



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**



**İNFLAMATUAR BAğIRSAK HASTALIKLARINDA TUTULUM
YERLERİNE GÖRE GHRELİN DÜZEYİ**

Dr. Selcan Cesur

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**İNFLAMATUAR BAğIRSAK HASTALIKLARINDA TUTULUM
YERLERİNE GÖRE GHRELİN DÜZEYİ**

Dr. Selcan Cesur

TEZ DANIřMANI

Doç. Dr. Zeynep Ermiş Karaali

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Yaşamım boyunca her an varlığına şükrettiğim, bugüne gelmemdeki en büyük destekçim, tüm varlığıyla kendini adayan canım anneme;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve donanımıyla meslek hayatıma ışık tutan; mükemmel hocalığı yanında her zaman sevgisiyle, güveniyle; en mutlu ve en zor anımda verdiği desteğiyle, karşılaştığım her durumda yanıbaşımdaya olmasıyla, tüm içtenliğine ve samimiyetine hayran olduğum ve sonsuz bir sevgi beslediğim; hocam, tez danışmanım, canım ablam Doç. Dr. Zeynep Ermiş Karaali'ye;

Her zaman babacan tavırları, destekleyiciliği ile yanımızda olan Dr.Taner Alioğlu'na;

Tıp öğrenimimden sonra uzmanlık eğitiminde de beraber çalışma şansını bulduğum, varlığı ile her zaman güvende hissettiren, yaptığı abilikleri anlatmaya cümleler yetmeyecek kadar çok olan, hayatımın geri kalanında da hep var olmasını dilediğim can abim Dr.Mustafa Velet' e;

Kliniğe geldiğim ilk günden beri birarada olmayı, dost olmayı, kardeş olmayı öğrendiğim Dr.Mehmet Burak Aktuğlu'ya;

Tabiki Haseki'deki ailem forever 1 Dahiliye ekibinin her ferdine;

Herbirinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim, meslek hayatımın en büyük donanımını bana katan, her daim sevgi ve saygı dolu bir şekilde abilik ve ablalıklarını da esirgemeyen İç hastalıkları ve yandallardaki tüm hocalarıma ve uzmanlarıma;

Aynı yolda yoldaş olduğumuz, her türlü zorlukta omuz omuza çalıştığımız, dertlerimize, mutluluklarımıza ortak olduğumuz başta eşkıdemim Dr.Murat Sarıçicek'e; diğer eşkıdemcanlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Onlarsız eksik kalacağımız hemşire arkadaşlarım ve personel ekibimize;

Tezimi hazırlarken desteklerini esirgemeyen gastroenteroloji kliniği, istatistik birimi, tıbbi biyokimya ve tıbbi mikrobiyoloji bölümü çalışanlarına;

Ve Hasekinin bana kattığı biricik yoldaşım, en değerlim, en kıymetlim, cancanım, dert ortağım, bambamım, dostuluğu ve kardeşliği ile hep yanımda olan Dr.Ezgi Değerli'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Selcan Cesur

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI.....	2
2.1.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.3.1. Çevresel faktörler.....	3
2.1.3.2. Genetik Faktörler	3
2.1.3.3. İmmünolojik Faktörler.....	4
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Ülseratif Kolit	6
2.1.5.1. Klinik belirleyiciler.....	6
2.1.5.2. Yakınmalar	7
2.1.5.3. Hastalığın Şiddeti.....	8
2.1.5.4. Doğal seyir ve prognoz.....	9
2.1.6. Crohn Hastalığı	9

2.1.6.1.	Crohn'da sık görülen semptomlar	12
2.1.6.2.	Doğal seyir	13
2.1.7.	Laboratuar bulguları	14
2.1.7.1.	Akut faz reaktanları	14
2.1.7.1.1.	C-Reaktif Protein (CRP).....	14
2.1.7.1.2.	Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESR).....	14
2.1.7.1.3.	Sitokinler	14
2.1.7.1.4.	Fekal Kalprotektin.....	14
2.1.7.2.	Serolojik belirteçler	14
2.1.8.	Tanı ve ayırıcı tanı	15
2.1.9.	Tedavi	16
2.1.9.1.	Ülseratif Kolit Tedavisi	16
2.1.9.2.	Crohn Hastalığı Tedavisi	17
2.2.	GHRELİN	18
2.2.1.	Ghrelın Reseptörü ve Ghrelinin Yapısı	19
2.2.2.	Ghrelinin Doku Dağılımı	21
2.2.3.	Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları	22
2.2.3.1.	Büyüme Hormonu Üzerine Etkisi.....	23
2.2.3.2.	İştah ve Enerji Dengesi Üzerine Etkisi	24
2.2.3.3.	Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	25
2.2.3.4.	Antioksidan Etkisi	25
2.2.3.5.	Kemik ve diş dokusuna etkileri	26
2.2.3.6.	Üreme Sistemi Üzerine Etkileri.....	26
2.2.3.7.	Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi	27
2.2.3.8.	İmmün Sistemde Ghrelinin Anti-inflamatuar Etkisi.....	27
2.2.4.	Ghrelın ve Hastalıklar	27

3. MATERYAL METOT	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	37
6. KAYNAKLAR	41
7. ÖZGEÇMİŞ.....	54
8. EK- ETİK KURUL ONAYI.....	56



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi	7
Tablo 2. MAYO klinik skörlama sistemi.....	8
Tablo 3. Crohn hastalığında klinik aktivite değeriendirilmesi.....	10
Tablo 4. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI).....	11
Tablo 5. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı ayırımı	15
Tablo 6. Hastalarımızın cinsiyet, tanı yaşı ve hastalık süresi dağılımı.....	31
Tablo 7. Hastalara ait klinik bilgiler	32
Tablo 8. Cinsiyete göre ghrelin düzeyleri.....	33
Tablo 9. Ghrelin düzeyinin tanı yaşı ve hastalık süresi ile ilişkisi.....	34
Tablo 10. Crohn Hastalığı ve Ülseratif kolit ile ghrelin düzeyi ilişkisi.....	34
Tablo 11. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tutulum yerlerine göre ghrelin düzeyi karşılaştırılması.....	35
Tablo 12. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ghrelin düzeyi ile diğeri inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.	İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri... 3
Şekil 2.	İBH patogenezi 4
Şekil 3.	Bağırsağın immün dengesinde sitokinlerin etkileri 5
Şekil 4.	Ülseratif kolit yaygın tutulum tipleri 7
Şekil 5.	Crohn hastalığı yaygın tutulum özellikleri 12
Şekil 6.	Ghrelinin yapısı 19
Şekil 7.	Ghrelin reseptörü (GHA-R1a) ² 19
Şekil 8.	İnsan ghrelin geninde aktif peptid oluşumu 21
Şekil 9.	Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri . 22
Şekil 10.	Ghrelinin hipofizdeki GH salınım mekanizması 23
Şekil 11.	Hastalarımızın tanı oranları 31
Şekil 12.	Tutulum yerlerine göre hasta dağılımları 32
Şekil 13.	İnflamatuar bağırsak hastalıklarında Ghrelin (ng/ml) min-maks-%25-75 persentil-median değerleri 33

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
AS	: Ankilozan spondilit
ASA	: Amino salisilik asit
CAT	: Katalaz
CDAI	: Crohn disease activity index
CH	: Crohn hastalığı
CRP	: C reaktif protein
GGT	: Gama glutamil transferaz
GH	: Growth hormon
GHS-R	: Growth hormone secretagogues receptor
IL	: İnterlökin
İBH	: inflamatuvar bağırsak hastalığı
MDA	: Malondialdehit
MDP	: Muramyl dipeptide
NO	: Nitrik oksit
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TGF	: Transforming growth faktör
ÜK	: Ülseratif kolit
SOD	: Süperoksit dismutaz
GPx	: Glutatyon peroksidaz
WBC	: Beyaz kan hücresi

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada pek çok sistem ve hastalık üzerinde etkisi olan ghrelin hormonunun inflamatuvar bağırsak hastalıklarında tutulum yeri, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, akut faz reaktanları gibi değişkenlere bağlı olarak düzeyinin belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran 19 ile 61 yaşları arasında 87 ülseratif kolit ve crohn hastası dahil edildi. Ülseratif kolit ve crohn hastalığı dışında diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olan hastalar dışlanarak plazma ghrelin düzeyi bakılıp, hastalık tutulum yeri ve belirlenen diğer parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterip göstermediği değerlendirildi.

SONUÇ: Çalışmamıza dahil edilen inflamatuvar bağırsak hastalarında ghrelin düzeyi ile cinsiyet, yaş, tanı yaşı, hastalık süresi, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit tanısı, CRP, ESR, hemoglobin, hematokrit, wbc düzeyi ve tutulum yeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA: Diğer çalışmalar ile yapılan değerlendirmelerde ghrelin düzeyinin İBH tanısı koymak ve tutulum yerini saptamaktan daha çok aktivasyonu göstermede daha etkili bir belirteç olabileceği düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELER: inflamatuvar bağırsak hastalıkları, ghrelin, Ülseratif kolit, Crohn Hastalığı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Serum ghrelin level has role in many systems and diseases. In this study we aimed to determine the serum ghrelin level correlation with the affected part of the gastrointestinal tract, age, gender, acute phase reactant levels of the patients with Inflammatory Bowel Diseases.

METHODS: We included 87 patients aged between 19 and 61 with Ulcerative Colitis and Crohn's Diseases who applied to Haseki Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic. We excluded patients with chronic diseases other than IBD, such as Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, Chronic Liver Disease, Chronic Obstructive Lung Disease, and we evaluated the statistical significance of the correlation between the plasma ghrelin levels and the selected parameters.

RESULTS: The serum ghrelin levels of the patients included the study with IBD showed that there is non-statistically significance when it compared with gender, the age of diagnosis, the age of the disease, whether its Crohn's Disease or Ulcerative Colitis, CRP, ESR, Haemoglobin levels, Hematocrits levels, WBC counts, the affected part of the gastrointestinal tract.

DISCUSSION: When its evaluate with the other studies in the literature, Ghrelin level is more valuable marker to show the activity of the disease rather than the diagnosis and determination of the affected part of the gastrointestinal tract.

KEY WORDS: Inflammatory Bowel Diseases, Ghrelin, Ulcerative Colitis, Crohn's Diseases

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit) tedavi takibinde birçok belirteç kullanılmaktadır. Akut faz reaktanları ve gaita kalprotektini bize inflamasyon ile ilgili bilgi veren laboratuvar belirteçleridir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının seyri sırasında bağırsak tutulum yeri değişim göstermektedir ve tutulum yeri ile ilgili bilgiyi ancak kolonoskopi yaparak görebilmekteyiz. Tedavi ile pankolit olarak başlayan hastada tutulum yeri sınırlanabilmektedir. Bunun takibi ise henüz alternatifi olmadığından kolonoskopi gibi girişimsel bir yöntemle yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda serum ghrelin düzeyinin bir çok sistem ve hastalık üzerinde olduğu gibi gastrointestinal sistemde de etkileri olduğu görülmüştür. Bazı gastrointestinal hastalıkların oluşumunda, bazılarının tedavisinde etkili olabileceğine dair bulgular olmakla birlikte, inflamatuvar bağırsak hastalarında da birçok parametre ile ghrelin düzeyi arasında ilişkileri göstermeye yönelik yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Biz de çalışmamızda girişimsel yöntemlere alternatif oluşturabilmek için tutulum yerindeki değişimin serum ghrelin düzeyi ile korelasyonu olup olmadığını anlamak amacıyla Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinden inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile izlenen hastaları tutulum yerlerine göre gruplandırarak serum ghrelin düzeylerine baktık. İstatistiksel anlamlı bir korelasyon olup olmadığı değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

2.1.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanımı

İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH), ince ve kalın bağırsağın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, kronik inflamasyonla seyreden ancak etiopatogenezi henüz net açıklığa kavuşturulamamış bir hastalık grubudur. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kliniğın tam olarak tanımlanamadığı indetermine kolit İBH ortak başlığı altında yer almaktadırlar. İBH tanısında patognomonik veya tanı koydurucu özel bir test olmadığından hastalardaki klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerle tanı konulur. Başlıca özellikleri; genetik yatkınlık, alevlenme-remisyon dönemleri ile giden kronik süreç, ekstraintestinal belirtiler ve uzun süreli hastalıkta görülen kanser riskidir. [1, 2]

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH), İBH'nın iki major formu olup, lokal ve sistemik inflamasyon ile karakterize hastalıklardır. Gastrointestinal semptomlarından lokal inflamasyon sorumluyken, ekstraintestinal tutulumlardan sistemik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Etiyolojileri tam belli olmamakla birlikte genetik, çevresel, mikrobiyal etkenler ve özellikle immunité arasında kompleks etkileşim sonucu oluştuğları düşünülmektedir [3].

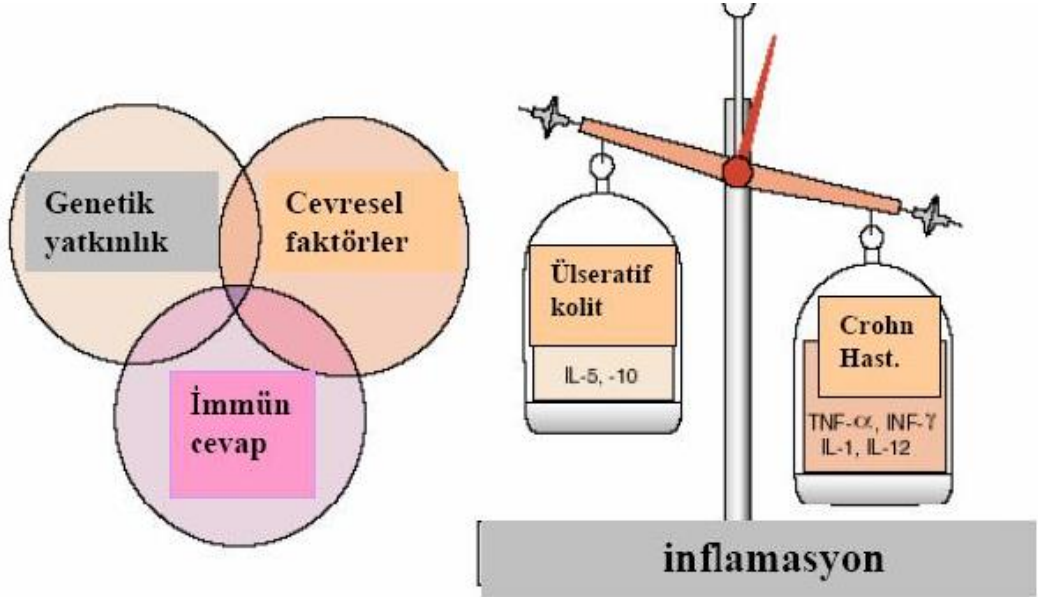
2.1.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit ve CH'ye rastlanma sıklığı coğrafik bölgelere göre büyük farklılıklar gösterir. Avrupa'da İskandinav ülkelerinde sık, Akdeniz bölgesinde ise daha seyrek olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Ülkemizde İBH prevalansı 36/100000, ÜK prevalansı 25.5/100000, CH prevalansı 7.7/100000 bulunmuştur. İnsidans değerlendirildiğinde ise İBH için 4.1/100000, ÜK için 2.6/100000, CH için 1.4/100000 olarak hesaplanmıştır[4]. İBH en sık 15-25 yaşları arasında görülür, 55-65 yaşlarında da ikinci kez pik yapar[5]. ÜK'de hafif bir erkek baskınlığı varken CH'de hafif düzeyde kadın baskınlığı mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÜK ve CH için erkek/kadın oranı 1.3/1.0 olarak rapor edilmiştir[4]. Bazı ırklar ve etnik kökenler İBH'ya daha yatkın olup, İBH'nın beyaz ırkta ve Askenazik

yahudilerde daha sık; siyahi ve Latin ırklarda beyazlara göre daha az görüldüğü rapor edilmiştir[6, 7].

2.1.3. Etiyoloji

İBH etiopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Güncel kabul gören düşünce İBH'nın genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörler ve bozulmuş immün yanıtı bağlı olarak gelişerek ortaya çıkan kronik inflamasyonun doku hasarına yol açıp klinik bulguları oluşturduğudur[8]. Etiopatogenezde rolü olan faktörler çevresel, genetik ve immünolojik gruplarda incelenebilir.



Şekil 1. İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri

2.1.3.1. Çevresel faktörler

Çevresel faktörlerden en çok nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, oral kontraseptifler, prenatal olaylar, anne sütü ile yeterince beslenememe, hijyen, çocukluk çağı enfeksiyonları, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, meslek, diyet, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler suçlanmıştır [8].

2.1.3.2. Genetik Faktörler

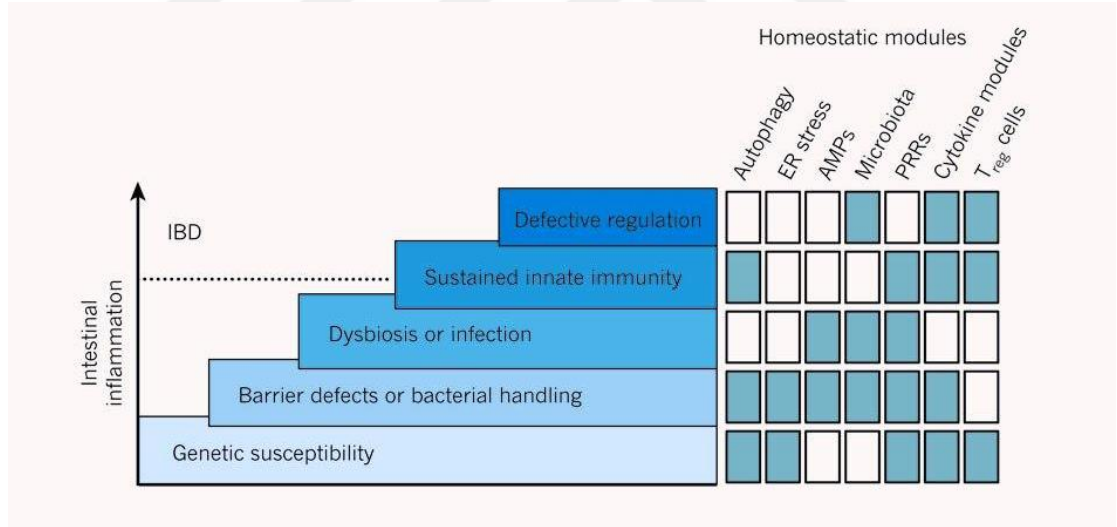
İBH patogeneziyle ilgili tüm teoriler hastalığın genetik temelleriyle ilişkilendirilmektedir. Aile öyküsü en önemli risk faktörüdür. Genetik faktörlerin rolü

karmaşık olup, tek bir gen modeliyle açıklanamamaktadır. Heterojen poligenik genetik bozukluklar çevresel faktörlerden etkilenir.

2.1.3.3. İmmünolojik Faktörler

Bağırsak lümenindeki sayısız mikroorganizmanın sorumlu olduğu saldırılar, immün sistem tarafından karşılanır ve bertaraf edildikten sonra ortaya konulan immün yanıt kontrol altında tutulur (intestinal tolerans). Bu kontrol sisteminin herhangi bir yerinde meydana gelen düzensizlik, kontrolsüz immün yanıtı açabilir. Genetik yatkınlıkla birlikte, lamina propriyadaki aktive olmuş CD4 T-hücrelerinin, inflamatuvar sitokinleri salgılamasıyla intestinal inflamasyon oluşmaya başlar. İnflamatuvar medyatörlerin zincirleme döngüsü inflamatuvar yanıtı devam ettirir ve progresif olarak genişletir. İBH'da proinflamatuvar ve antiinflamatuvar medyatörler arasında dengesizlik olduğu gösterilmiştir[9]. Bu döngünün her adımı tedavi hedeflerindedir.

2.1.4. Patogenez



Şekil 2. İBH patogenezi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, B ve T hücrelerinden oluşan mikst hücreli infiltrasyonla karakterize hastalıklardır. Özellikle B hücreleri genellikle ülser bölgelerine yakın yer almaktadır. T hücreleri ise granülomlar etrafında ve Crohn lezyonlarının bulunduğu submukozal alanlarda bulunurlar. İBH'da hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar değişkendir. Mukozal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak hassas kişilerde mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu

inflamatuvar yanıt artar, immün sistem aktive olur. Böylece mukozadaki olay süreklilik kazanır, kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişir[10].

2.1.5. Ülseratif Kolit

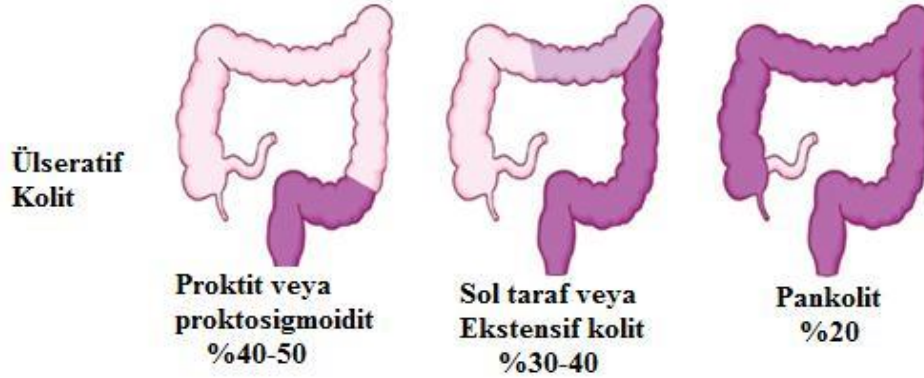
ÜK'de inflamasyon rektumdan başlar ve proksimaldeki kolon segmentlerini hatta tüm kolonu tutabilir. Kesintisiz, değişken şiddette mukozal inflamasyonla giden, relapslar ve remisyonlarla seyredabilen kronik bir hastalıktır. Histopatolojik olarak aktif ÜK 'de kript apseleri belirgindir. Kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel bölümünde inflamasyon vardır. Daha derin kısımlar fulminan hastalık dışında genellikle tutulmaz. Kronik dönemde, lümen içine taşan, mukoza rejenerasyonu ve proliferasyonundan oluşan psödopolip olarak adlandırılan yapılar görülmektedir. Psödopolipler ÜK'nin lokal komplikasyonlarıdır ve rektumdan proksimale doğru sayıları artar. Ayrıca kronik hastalıkta kolonun normal haustraları silinerek baryumlu grafilerde gözlenen 'kurşun boru manzarası' oluşabilir. Uzun süren hastalıkta kolon mukozasında ortaya çıkabilecek displastik değişikliklerden kolon maligniteleri gelişebilir.

Ülseratif kolit üç klinik tipe seyredebilir; 1) Kronik intermittan tip: Remisyon ve alevlenmelerle seyreder. 2) Kronik devamlı tip: Devamlı hafif aktivasyon bulgularıyla seyreder. 3) Akut fulminan tip: Şiddetli tek bir atak ile karakterizedir. Hastalık 3. ve 4. dekatta en sık görülür ancak 6. ve 7. dekatta ikinci bir pik yapar. Geç başlangıçlı ÜK'de başlangıç atağının daha ağır seyredip toksik megakolona ilerleyebileceği öne sürülmüştür[11].

2.1.5.1. Klinik belirleyiciler

ÜK'de kliniği belirleyen en önemli parametre, kolonik tutulumun şiddeti ve uzunluğudur[12]. Genellikle yakınmaların şiddeti, kolonoskopik bulguların şiddeti ile orantılı olmakla birlikte; yakınmasız hastaların kolonoskopisinde de aktif hastalık görülebilir. Tutulum distal 10-20 cm'ye sınırlı ise ülseratif proktit, sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa distal tutulumlu ÜK, splenik fleksuraya kadar olan bölgede (rektum+sigmoid+inen kolon) tutulum söz konusu ise sol kolon tutulumlu kolit, splenik fleksurayı aşmış ve transvers kolonu tutmuş ise yaygın tutulumlu kolit ve hepatic fleksuranın proksimaline geçmiş veya tüm kolonu tutmuşsa pankolit olarak tanımlanır. Vakaların %40-50'de distal, %40'da sol kolon tutulumu ve %20'de

pankolit görülür. Pankolitli hastaların pek az bir kısmında “backwash ileitis” tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir[13].



Şekil 4. Ülseratif kolit yaygın tutulum tipleri

Kolonoskopide ÜK'nin karakteristik bulgusu kesintisiz ve yüzeysel mukozal inflamasyonun görülmesidir. Kolonoskopik tutulumun şiddetinin belirlenmesinde Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi kullanılabilir (Tablo 1). Maksimum 12 puan üzerinden yapılan değerlendirmede toplam skor 4'ün altında ise kolonoskopik olarak remisyondan, 4 veya üzerinde ise aktif ÜK hastalığından bahsedilir[14].

Tablo 1. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi

Granülasyon	Yok	0
	Var	2
Vasküler görünüm	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Frajilite	Yok	0
	Dokunma ile kanama	2
	Spontan kanama	4
Mukozalhasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

2.1.5.2. Yakınmalar

ÜK'de öncelikli semptom rektal kanama ile birlikte kanlı ve mukuslu diyaredir. Kanamanın özelliği hastalığın tutulum yerine göre değişebilir. Aktif ÜK daima dışkıda gözle görünür kanla birlikte. Dışkılama sayısındaki artış, dışkı

volümündeki artışın yanı sıra rektal kompliyansa bozulma ve rektal irritasyonla da ilişkilidir[15]. Gece ishali sıktır, bu durum fonksiyonel kolon hastalıklarından ayırmda önemlidir. Tam boşalamama hissi(tenesmus), acil dışkılama ihtiyacı ve dışkı kaçırma da görülebilir. İshal bol miktardadır; mukus ve kan içerir. Proktitli veya proktosigmoiditli hastaların %30'u ishal yerine kabızlıktan şikayetçidirler[16].

ÜK'de inflamasyonun yüzeysel ve genellikle mukozaya sınırlı olması nedeniyle ciddi karın ağrısı beklenmez fakat aktif hastalık varlığında karın ağrısı da olabilir. Orta veya şiddetli hastalık durumunda sistemik semptomlar olabilir.

2.1.5.3. Hastalığın Şiddeti

Hastalığın şiddeti kolonoskopik bulgunun yanında hastalığın seyri, hastanın uyumu ve tedaviye alınan yanıt, yandaş hastalıklar gibi özelliklerden de etkilenir.

ÜK'de hastalık şiddetinin belirlenmesinde birçok skorlama sistemi mevcuttur. Klinik aktivite için "Truelove ve Witts", "SEO" gibi klinik aktivite indeksleri kullanılmaktadır[17].

Mayo skorlama sistemi karmaşıktır ancak mevcut klinik tabloyu ve kolonoskopik bulguları da değerlendirmeye dahil etmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. MAYO klinik skorlama sistemi

	Dışkı sıklığı	Rektal kanama	Endoskopik bulgular	Hekim değerlendirmesi
0	Hastanın normali	Kanama yok	Normal veya inaktif hastalık	Normal
1	Normalden 1-2 dışkılama fazlası	Çizgi şeklinde dışkı ile karışık kanama	Hafif hastalık	Hafif
2	Normalden 3-4 dışkılama fazlası	Aşık kanama	Orta hastalık	Orta
3	Normalden 5 ve daha fazla dışkılama	Dışkılama olmadan sürekli kanama	Şiddetli hastalık	Şiddetli

(Skor 0-2 arası ise inaktif hastalık;Skor 3-5 arası ise hafif hastalık;Skor 6-10 arası ise orta hastalık; Skor 11-12 arası ise şiddetli/aktif hastalık lehine değerlendirilir.)

2.1.5.4. Doğal seyir ve prognoz

Ülseratif kolit, hastaların %80'inde aralıklı alevlenmeler ve değişken süreli remisyonlarla gider. Relapsların ortaya çıkış süresi hastadan hastaya değişebilir[18]. Kliniğe ilk başvuruda hastaların %50'sinden fazlasında hafif, %6-19'unda şiddetli hastalık vardır [19]. Hastaların %67'sinde hastalık tanısı konduktan sonra 10 yıl içinde en azından bir relaps olur [20]. Relaps riski ilk tanı yaşıyla ilişkilidir [21]. Hastalık seyri boyunca hastaların %20-30'unun akut komplikasyonlar ya da tedaviye direnç nedeniyle kolektomiye ihtiyacı olmaktadır. Kolektomi olma ihtimali ve zamanı hastalığın tanı anındaki yayılımı ve ciddiyetiyle ilişkilidir[20, 22]. Ağır pankolitli hastalarda toksik megakolon gelişebilir (düz karın grafisinde kolon çapı 6cm'den fazla ölçülür). Spontan olarak gelişebileceği gibi baryum lavman ve kolonoskopi uygulaması, potasyum kaybı, antikolinergik, narkotik (muskuler aktiviteyi azaltarak) kullanımına bağlı olabilir. Olguların %50'si tıbbi tedavi ile düzelebilir, diğerlerinde acil kolektomi gerekir, perforasyon gelişebilir[23-25]. Perforasyon ise en korkulan komplikasyondur. Eğer hasta kortikosteroid tedavisi alıyorsa peritonitin fizik muayene bulguları saptanamayabilir. Mortalite %15'tir[26].

Darlık komplikasyonu CH kadar sık görülmemekle birlikte olguların %10 ununda karşılaşılabılır[27].

Bugünkü güncel tedaviler ile ÜK'de mortalitenin, genel popülasyonla karşılaştırıldığında hafifçe arttığı düşünülmektedir[28]. Adenokarsinoma; daha sıklıkla pankolitli hastalarda, hastalık süresi 8-10 yılı aştıktan sonra gözlenen bir komplikasyondur. Risk her yıl için %0.5-1 artış gösterir. Kanser multiple odaklı olabilir. Displazi öncü bir bulgudur. Pankolitli hastalarda 8-10 yıldan, sol kolon kolitlilerde 12- 15 yıldan sonra 1-2 yıllık aralarla kolonoskopik inceleme ve farklı seviyelerden multipl biyopsiler yapılarak displazi varlığı araştırılır. İzleme adı verilen bu işlem özellikle hastalığın remisyon devresinde yapılmalıdır, çünkü aktif hastalıkta da displaziye benzer epitel değişiklikleri bulunabilir. Displazi saptandığında kolektomi kararı verilir[29-32].

2.1.6. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığında orofarinksten anüse kadar tüm gastrointestinal sistem tutulabilir ama en sık tutulum terminal ileum ve sol kolon (%40) olup, ince bağırsak tutulumu nadirdir[33]. Karakteristik olarak transmural tutulum gösterir. Farklı

segmentlerdeki lezyonlar arasında sağlam mukozal alanların varlığı ile karakterize yamalı tutulum mevcuttur. CH hastalık davranışına göre üç gruba ayrılabilir; inflamatuvar, fistülizan (penetran) ya da fibrostenotik (daraltıcı). Hastalık seyrinde striktür, apse veya fistül gibi komplikasyonlar gelişebilir.

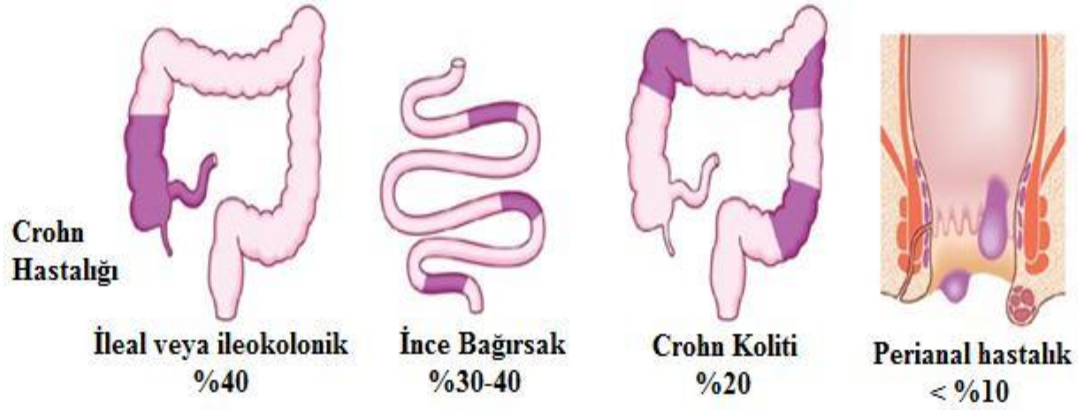
Hastalık her yaşta ortaya çıkabilirse de genelde 16-30 yaş arasında görülür[34]. Kadınlarda CH biraz daha fazladır[35]. Klinik pratikte hastalık aktivitesi hafif, orta ve ağır aktiviteli olarak sınıflandırılır(Tablo 3). Çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından değişik aktivite kriterleri kullanılır. Bunlardan CDAI (Crohn Disease Activity Index), 1976 yılında WR Best ve ekibi tarafından geliştirilmiştir (Tablo 4). Takipler esnasında CDAI değerinde 70 puandan fazla düşüş saptanması tedaviye yanıt kriteri olarak kabul edilmiştir[36, 37]. Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda 100 puan ve üstü düşüşün daha anlamlı olduğu bildirilmiştir[38].

Tablo 3. Crohn hastalığında klinik aktivite değerlendirilmesi

Hafif aktivite (CDAI:150-220)	Orta aktivite (CDAI:220-450)	Ağır aktivite (CDAI>450)
Oral alım iyi	Birinci basamak tedaviye cevap yok	Yoğun tedaviye rağmen cevap yok
Dehidratasyon yok	Ateş> 38°C	Ateş var
Toksik bulgular yok	Kilo kaybı >%10	Kusma var
Karında hassasiyet yok	Karında ağrı ve hassasiyet var	Kaşeksi (VKİ<18 kg/m ²) var
Ağrılı kitle yok	Belirgin anemi var	Obstruksiyon bulgusu var
Obstruksiyon bulgusu yok	Aralıklı bulantı kusma var	Peritoneal irritasyon bulgusu var
Ateş yok	Obstruksiyon-apse bulgusu var	Apse formasyonu var
CRP genelde normalin üstünde	CRP genelde normalin üstünde	CRP genelde yüksek

Tablo 4. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI)

Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı	Bir hafta içinde bu şarta uyan günlerin toplam sayısı x 2
Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	Son yedi günün ortalaması x 5
Son yedi günlük genel iyilik durumu: (0=iyi, 1=ortalamanın biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat)	Son yedi günün ortalaması x 7
Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirtisi veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a-Eklem problemleri (Artrit veya artralji) b-Göz problemleri (İris veya üveitis iltihaplanması) c-Cilt veya deri sorunları d-Anal fissür, fistül veya perirektal abse (makat absesi) e-Barsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37 ⁰ C nin üstünde artmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishal için lomotil veya benzeri ishal kesici ilaç kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30 puan
Batında (karın bölgesi) anormal kütle varlığı (0=yok; 4=şüpheli; 10=var)	Yok ise 0 puan, şüpheli ise 4 puan, var ise 10 puan
Eğer bir hafta içerisinde kan hemogram testi yapıldı ve Hematokrit değeri (Htc): Normal ortalamalar: Erkek için Htc= 47 Kadın için HTC=42	(Normal ortalama Htc değeri – Şuanda ölçülen Htc değeri) x 6
100 x [sağlıklı bir insanın kilosu – hasta kilosu] / sağlıklı bir insanın kilosu]	



Şekil 5. Crohn hastalığı yaygın tutulum özellikleri

Üst gastrointestinal tutulumlu CH ile oldukça az karşılaşılır. Gastroduedonal CH, tüm CH hastalarının yaklaşık %0.5-4'ünde görülür ve genellikle gastroduedonal bölgenin distal kısmında tutulum söz konusu olup [39], karın ağrısı ve demir eksikliği anemisine neden olur. İzole jejunal CH nadirdir ve jejunal tutulum varsa distal ince bağırsak tutulumu da vardır. İzole kolonik CH, tüm hastaların %20'inde görülür; bu hastalarda ishal, hematokezya ve karın ağrısı tipik semptomlardır.

Chron hastalarında perianal hastalık gelişebilir ve perianal bölgede fistül, apse, fissür ve skin tag oluşabilir. Crohn hastalarının %20-40'ında fistülizan/penetran hastalık vardır. CH'de anatomik lokalizasyon zaman içinde değişiklik göstermezken hastalığın fenotipi değişim gösterebilir. En sık görülen değişim, inflamatuvar formdan stenotik ya da fistülizan forma dönüşümdür [40].

2.1.6.1. Crohn'da sık görülen semptomlar

Tanı konulmadan önceki süreçte hastaların %70'inde karın ağrısı görülür. Tutulum yerinden bağımsız kramp tarzındaki karın ağrısı, CH'nin sık görülen tipik semptomudur. Sağ alt kadranda veya suprapubik bölgede hissedilir yemekten sonra veya defekasyondan önce ortaya çıkar ve defekasyonla rahatlama olur. İshal de sık görülür. CH'de gaitada gizli kan pozitifliği görülebilir ancak ÜK'ye göre belirgin kanlı dışkılama daha nadirdir. Kilo kaybı (%65-75), halsizlik, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlar da meydana gelebilir. Özellikle çocuklarda büyüme-gelişme geriliğine rastlanabilir. Sistemik toksisite bulguları (ateş, taşikardi, solukluk) saptanabilir. Ateş, hastalığın aktivitesi veya karın içi apse gibi infeksiyöz bir komplikasyonun gelişmesi ile ilgilidir.

Transmural bağırsak inflamasyonu sinüs traktlarına neden olur ve serozaya penetre olan sinüs traktları da fistül oluşumunu sağlar. Crohn hastalarını kapsayan toplum tabanlı bir çalışmada, 10 ve 20 yılda kümülatif fistül gelişme riski sırasıyla %33 ve %50 olarak bulunmuştur[41]. Enteroenterik, enterovezikal, enteromezenterik, enterokütanöz, rektovajinal, perianal fistüller gelişebilir. Bazen de sinüs traktlarında apse olabilir. Bu durumda hastada ateş, karın ağrısı, batında hassasiyet ile karakterize akut peritonit kliniği olabilir. Özellikle kolon tutulumunda perirektal fistül, fissür, apse ve anal stenoz oluşabilir. Mezenter kaba, yağlı görünümündedir ve sıklıkla bağırsağın serozal yüzeyine doğru uzanır(finger like projection). Olguların %50'sinde sınırları belirli, kazeifikasyon nekrozu olmayan, multinükleuslu dev hücreler içeren granülomalar bulunur ve granülomalar hastalık için karakteristik bulgudur[26]. Kolon tutulumunda toksik megakolon gelişmesi nadirdir.

Diğer gastrointestinal sistem bölümlerinin tutulumu nadirdir ve klinik tablo değişikliklerine sebep olur. Ciddi oral CH'de aftöz ülserler, ağız ve diş etlerinde ağrı görülebilir. Özefajiyal tutulumda odinofaji veya disfaji olabilir. Safra yolu daha litojenik hale sokan safra asitlerinin azalmasına bağlı olarak safra taşları olabilir. Ayrıca bilirubin metabolizmasındaki anormallikler de pigment taşlarının oluşumuna neden olabilir [42].

2.1.6.2. Doğal seyir

Tanı anında hastaların 1/3'ünde ileit, kolit ya da ileokolit durumu vardır. Tanıdan sonraki birinci yılda hastaların %10-30'unda aktivasyon belirgin, %15-20'sinde ise hafif derecededir. Hastaların %55-60'ı remisyondadır. Hastaların %15-20'sinde kronik aktif hastalık, %65-75'inde kronik intermitan seyir, %10-15'inde uzun süreli remisyon görülür [43]. Tanı sonrasında 10 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında cerrahi gerekli olur. Opere olan hastaların %44-55'inde 10 yıl içinde hastalık tekrarlar.

CH ve ÜK olan hastalarda kolon ve karaciğer kanseri gelişme riski birbirine yakındır. CH seyrinde ortaya çıkan ince bağırsak kanseri için predispozan faktörler; kronik aktif seyir, fistül gelişimi, striktür gelişimi ve hastalığın 30 yaş öncesinde başlamış olmasıdır.

2.1.7. Laboratuvar bulguları

İBH'da laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanması, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır. Bu laboratuvar belirteçleri; akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçlerdir.

2.1.7.1. Akut faz reaktanları

2.1.7.1.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktanıdır. CRP sentezi esas olarak IL-6 düzeyleri, daha az olarak da IL-1 beta ve TNF- alfa düzeylerine göre hepatositlerde olur. Yarılanma süresi kısadır. CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermeyebileceğinden, tek başına değerlendirilmemelidir [44].

2.1.7.1.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESR)

İBH'da akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı fakat kabaca ölçümünü sağlar.

2.1.7.1.3. Sitokinler

Sitokinler, inflamatuvar süreçte aktive olmuş hücrelerce üretilen ve hücreler arasında sinyalizasyonu sağlayan polipeptidlerdir. İnflamasyonla ilişkili olduğu gösterilen sitokinler; IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, interferon gama, TGF-beta, IL-8 ve IL- 10'dur [45].

2.1.7.1.4. Fekal Kalprotektin

İBH'da en sık kullanılan fekal proteindir. Sağlıklı bireylerde normal düzeyi <2 mg/l olarak kabul edilir [46].

2.1.7.2. Serolojik belirteçler

ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies), Anti-OMPC (Antibody to Outer Membrane Protein), Anti-I2 (Antibodies to P.flourences-associated sequence I-2), ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies). ANCA Ülseratif kolit hastalarında %20-85 pozitif saptanırken, Crohn hastalarında bu oran %2-28'dir[47]. Anti- OMPC ise CH hastalarının %55'inde bulunur[48]. ASCA Crohn hastalarının %39-69'unda, ÜK hastalarının ise %5-15'inde görülür [49].

2.1.8. Tanı ve ayırıcı tanı

İyi anamnez alınıp, fizik muayene yapıldıktan sonra, İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

İBH'nın ayırıcı tanısında enfeksiyöz ajanlar ön planda düşünülmelidir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve Esheria coli O157:H7 ile gelişen infeksiyonlarda kanlı diyare ile kramplar olur ve ÜK benzeri endoskopik bulgular görülebilir. İBH'daki diyare ise daha uzun sürelidir ve bu özelliğiyle enfeksiyöz tablolardan ayrılır.

Ayrıcı tanıda ayrıca; fonksiyonel diyare, irritabl bağırsak sendromu, antibiyotiğe bağlı kolit, radyasyon koliti, iskemik kolit, eosinofilik kolit, Çölyak, Behçet hastalığı, AIDS'e bağlı ishal, adenokarsinom, lenfoma gibi kolonik maligniteler, laktoz intoleransı, C1q esteraz eksikliği, herediter anjiödem ve mikroskopik kolit, intestinal tüberküloz, arteriovenöz malformasyon, NSAİİ (nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar)'a bağlı enteropati, vaskülitler, kollajenöz ve lenfositik kolit, diversiyon koliti ile soliter rektal ülser sendromu (SRÜS) göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 5. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı ayırımı

	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

2.1.9. Tedavi

İBH'nin tedavisinin amacı, semptomatik iyileşmenin sağlanması, inflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyonun ve devamlılığının sağlanmasıdır. İBH tedavisi planlanırken, hastalığın anatomik lokalizasyonu, aktivitesi, hastalık süresi, hastanın tolerabilitesi ve hastalığın daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt da göz önünde bulundurulmalıdır. İBH tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar sulfasalazin, 5-aminosalisilatlar(ASA), kortikosteroidler, pürin analogları, immunsupresifler ve tümör nekroz faktörü (TNF) blokörleridir.

2.1.9.1. Ülseratif Kolit 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 kolonu 60 cm'e kadar tutan hastalıkta faydalıdır. İkisi beraber de kullanılabilir. Tedavide 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 sulfasalazin (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; 5-10 mg doz 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.

Ağır veya fulminan pankolitli hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidirler. Şiddetli pankolitli hastalarda kan kaybı önemli bir hospitalizasyon nedeni olmasına karşın, 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. Malnütrisyon varsa

total parenteral nütisyon gerekebilir. Tedaviye 7-10 gün içinde yanıt alınamayan hastalarda intravenöz siklosporin (1-3 mg/kg/gün) başlanabilir. Şiddetli kolitte indüksiyon tedavisinde anti-TNF α (infiximab 5 mg/kg/2 saat) ajanlar siklosporin tedavisine alternatiftir. Eğer yine yanıt alınmazsa kolektomi için cerrahiye verilmelidir. Antikolinerjik ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolon geliştirme riskinden dolayı ağır ÜK'li hastalarda kontrendikedir [50].

Ülseratif kolit tedavisinde hemen bütün hastalar idame tedavisi almalıdırlar. Oral 5-ASA ve sülfasalazin ile idame tedavi Ülseratif kolitli hastalarda nüks insidansını azaltır. Kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan (azatioprin, 6-merkaptopürin ve metotreksate) biri tedaviye eklenebilir [51-53].

2.1.9.2. Crohn Hastalığı Tedavisi

Crohn hastalığında tedavi hastalığın anatomik lokalizasyona, klinik prezantasyonuna ve şiddetine göre planlanmalıdır. Fistül, apse, strüktür ve perforasyon gelişimi gibi komplikasyonlar tedaviyi zorlaştırmaktadır. CH tedavisinde, semptomların şiddeti ile hastalık aktivitesinin belirtileri arasında büyük ölçüde fark olması sık karşılaşılan bir problemdir. Şiddetli diyaresi ve karın ağrısı olan hastanın endoskopik ve radyolojik bulguları normal olabilir. 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, sülfasalazin, olsalazin ve mesalamin kullanılmaktadır. Bu ajanlarla tedavi yetersiz kaldığında tedaviye kısa süreli kortikosteroidler eklenebilir. Prednizona olan cevap, aminosalisilatlarla olan cevaba göre daha hızlıdır. Karın ağrısı, ateş ve lökositozu olan CH'li hastalara, kortikosteroidler verilmeden önce mutlaka apseyi ekarte etmek gerekir. Kortikosteroidlere bağımlı hastalarda, doz azaltılırken 6-merkaptopürin veya azatioprin gibi bir immünomodülatör verilebilir ve bu hastaların yaklaşık % 60 kadarında kortikosteroidlerin kesilmesi başarıyla sağlanabilmektedir [54].

Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler tercih edilmektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir.

Budesonidin % 90'ından fazlası karaciğerden metabolize olmaktadır. 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. Enfeksiyonu düşündüren yüksek ateş, toksik görünüm ve inflamatuvar kitle bulguları olan vakalara ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır. Apseler cerrahi yolla veya perkütan olarak tedavi edilmelidirler. İntestinal obstrüksiyon bulguları olan hastalarda aktif hastalık veya adhezyonlar açısından değerlendirme yapılmalıdır. Adhezyonlara bağlı obstrüksiyon; bağırsak istirahati ve nazogastrik tüp ile konservatif olarak tedavi edilebilir, kortikosteroid tedavisi gerektirmez. İnflamatuvar strüktürü olan hastalar ise intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi edilmelidirler. Şayet bir hafta içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınmaz ise siklosporin, takrolimus veya infliksimab tedavisine geçilebilir [55].

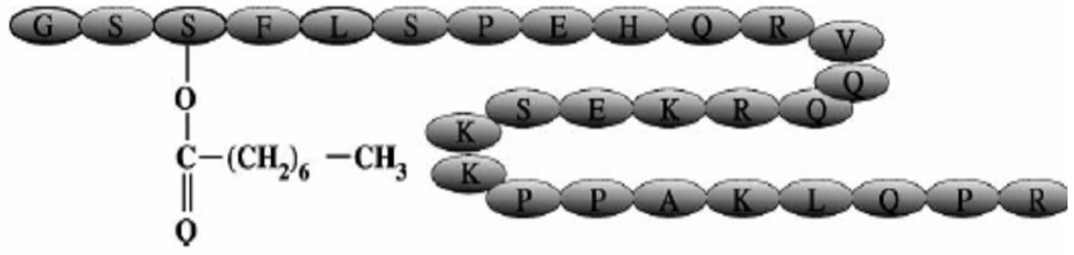
Fistülizan tipte antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin), immünomodülatörler (6-merkaptopurin, azatioprin) ve infliksimab kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası yoktur. İmmünomodülatör ilaçların idame tedavisinde kullanımı uzun dönemli fistülün iyileşmiş olarak kalma ihtimalini artırır. İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların çoğunda histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme de sağlanmaktadır. Ancak nüksler sık olarak görülür ve 8 haftalık aralar ile tedavinin tekrarı gerekir.

2.2. GHRELİN

Ghrelın hormonu, Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında ilk defa keşfedilmiştir [56]. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur [57-59]. Büyüme hormonu salınımını, iştahı ve lipogenezi indüklemeye özellikleri vardır.

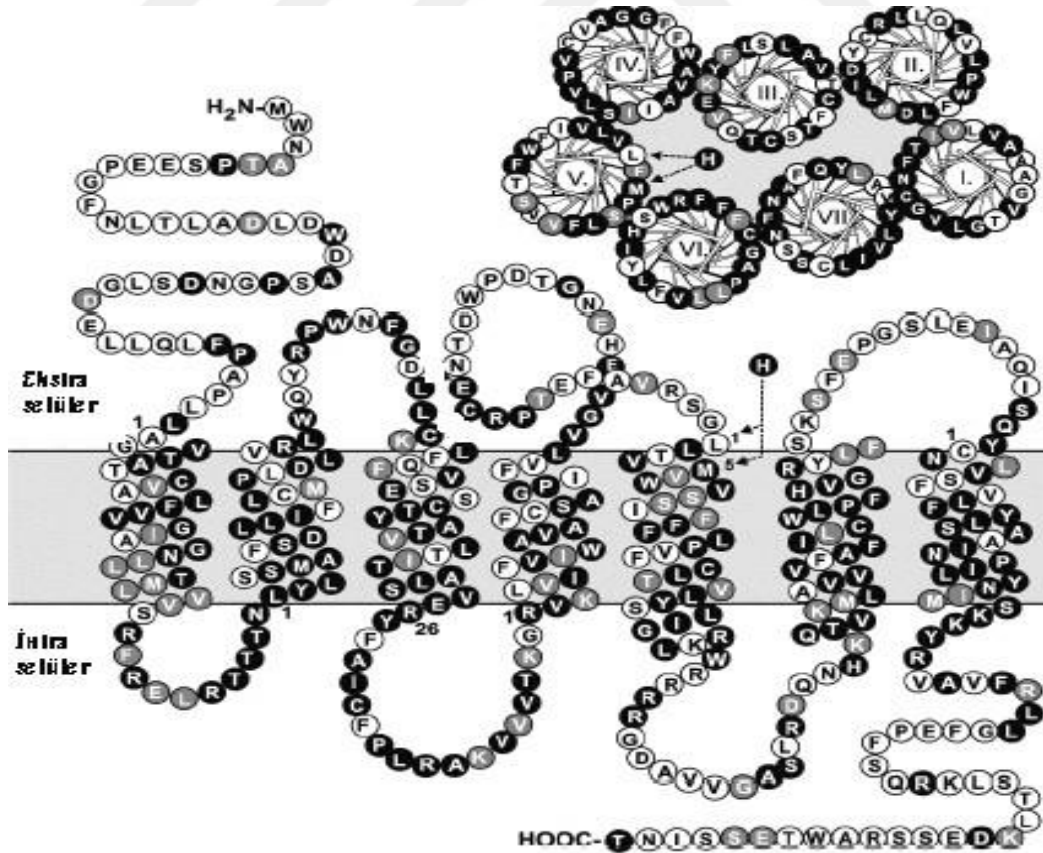
Ghrelın ismi, ghrelinin büyüme hormonu serbestleştirici özelliğinden dolayı; Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relın" (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir [56].

2.2.1. Ghrelin Reseptörü ve Ghrelinin Yapısı



Şekil 6. Ghrelinin yapısı [60]

Ghrelin reseptörü, 3q26.2'deki gende kodlanmış olup, 4 ekzon ve 3 introndan oluşmaktadır. GHS-R (Growth hormone secretagogues receptor)'nin, GHS-R 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır. Ghrelin, GHS-R 1a tipi reseptöre bağlanır [57]. GHS-R 1a fonksiyonel reseptördür ve 7 transmembran bölgesi olup GHS-R 1b ise 5 transmembran bölgesi olmakla birlikte biyolojik olarak inaktiftir [61-63].

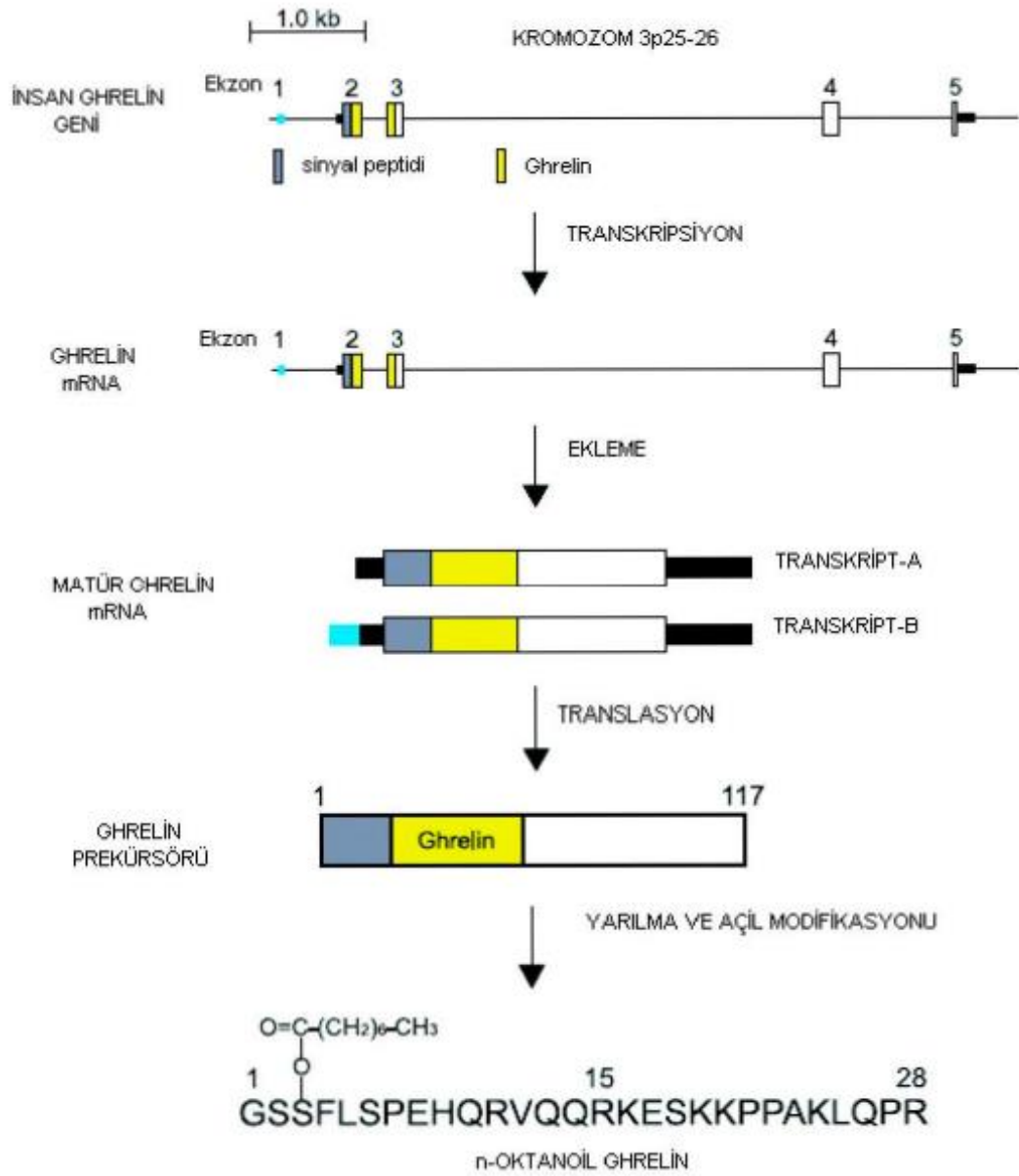


Şekil 7. Ghrelin reseptörü (GHA-R1a)²

Birçok insan dokusunda ghrelin, polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak incelenmiş ve ayrıca dokulardaki ghrelinin GHS-R 1a ve GHS-R 1b mRNA ekspresyonu da araştırılmıştır. GHS-R 1a çoğunlukla hipofizde, daha düşük seviyelerde ise pankreas, dalak, miyokard, tiroid ve adrenal bezde eksprese edilmektedir. GHS-R 1b ekspresyonu ise incelenen tüm dokularda; bağırsak, yanak mukozası, özofagus, hipofiz, tiroid, lenf düğümü, lenfositler, akciğer, karaciğer, safra kesesi, pankreas, kalp, dalak, testis, prostat, ovaryum, tuba uterina ve plasentada yapılan çalışmalarda gözlenmiştir [64].

Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasit'den oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serin'e n-octanoyl eklenir ki bu da ghrelin'in GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu posttranslasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkan sağlamaktadır. Hücre biyolojisinde ilk defa salınan bir proteinde açıl bağlanması işlemi gözlenmiş olmaktadır ve bu yüzden ghrelin; bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur. Bu orijinal sentezin sonunda matür ghrelin (aktif ghrelin, açıl-ghrelin) oluşur. Açıl grubu taşımayan ghrelin formu olan des-octanoyl-ghrelin (des-açile ghrelin)'in hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamadığının görülmesi, n-octanoyl grubunun moleküle kazandırdığı hidrofobik özelliğin, ghrelin'in GH (büyüme hormonu) salınımını uyaran reseptör (GHS-R) ile bağlanmasında da çok önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir[65]. 14.pozisyonundaki glutamin'in olmadığı bir analog peptid daha vardır ve des-Gln(14)-ghrelin adını alır [66]. Burada CAG kodonunda bir delesyon söz konusudur. Testis'e spesifik bir ghrelin kökenli transcript de (GGDT) bulunmuştur. Bu molekül 12 aminoasit büyüklüğündedir [67]. Desaçile ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır [68]

Ghrelin hormonunun biyolojik ritm gösterdiği belirtilmiştir. Yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Açlık durumunda seviyesi artar, gıda alımı sonrasında 60-120 dk içerisinde azalır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece saat 02.00 ile 04.00 arasındadır [69]. Ayrıca, 1 ml insan tükürük salgısında, kadınlarda 67- 518 pg/ml ve erkeklerde 94-575 pg/ml değerlerinde bulunmaktadır [70].



Şekil 8. İnsan ghrelin geninde aktif peptid oluşumu [58].

2.2.2. Ghrelinin Doku Dağılımı

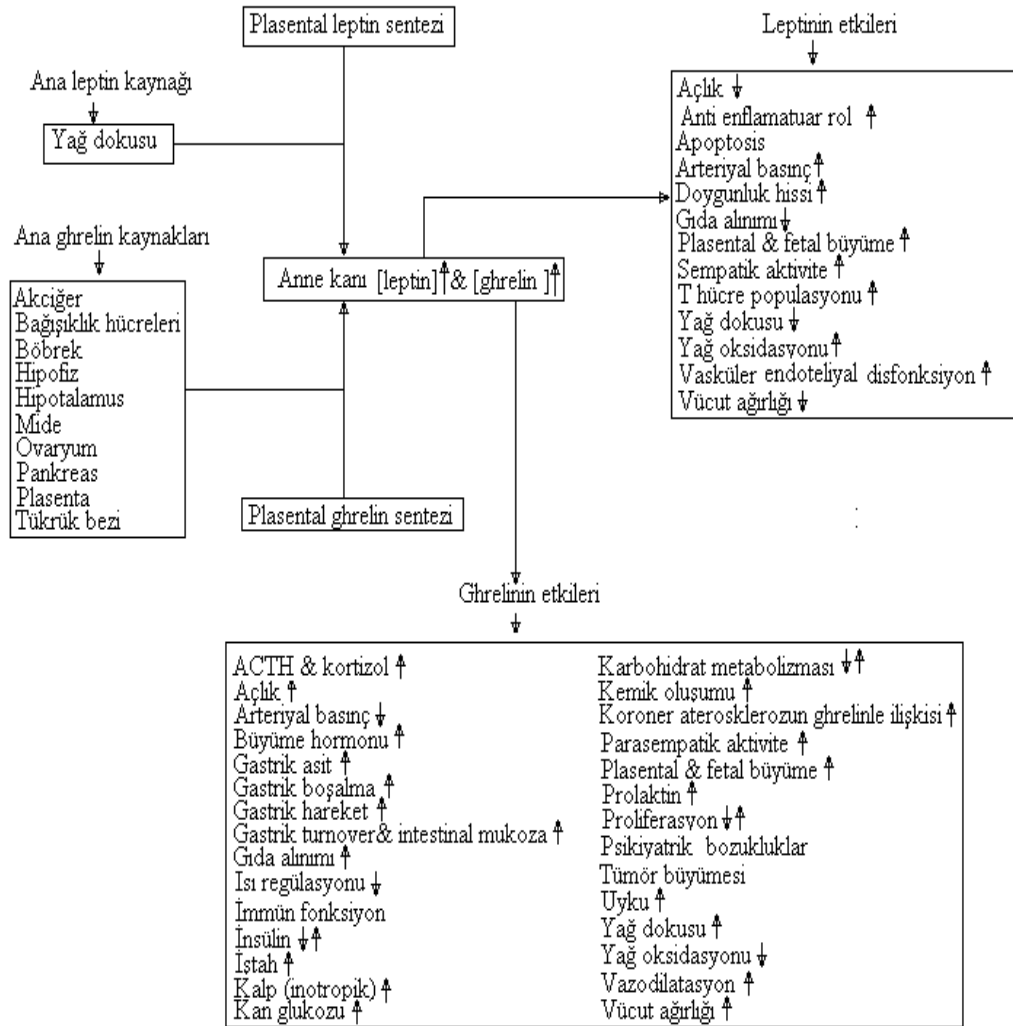
Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün system [58, 59], meme [71, 72] ve dişlerde de sentezlenmektedir[73]. Ghrelinin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. Çalışılan dokuların ghrelin mRNA miktarının mide fundusunda en fazla olduğu, bunu da sırasıyla jejunum, duodenum, midenin antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer,

dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip ettiği belirlenmiştir [64].

Ghreltin, normal insan dokularının yanısıra hipofiz adenomları[74], nöroendokrin tümörler[75], tiroid ve medullar tiroid karsinomları[76], pankreas endokrin tümörleri [77] ve akciğer tümörlerinde de tanımlanmıştır [78].

2.2.3. Ghreltinin Fizyolojik Fonksiyonları

Ghreltinin vücutta bir çok farklı sistemler üzerinde etkisi vardır. Bu etkilerin başlıcaları; GH salınımı, beslenme davranışı, karbonhidrat ve enerji dengesi, gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonu, hücre proliferasyonu, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonu, kardiovasküler sistem, prolaktin salınımıdır [57].

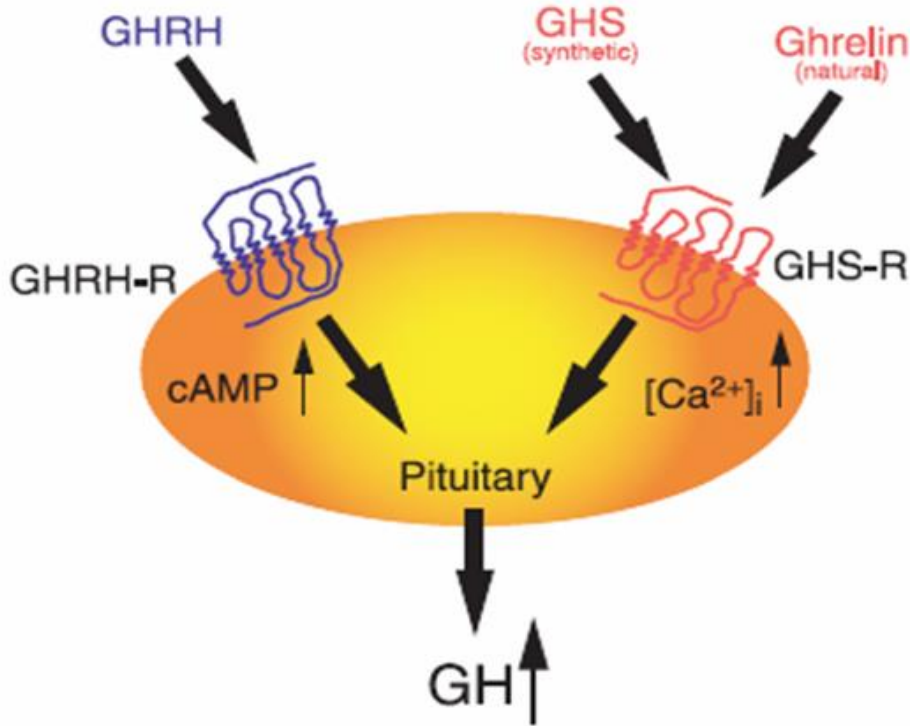


Şekil 9. Ghreltin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

Bu özetlenmiş etkilerin bir kısmına yeniden göz atalım:

2.2.3.1. Büyüme Hormonu Üzerine Etkisi

Ghrelinin GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerinden biridir. Ghrelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır. GH salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir. Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) vasıtasıyla girer ve intraselüler cAMP seviyesini yükselterek GH salınımı uyarır. İkincisinde ise büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues, GHS) ya da ghrelinin hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (Growth Hormone Secretagogues Receptor, GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler Ca^{2+} iyonu derişimini yükseltmesiyle GH salınımı uyarılır [56].



Şekil 10. Ghrelinin hipofizdeki GH salınım mekanizması [58]

Ghrelin büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır [56, 79-81]. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken; büyüme hormonu salınımını inhibe eden somatostatin salınımını azaltmaktadır[82]. Ghrelin ve GHRH'nin birlikte verilmesi sinerjik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. Yani tek tek verilmesine

göre birlikte verilmesi büyüme hormonu salınımını daha da fazla arttırmaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus sinir arasında da bir bağlantı bulunmaktadır. Çünkü vagus siniri kesildiğinde ya da capsaicin gibi bir madde ile bloke edildiğinde ghrelinin verilmesine rağmen büyüme hormonu salınımı aşırı derecede düşmektedir [83].

2.2.3.2. İştah ve Enerji Dengesi Üzerine Etkisi

Sinir sistemi dışında yemek yememiz hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınarak doyumluk hissi vermektedir. Öğünlerde mide ve diğer dokulardan ghrelinin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi % 70-%80 oranında yükselmektedir. Dolayısıyla ghrelinin yemeyi başlatırken, obestatin iştahı baskılamakta, kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır

Ghrelinin iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir.

1. Ghrelinin, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile ARC (arkuat nucleus)'ye ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir.

2. Periferal olarak sentezlenen ghrelinin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır.

3. Ghrelinin, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır [59].

İnsanlarda dolaşımdaki ghrelinin seviyesi gün içerisinde açlık durumunda yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Ghrelinin yağ dokusu ve iştah arttırıcı(oreksijenik) etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bununla leptinin de aracı olduğu merkezi sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir[84]

Ghrelinin ve leptinin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmakta ve antagonist olarak çalışmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelinin/leptinin derişimleri “feed back”

mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık tokluk, glukoz ve diyet, insülin, bağırsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diyabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır[59]. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Ghrelin ise iştahı artırır, beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletir. Yani ghrelin protein sentezini ve karbonhidrat kullanımını artırır, yağ kullanımını ise azaltır. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir. Böylece enerji kazanılması ve depo edilmesi sağlanır. Plazma ghrelin düzeyi vücut kütle indeksi ile ters orantılıdır. Pozitif enerji dengesi durumunda düzeyi azalırken, negatif enerji dengesi durumunda düzeyi artmaktadır. Bu veriler ghrelinin periferik oreksijenik ve adipojenik bir peptid olmasını doğrulamaktadır [85].

2.2.3.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler açıdan bakıldığında, kalp ve aortada da ghrelinin mRNA'sı olduğu bildirilmiştir[64]. Ghrelinin kardiyak fonksiyonu koruyucu etkisi vardır. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde ghrelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak outputu arttırdığı belirtilmiştir. Üç haftalık düzenli ghrelin uygulaması ile sol ventrikül disfonksiyonu iyileşmekte ve plazma GH ve IGF-1 seviyesi artmaktadır. Kronik kalp yetmezlikli farelerde yapılan çalışma ile kardiyak remodeling ve kardiyak kaşeksiyi yavaşlattığı gösterilmiştir. Ayrıca ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini de ortadan kaldırmaktadır [86].

2.2.3.4. Antioksidan Etkisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ghrelinin antioksidan özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Bu bağlamda; ghrelinin preadipozit hücre kültürlerinde SOD, CAT ve GPx aktivitelerini arttırdığını, rat ovaryumlarında lipid peroksidasyon oluşumunu azaltırken antioksidan enzimleri artırdığı, kalpte doksorubusin ile oluşturulan kardiyotoksitede MDA düzeyini azaltırken SOD ve CAT gibi antioksidan enzim düzeylerini artırdığı, beyin de pentilentetrazol ile oluşturulan

epilepsi modelinde oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir [87-90]

Ghrelinin antioksidan özelliğinin Nrf2 (Nuclear factor erythroid-related factor) transkripsiyon faktörünü aktive etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nrf2 antioksidan genlerin regülasyonunda rol oynayan redoks sensitif transkripsiyon faktörüdür [91]

2.2.3.5. Kemik ve diş dokusuna etkileri

Ghrelinin kemikler üzerine pozitif etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen bunun direkt mi yoksa GH salınımı yoluyla mı olduğu henüz bilinmemektedir. Ratlarda ghrelin osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Diş sıçanlarda 12 hafta boyunca GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonunun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir[92, 93]. Gastrektomi canlılarda kemik kaybına neden olmaktadır. Ghrelinin ana sentez yeri olan midenin fundus bölgesinin bu ameliyatlara çıkarılması sonucunda ghrelin havuzunda bir açık oluşması ve buna bağlı olarak kemik doku kaybı ortaya çıkması bunun muhtemel sebebi olabilir. Dişlerde bulunan ghrelinin diş dokusunun yenilenmesinde ve dişlerin oluşum dönemlerinde diş gelişimine katkı yaptığı tezini ileri süren çalışmalar mevcuttur [73].

2.2.3.6. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Yapılan çalışmalarda erkeklerdeki ve kadınlardaki ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiş olup menapozun da bu oranı etkilemediği gösterilmiştir. Hamilelerde birinci ve ikinci trimesterde ghrelin düzeyi yüksek olmakla beraber üçüncü trimesterde bu oran azalmaktadır [94].

Farklı çalışmalarda, ghrelin hormonunun, farklı deney modellerinde LH'nin salgılanmasını lüteinize edici hormonu salgılatıcı hormon (LHRH)'u inhibe ederek engellediği belirtilmektedir. Aynı zamanda ghrelin, FSH (folikül uyarıcı hormon)'ı da arttırmaktadır [95].

Ghrelinin testiküler steroidogenez ve Leydig hücrelerinden testosteron salınımında rol aldığı gösterilmiştir [96].

2.2.3.7. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Ratlarda, ghrelin infüzyonunun gastrik asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi doz bağımlı olarak uyardığı gösterilmiştir. Ghrelinin bu etkileri, vagotomi yapılarak veya atropin verilerek bloke edilebilmekte ancak, H₂ reseptör antagonisti verilmesi bu etkiyi bloke edememektedir. Bu da, ghrelinin vagus siniri aracılığıyla gastrik fonksiyonları etkilediğini göstermektedir [82].

2.2.3.8. İmmün Sistemde Ghrelinin Anti-inflamatuvar Etkisi

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi immünolojik hastalıklarda, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak, serum ghrelin konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir [97] Ayrıca, ankilozan spondilitli [98] ve septik hastalarda [99] da serum ghrelin konsantrasyonu artmaktadır. Akut pankreatit [100], artrit[101] ve akut kolitli[102] deneysel hayvan modellerinde serum ghrelin düzeylerinde artış bildirilmiştir.

Lipopolisakkarit (LPS), gram [7] bakterilerin hücre duvarlarının bir komponentidir ve endotoksin olarak etki etmektedir. İnsanlara LPS uygulandığında TNF- α , IL-6, büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile birlikte, hızlı bir ghrelin artışı gözlenmektedir. Ghrelin, bakteriyel endotoksik şokta öncelikli olarak salgılanan hormonlardan birisidir[103]. Lipopolisakkarit, GHS-R 1a ekspresyonunu da artırmaktadır. Sepsisli ratlarda, GHS-R 1a mRNA ekspresyonu ve protein düzeyi artmaktadır [104]. Septik şoktaki rat modellerinde, ghrelinin mortaliteyi azalttığı ve LPS ile oluşturulan endotoksik şokta hipotansiyonu düzelttiği belirlenmiştir[105]. Ghrelinin insan monosit ve T lenfositlerinden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini önlediği invitro çalışmalarda gösterilmiştir [106].

2.2.4. Ghrelin ve Hastalıklar

Boy kısalığında ghrelin miktarı artarken, akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir [107, 108].

Çölyak, anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, kansere bağlı anoreksiya ve kaşekside kan ghrelin miktarlarının arttığı bildirilmiştir [109, 110] .

Tip II diabette veya insülin direnci olan hastalarda da düşük ghrelin düzeyleri bulunmuştur. Ancak Tip I diyabetli hastalarda ise yapılan çalışmalarda ghrelin seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir[111]. Ghrelinin insülinin endojen glukoz

üretimi üzerindeki inhibisyonunu engellediği, yağ dokusundan salgılanan adiponektin salınımını inhibe ettiği ve insülin karşıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin ve muhtemelen de glukagon salınımını uyardığı belirtilmektedir [112, 113] . Ghrelinin hiperglisemik etkisi yalnızca ghrelinin endokrin etkileriyle değil, aynı zamanda hepatositler üzerindeki direkt etkisiyle glikojen sentezini ve glukoneogenezi ayarlayarak, hepatik glukoz üretimini stimüle edebildiği şeklindedir [112]. Düşük ghrelin seviyesinin, metabolik sendromun bir göstergesi olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [114]. Obezlerde ghrelinin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir. Obezlerde aşırı beslenmeyle ghrelin düzeyinin düştüğü, ghrelin sirkülasyonunun azalmasının, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir[115]. Obez kişilerde öğünlerden sonraki ghrelin düzeyindeki düşüşün daha az olması obezitenin patogenezinin açıklanmasına katkıda bulunabilir [113]. Ghrelin antagonistleri kilo kontrolü ve obesite tedavisinde güçlü antiobesite hedefi gibi gözükmemektedir [115, 116].

Hipotiroidik ratlarda serum ghrelin seviyelerinin arttığı, hipertiroidide ise azaldığı bulunmuştur [117].

Kronik böbrek yetmezliği, peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında ghrelin serum seviyeleri artmıştır [107]. Ghrelin düzeyinin glomerül filtrasyon hızı ile ters korele olduğu saptanmıştır [118]. Yapılan çalışmalar ile ghrelinin distal tübül epitelyumundan olduğu gibi glomerül ve renal hücrelerden de salındığı gösterilmiştir[119]. Ghrelinin kandan filtre edildiği ve idrarda aktif sekrete edildiği hatta idrarda dolaşımdakinden daha fazla peptid bulunduğu görülmüştür [120].

Kronik karaciğer hastalarında normal insanlara kıyasla ghrelin düzeylerinde karaciğer yetmezliği ve etiyojisi (viral, biliyer, alkol ve diğer) ile korelasyon olmaksızın artış saptanmıştır. Dahası ghrelin düzeyi ile kronik karaciğer hastalığının kötüleşmesinin klinik göstergeleri olan gastrointestinal kanama, asit, ensefalopati, anemi, inflamatuvar belirteçler, hipoglisemi ve renal disfonksiyon arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [121]. Ghrelinin non alkolik yağlı karaciğer hastalığındaki rolü hala açık değildir. Bir çalışmada düşük serum ghrelin düzeyleri ile ilişkili bulunmuş iken [122], farklı bir çalışmada saptanan düşük ghrelin düzeylerinin non

alkolik yağlı karaciğer hastalığında görülen düşük intestinal bakteriyel aktiviteye dayandırılmayacağı vurgulanmıştır [123].

Birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Ghrelinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir[124]. Ghrelin reseptörleri, meme dokusu gibi normal fizyolojik koşullarda bu reseptörleri eksprese etmeyen organların tümöral dokularında bulunmuştur [125]. Hipofiz düzeyinde birçok endokrin tümörün, fakat aynı zamanda gastro-entero-pankreatik karsinoidlerin, akciğer karsinoidlerinin ve tiroid tümörlerinin ghrelin içerdiği hem immunohistokimyasal hem de mRNA analizleriyle saptanmıştır [126]. Kanseri hastalarda ghrelin seviyelerinin sistemik inflamasyona ve artmış katabolizmaya karşı kompensatuar olarak artmış olabileceği de düşünülmektedir.

3. MATERYAL METOT

Çalışmamıza 10.10.2015/30.12.2015 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran 19 ile 61 yaşları arasında 87 ülseratif kolit ve crohn hastası dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri:

65 yaşından küçük olmak

Endoskopik ve histolojik olarak tanısı konulmuş gönüllü hastalar

Çalışmamıza kabul edilmeme kriterleri:

Ülseratif kolit ve crohn hastalığı dışında diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olan hastalar dışlandı.

Kan örnekleri, hastalar bilgilendirilerek onam formu alındıktan sonra 12 saatlik açlığı takiben ve standardizasyonunun sağlanması amacı ile bireyler oturur pozisyondayken alındı. Jelli tüpe (BD Vacutainer) alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlarda CRP düzeyi çalışıldı (birimi: mg/L; çalışılan cihaz: AU2700 Beckman Coulter Analyzer, USA). Yine elde edilen serumlardan ELISA immunoassay yöntemi ile Total Ghrelin ölçümleri de laboratuvarımızda aynı gün içinde yapıldı. Eş zamanlı olarak Edta lı tüpe alınan kan örneği ile Mindray BC-6800 cihazında hemogram; sitratlı tüpe alınan kan örneğiyle ise Vacuplus-ESR 120 cihazıyla sedimantasyon çalışıldı.

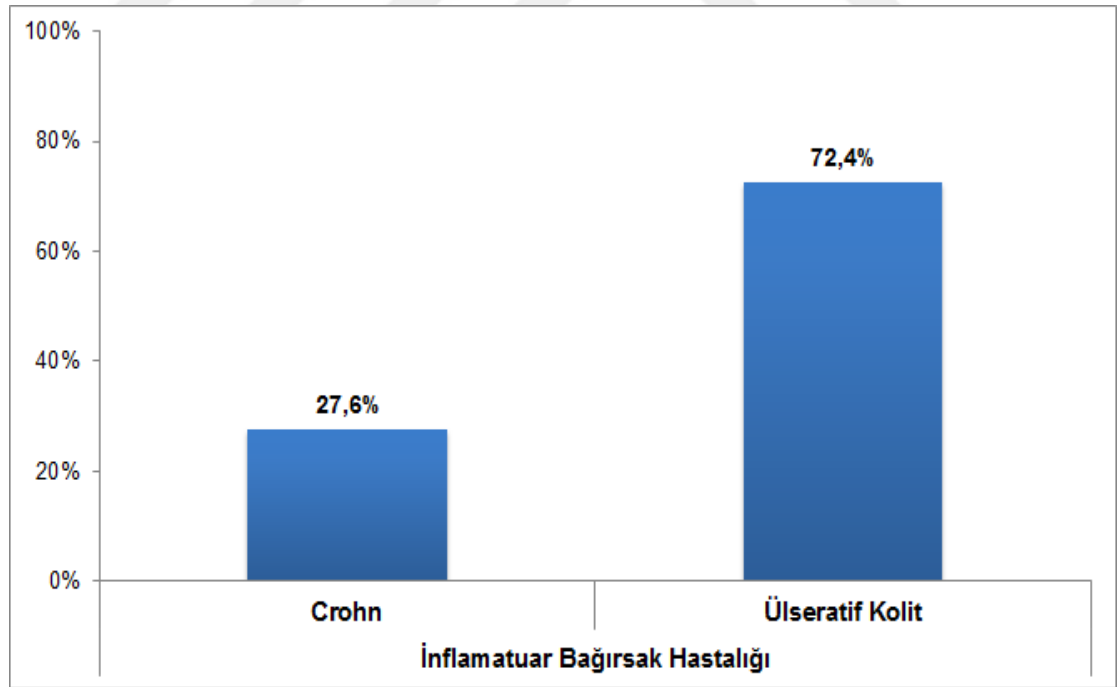
İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağlamadığından Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 43 erkek, 44 kadın toplam 87 inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlı hasta dahil edildi. Hastaların tanı yaşı ortalama $34,9 \pm 11,3$ yıl, hastalık süresi $6,3 \pm 4,6$ yıldır.

Tablo 6. Hastalarımızın cinsiyet, tanı yaşı ve hastalık süresi dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	43	49,4
	Kadın	44	50,6
		Ort.±SD	Min-Maks
Tanı Yaşı		$34,9 \pm 11,3$	13-66
Hastalık Süresi		$6,3 \pm 4,6$	0-23

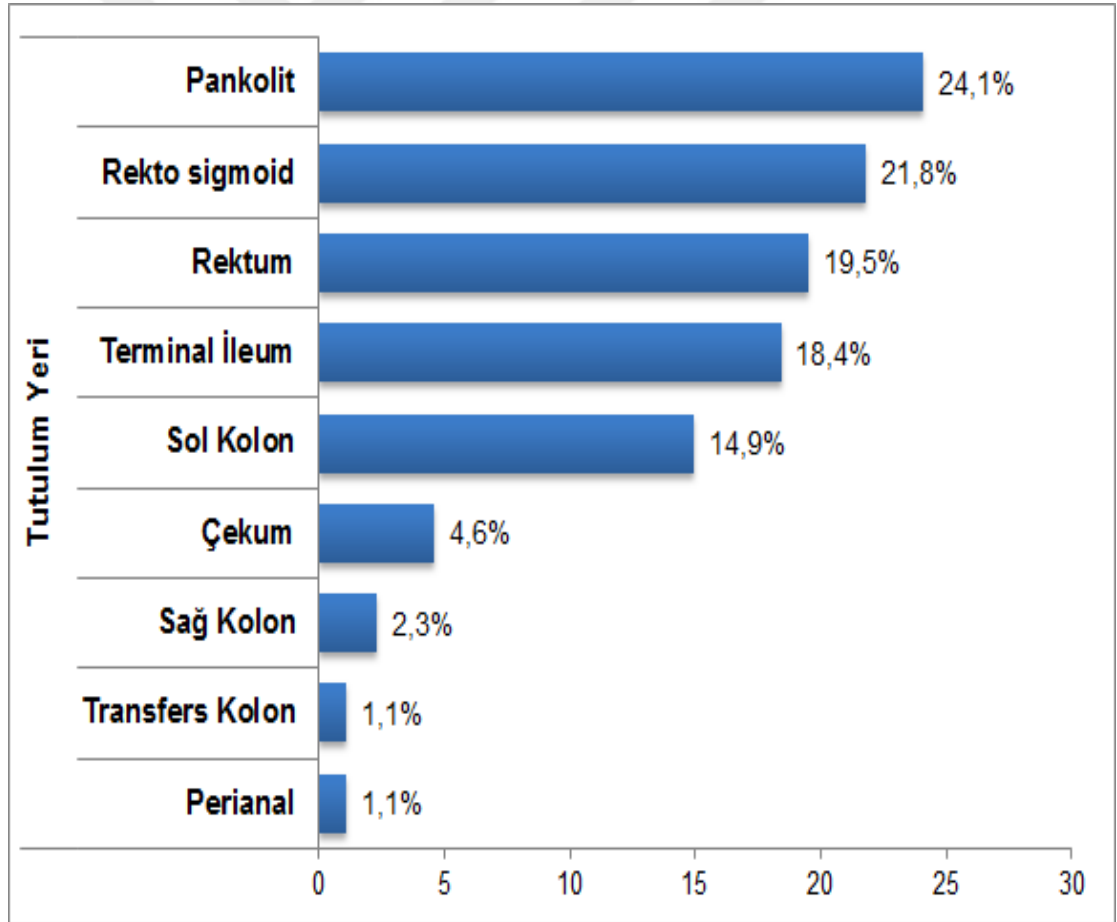


Şekil 11. Hastalarımızın tanı oranları

Tablo 7. Hastalara ait klinik bilgiler

	ÜLSERATİF KOLON N:63	CROHN HASTALIĞI N:24
OPERASYON HİKAYESİ	0	1
EKSTRAİNTESTİNAL BULGUSU OLANLAR(n)	3	1

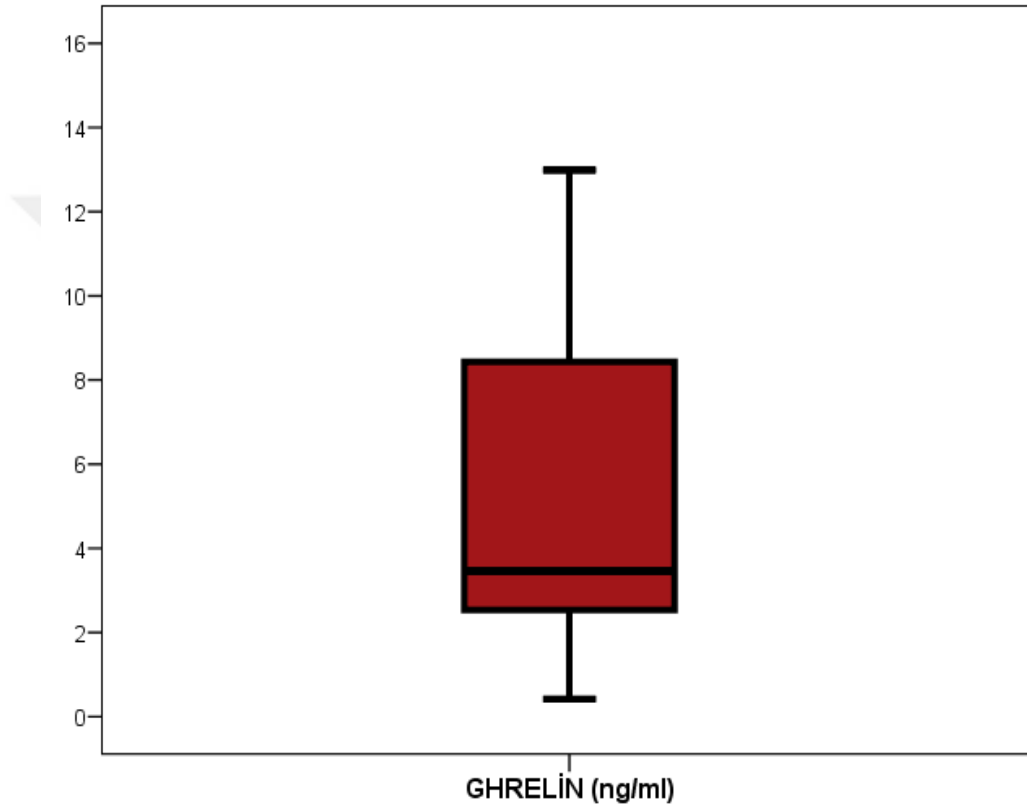
Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın %27,6'sı (n=24) Crohn, %72,4'ü (n=63) ülseratif kolit tanılı idi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeni operasyon anamnezi olanların sayısı crohn hastalığında 1 hasta iken ülseratif kolitli hastalarda operasyon hikayesi yoktu. Ekstraintestinal bulgusu olan hastalar ülseratif kolit tanılı hastalarda 3 kişi iken Crohn hastalarında 1 kişi idi (Tablo 7).



Şekil 12. Tutulum yerlerine göre hasta dağılımları

Çalışmamızda yer alan inflamatuvar bağırsak hastalarının tutulum yerlerine göre dağılımına bakıldı. %24,1 Pankolit, %21,8 Rekto sigmoid, %19,5 Rektum, %18,4 Terminal İleum, %14,9 Sol Kolon, %4,6 Çekum, %2,3 Sağ Kolon, %1,1 Transfers Kolon, %1,1 Perianal tutulum olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 12).

Çalışmamızda çeşitli parametreler ile serum ghrelin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildi.



Şekil 13. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında Ghrelin (ng/ml) min-maks-%25-75 persentil-median değerleri

Tablo 8. Cinsiyete göre ghrelin düzeyleri

		GHRELİN (ng/ml)			
		Ort.±SD	Min-Maks	Median	p
Cinsiyet	Erkek	5,12±3,68	0,42-12,99	3,26	0,329
	Kadın	5,77±3,94	1,29-12,91	3,48	

Hastalarımızda cinsiyete göre ghrelin düzeyi bakıldı. Erkeklerde $5,12\pm 3,68$ ng/ml; kadınlarda $5,77\pm 3,94$ ng/ml olarak bulundu. Cinsiyete göre ghrelin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. (p:0,329)

Tablo 9. Ghrelin düzeyinin tanı yaşı ve hastalık süresi ile ilişkisi

GHRELİN (ng/ml)		
	r	p
Hasta Yaşı	-0,168	0,121
Tanı Yaşı	-0,153	0,158
Hastalık Süresi	-0,016	0,884

Çalışmamızda inflamatuvar bağırsak hastalarında Ghrelin (ng/ml) düzeyi ile hasta yaşı, tanı yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,121 p=0,158 p=0,884).

Tablo 10. Crohn Hastalığı ve Ülseratif kolit ile ghrelin düzeyi ilişkisi

GHRELİN (ng/ml)					
		Ort.±SD	Min-Maks	Median	p
Tanı	Crohn	5,15±3,62	0,42-11,89	3,46	0,683
	Ülseratif Kolit	5,56±3,90	1,29-12,99	3,46	

İBH tanılı hastalarımızda CH ve ÜK tanı gruplarında Ghrelin (ng/ml) ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,683).

Tablo 11. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tutulum yerlerine göre ghrelın düzeyi karşılaştırılması

Tutulum Yeri	GHRELİN (ng/ml)				
		Ort.±SD	Min-Maks	Median	p
Pankolit	Yok	5,30±3,77	2,02-12,99	3,38	0,627
	Var	5,92±3,96	0,42-12,39	3,61	
Rektosigmoid	Yok	5,36±3,77	0,42-12,99	3,28	0,314
	Var	5,76±4,01	2,52-12,91	3,83	
Rektum	Yok	5,43±3,75	0,42-12,99	3,48	0,902
	Var	5,54±4,16	2,02-12,71	3,26	
Terminal İleum	Yok	5,47±3,87	0,42-12,99	3,46	0,965
	Var	5,36±3,64	2,05-12,83	4,00	
Sol Kolon	Yok	5,55±3,79	0,42-12,91	3,59	0,155
	Var	4,88±4,02	2,03-12,99	2,64	
Çekum	Yok	5,55±3,86	0,42-12,99	3,50	0,517
	Var	3,29±1,00	2,33-4,70	3,07	
Sağ Kolon	Yok	5,48±3,84	0,42-12,99	3,46	0,832
	Var	4,04±2,11	2,54-5,53	4,04	
Transfers Kolon	Yok	5,49±3,81	0,42-12,99	3,48	-
	Var	2,21			
Perianal	Yok	5,48±3,82	0,42-12,99	3,48	-
	Var	2,89			

Çalışmamızda İBH hastaları tutulum yerlerine göre terminal ileum, sol kolon, rektum, rektosigmoid, pankolit, çekum, transfers kolon, sağ kolon ve perianal

tutulm olarak 9 gruba ayrıldı. Ghrelin (ng/ml) ortalamalarında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 12. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ghrelin düzeyi ile diğer inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

	Ghrelin (ng/ml)	
	rho	p
CRP	-0,113	0,295
Sedimantasyon	-0,133	0,218
Hemoglobin	0,026	0,811
Hematokrit	0,002	0,982
WBC	0,083	0,443

Hastalık grubumuzda; inflamatuvar bağırsak hastalıkları takibinde kullanılan inflamatuvar belirteçler ile ghrelin düzeyi karşılaştırıldı. Ghrelin (ng/ml) düzeyi ile CRP, sedimantasyon, hemoglobin, hematokrit, WBC düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmadı (Tablo12).

5. TARTIŞMA

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit; T hücre disregülasyonu, sitokin üretimi ve sellüler infiltrasyon nedeniyle oluşan mukozal hasar ve geçirgenlikte artışla karakterize, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının iki formudur. Ghrelin; ana kaynağı midenin fundus bölgesindeki nöroendokrin hücreleri olan, benzer şekilde bağırsaklardan da (duodenum, ileum, çekum ve kolon) sentezlenen bir peptid yapılı hormondur. Enfeksiyon, inflamasyon ve maligniteyi de içeren bağırsak hastalıklarının ghrelin üretimini ve sekresyonunu değiştirebildiği gösterilmiştir [127]. Serum Ghrelin düzeyinin, İBH'larda artış gösterdiği bildirilmektedir[97]. Çalışmamıza, gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvuran, CH veya ÜK tanılı 87 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ghrelin düzeyleri ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tanı yaşı, biyokimyasal parametreler ve tutulum yerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, ghrelin düzeyleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Karmiris ve ark.'ın İBH tanılı 58 Erkek, 42 kadın hastayla yaptığı çalışmada, kadınlara oranla erkeklerde ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir [97]. Cinsiyetlere göre ghrelin düzeylerinin bizim çalışmamız ile Karmiris ve ark.'nın çalışmasında farklılık göstermesinin sebebi; çalışmalara dahil edilen hastaların CH/ÜK tanı oranı, hastalığın aktivite durumu ve ghrelin düzeyini etkilediği belirtilen diğer faktörlerin etkileri olabilir.

Çalışmamızda hasta yaşı (hastanın çalışmaya dahil edildiği andaki yaşı), hastalığın tanı yaşı ve hastalık süresi ile ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Karmiris ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, CH ve ÜK hastalarında, hastalık süresi ve ghrelin düzeyi arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Diğer yandan remisyondaki hastalarla sağlıklı kontrollerin ghrelin düzeylerinin benzer olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur[128]. Sağlıklı katılımcılarla yapılan araştırmalarda, bizim sonucumuza benzer şekilde yaş ve ghrelin arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar olmasının yanı sıra bazılarında ise yaş artışıyla ghrelin düzeyinde azalma olduğu belirtilmiştir [129-131]. Yazarlar sonuçlardaki değişkenliği, ölçümlerde total veya açil-ghrelin kullanım farklılığının olması ve örneklemelerin küçük olması gibi nedenlere bağlamışlardır [132].

Hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı (tanı yaşı) ve hastalık süresi gibi uzun vadeli değişkenler baz alındığında remisyondaki hastaların sonuçlarının sağlıklı kontrollerle benzer olabileceği görülmüştür, bu durum bize, bu kriterler ve ghrelin ilişkisinin, İBH tanısında belirleyici faktörler olamayacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ghrelin düzeyi ile CRP, sedimantasyon, hemoglobin, hematokrit ve wbc düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili görülmedi. Literatürde yaptığımız taramada hemoglobin, hematokrit ve wbc düzeyleri ile ghrelin düzeyinin ilişkisini araştıran çalışma bulunamamıştır.

Peracchi ve ark.'larının CH ve ÜK hastalarında ghrelin düzeyiyle TNF-alfa, BMI (vücut kitle indeksi) ve CRP ilişkisini araştırdığı çalışmada, aktif İBH hastalarında ghrelin düzeyleri ile TNF-alfa ve CRP arasında pozitif korelasyon saptandığı, inaktif hastalarda yapılan regresyon analizinde ghrelin ile sadece BMI'nin ilişkili bulunduğu raporlanmıştır. Aynı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde remisyonda olan vakalarda ghrelin düzeyleri ile CRP düzeyi karşılaştırılmış, aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [110]. Bu da aktif dönemdeki İBH hastalarında crp ve ghrelin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olabilese bile bizim çalışma grubumuzdaki gibi remisyondaki hastalarda bu korelasyonun görülmediğini destekler niteliktedir.

Ateş ve ark.'ları CH ve ÜK hastalarıyla yaptığı çalışmada ise aktif dönemdeki hastalarda ghrelin düzeylerinin ESR, fibrinojen ve CRP ile pozitif; IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü-1), BMI, yağ kütlesi ile negatif korele olduğunu belirtmişlerdir. Remisyon dönemindeki hastalarda da ghrelin düzeyi ile CRP, ESR ve fibrinojen ile pozitif; IGF-1 ve yağ kütlesi ile negatif korelasyon saptanmış, BMI ile ghrelin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Aktif dönemdeki hastalarda görülen korelasyonların düzeyinin remisyon dönemindeki hastalara oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir [133].

Ateş ve arkadaşları serum ghrelin düzeylerinin aktif ÜK ve CH hastalarında remisyondaki hastalardan anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ve ghrelin düzeyinin İBH'da aktivite göstergesi olarak önemli olabileceği sonucuna varmışlardır [133]. Alexandridis ve ark.'ları da benzer şekilde aktif İBH'da inaktiflere oranla ghrelin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır [134]. Bunun yanında Karmiris ve ark.'nın çalışmasında ise ÜK ve CH hastalarında

ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunurken, remisyondaki İBH hastaları ile aktif dönemdeki hastaların ghrelin düzeyleri benzer saptanmıştır [97].

Lanzini ve ark.'ları yeni tanı konan çölyak hastalarında intestinal mukozadaki inflamatuvar aktivite ve hastalık şiddeti ile ghrelin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptamışlar. Glutensiz diyet sonrası ghrelin düzeylerinin gerilediğini görmüşlerdir [135]. Nishi ve ark.'ları da bizim hasta grubumuz gibi çalışmalarına dahil ettikleri ayaktan poliklinik takibine gelen inaktif Crohn hastalarında normal ghrelin düzeyleri rapor etmişlerdir [136].

Tüm bu çalışmalar bize ghrelin düzeyinin inflamasyon ile yakın ilişkili olduğunu ve gastrointestinal sistem hastalıklarında özellikle de İBH'da aktif dönemde inflamasyon artışıyla ghrelin düzeylerinde artış saptandığını; sağlıklı bireylerde olduğu gibi remisyondaki hastalarda da tıpkı bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar gibi ghrelin düzeylerinde anlamlı bir korelasyon olmadığını gösterdi.

Çalışmamızda CH ve ÜK hastaları arasında ghrelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ateş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da; remisyon dönemindeki CH ve ÜK hastalarının ghrelin düzeylerini benzer bulmuşlardır [133]. Karmiris ve ark.'nın 46 ÜK, 54 CH ve 60 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, ghrelin düzeylerinin ÜK ve CH grubunda benzer olduğu ve sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, çalışmada ÜK ve CH hastalarında aktif ve remisyon ayrımı yapılmamıştır [97]. Bu sonuçlar da bizim sonuçlarımızı desteklemekte olup ghrelin düzeyinin özellikle remisyondaki hastalarda İBH tipi ayrımında iyi bir belirteç olamayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tutulum yerlerine göre ghrelin düzeylerine baktığımızda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Karmiris ve ark. tarafından, CH ve ÜK hastalarında adipokin seviyeleri hastalık tutulum yerlerine göre karşılaştırıldığında ilişki bulunmadığı, fakat yalnızca ileal tutulumlu Crohn hastalarında ghrelin oranının kolonik tutulumlu Crohn hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir [97]. Nishi ve ark.'nın sadece CH tanılı hastalarda yaptığı çalışmada da ghrelin ve leptin düzeylerinin lokalizasyonla ilişkisi saptanamamıştır[136]. Bizim çalışmamızda, lokalizasyona göre ghrelin düzeyleri incelenirken, örneklem küçüklüğü

nedeniyle; spesifik olarak seçilen lokalizasyon, diğer tüm lokalizasyonların toplamı ile karşılaştırıldı. Ayrıca, aynı nedenle transvers kolon ve perianal tutulumun istatistiksel analizi yapılamamıştır. Daha geniş örneklemlerle çalışmalarla, spesifik lokalizasyonlar arası ghrelin düzeylerinin incelenmesi, bu konuda daha net veriler verebilir.

Tack ve arkadaşları diabetik ve idiopatik gastroparazide ghrelin tedavisinin efektif olabileceğini göstermişlerdir [137]. Gonzalez-rey ve arkadaşlarının da 2006 yılında koliti olan hayvan modellerinde yaptığı çalışmada; ghrelinin kolitin klinik ve histopatolojik şiddeti üzerinde olumlu etkisi kaydedilmiştir ve İBH hastalarında yeni bir terapotik ajan olarak ghrelinin; ileride yapılacak yeni çalışmalarla birlikte önerilebileceği üzerine görüşlerini bildirmişlerdir [138].

Bizim katılımcı sayımızın yeterince yüksek olmaması, ayaktan polikliniğimize başvuran hastaların çalışmaya dahil edilmesi sebebiyle daha çok remisyondaki hastaların değerlendirilip, diğer yayınlarda istatistiksel anlamlı sonuçlar veren aktif hastalık dönemindeki hastalara yönelik değerlendirme yapılamaması, BMI, nutrisyon gibi ghrelin üzerinde etkisi bulunan diğer parametrelerin değerlendirilememiş olması, ghrelin düzeylerinin total ghrelin üzerinden çalışılması ve subtiplendirme yapılamaması; çalışmamızın kısıtlılıkları olabilir.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde ghrelinin başta inflamasyon, BMI, açlık-tokluk, akut faz reaktanları dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilendiğini, hastalığın aktif dönemde ya da remisyonda olmasının, değerlendirilen ghrelinin subtipine göre sonuçların değişebileceğinin göz önünde bulundurulması gerekir. Ghrelinin gastrointestinal bir çok hastalık ve bozukluğun patofizyolojisinde rolü olduğu; bunun yanında diyabet, idiopatik gastroparezi, kolit gibi hastalıklarda tedavi edici etkisinde saptandığı araştırmaların bulunduğu unutulmamalıdır. Bu konuda yapılacak detaylı ve yüksek katılımlı yeni çalışmalarla ghrelinin etkileri ve kullanım alanları daha da netleşebilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Gismera, C.S. and B.S. Aladrén, *Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(36): p. 5491-8.
2. Fatahzadeh, *Inflammatory bowel disease*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2009.
3. Torres, M. and A. Rios, *Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy*. World journal of gastroenterology, 2008. **14**(13): p. 1972.
4. Tozun, N., et al., *Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey*. Journal of clinical gastroenterology, 2009. **43**(1): p. 51-57.
5. Gilat, T., et al., *Inflammatory bowel disease in Jews*, in *The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease*. 1986, Karger Publishers. p. 135-140.
6. Sonnenberg, A., D.J. McCarty, and S.J. Jacobsen, *Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States*. Gastroenterology, 1991. **100**(1): p. 143-149.
7. Roth, M.-P., et al., *Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 1989. **97**(4): p. 900-904.
8. Kirsner JB, H.W., Schaffner F, Berk JE, *Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease* *Bockus Gastroenterology*. 1995. **1293-1317**.
9. Baumgart, D.C. and S.R. Carding, *Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology*. The Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1627-1640.
10. Almer, S., et al., *Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis*. The Lancet, 1996. **347**(9017): p. 1731-1735.

11. Grimm, I.S. and L. Friedman, *Inflammatory bowel disease in the elderly*. Gastroenterology Clinics of North America, 1990. **19**(2): p. 361-389.
12. Both, H., et al., *Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1983. **18**(7): p. 987-991.
13. S, K., *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları*. ed. Ökten A. Gastroenterohepatoloji. nobel tıp kitapevi, 2001. **189-211**.
14. Rachmilewitz, D.o., *Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial*. Bmj, 1989. **298**(6666): p. 82-86.
15. Travis S, D.P., *Inflammatory bowel disease In: Satsangi J, Sutherland L (Eds) Churchill Livingstone*, 2003. **169-181**.
16. Rao, S., C. Holdsworth, and N. Read, *Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis*. Gut, 1988. **29**(3): p. 342-345.
17. Tedesco, F.J., et al., *Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation*. Gastrointestinal endoscopy, 1983. **29**(3): p. 195-197.
18. Osterman MT, L.G., *Ulcerative Colitis*. . Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.9th ed. Philadelphia, 2010. **1975-2012**.
19. Sinclair, T.S., et al., *Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study*. Gastroenterology, 1983. **85**(1): p. 1-11.
20. Solberg, I.C., et al., *Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study)*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2009. **44**(4): p. 431-440.
21. Ha, C.Y., et al., *Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(8): p. 682-687. e1.
22. Allison, J., et al., *Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. **6**(9): p. 999-1003.

23. Korelitz, B. and H. Janowitz, *Dilatation of the colon, a serious complication of ulcerative colitis*. Annals of internal medicine, 1960. **53**(1): p. 153-163.
24. McInerney, G.T., et al., *Fulminating ulcerative colitis with marked colonic dilation: a clinicopathologic study*. Gastroenterology, 1962. **42**(3): p. 244-257.
25. Fazio, V.W., *Toxic megacolon in ulcerative colitis and Crohn's colitis*. Clinics in gastroenterology, 1980. **9**(2): p. 389-407.
26. H., U., *İnflamatuvar Barsak Hastalığı İBH*. ed.Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medical Yayıncılık, 2005. **819-827**.
27. De Dombal, F., et al., *Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum*. British medical journal, 1966. **1**(5501): p. 1442.
28. Card, T., R. Hubbard, and R.F. Logan, *Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1583-1590.
29. BARGEN, J.A., *Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease*. Archives of Surgery, 1928. **17**(4): p. 561-576.
30. Counsell, P.B. and C.E. Dukes, *The association of chronic ulcerative colitis and carcinoma of the rectum and colon*. British Journal of Surgery, 1952. **39**(158): p. 485-495.
31. Devroede, G.J., et al., *Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis*. New England Journal of Medicine, 1971. **285**(1): p. 17-21.
32. Whelan, G., *Cancer risk in ulcerative colitis: why are results in the literature so varied?* Clinics in gastroenterology, 1980. **9**(2): p. 469.
33. Farmer, R.G., W.A. Hawk, and R.B. Turnbull, *Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases*. Gastroenterology, 1975. **68**(4): p. 627-635.
34. Cummings, J.F., S. Keshav, and S.P. Travis, *Medical management of Crohn's disease*. BMJ: British Medical Journal, 2008. **336**(7652): p. 1062.

35. Rubin, G., et al., *Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2000. **14**(12): p. 1553-1559.
36. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index*. *Gastroenterology*, 1976. **70**(3): p. 439-444.
37. Hanauer, S.B., et al., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*. *The Lancet*, 2002. **359**(9317): p. 1541-1549.
38. Van Assche, G., et al., *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*. *J Crohns Colitis*, 2010. **4**(1): p. 7-27.
39. Nugent, F.W. and M.A. Roy, *Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases*. *American Journal of Gastroenterology*, 1989. **84**(3).
40. Bernstein, C.N., et al., *Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease*. *Cancer*, 2001. **91**(4): p. 854-862.
41. Schwartz, D.A., et al., *The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(4): p. 875-880.
42. Hutchinson, R., et al., *Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation*. *Gut*, 1994. **35**(1): p. 94-97.
43. Peyrin-Biroulet, L., et al., *The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts*. *The American journal of gastroenterology*, 2010. **105**(2): p. 289-297.
44. Florin, T.H., et al., *Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2006. **41**(3): p. 306-311.
45. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. *New England journal of medicine*, 1999. **340**(6): p. 448-454.
46. Bunn, S.K., et al., *Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2001. **33**(1): p. 14-22.

47. Peyrin-Biroulet, L., et al., *IBD serological panels: facts and perspectives*. Inflammatory bowel diseases, 2007. **13**(12): p. 1561-1566.
48. Landers, C.J., et al., *Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease—associated immune responses to auto-and microbial antigens*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 689-699.
49. Reumaux, D., et al., *Serological markers in inflammatory bowel diseases*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2003. **17**(1): p. 19-35.
50. Stein, R.B. and S.B. Hanauer, *Medical therapy for inflammatory bowel disease*. Gastroenterology Clinics of North America, 1999. **28**(2): p. 297-321.
51. Campregher, C. and C. Gasche, *Aminosalicylates*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2011. **25**(4): p. 535-546.
52. Ford, A.C., et al., *Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis*. The American journal of gastroenterology, 2012. **107**(2): p. 167-176.
53. Meier, J. and A. Sturm, *Current treatment of ulcerative colitis*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(27): p. 3204-3212.
54. Munkholm, P., et al., *Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease*. Gut, 1994. **35**(3): p. 360-362.
55. Sands, B.E., *Therapy of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2000. **118**(2): p. S68-S82.
56. Kojima, M., et al., *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach*. Nature, 1999. **402**(6762): p. 656-660.
57. Korbonits, M., et al., *Ghrelin—a hormone with multiple functions*. Frontiers in neuroendocrinology, 2004. **25**(1): p. 27-68.
58. Kojima, M. and K. Kangawa, *Ghrelin: structure and function*. Physiological reviews, 2005. **85**(2): p. 495-522.
59. Aydin, S., et al., *Ghrelin and its biochemical functions: review*. Turkiye Klinikleri Tip Bilimleri Dergisi, 2006. **1**(26): p. 272-283.

60. Korbonits, M. and A. Grossman, *Ghrelin: update on a novel hormonal system*. European journal of endocrinology, 2004. **151**(Suppl 1): p. S67-S70.
61. Howard, A.D., et al., *A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release*. Science, 1996. **273**(5277): p. 974.
62. Kageyama, H., et al., *Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas*. Regulatory peptides, 2005. **126**(1): p. 67-71.
63. McKee, K.K., et al., *Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors*. Molecular Endocrinology, 1997. **11**(4): p. 415-423.
64. Gnanapavan, S., et al., *The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(6): p. 2988-2988.
65. Casanueva, F.F. and C. Dieguez, *Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis*. Reviews in endocrine & metabolic disorders, 2002. **3**(4): p. 325-338.
66. Hosoda, H., et al., *Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor*. Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(29): p. 21995-22000.
67. Tanaka, M., et al., *Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression, 2001. **1522**(1): p. 62-65.
68. Kaiya, H., V.M. Darras, and K. Kangawa, *Ghrelin in birds: its structure, distribution and function*. The Journal of Poultry Science, 2007. **44**(1): p. 1-18.
69. Shiiya, T., et al., *Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(1): p. 240-244.
70. Aydın, S., et al., *Biological rhythm of saliva ghrelin in humans*. Biological Rhythm Research, 2006. **37**(2): p. 169-177.

71. Aydin, S., et al., *Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk*. Peptides, 2006. **27**(4): p. 878-882.
72. Kierson, J.A., et al., *Ghrelin and cholecystinin in term and preterm human breast milk*. Acta Paediatrica, 2006. **95**(8): p. 991-995.
73. Aydin, S., et al., *Ghrelin is present in teeth*. Journal of biochemistry and molecular biology, 2007. **40**(3): p. 368-372.
74. Averbuch-Heller, L., I. Steiner, and O. Abramsky, *Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis*. Archives of neurology, 1992. **49**(12): p. 1292-1295.
75. Raffel, A., et al., *Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1*. Hormone and metabolic research, 2005. **37**(10): p. 653-655.
76. Morpurgo, P., et al., *Ghrelin in human medullary thyroid carcinomas*. Clinical endocrinology, 2005. **63**(4): p. 437-441.
77. Duxbury, M.S., et al., *Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness*. Biochemical and biophysical research communications, 2003. **309**(2): p. 464-468.
78. Ghè, C., et al., *The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells*. Endocrinology, 2002. **143**(2): p. 484-491.
79. Date, Y., et al., *Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats*. Biochemical and biophysical research communications, 2000. **275**(2): p. 477-480.
80. Arvat, E., et al., *Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans*. Journal of endocrinological investigation, 2000. **23**(8): p. 493-495.
81. Peino, R., et al., *Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans*. European Journal of Endocrinology, 2000. **143**(6): p. R11-R14.

82. Takaya, K., et al., *Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 2000. **85**(12): p. 4908-4911.
83. Date, Y., et al., *The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats*. Gastroenterology, 2002. **123**(4): p. 1120-1128.
84. İLHAN, T. and H. ERDOST, *Ghrelin" Ghrelin"*. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2009. **28**(1).
85. Tschöp, M., D.L. Smiley, and M.L. Heiman, *Ghrelin induces adiposity in rodents*. Nature, 2000. **407**(6806): p. 908-913.
86. Nagaya, N., M. Kojima, and K. Kangawa, *Ghrelin, a novel growth hormonereleasing peptide, in the treatment of cardiopulmonaryassociated cachexia*. Internal Medicine, 2006. **45**(3): p. 127-134.
87. Obay, B.D., et al., *Dose dependent effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model*. Peptides, 2008. **29**(3): p. 448-455.
88. Kheradmand, A., M. Alirezaei, and M. Birjandi, *Ghrelin promotes antioxidant enzyme activity and reduces lipid peroxidation in the rat ovary*. Regulatory peptides, 2010. **162**(1): p. 84-89.
89. Xu, Z., et al., *Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF-alpha/NF-kB pathways and mitochondrial protective mechanisms*. Toxicology, 2008. **247**(2): p. 133-138.
90. Zwirski-Korczala, K., et al., *ROLE OF LEPTIN, GHRELIN, ANGIOTENSIN II AND OREXINS*. Journal of Physiology and Pharmacology, 2007. **58**(1): p. 53-64.
91. Jung, K.-A. and M.-K. Kwak, *The Nrf2 system as a potential target for the development of indirect antioxidants*. Molecules, 2010. **15**(10): p. 7266-7291.
92. Fukushima, N., et al., *Ghrelin directly regulates bone formation*. Journal of Bone and Mineral Research, 2005. **20**(5): p. 790-798.

93. Ahnfelt-Rønne, I., J. Nowak, and U.B. Olsen, *Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues?* Endocrine, 2001. **14**(1): p. 133-135.
94. Barkan, A.L., et al., *Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(5): p. 2180-2184.
95. Tena-Sempere, M., et al., *Ghrelin inhibits prolactin secretion in prepubertal rats.* Neuroendocrinology, 2004. **79**(3): p. 133-141.
96. Tena-Sempere, M., et al., *Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis.* Endocrinology, 2002. **143**(2): p. 717-725.
97. Karmiris, K., et al., *Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease.* Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(2): p. 100-105.
98. Toussiroit, É., et al., *Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis.* Metabolism, 2007. **56**(10): p. 1383-1389.
99. Maruna, P., et al., *Ghrelin and leptin elevation in postoperative intra-abdominal sepsis.* European surgical research, 2005. **37**(6): p. 354-359.
100. Kerem, M., et al., *Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis.* Digestive diseases and sciences, 2007. **52**(4): p. 950-955.
101. Granada, M., et al., *Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats.* American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2005. **288**(3): p. E486-E492.
102. Zhao, D., et al., *Ghrelin stimulates interleukin-8 gene expression through protein kinase C-mediated NF- κ B pathway in human colonic epithelial cells.* Journal of cellular biochemistry, 2006. **97**(6): p. 1317-1327.
103. Basa, N.R., et al., *Bacterial lipopolysaccharide shifts fasted plasma ghrelin to postprandial levels in rats.* Neuroscience letters, 2003. **343**(1): p. 25-28.
104. Wu, R., et al., *Upregulation of cardiovascular ghrelin receptor occurs in the hyperdynamic phase of sepsis.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2004. **287**(3): p. H1296-H1302.

105. Dixit, V.D., et al., *Ghrelin promotes thymopoiesis during aging*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(10): p. 2778-2790.
106. Dixit, V.D., et al., *Ghrelin inhibits leptin-and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells*. The Journal of clinical investigation, 2004. **114**(1): p. 57-66.
107. Aydın, S., *Ghrelin hormonunun kesfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları*. Türk biyokimya Dergisi, 2007. **32**: p. 76-89.
108. Camurdan, M.O., et al., *Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature*. Endocrine journal, 2006. **53**(4): p. 479-484.
109. Selimoğlu, M.A., et al., *Serum ghrelin levels in children with celiac disease*. Journal of clinical gastroenterology, 2006. **40**(3): p. 191-194.
110. Peracchi, M., et al., *Circulating ghrelin levels in celiac patients*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(11): p. 2474-2478.
111. Bideci, A., et al., *Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005. **18**(12): p. 1433-1440.
112. Soares, J.-B. and A.F. Leite-Moreira, *Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle*. Peptides, 2008. **29**(7): p. 1255-1270.
113. Tritos, N.A. and E.G. Kokkotou. *The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.
114. Salles, N., et al., *Effects of Helicobacter pylori infection on gut appetite peptide (leptin, ghrelin) expression in elderly inpatients*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2006. **61**(11): p. 1144-1150.
115. G, Y., *Valproat Kullanan Epileptik Çocuklarda Serum İnsülin, Leptin, Ghrelin, GH, IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri*. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.

116. Arora, S., *Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity—a review*. *Neuropeptides*, 2006. **40**(6): p. 375-401.
117. Caminos, J., et al., *Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin*. *European Journal of Endocrinology*, 2002. **147**(1): p. 159-163.
118. Guebre-Egziabher, F., et al., *Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease*. *Journal of renal nutrition*, 2005. **15**(1): p. 116-120.
119. Mori, K., et al., *Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin*. *FEBS letters*, 2000. **486**(3): p. 213-216.
120. Yoshimoto, A., et al., *Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002. **13**(11): p. 2748-2752.
121. Tacke, F., et al., *Ghrelin in chronic liver disease*. *Journal of hepatology*, 2003. **38**(4): p. 447-454.
122. Marchesini, G., et al., *Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. **88**(12): p. 5674-5679.
123. Sajjad, A., et al., *Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2005. **22**(4): p. 291-299.
124. Muccioli, G., et al., *Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor*. *European journal of pharmacology*, 2004. **498**(1): p. 27-35.
125. Cassoni, P., et al., *Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines 1*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. **86**(4): p. 1738-1745.
126. Korbonits, M., et al., *The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other*

- neuroendocrine tumors 1*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 2001. **86**(2): p. 881-887.
127. Cheung, C.K. and J.C.-Y. Wu, *Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease*. Gut Liver, 2013. **7**(5): p. 505-512.
128. El-Salhy, M., *Ghrelin in gastrointestinal diseases and disorders: a possible role in the pathophysiology and clinical implications (review)*. International journal of molecular medicine, 2009. **24**(6): p. 727.
129. Rigamonti, A., et al., *Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients*. Journal of Endocrinology, 2002. **175**(1): p. R1-R5.
130. Sturm, K., et al., *Appetite, food intake, and plasma concentrations of cholecystokinin, ghrelin, and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well-nourished young and older women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(8): p. 3747-3755.
131. Akamizu, T., et al., *Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure*. Journal of Endocrinology, 2006. **188**(2): p. 333-344.
132. Nass, R., et al., *Age-dependent decline in acyl-ghrelin concentrations and reduced association of acyl-ghrelin and growth hormone in healthy older adults*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(2): p. 602-608.
133. Ates, Y., et al., *Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status*. Digestive diseases and sciences, 2008. **53**(8): p. 2215-2221.
134. Alexandridis, E., et al., *Obestatin/ghrelin ratio: a new activity index in inflammatory bowel diseases*. Inflammatory bowel diseases, 2009. **15**(10): p. 1557-1561.

- 135.Lanzini, A., et al., *Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as in functional dyspepsia and reverts to normal during gluten-free diet.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **23**(7): p. 907-913.
- 136.Nishi, Y., et al., *Plasma leptin and ghrelin concentrations in patients with Crohn's disease.* World journal of gastroenterology, 2005. **11**(46): p. 7314.
- 137.Tack, J., et al., *Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005. **22**(9): p. 847-853.
- 138.Gonzalez–Rey, E., A. Chorny, and M. Delgado, *Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis.* Gastroenterology, 2006. **130**(6): p. 1707-1720.

7. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Selcan CESUR
Doğum yeri ve tarihi : Adapazarı /13.06.1984
Uyruğu : T.C
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : drselcancesur@gmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi : S.B.Ü Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,
İstanbul

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Edirne

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Kurumları İşletmeciliği (eşzamanlı
2.üniversite)

Figen Sakallıoğlu Anadolu Lisesi, Sakarya

Mustafa Kemalpaşa İlkokulu, Sakarya

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp

112 Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu (Pamukova, Sakarya)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Tabipler Birliği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları (bildiri, poster, makale)

Posterler:

Subakut Tiroidit Olgusu (Ulusal Haseki Tıp Kongresi)

Atipik Antipsikotiklere Bağlı Hipertrigliseridemi Tablosu (Ulusal Haseki Tıp
Kongresi)

Nadir Bir Olgu: Akciğer Kanserinin Kolon Metastazı (6.Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi)

Konjestif Kalp Yetmezliği ile Prezente Olan Sistemik Lupus Eritematozis Olgusu (6.Güncel Böbrek Hastalıkları, Hipertansiyon ve Transplantasyon Toplantısı)

Kalp Yetmezliğine Bağlı İleri Evre Staz Dermatiti Olgusu (Ulusal Haseki Tıp Kongresi)

VII- Diğer Bilgiler (Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri):

4.Üreme Sağlığı ve AIDS Eğitim Programı (UNFA, Aids Savaşım Derneği)-Kasım 2004

Sigara ile Mücadele Eğitim Programı (TurkMSIC)-Şubat 2005

Sağlık Okuryazarlığı Eğitim Programı (Toplum Gönüllüleri Vakfı)- Temmuz 2005

Üreme Sağlığı Akran Eğitici Eğitimi (UNFPA, youthpeer)-Temmuz 2006

Akran Danışmanlığı Eğitim Programı (İstanbul Üniversitesi)-Aralık 2007

Sağlık Hakları Ulusal Akran Eğitici Eğitimi (TurkMSIC)-Mart 2009

Aile Hekimliği 1. Aşama Uyum Eğitimi (Sağlık Bakanlığı)-Kasım 2009

Accessible Project Cycle Management (youthpass)-Mayıs 2013 Makedonya

25.Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (İ.Ü)-Kasım 2013

Klinik nütrisyon: Kliniklerden Olgularla Nütrisyon Güncelleme Kursu (Güncel Tıp derneği)-Eylül 2014

AkademiKA Temel İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi-Nisan 2015

Adım Adım Romatolojiye Kursu—2016

Gis Akademi (Gastroenteroloji Derneği)-Şubat 2017

8. EK- ETİK KURUL ONAYI



S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tutulum Lokalizasyonuna Göre Ghrelin Düzeyi Çalışması			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Zeynep ERMİŞ KARAALİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Asistan Tez Çalışması			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif ,kesitsel			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>



S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:475	Tarih: 05.04.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

SB HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzm. Dr.Fuat Şar

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Fuat ŞAR	Dahiliye	Sağlık Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Şefik DURSUN	Biyofizik	Üsküdar Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ahmet DİRİCAN	Biyostatistik ve Tıp Bilişimi	İstanbul Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Zeliha Yazıcı	Farmakoloji	İstanbul Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.A. Özlem Çokar	Nöroloji	Sağlık Bakanlığı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Macit KOLDAŞ	Biyokimya	Sağlık Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Gönül ŞENGÖZ	Kl. Mikrobiyoloji	Sağlık Bakanlığı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op.Dr.Gamze Çıtlak	Genel Cerrahi	Sağlık Bakanlığı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	



S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Mustafa OSMANOĞLU	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mustafa</i>
Saffet Kaan ERTEKİN	Serbest Girişimci	Serbest Girişimci	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Saffet</i>

* :Toplantıda Bulunma