum	Daima var	Sıklıkla yoktur
Vasküler görünüm	Bulanıklaşmış veya kaybolmuş	Sıklıkla normal
Şiddetli kanama	Sık	Nadir
Kaldırım taşı görünümü	Yok	Karakteristik
Spontan peteşi	Sık	Nadir
Birbirinden ayrı mukozal ülserler	Yok	Sık
Yüzeysel, ufak ülserasyonlar	Ara sıra	Sık
Büyük (>1cm) ülserasyonlar	Şiddetli hastalarda	Sık
Derin longitudinal ülserasyonlar	Nadir	Sık
Aftoid ülserler	Yok	Karakteristik
Ülserasyonu çevreleyen mukoza	Anormal	Normal
Derin fissürler ve fistüller	Yok	Sık
Mikroskopik transmural inflamasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal infiltrasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal kalınlaşma ve fibrozis	Yok	Sık
Fokal granülomalar.	Yok	Sık

2.1.12 Komplikasyonlar

Ülseratif Kolit:

Masif kanama: Nadir görülür. Özellikle yaygın kolon tutulumu olan ve klinik aktivitesi şiddetli olgularda görülen bir komplikasyondur. Özellikle yaygın kolon tutulumu olan ve klinik aktivitesi şiddetli olgularda görülen bir komplikasyondur (54).

Toksik megakolon ve perforasyon: Her iki tipte de yüksek mortaliteyle seyredeceğinden erken tanınması gereken çok önemli komplikasyonlardır. Bu olgularda hipotansiyon, taşikardi, artan abdominal distansiyon, barsak seslerinde azalma, rebound ve defans gibi klinik bulgular saptanır. Ayakta direkt batın grafisinde transvers kolon çapının 5,5 santimetreyi geçmesi durumunda toksik megakolon düşünülmelidir. Bu olgular yoğun bakım şartlarında, gastroenteroloji–cerrahi iş birliği ile takip edilmeli ve gereğinde acil kolektomi yapılmalıdır(55).

Darlık: CH'deki sıklıkta olmasa da %10 olguda saptanabilir (56). Darlık özellikle hastalığın ileri evresinde saptanır. ÜK olgularında darlık saptandığında mutlaka malinite olasılığı dışlanmalıdır.

Kolorektal karsinom: Kolorektal kanser gelişme sıklığı artmıştır. En önemli risk faktörleri hastalığın süresi ve yaygınlığıdır. Primer sklerozan kolanjit, kolon kanseri aile hikayesi, ÜK tanı alma yaşı, “backwash ileit” ve inflamasyonun şiddeti diğer risk faktörleridir.

Crohn hastalığı: Mukozal fissür, abse ve fistüller CH'nin sık görülen komplikasyonlarından. Abse oluşumu CH'li hastaların % 15-20'sinde görülür. En sık terminal ileumda olur. İnflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu fistüller oluşur. Fistüller CH'de % 20-40 oranında görülmektedir. Fistüllerin çoğu enterokütan veya enteroenteriktir. Perianal hastalık CH'nin tedavisi zor bir komplikasyondur. Anal kanaldaki ülserler problemlidir ve genellikle fistüllerle sonuçlanır. (56).

Obstrüksiyon, CH'nin sık görülebilen bir komplikasyondur. En sık olarak ince 24 barsakta görülür ve cerrahi endikasyonu vardır. CH'nin komplikasyonları içinde en sık cerrahi endikasyonu olan komplikasyondur (57). CH'de kolon kanseri gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır. Ancak CH'de ÜK'e göre bu risk belirgin olarak daha azdır. Bu bilgiye rağmen hastalarda kolon kanseri gelişimi açısından tetikte olunmalıdır (58).

2.1.13 Tedavi

Tedaviye doğru tanı sonrası başlanmalıdır. Bu amaçla anamnez, fizik muayene, endoskopik, radyolojik, histolojik özellikler ve rutin laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Kolitli hastaların %10 kadarında tüm bu tetkiklere rağmen ÜK, CH ayırımı yapılamaz ki bu grup İK olarak adlandırılır. İBH'nın tedavisinde; hastalığın yaygınlığı, tutulan bölge, komplikasyon varlığı, klinik amaç (indüksiyon ve remisyonun sürdürülmesi), kullanılan ilaçların yan etkileri, cinsiyet, mevcut veya daha önceki tedaviye yanıtılık gibi durumlar göz önünde tutulmalıdır.

- a- Ülseratif Kolitinin Tedavisi:** Ülseratif kolitte tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif ülseratif proktitli ve sol kolon tutulumlu hastalarda tedavi, gece uygulanan 5-ASA lavman veya fitillerinin verilmesidir. Kortikosteroid lavmanları da kullanılabilir. 5-ASA veya kortikosteroid lavmanları distal kolonun 60 cm'ye kadar tutulan hastalıkta faydalıdır. Her ikisi beraber de kullanılabilir. Tedavide bir diğer yaklaşım da lavmanlarla beraber oral 5-ASA preparatlarının (2-4 gram/gün) kullanılmasıdır. Hafif veya orta şiddette yaygın kolitli hastalarda tedaviye oral 5-ASA preparatlar (2-4 gram/gün) veya sülfasalazin (3-6 gram/gün) ile başlanabilir. Bu tedaviye 3-4 hafta içinde yanıt alınmadığı zaman oral kortikosteroid (40 mg/gün prednizon) başlanmalıdır. Çoğu hasta oral prednizona birkaç gün içinde yanıt verir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon kademeli bir şekilde 1-2 haftada bir doz 5-10 mg azaltılarak kesilmelidir. Oral steroid tedavisi kesilen hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Eğer steroidlere yanıt alınmazsa veya steroid kesildikten sonra hastalıkta tekrar alevlenme görülürse tedaviye bir immünomodülatör ajan (azatioprin 1,5-2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 5 mg/kg/gün) eklenmelidir. İmmünomodülatör ajanlardan da yanıt alınmazsa kolektomi düşünülmelidir(59). Şiddetli pankolitli hastalarda kan kaybı önemli bir hospitalizasyon nedeni olmasına rağmen, geçmeyen diyare en sık hospitalizasyon nedenidir. Bu hastalara intravenöz kortikosteroid (hidrokortizon 300 mg/gün, metilprednizon 45-60 mg/gün veya prednizon 60-80 mg/gün) tedavisi başlanmalıdır. Eğer malnütrisyon varsa total parenteral nütrisyon gerekebilir. Tedaviye 7-10 gün içinde yanıt alınmayan hastalarda intravenöz siklosporin (1-3 mg/kg/gün) başlanabilir. Eğer yine yanıt alınmazsa kolektomi için cerrahiye verilmelidir. Ağır aktif ÜK'i olan hastalarda toksik 26 megakolon olabileceği

düşünülmelidir. Antikolinergik ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolon geliştirme riskinden dolayı ağır ÜK'li hastalarda kontrendikedir (60).

b- Crohn Hastalığında Tedavi: CH'de tedavi hastalığın anatomik lokalizasyona, klinik prezentasyonuna ve şiddetine göre yapılmalıdır. Fistül, abse, striktür ve perforasyon gelişimi gibi komplikasyonlar tedaviyi zorlaştırmaktadır. Klinik prezentasyon şekli, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir. CH tedavisinde, hastanın semptomlarının şiddeti ile hastalık aktivitesinin belirtileri arasında büyük ölçüde fark olması sık karşılaşılan bir problemdir. İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Remisyon tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler, metronidazol (10-20 mg/kg/gün), siprofloksasin (günde iki defa 500mg) ve klaritromisindir. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sulfasalazin, olsalazin ve mesalamin kullanılmaktadır. Bu ajanlarla tedavi yetersiz kaldığında tedaviye kısa süreli kortikosteroidler eklenir. Prednizona olan cevap, aminosalisilatlarla olan cevaba göre daha hızlıdır. Kortikosteroidlere bağımlı hastalarda, doz azaltılırken 6-merkaptopürin veya azatioprin gibi bir immünomodülatör verilebilir ve bu hastaların yaklaşık % 60 kadarında kortikosteroidlerin kesilmesi başarıyla sağlanabilmektedir (61). Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler tercih edilmektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir. CH'de kısa süreli budesonid kullanımının mesalaminden daha etkili, prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İleit, kolit veya ileokolitli CH'li hastalarda, bu tedavilere rağmen aktivite devam ederse infliksimab tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir. (62). Şiddetli veya fulminan hastalık, yüksek ateş, kaşeksi, kusma, rebound hassasiyet, obstrüksiyon veya abse bulguları ve oral kortikosteroidlere rağmen devam eden semptomlar olarak tanımlanır. Tedavinin temel taşı intravenöz kortikosteroidlerdir. Bazen cerrahi tedavi ve diğer tedavi yöntemlerini de uygulamak gerekebilir. Bu hastalar hastaneye yatırılmalıdırlar. İntravenöz sıvı verilmelidir, bazı hastalarda transfüzyon gerekebilir. Obstrüksiyonlu veya abse bulguları olan hastalarda cerrahi konsültasyon yapılmalıdır. İnfeksiyonu düşündüren yüksek ateş, toksik görünüm ve inflamatuvar kitle bulguları olan hastalara ampirik olarak intravenöz antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır. Abseler cerrahi yolla veya perkütan olarak tedavi edilmelidirler. İntestinal obstrüksiyon bulguları olan hastalar aktif hastalık veya adhezyonlar açısından değerlendirilmelidirler. Adhezyonlara bağlı obstrüksiyon,

bağırsak istirahati ve nazogastrik tüp ile konservatif olarak tedavi edilebilir, kortikosteroid tedavisi gerektirmez. İnflamatuvar striktürü olan hastalar ise intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi edilmelidirler. Eğer 1 hafta içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınmaz ise siklosporin, takrolimus veya infliksimab tedavisine geçilebilir (63). Fistülizan tip hastalığın tedavisinde antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin), immünomodülatörler (6-merkaptopurin, azatioprin) ve infliksimab kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası yoktur. İmmünomodülatör ilaçların idame tedavisinde kullanımı uzun dönemli fistülün iyileşmiş olarak kalma ihtimalini artırır. Perianal fistüller, abse ve süpürasyon ile birlikte dirler ve cerrahi drenaj gerektirirler. Akıntının tekrarının önlenmesi için uzun süreli tedavi gerekir. Oktreotid kullanımı ile akıntı miktarı azaltılabilir. Fistüllerde distal obstrüksiyon tedavi edilmelidir. Barsak istirahati ve parenteral nütrisyon gerekebilir. İntravenöz siklosporin kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında fistülün kapanmasını sağlanabilir. İnfliksimab tedavisi ile fistüllerin tedavisi dramatik olarak değişmiştir. 5 mg/kg dozundaki tek bir infüzyondan 4 hafta sonra yaklaşık olarak % 70-80 oranında klinik cevap ve % 25-30 oranında da klinik remisyona elde edilebilir. İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların çoğunda histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme de sağlanmaktadır. Ancak nöksler sık olarak görülür ve 8 haftalık aralar ile tedavinin tekrarı gerekir(64). Fistülün iyileşmesinden sonra uzun süreli idame için oral siklosporin 6-8 mg/kg/gün ve azatioprin 2.5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 1.5 mg/kg/gün kullanılması gerekmektedir. Siklosporin belirgin toksisitesi nedeni ile başlangıçta kullanılmamalıdır. Antibiyotikler, immünomodülatör ilaçlar ve infliksimab tedavisinde başarısızlık olması durumunda siklosporin kullanılmalıdır. Oral takrolimus tedavisi de fistülizan CH'de etkili bulunmuştur. Fibrostenotik tip hastalıkta mekanik tıkanıklık olur. Bundan dolayı tedavi genellikle cerrahidir. Hastayı cerrahiye vermeden önce tıkanıklığın inflamatuvar veya fistülizan hastalığa bağlı olmadığını gösterilmesi gerekmektedir.(65).

Semptomlar kontrol edildikten ve remisyona ulaşıldıktan sonra ikinci amaç uzun süreli olarak remisyona sürdürmektir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları sınırlıdır ve ÜK'deki kadar belirgin değildir. Azatioprin ve 6-merkaptopürin remisyona idamesinde etkilidir. İnfliksimab kullanımı, CH'de idame tedavinin de seyrini değiştirmiştir.

2.2 Oculer Vaskuler Anatomi

Arterler

Göz, retinal ve koroidal olmak üzere çift beslenme sistemine sahiptir. Bütün arterler, internal karotid arterin dalı olan oftalmik arterden kaynaklanırlar.

Oftalmik Arter (OA): İnternal karotid arterin ilk dalı olup supraklinod parçasından ayrılır. Orbitaya optik kanaldan optik sinirin alt ve dışından komsu olarak girer. Orbital kavitede kısa bir süre optik sinirin lateralinde seyrederek, daha sonra mediale donerek, optik siniri caprazlar. Orbitanın iç duvarından öne doğru yönelir ve burada terminal dallara ayrılır. Oftalmik arterin dallanması ve orbitadaki seyri sabit değildir. İnsanların % 15'inde optik siniri üstten değil, alttan caprazlar. Oftalmik arterin dallarından çoğu orbitanın arka 1/3'ünden çıkarak öne doğru ilerler (66, 67).

Santral Retinal Arter (CRA): Oftalmik arterin ilk ve en küçük dalıdır. Çapı 0.3-0.4 mm'dir. Oftalmik arterden ayrıldıktan sonra dura kılıfını globun 10-15 mm gerisinden deler ve optik sinir içine girer. Optik sinirin ortasında santral retinal ven ile beraber seyrederek retinaya gelir. Optik diskte her biri retinanın bir kadranını besleyen dört ana dala ayrılır. Retinanın 2/3 iç kısmını ve optik sinir basının yüzeysel sinir tabakasını besler. Retinanın periferi avasküldür. Tüm sağlıklı erişkinlerde optik sinirin distal 0.5- 1 cm'lik kısmında görülür(68,69).

Oküler Kan Akımı

Oküler kan akımı yaklaşık 1 ml/dk'dır. Bu kan akımının % 2-5'i retinaya kalan kısmı koroide dağılır. Oftalmik arterdeki kan basıncı, brakial arterdeki kan basıncının 2/3'üdür. Gözün perfüzyon basıncı ise bu değerden azdır, bunun nedeni de 10-21 mmHg arasında değişebilen göz içi basıncıdır(69). Oküler perfüzyon basıncı şu şekilde formüle edilmiştir.

$$\text{Ortalama OPB} = \frac{2}{3} [\text{DKB} + \frac{1}{3} (\text{SKB} - \text{DKB})] - \text{GIB}$$

OPB: Oküler perfüzyon basıncı

DKB: Diastolik kan basıncı (brakiyal)

SKB: Sistolik kan basıncı(brakiyal)

GIB: Göz içi basıncı

Gözün kan akımı pulsatildir ve göz içi basınç değişikliklerinden etkilenir.

Ortalama oküler pulsatil kan akımı 0.724 ml/dk'dır (70).

İnsanda retinal kan akımı ortalama 0.033 ml/dk'dır. Retinanın temporal kısmındaki kan akımı nazal kısmından daha fazladır. Bunu temporal kısmın daha geniş olmasına ve makulanın yüksek metabolik aktivitesine bağlamak mümkündür (71).

Retinal arteriyollerde kan akımı santralde sabit hızlı olup periferde gidildikçe giderek genişleyen bir pattern izlenmektedir. Bu da end arteriyel sistemlerin ortak özelliği olan retinal arteriyol ve venüllerde akım hızlarının birbirine eşit olması ilişkisini gösterir. Kan akım hem santral arter hem de vende pulsatildir. İnsan ve hayvan gözünün hemodinamiğini ölçmek amacıyla birçok teknik geliştirilmiştir. Bu tekniklerden bir kısmı, destrüktif veya invaziv özelliklerinden dolayı sadece hayvanlarda deneysel çalışmalarda kullanılabilir (72).

2.2.1 Renkli Doppler Ultrasonografi

Renkli Doppler incelemesinde akıma ait Doppler bilgisi, dokuya gönderilen bir puls boyunca birçok örnekleme alanı alınarak gerçekleştirilmektedir. Bu şekilde bir çok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi, transduser yönü ve hızına göre renklendirilip Bmode'daki damar görüntüsünün içerisine yerleştirilince renkli doppler görüntüleme elde edilir (73).

Transduser doğru gelen akımlar kırmızı, transduserden uzaklaşan akımlar mavi renktedir. Hızlı akımlar açık, yavaş akımlar ise koyu tonlarda kodlanmaktadır (74).

Renkli Doppler görüntüleri, akım hakkında kalitatif bilgiler vermektedir. Renkli Doppler görüntüleme de aslında bir spektral görüntüleme değildir. Ancak spektral değerler grafikte değil renkle gösterilir. Açılı bağımlılığı, tüm Doppler spektrumunun gösterilmemesi ve görüntü artefaktları renkli doppler ultrasonografinin dezavantajlarıdır. (75).

2.2.2. Oküler Kan Akımının Doppler ile Değerlendirilmesi

Doppler görüntüleme ile ölçülen kan akımı değil, hızdır. Bunun için bazı parametreler ve indeksler kullanılmaktadır. İndekslerin avantajı damar boyutunun bilinmesine ve açılı düzeltilmesine ihtiyaç göstermemesidir. İndeksler, özellikle küçük ve serbestçe hareket eden damarları değerlendirmek için çok önemlidir.

Bu parametre ve indeksler şunlardır:

- 1- Maksimum sistolik hız
- 2- Maksimum diastol sonu hız
- 3- Ortalama kan akımı
- 4- Maksimum sistolik hız/maksimum diastol sonu hız

Maksimum sistolik hız-Diastol sonu hız

5- Rezistivite indeksi

Maksimum sistolik hız

Maksimum sistolik hız-Diastol sonu hız

6-Pulsatilite indeksi:

Ortalama hız

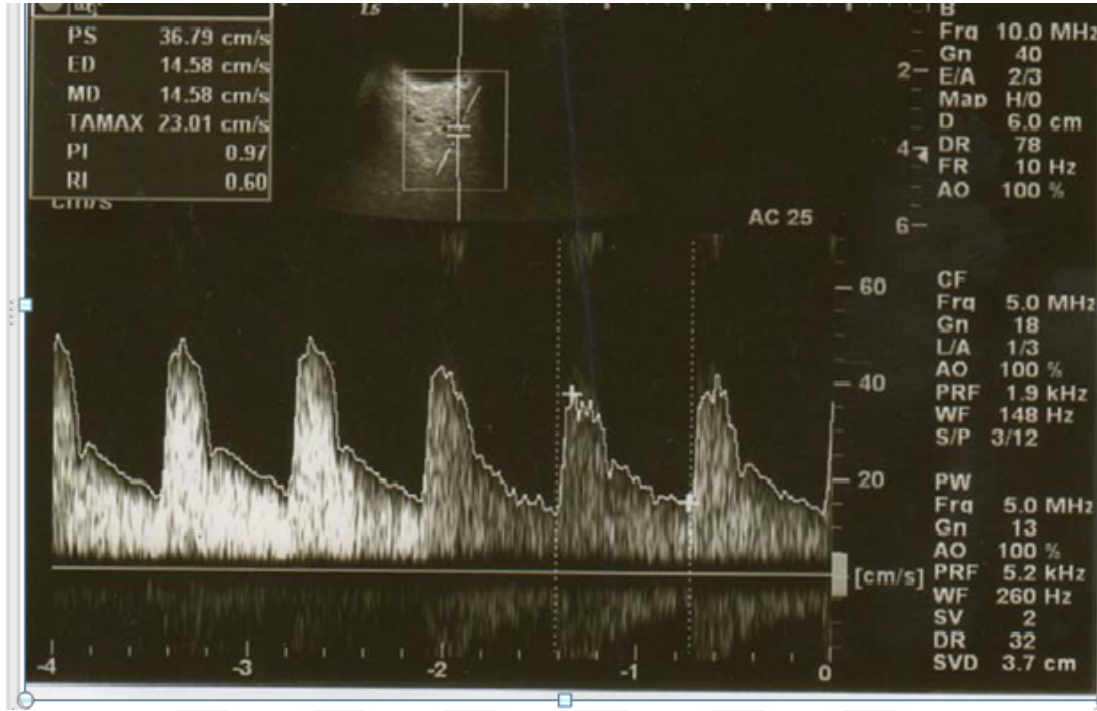
Rezistivite ve pulsatilite indeksleri, akıma karşı olan periferik direnci gösterir. Rezistivite indeksi, anormal dalga formlarını ayırtmakta yararlıdır. Ancak pulsatilite indeksi bu konuda daha sensitiftir. Rezistif indeks % 0-100 arasında değişir. % 100 yüksek direnci, %0 direnç olmadığını gösterir. Retrobulber dolaşım gibi düşük dirençli damarların incelenmesinde rezistivite indeksi, daha yüksek dirence sahip damarların incelenmesinde ise pulsatilite indeksi uygundur(73, 76).

Rezistivite indeksi ve pulsatilite indeksinin oküler hemodinami ile ilgili patolojileri saptamada ve kan akımını değerlendirmede daha güvenilir olduğu ortaya konmuştur(76). Günümüzde 7.5 MHz'lik probalar ile kan akım hızları ayrı ayrı incelenebilecektir (66).

Oftalmik Arter

Oftalmik arter, orbitanın derininde ve birçok hastada optik sinirin orbitaya girdiği yerin lateralinde görüntülenir (şekil 4). Ancak oftalmik arter ve dallarının seyrinde varyasyonlar olabileceği unutulmamalıdır (77). Oftalmik arterdeki akım hızları yaş, sistemik kan basıncı, sigara içimi ve postür ile değişebilmektedir (77,78).

İlerleyen yaşla beraber maksimum sistolik hız/maksimum diastol sonu hız oranı artar. Ayrıca sistolik/diastolik sistemik kan basıncı oranının artması oftalmik arterin maksimum sistolik hız/maksimum diastol sonu hız oranının artmasına yol açar. Bu durum, arterdeki elastisitenin ve genişlemenin azalması sonucunda vasküler direncin artması ile açıklanabilir (66).



Şekil 4: Oftalmik arterin renkli doppler görünümü

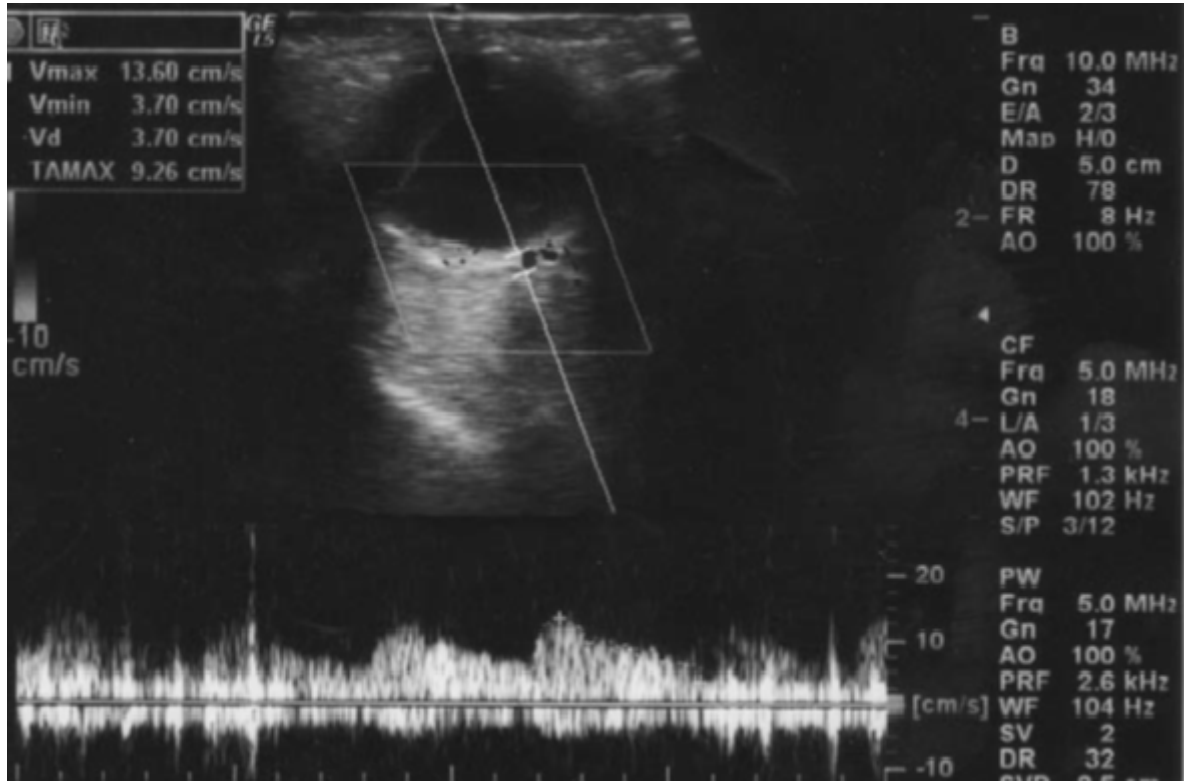
PS: Maksimum sistolik hız ED: Diastol sonu hız TAMAX: Ortalama hız

RI: Rezistivite indeksi PI: Pulsatilité indeksi

Santral Retinal Arter ve Ven

Optik sinir bası lokalizasyonunda elde edilen transvers kesitlerde santral retinal arter nazalde, ven temporalde olmak üzere birbirlerine bitişik görüntülenir. Optik sinir içinde mavikırmızı pikseller şeklinde izlenirler Santral retinal arterde sistolik hızda yavaş yükselme izlenirken dikrotik çentik saptanmaz (67) (şekil 5).

Santral retinal ven, küçük pulsatilité ile devamlı dalga formu şeklinde görüntülenir. Venöz hız, arteriyel hızdan daha azdır. Çünkü venlerin kası yoktur. Dolayısıyla aktif olarak kontrakte ve dilate olamazlar. Ancak arter aktif olarak çapını ve dolayısıyla kan akım hızını değiştirebilir. Vücuttaki diğer venlerden farklı olarak solunumla değil kardiak siklusla senkronize akım gösterir. Retinal dolaşım otheregülasyon mekanizması sayesinde sistemik ve postural değişikliklerden az etkilenir. Ancak göz içi basıncındaki artışlardan etkilenir. Göz içi basıncı, 80 mmHg üzerine çıktığında doppler etkisi ortadan kalkar ve akım izlenmez. Bu nedenle transduser yerleştirilirken göz içi basıncını artırmamaya özen gösterilmelidir (68,79).



Şekil 5: Santral retinal arter renkli doppler görünümü

Vmax: Maksimum sistolik hız Vd: Diastol sonu hız TAMAX: Ortalama hız

2.3.VEGF Sistemi

2.3.1. VEGF Ailesi

VEGF ailesi, VEGF-A,-B,-C,-D,-E ve plasenta büyüme faktörü içerir. VEGF, insanlarda, 121, 145, 165, 189 ve 206 aminoasidin, homodimerik glikoproteini olarak en azından 8 ayrı formda bulunur. Farelerde ise 1 aminoasit eksiktir (80, 81). VEGF endotelial hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını uyarır, vasküler geçirgenliği artırır, endotelde bağımlı vazodilatasyonu yürütür, fizyolojik ve patolojik anjiogenezde kardinal rol oynar ve lökosit kinetiğini düzenler (82).

Fms benzeri tirozin kinaz 1 ve fetal karaciğer kinaz 1/KDR olarak bilinen, en iyi tanımlanmış iki VEGF reseptörü (VEGF-1 VEGF-2), yüksek affiniteli transmembran tirozin kinaz reseptörleridir (81).Suda çözünen fms benzeri tirozinkinaz (VEGF-1'in kesilmiş bir varyantı), dolaşımda VEGF'yi bağlayarak, VEGF bulunabilirliğini düzenler (83). VEGF yapımı, TGF-beta, PDGF, GF-1 gibi birçok büyüme faktörü ve sitokin ile düzenlenir (84). VEGF, NOS3'ün endotelial hücrelerindeki ekspresyonu ve NO'nun yapımını artırır.

2.3.2.VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

VEGF endotel hücre farklılaşması ve daha önceden mevcut olan damarlardan yeni kapillerlerin gelişmesi için gereklidir. Buna ek olarak, VEGF 'nin hücrenin yaşaması ve ciddi stres durumunda çoğalma olması için yasadışı faktör olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Hipoksi; hem *invivo* hem *invitro* ortamda VEGF geninin ekspresyonunda ana düzenleyicidir ve VEGF gen transkripsiyonunu indüklemektedir (şekil). VEGF geninde 28 bp hipoksi yanıt elementi (HRE) transkripsiyonun başlangıç bölgesinin 1 kb karşısında yer almaktadır. Hipoksi durumunda VEGF geninin transkripsiyon aktivasyonu hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 (HIF-1alfa/beta)'in bu elemente bağlanması aracılığı ile olmaktadır. HIF-1alfa alt grubu oksijene hassas alt kısmıdır. Bunun aksine hipoksiye yanıt olarak VEGF'nin düzenlenmesinde transkripsiyon aktivasyonu tek mekanizma değildir. mRNA'daki stabilite artışı önemli transkripsiyonel komponenttir. Hipoksi VEGF gen transkripsiyonunu ve VEGF Mrna gen transkripsiyonunu ve VEGF mRNA stabilizasyonunu indüklemektedir. Hipoksinin yanısıra birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü VEGF mRNA'nın değişik hücrelerde ekspresyonunda düzenleyici olabilir. Birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü değişik hücre tiplerinde VEGF-mRNA ekspresyonunu düzenleyebilir. Epidermal büyüme faktörü, TGF-beta veya keratinosit büyüme faktörü VEGF gen ekspresyonunda belirgin bir indüksiyon ile sonuçlanır. IL-1 α ve PGE2 kültürdeki sinovyal fibroblastlar VEGF ekspresyonunu indüklemekte ve bu da inflamasyondaki anjiogenezde bu tür inflamasyon mekanizmalarının katkıda bulunduğunu desteklemektedir. insülin benzeri büyüme faktörünün kültür ortamında kolorektal kanser hücrelerinde VEGF-mRNA ve protein indüksiyonu yaptığı gösterilmiştir. TSH ve ACTH 'da *in vitro* ortamında VEGF gen ekspresyonunu indükleyebilmektedir. VEGF, renin ve AT-2 tarafından düzenlenmektedir. VEGF' nin ACE ekspresyonunu ve AT-2 üretimini uyardığı da bilinmektedir. Birçok çalışma AT-2'nin bir çok hücre tipinde VEGF ekspresyonunun güçlü uyarıcı olduğunu göstermesine rağmen, birkaç çalışmada AT-2 ve VEGF arasında zıt bir ilişki olduğunu göstermiştir(85, 86, 87)

2.4. Oksidatif stres ve Malondialdehit asit:

Oksidatif stres, vücutta lipid tabakanın peroksidasyonuna neden olan serbest radikallerin oluşumu ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik olarak ifade edilebilir (88). Oksidasyon tepkimelerinde rol alan oksijen hücreler için hayati önem taşır(89). Yüksek konsantrasyonda oksijen ise hücreler için toksik olmaktadır(90). Toksik etkili olan moleküler oksijen değil, tam indirgenmemiş oksijen metabolitleri ve oksijen radikalleridir (91).

Reaktif oksijen metabolitlerinin in vitro çalışmalarda immunmodulatr etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Süperoksit anyonu, nötrofillerin infiltrasyonuna, inflamasyon bölgesinde birikimine, araşidonik asit mobilizasyonuna aracılık eder (92). Hidrojen peroksit ise nötrofil kemoatraktanı, T lenfosit aktivasyonu, anjiogenezin uyarılması gibi etkileri vardır.

MDA, nonenzimatik oksidatif lipid peroksitlerin yıkılması sonucu oluşan toksik özellikli son ürünlerden biridir. İkidenden fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda ve eikazanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDAnın temel kaynaklarıdır. MDA fosfolipidlere, nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (93). Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan aldehitlerin toksik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu bileşikler zarları kolay geçebilme özelliği ve yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle lipid peroksidasyonun hedef organlardaki etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Bu son ürünlerin yüksek konsantrasyonlarda bulunması mitokondriyal, solunum, monooksijenaz sistem fonksiyonlarını inhibe edebilir ve hücre ölümüne yol açabilir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada prospektif olarak Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesinde Aralık 2013 ve Ekim 2014 tarihleri arasında 28 CH'sının 56 gözünü, 31 ÜK hastasının 62 gözünü ve 34 sağlıklı gönüllünün 68 gözünü analiz ettik. ÜK ve CH tanısı klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgular ile konuldu. Dışlama kriterleri olarak oküler hemodinami üzerine etkili olabilen kardiyovasküler hastalık, arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, herhangi bir göz hastalığı ya da anomalisi ve önemli sistemik hastalık öyküsü varlığı alındı. Hamile ve emziren kadınlar da dışlandı. Tüm hastalar gastroenteroloji kliniğinde kayıtlı hastalardan oluşmaktaydı. CH klinik aktivitesi değerlendirilmesi için CH Aktivite İndeksi (Best et al. 1976) kullanıldı. ÜK klinik aktivasyonu değerlendirilmesinde modifiye Truelove-Witts aktivite indeksi (1994 – Lichtiger MTWSI) kullanıldı.

Tablo 3: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (11) Katsayı	
Son bir hafta içinde ishal şeklindeki defekasyon sayısı	x2
Son bir hafta içinde günlük karın ağrısı şiddeti (0=yok; 1=hafif; 2=orta; 3=şiddetli)	x5
Son bir hafta içinde genel durum (0=çok iyi; 1=iyi; 2=kötü; 3=çok kötü; 4=berbat)	x7
Aşağıdaki belirtilerin her biri için bir puan	x20
• Artrit-artralji	
• İrit, üveit	
• Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, aftöz stomatit	
• Anal fissür, perirektal fistül, abse	
• Barsak ilişkili diğer fistüller	
• 37 derecenin üzerinden ateş	
Son hafta içinde antidayaretik kullanımı	x30
Karında elel gelen kütle (0=hayır; 0.4=şüpheli; 1=evet)	x10
Htc düşüklüğü (E=47-hct; K=42-hct)	X6
% kilo eksikliği[100x(1-current/standart)]	

<150 = remisyon

Tablo 4: Modifiye Truelove-Witts aktivite indeksi

Diyare	(0-4)
Noktürnal diyare	(0-1)
Gaitada görülür kan	(0-1)
Fekal inkontinans	(0-1)
Karın ağrısı veya kramp	(0-3)
Genel iyilik hali	(0-5)
Batında hassasiyet	(0-3)
Anti diyare ilaç gereksinimi	(0-1)

Klinik yanıt:

Ardışık iki günde skorun <10 olması,

Remisyon:

Skorun ≤ 3 olması

Çalışma Dünya Tıp birliği Helsinki bildirgesi tarafından belirlenen insanlar üzerinde yapılan tıbbi araştırmalarla ilgili etik ilkeler tavsiyelerine göre yapılmıştır.

3.1 Renkli Doppler ve gri ölçekli sonografi

Oftalmik arter (OA) ve santral retinal arter (CRA) Renkli Doppler ultrasonografi görüntüleme kullanarak aynı radyolog tarafından GE LOGIQ9 (General Electric, Milwaukee, WI) kullanılarak hastaya işlem anlatıldıktan sonra yapıldı. Hastalar supin pozisyonundaydı. Göz üzerindeki basıncı en aza indirmek için çok dikkat edildi, steriljel göz kapaklarının üzerine sürüldü. Ölçülen değerlerdeki hataları en aza indirmek için doppler kayıtlarında açılı düzeltmeleri yapıldı. Oftalmik arter göz küresinin yaklaşık 2 cm gerisinde incelendi. Santral retinal arter optik sinirin retrolaminar bölümünün 5 mm içinde incelendi. Her bir arter için Pik sistolik akım hızı (PSV. M / sn) ve end diastolik akım hızı (EDV. M / sn) ve rezistivite indeksi [$RI = (PSV-EDV) / PSV$] ölçümleri elde edildi.

3.2 Biyokimyasal Bulgular

Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) Deney Seti ile plazma örneklerinde MDA ölçtük. (Cell Biolabs, INC.) Bu biyolojik örnekte MDAnin doğrudan kantitatif ölçümü

için kullanılan bir araçtır. MDA ölçülecek olan örnekler Thiobarbiturik Asit ile ilk kez 95 C de reaksiyona girdi. Kısa bir inkübasyondan sonra, örnekler ve standartlar spektrofotometrik olarak okundu. Bilinmeyen numunelerin MDA düzeyleri önceden tespit edilmiş MDA standart eğrisi ile karşılaştırma yapılarak ölçülmüştür. VEGF ELISA tabanlı bir yöntem ile ölçüldü.

3.3 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız ikiden çok grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi İle incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları 37.0 ± 10.8 yıl olan 56 CH tanılı hasta, yaş ortalamaları 41.0 ± 13.6 yıl olan 62 ÜK tanılı hasta ve yaş ortalamaları 37.0 ± 8.7 yıl olan 68 kontrol grubu dahil edildi. Grupların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.612$). Cinsiyet oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.038$). ÜK’de erkek cinsiyet oranı yüksekti.. (Tablo 5). Grupların VEGF ve MDA ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.015$, $p<0.001$). VEGF CH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.010$). ÜK ve kontrol grubu arasında VEGF düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. MDA ortalaması CH’de ÜK ve kontrol grubundan, ÜK hastalarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p=0.011$, $p<0.001$, $p=0.003$) (Tablo 6).

Tablo 5: Hastaların Demografik özellikleri

	Kontrol (n=68)	Chron (n=56)	Ülseratif kolit (n=62)
	Ort.±SD (min-maks)	Ort.±SD (min-maks)	Ort.±SD (min-maks)
Yaş Ort.±SD (min-maks)	37.0 ± 8.7 (19-53)	37.0 ± 10.8 (18-62)	41.0 ± 13.6 (24-80)
Cinsiyet n (%)			
Erkek	10 (30.3)	11 (39.3)	19 (61.3)
Kadın	23 (69.7)	17 (60.7)	12 (38.7)
sağGöz n (%)	32 (50.0)	28 (50.0)	31 (50.0)
Sol göz	32 (50.0)	28(50.0)	31 (50.0)
Hastalık süresi		8.2 ± 6.8	3.1 ± 2.4
Ort.±SD (min-maks)		(1-30)	(1-12)
Aktivite indeksi		113.8 ± 37.2	6.9 ± 4.5
Ort.±SD (min-maks)		(24.4-170.7)	(1-18)

Tablo 6: VEGF ve Malondialdehit analizleri

	Ort±SD (min-max)	Ort±SD (min-max)	Ort±SD (min-max)	p
VEGF Ort.±SD (min-maks)	18.3 ± 14.8 (1.2-69.9)	31.2 ± 22.0 (4.6-88.4)	25.6 ± 16.0 (4.3-65.9)	0.015
Malondialdehit	42.2 ± 41.7	92.4 ± 31.1	67.5 ± 36.7	<0.001
Ort.±SD (min-maks)	(0.6-127.8)	(25.9-131.3)	(9.2-131.3)	

Tablo 7: Alt grup analizleri

	VEGF	Malondialdehit
	p	p
Kontrol vs. Chron	0.010	<0.,001
Kontrol vs. Ülseratif Kolit	0.025	0.003
Chron vs. Ülseratif Kolit	0.445	0.011

Bonferroni düzeltmesi p<0.017

Grupların her iki gözlerine yapılan oküler doppler sonuçları tablo 8 de özetlenmiştir. Yapılan ölçümlerden göz AP çapı dışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 8: Oculer doppler analizleri

	Kontrol	Chron	Ülseratif kolit	
Oküler doppler	Ort.±SD (min-maks)	Ort.±SD (min-maks)	Ort.±SD (min-maks)	p
Göz AP çap (cm)	2.30±0.11 (2.02-2.54)	2.27±0.12 (2.00-2.54)	2.30±0.19 (1.88-3.30)	0.669
Oftalmik arter pik sistolik akım (OAPSA) (cm/s)	47.2±12.7 (26.1-128.2)	42.4±12.3 (20.1-65.5)	50.1±15.0 (25.6-80.6)	0.017
Oftalmik arter end diyastolik akım (OAEDA) (cm/s)	18.3±5.9 (8.5-44.9)	14.1±6.4 (5.4-29.2)	16.7±6.9 (5.4-36.5)	<0.001
Oftalmik arter resistive indeks (OARI)	0.61±0.09 (0.40-0.78)	0.67±0.09 (0.41-0.84)	0.67±0.08 (0.50-0.81)	<0.001
Santral retinal arter pik sistolik akım(SRAPSA) (cm/s)	20.0±8.0 (7.7-53.3)	16.1±5.2 (7-26.9)	17.8±4.9 (8.3-29.3)	0.022
Santral retinal arter end diyastolik akım (cm/s)(SRAEDA)	8.4±4.1 (2.8-26.7)	4.9±2.6 (0-12.5)	6.2±2.8 (0-12.5)	<0.001
Santral retinal arter resistive indeks(SRARI)	0.59±0.07 (0.40-0.78)	0.70±0.10 (0.45-1.00)	0.66±0.14 (0.39-1.31)	<0.001

Oftalmik arter pik sistolik akım(OAPSA), oftalmik arter end diyastolik akım(OAEDA) CH'de kontrol grubuna göre, Oftalmik arter resistive indeks (OARI), Santral retinal arter pik sistolik akım(SRAPSA) CH'da grubunda kontrol grubu ve ÜK hastalarına göre, santral retinal arter end diyastolik akım CH'de kontrol ve ÜK hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Santral retinal arter resistive indeks CH'de kontrol ve ÜK hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Tablo 9: Alt grup analizleri

	Oftalmik arter pik sistolik akım(OAPSA)	Oftalmik arter end diyastolik akım(OAEDA)	Oftalmik arter resistive indeks(OARI)	Santral retinal arter pik sistolik akım(SRAPSA)	Santral retinal arter end diyastolik akım	Santral retinal arter resistive indeks
	p	p	p	p	p	p
Kontrol vs. Chron	0.017	0.001	0.003	0.224	<0.001	<0.001
Kontrol vs. Ülseratif Kolit	0.920	0.098	0.002	0.973	0.025	0.028
Chron vs. Ülseratif Kolit	0.045	0.104	0.882	0.308	0.014	0.011

Bonferroni düzeltmesi $p < 0.017$ Koşulun sağlanamadığı durumda en küçük p değeri

Kontrol grubunda VEGF ile MDA pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi ($p=0.006$). Oküler doppler ölçümleri kontrol grubunda oftalmik arter pik sistolik akım, santral retinal arter pik sistolik akım MDA ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.021$).

Tablo 10: Kontrol grubu korelasyon analizi

	Kontrol Grubu					
	VEGF		Malondialdehit		Yaş	
	rho	p	rho	p	rho	p
Malondialdehit	0.334	0.006				
Yaş	0.190	0.138	0.107	0.407		
Göz AP çap	0.030	0.821	0.080	0.547	-	0.805
Oftalmik arter pik sistolik akım(OAPSA)	0.091	0.465	0.293	0.017	-	0.948
Oftalmik arter end diyastolik akım(OAEDA)	0.088	0.480	0.230	0.064	0.007	0.956
Oftalmik arter resistive indeks(OARI)	-0.022	0.862	-0.112	0.369	-	0.781
Santral retinal arter pik sistolik akım(SRAPSA)	-0.126	0.313	0.284	0.021	0.202	0.109
Santral retinal arter end diyastolik akım(SRAEDA)	-0.170	0.172	0.221	0.074	0.074	0.563
Santral retinal arter resistive indeks(SRARI)	0.205	0.099	0.026	0.835	0.146	0.249

CH hasta grubunda VEGF hastalık süresi ve hastalık aktivite indeksi ile negatif yönde, MDA hastalık aktivite indeksi ile pozitif yönde, yaş hastalık süresi ile pozitif, hastalık aktivite indeksi ile negatif yönde, yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkilidi ($p=0.031$ $p=0.034$ $p=0.002$ $p=0.005$ $p=0.049$). Oküler doppler ölçümleri; oftalmik arter resistive indeks VEGF ile negatif yönde, santral retinal arter pik sistolik akım MDA ile pozitif yönde, oftalmik arter end diyastolik akım yaş ile pozitif, oftalmik arter resistive indeks yaş ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkilidi ($p=0.028$ $p=0.046$ $p=0.003$ $p=0.010$).

Tablo 11: Crohn hastalarında korelasyon analizi

Crohn										
	VEGF		Malondi aldehit		Yaş		Hastalı süresi		Aktivite indeksi	
	rho	P	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Malondialdehit	0.024	0.869								
Yaş	0.006	0.967	0.075	0.614						
Hastalı süresi	-0.312	0.031	0.041	0.781	0.368	0.005				
Aktivite indeksi	-0.328	0.034	0.463	0.002	-0.280	0.049	-0.048	0.740		
Göz AP çapı	0.107	0.467	0.111	0.453	0.138	0.311	0.194	0.152	0.044	0.760
OAPSA	0.052	0.724	-0.113	0.446	0.244	0.070	0.019	0.891	-0.224	0.118
OAEDA	0.165	0.261	-0.012	0.933	0.396	0.003	0.075	0.582	-0.229	0.109
OARI	-0.318	0.028	-0.019	0.901	-0.341	0.010	-0.056	0.682	0.210	0.144
SRAPSA	0.029	0.843	0.289	0.046	0.260	0.053	0.054	0.690	0.147	0.308
SRAEDA	0.048	0.745	0.121	0.412	0.222	0.099	0.056	0.684	0.064	0.660
SRARI	0.015	0.919	0.093	0.529	-0.065	0.634	-0.087	0.523	0.153	0.289

ÜK hasta grubunda oküler doppler ölçümleri; göz AP çapı MDA ile pozitif yönde, oftalmik arter pik sistolik akım yaş ve hastalık aktivite indeksi ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (sırasıyla $p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.048$). Tüm değerler için kadın ve erkekler arasında fark saptanmadı.

Tablo 12: Ülseratif Kolit hastalarında korelasyon analizi

Ülseratif Kolit										
	VEGF		Malondi aldehit		Yaş		Hastalı süresi		Aktivite indeksi	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Malondialdehit	0.086	0.508								
Yaş	-0.090	0.484	0.170	0.186						
Hastalı süresi	-0.106	0.412	-0.182	0.156	0.162	0.207				
Aktivite indeksi	-0.222	0.083	0.163	0.205	0.075	0.564	-0.040	0.757		
Göz AP çap	0.141	0.284	0.340	0.008	0.148	0.261	-0.028	0.834	0.048	0.718
OAPSA	0.100	0.449	-0.214	0.101	-0.436	<0.001	-0.208	0.111	-0.257	0.048
OAEDA	0.071	0.588	-0.220	0.091	-0.207	0.112	-0.150	0.251	-0.109	0.409
OARI	-0.016	0.901	0.113	0.390	-0.169	0.196	-0.076	0.564	-0.156	0.234
SRAPSA	0.223	0.087	0.049	0.710	-0.047	0.721	-0.096	0.464	-0.025	0.852
SRAEDA	0.026	0.845	0.053	0.686	-0.091	0.490	-0.042	0.751	0.056	0.671
SRARİ	0.095	0.468	-0.032	0.806	0.055	0.678	0.024	0.856	-0.115	0.381

5. TARTIŞMA

İBHgöz dahil birçok organı tutabilen komplikasyonları olan sistemik bir hastalıktır. Oftalmik komplikasyonlar genellikle enflamatuar kökenlidir. Son çalışmalar göstermiştir ki orbital ve oküler hemodinamik değişiklikleri değerlendirmede renkli doppler ultrasonografi yararlı bir tekniktir ve değerli bilgiler sağlar (95). Renkli doppler ultrasonografi ile oküler hemodinamik değişiklikleri gösteren çalışmalar, diyabetik retinopati, glokom ve Behçet hastalığında yapılmaktadır ancak İBH ve oküler doppler ultrasonografi ile ilgili veriler kısıtlıdır (96,97).

Bu çalışmada ÜK hastalarındaki oftalmik arter pik sistolik akım hızı dışında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OA ve CRA kan akım hızlarının İBH hastalarında azaldığı saptanmıştır. Aynı şekilde Kırcı D ve arkadaşlarının yaptığı diyabetik retinopatili hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada OA ve CRA kan akım hızlarının diyabetik retinopatili hastalarda azaldığı gösterilmiştir. RI değerlerinde de kontrol grubuna göre retinopatili gruplarda artış görülmüştür (98). Ancak Karami M ve arkadaşları diyabetik retinopatili hastalarda yaptıkları çalışmada retinopatisi olan ve olmayanlarda OA ve CRA PSV ve EDV değerlerinde anlamlı fark saptamamış, RI değerlerini retinopatili hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Çelebi S ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yaptığı çalışmada OA ve CRA kan akım hızlarının Behçet hastalarında kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir. RI değerleri arasında fark saptanmamıştır. (96) Ancak ankilozan spondilitli hastalarda yapılan bir çalışmada OA ve CRA kan akım hızlarında ve RI değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır.(99) Bizim çalışmamızda da diyabet çalışmasına benzer olarak (98) oftalmik arterin RI değerleri CD ve UC gruplarına göre kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulundu. ÜK ve CD hastalarını karşılaştırdığımızda Santral retinal arterin EDV değerleri ÜK ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CD hastalarında anlamlı olarak düşüktü . Santral retinal arterin RI değerleri ÜK ve kontrol grubuna göre CD olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda ülseratif kolit grubunda erkek sayısı kadın sayısından fazla saptandı. Bu nedenle VEGF , MDA ve Doppler sonuçları açısından kadın erkek arasında fark olup olmadığına bakıldı. Ancak fark saptanmadı.

Yapılan yeni çalışmalarda İBH hastalarında yapılan kolonik mukozal biyopsilerde oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir(100). Biz de hastalarda MDA düzeyleri ile oksidatif stres durumunu inceledik. En yüksek MDA seviyesi CH grubunda , sonra ÜK kolit grubunda , en

düşük kontrol grubunda saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu da reaktif oksijen moleküllerinin, İBH patogenezinde rol oynadığı anlamına gelmektedir. Ancak Durak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ÜK'li hastalarda doku biyopsi örneklerinde MDA seviyelerini düşük bulmuştur(101). Biz MDA düzeyine doku örneğinden bakmadık. Tüzün ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada İBH hastalarında oksidatif stresi göstermek için glutatyon peroksidaz ve MDA düzeylerine bakmışlar. Plazma glutatyon peroksidaz düzeyi CH ve ÜK hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşlardır. MDA düzeyinde kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır(100). Bizim çalışmamızda, CH'de santral retinal arter pik sistolik hızı MDA düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi.

Son yapılan çalışmalarda İBH'nın mukozal sitokinlerin uygunsuz üretim ile işlevsiz immünregulasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Patogenezinde anormal mikrosirkulasyonu sistemi de belirtilmiştir(102). Biz de İBHde iskemik değişim mekanizmasını açıklamak için VEGF serum konsantrasyon seviyelerini değerlendirdik. VEGF vazokonstriksiyon ile intestinal iskemiye uyararak İBH'de anjiyogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir(102). VEGF, endotel hücreler üzerinde mitojenik aktivite, endotel hücrelerinin dolaşımdaki proteinlere artan geçirgenliği, monosit aktivasyonu ve endotelial hücreler arasında monosit göç uyarılması gibi birçok biyolojik aktivitelere sahip bir maddedir (103). Ve benzer şekilde bizim çalışmamızda da ortalama VEGF seviyeleri kontrol grubuna göre CD hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu.

6. SONUÇ

İBH'de özellikle de CH'de göz kan akımının klinik bulgu olmasa bile negatif yönde etkilenebileceği, bunda VEGF ve MDA düzeylerindeki değişikliklerin etkisi olduğu ancak ek faktörlerin de rol oynayabileceği kanısına varıldı.



7. KAYNAKLAR

1. 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
2. Inflammatory Bowel Disease and the Eye. Faruque D. Ghanchi MS, FRCOphth,1 and Bjorn J. Rembacken MRCP. *Survey of ophthalmology* volume 48 • number 6 • november–december 2003.
3. Soukiasian SH, Stephen Foster C, Raizman MB: Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 118:601–11, 1994
4. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol* 1982; 14:356.
5. Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, et al: Pattern of uveitis as guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 40:358–70, 1997
6. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:438402
7. Heuer DK, Gager WE, Reeser FH: Ischemic optic neuropathy associated with Crohn's disease. *J Clin Neuroophthalmol* 2:175–81, 1982
8. Ernst BB, Lowder CY, Meisler DM, Gutman FA: Posterior segment manifestations of inflammatory bowel disease. *Ophthalmology* 98:1272–80, 1991
9. Macoul KL: Ocular changes in granulomatous ileocolitis. *Arch Ophthalmol* 1970:95–7, 1997
10. Yildiz Ozdemir MD, C. Banu Cosar MD, Feyza Önder MD, Gülcan Kural MD, Ülkü Daglı MD Ocular complications in inflammatory bowel disease *Annals of Ophthalmology* Fall 2000, Volume 32, Issue 3, pp 245-248
11. Stalmans II, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel RE, Garhofer G, Grunwald J, Gugleta K, Harris A, Hudson C, Januleviciene I, Kagemann L, Kergoat H, Lovasik JV, Lanzl I, Martinez A, Nguyen QD, Plange N, Reitsamer HA, Sehi M, Siesky

- B, Zeitz O, Orgül S, Schmetterer L. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research *Acta Ophthalmol.* 2011 Dec;89(8):e609-30. Epub 2011 Oct 11.
12. Ferrara N1, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003 Jun;9(6):669-76
 13. Friedman SL. McQuaid KR. Grendell JH. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology.* 2 nd. Ed. McGraw-Hill Company, 2003: 108-130.
 14. Scott MM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002; 18: 416-420
 15. Sandler RS, Eisen GM. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Ed. *Inflammatory bowel disease.* Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 89
 16. Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology.* vol:2 5 th ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:1293-1317.
 17. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology* 2002;123:1527-1542
 18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668-673
 19. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Preillness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:754-760
 20. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-1220
 21. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:755-757.
 22. Lavy A, Brodie E, Reif S, Keter D, Niv Y, Odes S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis* 2001;33:472-476.

23. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;21:3668-72.
24. Hugot JP, Cho JH. Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:410-415.
25. Williams J.G, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990;31:187-193.
26. Tözün N, Atuş Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461
27. Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003;98:520-521.
28. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987
29. Kaymakođlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Ökten A (Ed). *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.189-211.
30. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-635
31. Stenson WE. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (Çeviri: Şeker G, Özmen MM). Goldman Lee, Ausiello D (Editörler). *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. s861-869.
32. Aktan H, İltihabi Barsak Hastalığı. In: Aktan H, Aktan B, Alptuna E, Atmaca NS, Eds. *Gastroenteroloji*. 1. baskı, Ankara: Makro Yayıncılık, 1988:178-190
33. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. *Br Med J* 1989;298:82-86.
34. Best WR, Becketl JM, Singleton JM, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-444

35. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.1580-1581
36. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease. *Lancet* 1980;1(8167):514
37. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. A simple classification of Crohn's disease; report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna. *Inflam Bowel Dis* 2000;6:8-15.
38. Das KM. Relationship of extraintestinal involvement in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999;44:1-13
39. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91
40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(2):253-9.
41. Bjarnason I, Helgason KO, Geirsson AJ, Sigthorsson G, Reynisdottir I, Gubjartsson D et al. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology* 2003;125:1598-605.
42. Wright R, Mea LKL: Abnormalities of the sacroiliac joints and uveitis in ulcerative colitis. *Quart J Med* 34:229-36, 1965.
43. Lyons JL, Rosenbaum JT: Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol* 115:61-4, 1997
44. Soukiasian SH, Stephen Foster C, Raizman MB: Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 118:601-11, 1994
45. Sonie F, Richard SB. İnflamatuvar Barsak Hastalığı (çeviri: Sağlıker Y). Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Editörler). *Harrison İç Hastalıkları Prensipieri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. s.1684-5.
46. Tözün N, Hamzaöglu Över H. İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 1997;1/2:287-294.
47. Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Ed., Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:861-869

48. Tözün N, Özdoğan ÖC. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Amip İnfeksiyonu. Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2003:329-335
49. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002;347:417-429.
50. Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D, Ed. Textbook of Radiology and Imaging, London: Churchill Livingstone, 2003:635-662
51. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. *Temel İç Hastalıkları*. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1577-1591
52. Shannahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-69
53. Bansi DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalance and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:881-885.
54. Robert JH, Sachar DB, Aufes A, Greenstein A. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990;159:550-5
55. Uzunismail H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (Editörler). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*, İstanbul:Medical Yayıncılık; 2005. s.819-27.
56. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Ed., Philedelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61.
57. Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2 nd Ed., Philedelphia: JP Lippincott Company, 1995:1588-1645.
58. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed., USA: McGraw-Hill Companies, 2005:1776-1788.
59. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfosalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993;118(7)

60. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:297-321
61. Munkholm P, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-362.
62. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1748-1754.
63. Sands BE. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2000;118:68-82.
64. Tözün N, Tiftikçi A. İnflamatuvar barsak hastalıklarında biyolojik tedaviler: İnfliksımab ve diğerleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 2002;7:49-52
65. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. *N Engl J Med*
66. Turaçlı ME, Bardak Y. Glokom ve renkli Doppler görüntüleme. *T. Klin. Oftalmoloji* 1995;4(2):167-175.
67. Williamson TH, Baxter GM. Central retinal vein occlusion, an investigation by color doppler imaging. *Ophthalmology* 1994;101:1362-1372.
68. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, Lawson TL. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989; 173:511-516.
69. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:532-536.
70. Williams TH, Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br.J Ophthalmol* 1994; 78:939-945.
71. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Ptrig BL. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26:1124-1132.
72. Riva CE, Cranstoun SD, Mann RM, Barnes GE. Local choroidal blood flow in the cat by laser Doppler flowmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:608-618.

73. Taylor KJW, Holland S. Doppler US Part 1. Basic Principles, Instrumentation and Pitfalls. *Radiology* 1990; 174:297-307.
74. Tuncel E, Adapınar B. Doppler Ultrasonografi Fiziği. 5. Ultrasonografi kongresi Kurs Kitabı. 1995: 1-14
75. Merrit CRB. Bioeffects and Safety Of Ultrasound. Ultrasound Congress in Ephesus, Syllabus. 1997: 20-28 Oct.
76. Zagzebski JA. Physics and Instrumentation in Doppler and B mode Ultrasonography. I: Zwiebel WJ, ed. *Introduction to Vascular Ultrasonography*. 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders Company 1992: 19-43.
77. Lieb WB, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler Imaging of the eye and orbit. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:527-531.
78. Williamson TH, Baxter GM, Dutton G. Color Doppler velocimetry of the arterial vasculature of the optic nerve head and orbit. *Eye* 1993; 7:74-79
79. Williamson TH, Harris A. Color doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 1996; 40 (4) 255-267.
80. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*, 2001; 114:853–865.
81. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, 1999; 13: 9–22
82. Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol*, 2000; 106:148–156 402
83. Whittle C, Gillespie K, Harrison R, Mathieson PW, Harper SJ. Heterogeneous vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform mRNA and receptor mRNA expression in human glomeruli, and the identification of VEGF148 mRNA, a novel truncated splice variant. *Clin Sci (Lond)*, 1999; 97:303–312.
84. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*, 2001; 114:853–865

85. Kim B, Goligorsky MS. Role of VEGF in kidney development, microvascular maintenance and pathophysiology of renal disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2003; 18:65-75.
86. Huang E, Arany Z, Livingston DM, Bunn HF. Activasyon of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its subunit. *J Biol Chem*, 1996; 271:32253-32259.
87. Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S. Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer. *Circ Res*, 1995; Sep;77(3):638-43.
88. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak. Derg.* 2004;15:9196
89. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Derg.* 1989;9:2-5..
90. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *The Lancet* 1994;344:721-725
91. Sies H. Oxidative stress from basic research to clinical application. *The Am J Med* 1991;3:31-35.
92. Shibuya H, Ohkohchi N, Tsukamoto S, et al. Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic reperfused rat liver. *Hepatology* 1997; 26: 113120.
93. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak. Derg.* 2004;15:9196..
94. Lau AT, Wang Y, Chiu JF. Reactive oxygen species: Current knowledge and applications in cancer research and therapeutic. *J Cell Biochem.* 2008.
95. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J . The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003 Jun;9(6):669-76
96. Celebi S, Akfırat M, Celebi H, Alagoz G. Color Doppler ultrasonography in ocular Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000 Feb;78(1):30-3

97. Karami M, Janghorbani M, Dehghani A, Khaksar K, Kaviani A. Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2012 Summer-Fall;9(2-3):104-11.
98. Demet Kıreşi, Mehmet Sevgili, Saim Açıkgözoğlu, Nazmi Zengin. Diabetik retinopatide oküler kan akımının renkli Doppler ultrasonografi değerlerinin karşılaştırılması. *Genel Tıp Derg* 2008;18(3): 99-104
99. Ozsahin M, Buyukkaya R, Besir FH, Onder HI, Erdogmus B, Ataoglu S, Güclü D, Kolukisa R. Color Doppler Imaging of the Orbital Vessels in Ankylosing Spondylitis. *Semin Ophthalmol.* 2015;30(5-6):360-3.
100. Ahmet Tuzun, Ahmet Erdil, Volkan Inal, Ahmet Aydın, Sait Bağcı, Zeki Yesilova, Ahmet Sayal, Necmettin Karaeren, Kemal Dagalp. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Biochemistry* 35 (2002) 569–572.
101. Durak I, Yasa MH, Bektas A, Kacmaz M, Cimen MY, Ozturk HS. Mucosal antioxidant defense is not impaired in ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1015–7.
102. Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kikuchi K. VEGF, basic-FGF, and TGF-beta in Crohn's disease and ulcerative colitis: a novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):822-8.
103. Knod JL, Crawford K, Dusing M, Collins MH, Chernoguz A, Frischer JS. Angiogenesis and Vascular Endothelial Growth Factor-A Expression Associated with Inflammation in Pediatric Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg.* 2016 Mar;20(3):624-30.