



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA SERUM
ZONULİN DÜZEYİNİN TANI VE HASTALIK
AKTİVASYONUNDAKİ YERİ**

DR. MEHMET İHSAN BAŞKAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA SERUM
ZONULİN DÜZEYİNİN TANI VE HASTALIK
AKTİVASYONUNDAKİ YERİ**

DR. MEHMET İHSAN BAŞKAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. UFUK AVCIOĞLU

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde bilgi ve birikimi ile bana yol gösteren, her aşamada desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ufuk Avcıoğlu'na;

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ramiz Çolak ve eğitimimde emeği geçen saygıdeğer hocalarımıza;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşım Melih Akpunar ve değerli Asistan Dr. arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım ailem; babam Tefik Başkaya'ya, annem Ebru Başkaya'ya, kardeşlerim İpek, Selinay ve Süeda'ya;

Her zaman yanımda olan ve bu zorlu süreçte en büyük destekçim hayat ortağım, canım eşim Ece'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

“ *İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında serum Zonulin düzeyinin tanı ve hastalık aktivasyonundaki yeri* ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mehmet İhsan Başkaya



ÖZET

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) dünyada toplumun önemli bir kısmında ciddi komorbiditeler ile seyreden hastaların hayat kalitesini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. İBH'nın Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere klinik seyirleri farklılıklar gösteren iki alt tipi vardır. İBH etiyopatogenezinde immünolojik, çevresel, mikrobiyal ve genetik birçok etken sorumlu tutulmaktadır. Artmış intestinal permeabilite de etiyopatogeneze sorumlu tutulan mekanizmalardan biridir. İntestinal permeabilite ise transselüler ve paraselüler olmak üzere iki farklı yolla gerçekleşir. Paraselüler permeabilitenin vücutta fizyolojik regülasyonunu sağlayan protein Zonulin proteindir. Zonulin, gastrointestinal sistemdeki epitel hücreleri arasında bulunan Tight Junction komplekslerinin reversibl olarak ayrışmasına yol açarak paraselüler yol üzerinden intestinal permeabiliteyi artırır. Bu bilgilerden yola çıkarak Zonulin proteininin İBH patogenezinde sorumlu olabilecek etkenlerden birisi olabileceği, İBH tanısında ve aktivasyon döneminde serum düzeylerinin değişebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda İBH aktivasyon döneminde serum Zonulin düzeyinin klinik belirteç olarak yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma popülasyonu On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Ocak 2023-Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından gönüllülük esasına dayanarak seçildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; hastaların 18 yaşından büyük olması, İBH tanısı almış olması ve hastalık aktivasyon döneminde bulunması olarak belirlendi. 18 yaşının altındakiler, İBH tanısı olup remisyon döneminde olanlar, İBH tanısı olup çalışmaya katılmak için onam vermeyenler, eşlik eden çölyak hastalığı ve kolorektal kanseri olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilme kriterlerini taşıyan 29 ÜK hastası, 21 CH hastası, 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 70 kişi çalışmaya alındı. Çalışma popülasyonunun tamamında serum Zonulin düzeyi çalışıldı. Serum Zonulin düzeyleri On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human Zonulin ELISA kit ile double-antibody sandwich method enzim immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı. CH, ÜK ve kontrol grubu olarak belirlenen 3 farklı grup arasında elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel veri değerlendirilme aşamasında SPSS 25.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: İBH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek serum Zonulin düzeyleri saptandı ($p < 0,001$). CH ve ÜK hasta gruplarında da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek serum Zonulin düzeyleri saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$). ÜK hasta grubunda, CH hasta grubuna göre serum Zonulin düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p = 0,012$) . CH hastalarında CDAİ ile Zonulin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı, ÜK hastalarında ise Truelove-witts indeksi ile Zonulin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Hastalık aktivasyon süresi ile serum Zonulin düzeyleri arasında ters korelasyon saptandı ($p = 0,021$, $r = -0,326$)

Tartışma ve Sonuç: İBH tanı ve aktivasyon döneminde kullanılacak, kolay uygulanabilir, ucuz ve spesifitesi yüksek belirteçlere ihtiyaç vardır. Serum Zonulin düzeyi bu açıdan umut vaat eden bir belirteçtir. Çalışmamız ve literatürdeki çalışmalar İBH tanısında serum Zonulin düzeyinin klinik açıdan değerli olduğunu desteklemektedir. Aktivasyon süresi ile Zonulin düzeyi arasında saptanan ters korelasyon ise Zonulin düzeyinin aktivasyon süresinden etkilendiğini göstermektedir. Aktivasyon şiddeti ile Zonulin düzeyi arasında ise çalışmamızda ilişki saptanmamıştır ancak bu durum çalışmadaki hasta sayısının azlığı ile de ilişkili olabilir. İBH tanı ve takibinde intestinal permeabilite göstergelerinden birisi olan Zonulin proteininin rolü hakkında daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Aim: Inflammatory bowel diseases are an important health problem affecting the quality of life of patients with serious comorbidities in a significant part of the world. Many immunological, environmental, microbial and genetic factors are held responsible for its etiopathogenesis. Increased intestinal permeability is also one of the mechanisms held responsible in the etiopathogenesis. Intestinal permeability occurs in two different ways: transcellular and paracellular. The protein that provides the physiological regulation of paracellular permeability in the body is the protein Zonulin. Zonulin increases intestinal permeability via the paracellular pathway by causing the reversible decomposition of Tight Junction complexes between epithelial cells in the gastrointestinal tract. Therefore, it was thought that Zonulin protein may be responsible for the pathogenesis at the time of diagnosis and during the activation period in IBD patients. In our study, we aimed to investigate the place of serum Zonulin level as a clinical marker during the activation period in IBD patients.

Material and Methods: The volunteer population was selected among the patients who applied to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology between January 2023 and March 2023. Inclusion criteria in our study; It was determined that the patients were older than 18 years of age, were diagnosed with IBD, and were in the disease activation period. Those under the age of 18, those who did not give their consent to participate in the study, those with a diagnosis of IBD and in remission, those with concomitant celiac disease and colorectal cancer were not included in the study. 70 volunteers were included in our study. Of the volunteers, 29 were UC patients in the disease activation period, 21 were Crohn's patients in the activation period, and 20 were healthy control group. Serum Zonulin level was studied in entire study population. Serum Zonulin concentrations were studied with the commercially available Human Zonulin ELISA kit in the Research Laboratory of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, using the double-antibody sandwich method enzyme immunosorbent assay method. The data obtained between 3 different groups determined as Crohn's, UC and control groups were compared statistically. SPSS 25.0 program was used in the statistical data evaluation phase.

Results: Significantly higher serum Zonulin levels were found in IBD patients compared to the control group ($p < 0.001$). Significantly higher serum Zonulin levels were found in Crohn's and Uc patient groups compared to the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Serum Zonulin levels were found to be significantly higher in the UC patient group compared to the CD patient group ($p = 0.012$). No correlation was found between CDAI and Zonulin level in Crohn's patients, and there was no correlation between Truelove-witts index and Zonulin level in Uc patients. An inverse correlation was found between disease activation time and serum Zonulin levels ($p = 0.021$, $r = -0.326$)

Conclusion: There is a need for easily applicable, inexpensive and highly specific markers to be used in the diagnosis and activation period of IBD. Serum Zonulin is a promising marker in this respect. Since there are conflicting studies with Zonulin Elisa kits used today, there is a need for more reliable test methods. Our study and studies in the literature support that the serum Zonulin level is clinically valuable in the diagnosis of IBD. The reverse correlation between activation time and Zonulin level shows that Zonulin level is affected by activation time. No correlation was found between activation severity and Zonulin level in our study, but this may be related to the small number of patients in the study. Larger-scale studies are needed on the role of Zonulin protein, one of the intestinal permeability indicators, in the diagnosis and follow-up of IBD.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanımı.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. İBH histolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri	3
2.4. Ekstraintestinal bulgular	4
2.5. Montreal sınıflaması.....	6
2.6. Hastalık aktivasyon indeksleri.....	6
2.6.1. Crohn Hastalık Aktivite İndeksi.....	7
2.6.2. Truelove Witts aktivite indeksi	8
2.7. Tedavi.....	8
2.7.1. Mesalazin	8
2.7.2. Glukokortikoidler	9
2.7.3. Azotiopürin	9
2.7.4. Anti-TNF tedavi	10
2.7.5. Vedolizumab / Natalizumab.....	10
2.7.6. Ustekinumab	10
2.7.7. Cerrahi.....	10
2.8. Etiyopatogenez.....	11
2.9. İntestinal bariyer ve permeabilite	12
2.10. Zonulin proteini ve Zonulin toksini	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM	19
3.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri	19
3.2. Veriler	19
3.3. Zonulin kiti ve çalışılması	19
3.4. İstatistik ve yöntem	20
3.5. Etik Kurul	20

4. BULGULAR	21
5. TARTIşMA	29
7. KAYNAKÇA	37
8. EKLER	46
8.1. Etik kurul onayı.....	46
8.2. İntihal raporu.....	47



SİMGE VE KISALTMALAR

CDAİ	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
EN	: Eritema Nodosum
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İFN-Gama	: İnterferon gama
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
NF-KB	: Nükleer faktör kappa beta yolağı
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
TGF	: Tümör Growth Faktör
TH1	: T Helper 1 Hücreleri
TH2	: T Helper 2 Hücreleri
TJ	: Tight Junction
TLR	: Toll-Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit
VKİ	: Vücut Kitle indeksi
WBC	: Lökosit
ZO	: Zonula Okludens
ZOT	: Zonula Okludens Toksini

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Crohn Hastalığı Montreal sınıflaması

Tablo 2. Crohn hastalık aktivite endeksi (CDAİ)

Tablo 3. Truelove Witts aktivite indeksi

Tablo 4. CH grubu-ÜK grubu-Kontrol Grubu Karşılaştırması

Tablo 5. CH grubu -ÜK grubu karşılaştırması

Tablo 6. CH grubu -kontrol grubu karşılaştırması

Tablo 7. ÜK grubu-kontrol grubu karşılaştırması

Tablo 8. İBH grubu-kontrol grubu karşılaştırması

Tablo 9. CH grubu tutulum alanı ve serum Zonulin düzeyi ilişkisi

Tablo 10. ÜK grubu tutulum alanı ve serum Zonulin düzeyi ilişkisi

Tablo 11. CH grubu hastalık davranış tipi ve serum Zonulin düzeyi ilişkisi

Tablo 12. Gaita tektikleri ve serum Zonulin düzeyi ilişkisi

Tablo 13. Serum Zonulin düzeyi ve multifaktöryel etkenler arasındaki ilişki

Tablo 14. Serum Zonulin düzeyi ve korelasyon analizleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İBH (İnflamatuvar bağırsak hastalıkları) ; patogenezinde çoklu çevresel, genetik faktörlerin sorumlu tutulduğu gastrointestinal sistemin kronik ve tekrarlayan inflamasyonu ile seyreden otoimmün hastalık grubudur.[1, 2] İBH'nın CH ve ÜK olmak üzere 2 farklı alt grubu vardır. Bu iki alt grubunun her ne kadar bazı özellikleri benzerlik gösterse de genelde klinik seyir, endoskopik bulgular ve ekstraintestinal bulgular ile birbirinden ayırım gösterir. Hastaların %10-15'i ise bu iki hastalık alt grubuna klinik ve endoskopik bulgular ile sınıflandırılmaz.[2]

İBH patogenezinine yönelik yapılan araştırmalarda artmış intestinal permeabilitenin hastalık patogenezinde rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[3, 4] İntestinal permeabilite, yabancı antijen ve mikroorganizmaların intestinal bariyeri aşarak vücuda alınmasıdır.[4] Başlıca transselüler ve paraselüler olmak üzere 2 farklı mekanizma ile permeabilite gerçekleşir. Transselüler permeabilite geçişin %90'ını, paraselüler permeabilite ise geçişin %10'unu sağlar.[5] Transselüler geçiş gastrointestinal sistemi kaplayan epitel hücreler üzerinden endositoz ve pinositoz yöntemi ile gelişir. Paraselüler geçiş ise hücreler arası bağlantıyı oluşturan TJ (Tight Junction) kompleksleri üzerinden gelişir. TJ kompleksleri; klaudin, okludin, periferel membran proteinleri ve intraselüler proteinlerden (aktin vb.) oluşur. Bu kompleksin fizyolojik regülasyonunu sağlayarak paraselüler geçişi kontrol eden en bilinen protein ise Zonulin proteindir.[4] Bu protein EGFR yolağı üzerinden aktin polimerizasyonu yaparak TJ komplekslerinde reversibl bir ayrışmaya yol açarak paraselüler permeabiliteyi artırır.[6, 7] Genelde kronik inflamatuvar tablolarda serum Zonulin düzeyi artarak permeabiliteyi artırır. Yapılan çalışmalarda obezite, ileri yaş, Çölyak, Multipl Skleroz, İritabl bağırsak sendromu, Tip1 Diabetes Mellitus, Otizm ve İBH'da Zonulin düzeyleri yüksek saptanmıştır.[8, 9] İBH'da saptanan yüksek serum Zonulin düzeyleri intestinal permeabilitenin İBH patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Serum zonulin seviyesinin İBH'da hastalık aktivasyonu varlığı, aktivasyon şiddeti, aktivasyon süresi ve hastalık tutulum bölgesi ile ilişkisi ise aydınlatılmamıştır ve araştırılması gerekmektedir. Çalışmamızda serum Zonulin düzeyinin İBH'da klinik pratikte hangi alanlarda kullanılabileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanımı

İnce bağırsak ve kolon epitelinin kronik inflamasyonu ile seyreden, ataklar ve remisyonlarla giden, ekstraintestinal bulguların da eşlik ettiği, etyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin suçlandığı otoimmün hastalık olarak kabul edilen inflamatuvar hastalık grubudur.[2] [1] İBH başlıca ÜK ve CH olmak üzere 2 farklı gruba ayrılır.[1, 2] İBH 'nın %10-15' inde ÜK ve CH ayrımı yapılamaz. Bu hastalar sınıflandırılmayan İBH olarak kabul edilir.[2] Sınıflandırılmayan İBH'lar arasında total kolektomi yapılan ve patolojik değerlendirme sonucu ÜK ve CH ayrımı yapılamayan hastalar ise indetermine kolit olarak sınıflandırılır.[2]

2.2. Epidemiyoloji

İBH hastaların günlük yaşam kalitesini azaltan, beraberinde ek komorbiditelerin geliştiği önemli bir sağlık sorunudur. İnsidansının ve prevalansının zaman içerisinde özellikle sanayileşen ve endüstrileşen toplumlarda artış gösterdiği saptanmıştır. Batı toplumlarında en yüksek insidans ise Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika topluluklarında saptanmıştır.[10-12] Özellikle Yeni Zelanda, Danimarka, Norveç'de insidans yüksek saptanmıştır.[10]

Kuzey Amerika ülkelerinde CH prevalansı 44-201/100 000 arasında, ÜK hastalığı prevalansı ise 37,5-238/100 000 arasında seyretmektedir[10, 13, 14] Avrupa'da ise CH prevalansı 8-214/100 000, ÜK prevalansı ise 21-294/100 000 arasında seyretmektedir.[10, 15]

İBH'nin en sık görüldüğü yaş aralığı CH 'da 20-30 yaş arası, ÜK hastalığında ise 30-40 yaş arası olarak saptanmıştır. Bazı kaynaklara göre ise 60-70 yaş arasında İBH görülme sıklığı açısından ikinci bir pik görülmektedir.[10] Pediatrik vakalar ise İBH hastalarının % 7-20'sini oluşturmaktadır.[10, 16]

ÜK hastalığı %60 oranında erkeklerde daha sık görülür, CH ise yüksek insidanslı toplumlarda kadınlarda daha sık iken düşük insidanslı bazı bölgelerde erkeklerde daha sık görülmüştür.[12, 17-19] İBH aynı zamanda beyaz ırkta Afrika kökenlilere, Hispanik'lere ve Asyalı'lara oranla daha sık görülmektedir.[20-22]

Türkiye'de yapılan çok merkezli epidemiyolojik İBH çalışmasında ise ÜK'de görülen ortalama yaş $42,6 \pm 14,6$, CH 'de $37 \pm 12,8$ saptanmıştır.[23] Erkek/kadın oranı ise hem

ÜK'de hem CH'de 1,3/1 oranında erkek lehine saptanmıştır.[23] ÜK insidansı 4,4/100 000 , CH insidansı ise 2,2/100 000 olarak tespit edilmiştir.[23] ÜK ülkemizde CH'den, çoğu Avrupa ülkesinde görüldüğü gibi, 3/1 oranında daha sık saptanmıştır.[23]

2.3. İBH histolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri

İBH başlıca 2 farklı hastalık grubuna ayrılır; ÜK ve CH. Bu iki hastalık her ne kadar aynı hastalık grubunda yer alsada klinik, patolojik, ekstraintestinal özelliklerinde ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar açısından farklılıklar göstermektedir.

ÜK hastalığında hastalık tutulum alanı rektumdan başlar ve proksimale genişleyerek tüm kolon segmentlerini tutabilir. Klinikte hastaların %40-50 'si rektum ve sigmoid kolona sınırlı, %30-40'ı rektosigmoid kolondan daha yaygın hastalık tutulumu ancak tüm kolon segmentleri tutulmadan ve %20 civarında hasta ise total kolon tutulumu ile gelir. Tüm kolon tutulumu olan hastaların ise yaklaşık %10-20'sinde inflamasyon 2-3 cm kadar terminal ileuma doğru ilerler ve bu tabloya backwash ileitis denir. Hastalık tutulumu atlamasız olarak gelişir. Tutulum alanlarının makroskopik görünümünde mukoza eritemli, granüler, ödemli, hatta şiddetli tutulumlarda ise hemorajik ve ülserlerle kaplı görülür. Ülsere mukoza görünümü ve uzun süreli inflamasyon durumlarında inflamatuvar polipler (psödopolipler) görülebilir. Zaman içerisinde kolon mukozasında atrofi, buna bağlı olarak kolonda kısalma görülebilir.[24] ÜK aktivasyon döneminde histolojik olarak mukoza ve süperfisyal submukozaya sınırlı inflamasyon izlenir. Nötrofil infiltrasyonu, kriptit ve kript absesi gözlenir. Kronik inflamasyon göstergesi olarak kript distorsiyonu ve bazal lenfoid agregatlar izlenebilir.[24]

Hastalar klinikte kanlı ishal, kolik tarzda karın ağrısı, subfebril ateş, halsizlik şikayetleri ile başvurur. Kanlı ishal şikâyeti genelde günler haftalar içinde progresif bir şekilde şiddetlenerek artar ve şiddetli vakalarda günde 10 defadan fazla görülebilir. Dışkılama vasfı mukuslu, kanlı ve cıvık sulu vasıfta olur. Rektosigmoid inflamasyonuna bağlı olarak tenezm şikâyeti eşlik edebilir. Kronik kan kaybı sonucu hastalarda demir eksikliği anemisi gelişebilir. Semptomatik anemisi bulunan hastalarda çarpıntı gelişebilir. Şiddetli vakalarda fulminan kolit, toksik megakolon ve perforasyon kliniği gelişebilir.[25] Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, sedimentasyon ve C-Reaktif protein (CRP) yüksekliği, hipoalbuminemi, elektrolit

dengeşizlikleri görölebilir. Fekal kalprotektin ve laktoferrin düzeyleri ise nonspesifik olarak yüksek beklenir.[25]

CH 'da gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar herhangi bir parçası etkilenebilir. Hastaların %30-40'ı sadece ince bağırsak , %40-55'i hem ince bağırsak hem kolon, %15-25'i ise sadece kolon tutulumu ile gelir. CH 'da ÜK hastalarının aksine genelde rektum korunmuş olarak izlenir. Perirektal fistül, abse, fissür ve anal stenoz hastaların 1/3'ünde görölebilir. Endoskopik olarak tutulum bölgelerinde aftöz ülserler, stellat ülserasyonlar, demarkasyon hatları, tipik "kaldırım taşı" görünümü saptanabilir. Özellikle CH 'da fistül traktları, fibrozis ve striktürler görölebilir. CH, ÜK aksine transmural ve atlamalı tutulumu neden olur.[24]

Aktivasyon dönemlerinde histolojik olarak makrofaj agregatların oluşturduğu nonkazeziye granülomlar, submukozal lenfoid agregatlar, transmural inflamasyon görölür. Granülomlar mukozal biyopsilerde nadiren saptanır. Cerrahi rezeksiyonların ise %50'sinde görölür.[24]

CH hastalarında da ÜK hastaları gibi kanlı veya kansız ishal, kolik karın ağrısı, halsizlik, subfebril ateş, kilo kaybı görölür. Perianal fistül, abse, fissür CH'de ÜK'den daha sık görölür ve CH için daha spesifiktir. CH'de terminal ileum tutulumu sık göröldüğü için ileumdan emilen safra asitleri, B12 vitamini ve yağda eriyen vitaminlerin emiliminde azalma olması sonucu hastalarda malabsorbsiyon kliniğı gelişir.[26]

CH 'da , ÜK laboratuvar bulgularında olduğı gibi lökositoz, sedimentasyon, CRP yüksekliğı, hipotalbüminemi ve fekal laktoferrin ile kalprotektinde artış görölebilir.[26]

İBH hastalarında gastrointestinal bulgulara ek olarak bağırsak dışı (ekstraintestinal) özellikler de mevcuttur. Bu da bize hastalığın sadece gastrointestinal sistem hastalığı değil sistemik bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir.[24-26]

2.4. Ekstraintestinal bulgular

Ekstraintestinal bulgular olarak; artrit, üveit, episklerit, iritis, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, primer sklerozan kolanjit, sekonder amiloidozis, nefrolitiazis, pulmoner bulgular sayılabilir.[25-27]

Artrit tablosu İBH’da en sık görülen ekstraintestinal komplikasyondur. Hastaların %20 kadarında izlenir, nondestrüktif vasıfta ve genelde omuz kalça benzeri büyük eklem tutulumu ile seyreder. Spondiloartropati ile prezente olabilir. Hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir.[25, 26]

Eritema Nodosum (EN); genelde alt ekstremitte ekstansör yüzeyde gelişen ciltte 1-5 cm’lik çaplarda hassas eritemli endürasyon oluşturan subkutan nodüllerdir. CH’de ÜK’e göre daha sık izlenir. Aktivasyon ile ilişkilidir.[25, 26]

Pyoderma Gangrenosum EN’dan sonra görülen en sık ikinci cilt bulgusudur. Eritematöz, püstüler plaklar şeklinde görülür, bazen de lezyon ortası cilt nekrozuna uğrayabilir. İBH alevlenmesi ile ilişkisi yoktur.[28]

Episklerit; İBH’da en sık izlenen göz komplikasyonudur. Hastaların %2-5’inde izlenir. Gözlerde konjonktival kızarıklık, yanma, batma, kaşınma hissiyatı ile başvurur. Kalıcı sekel bırakmadan iyileşir.[28]

Sklerit tablosu ise daha şiddetli seyreder ve kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilir. Gözlerde kızarıklık, eritem, ağrı, fotofobi şikâyeti ile başvurur. Ağrı yüze ve periorbital bölgeye yayılabilir. Posterior sklerit tablosunda oküler eritem görülemeyebilir. Hastalık aktivasyonu ile paralellik göstermez ve bazen İBH kliniği gelişmeden önce görülebilir.[28]

Üveit kliniği ise hastaların % 1-3 ‘ünde görülebilir. Anterior üveit tablosunda oküler eritem, görme kaybı ile görülür ve genelde ağrısız seyreder. Ancak İBH kliniğinde genelde posterior üveit görülür. Üveit tablosunda da skleritte görüldüğü gibi İBH alevlenmesi ile korelasyon görülmez.[28]

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) ; halsizlik, kaşıntı ve sarılık şikâyeti ile prezente olur. Bazı hastalarda kolestatik enzim ve bilirubin yüksekliği sonucu saptanır. ÜK hastalarının %5’inde görülür, CH’de ise daha nadir görülür. PSK hastalarının ise %50-90’ında İBH görülür, bundan dolayı PSK hastalarında İBH açısından tarama yapılması önerilir. Tanı anında MR-MRCP veya ERCP ile kolanjiogram görüntüsü alınması gerekmektedir. Hastalarda 5-10 yıl içinde karaciğer sirozu ve yetmezliği gelişerek karaciğer nakil endikasyonu gelişir. %10-15 vakada ise kolanjiokarsinom riski mevcuttur. Ek olarak artmış kolorektal kanser riski ile de ilişkili bulunmuştur. Kolonoskopi ile yıllık kolon kanseri taraması yapılması gerekmektedir. Tedavide ursodeoksikolik asit kullanımı kolorektal displazi ve kanser riskini azaltabilir. [24-26]

2.5. Montreal sınıflaması

Revize Montreal sınıflaması en son 2005 yılında güncellenmiş İBH sınıflamasıdır. Günümüzde tüm dünya üzerinde geçerliliği olan en bilinen İBH sınıflamasıdır. CH ve ÜK hastalarını; hastalık davranış biçimine, tutulum alanına, tanı yaşına göre sınıflandırır.[29]

Tablo 1. Crohn hastalığı Montreal sınıflaması

Tanı anındaki yaş	
17 >	A1
17-40	A2
>40	A3
Tutulum alanı	
İleal tutulum	L1
Kolonik tutulum	L2
İleokolonik tutulum	L3
Üst gastrointestinal sistem tutulumu	L4
Hastalık davranış tipi	
Nonstriktüran, nonpenetran	B1
Striktüran	B2
Penetran	B3
Perianal hastalık	P



E1: Proktosimoidit

E2: Sol kolon tutulum

E3: Pankolit

Şekil 1. Ülseratif Kolit Montreal sınıflaması

2.6. Hastalık aktivasyon indeksleri

İBH'da hastalık aktivasyon şiddetini gösteren çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu puanlama sistemleri hastalığın endoskopik aktivitesi, histolojik aktivitesi veya klinik aktivitesini temel alarak oluşturulmuştur.

Crohn hastalığında klinik olarak kullanılan en sık aktivasyon puanlama sistemi Crohn Hastalığı Aktivite İndeksidir. Ülseratif Kolit hastalığında ise klinik ve laboratuvar bulguları ile hesaplanan Truelove-Witts skoru, endoskopik aktivasyonu gösteren

Rachmilewitz klinik aktivite indeksi, endoskopik ve klinik bulguları birlikte değerlendiren Mayo skoru hastalık aktivite indeksi mevcuttur.[30, 31]

Bu skora sistemleri hastalık aktivasyon şiddetleri hakkında fikir sahibi olmada, hastaların klinik takibinde, tedavi yanıtı değerlendirmede ve hastalık gidişatı hakkında prognoz açısından fikir sahibi olmada kullanılır.

2.6.1. Crohn Hastalık Aktivite İndeksi

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ), 1976 yılında CH için geliştirilmiş tüm tıp dünyasında geçerliliği kabul görmüş en sık kullanılan aktivite indekslerinden birisidir. CDAİ'nin nasıl hesaplanacağı Tablo 2.3'te gösterilmiştir. Aktivasyon dönemindeki hastalar bu aktivasyon indeksi ile 150-400 puan arasında bir puan alır. Alınan bu puan hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir.[30]

Tablo 2. Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAİ)

	KATSAYI
Haftalık yumuşak veya sıvı vasıflı dışkılama sayısı	x2
Son 1 haftadır mevcut olan karın ağrısı şiddeti (1 puan: Hafif, 2 puan: Orta, 3 puan: Kötü)	x5
Genel iyilik hali (1 puan: Çok iyi, 2 puan: İyi, 3 puan: Orta, 4 puan: Kötü)	x7
Ekstraintestinal bulgular: Artrit/Artralji Mukokutanöz lezyonlar (Eritema nodozum, Aftöz ülser) Episklerit/Sklerit/Üveit/İritis Perianal hastalık (Fissür,Fistül vb.) External fistül (Enterokutanöz/vezzikül/vaginal vb.) Ateş >37,8 C	x20
Antidiyareik kullanımı (0 puan: Yok, 1 puan: Var)	x30
Abdominal kitle (0 puan: Yok, 2 puan: Şüpheli, 5 puan: Var)	x10
47- Hematokrit (Erkek) veya 42 – Hematokrit (Kadın)	x6
100 x (1- vücut ağırlığı/standart ağırlık)	x1
Toplam puan:	

2.6.2. Truelove Witts aktivite indeksi

Truelove Witts aktivite indeksi ÜK hastalarında klinik aktivite şiddetini değerlendirme amacıyla 1954 yılında geliştirilen en eski ve günümüzde hala geçerliliğini koruyan indekstir. Hastalığın aktivasyon şiddetini hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırır ve nasıl hesaplanacağı Tablo 2.4'te gösterilmiştir.[31]

Tablo 3. Truelove Witts klinik aktivite indeksi

	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
Dışkılama sayısı	Günde 4'ten az	Günde 4-5 defa	Günde 6'dan fazla
Kanlı dışkılama	Var veya yok	Orta derecede şiddette kanlı dışkılama	Şiddetli kanlı dışkılama
Vücut sıcaklığı	36,8 – 37,2 C	37,2-37,5 C	>37,5 C
Nabız	60– 80	----	>90 /dk
Anemi	Yok	Hgb 12-10 g/dl	<Hgb 10 g/dl
Sedimentasyon	Normal	---	>30 mm/sa

2.7. Tedavi

İBH tedavisi hastalığın alt tipine (CH, ÜK), tutulum alanına, şiddetine, öncesinde ne tedavi aldığına ve bu tedavilere yanıtına, hastalığın glukokortikoid refrakter ya da glukokortikoid bağımlı olmasına, hastanın ek komorbiditelerine (malignite, osteoporoz, artrit vb), hastalığın klinik davranış şekline (striktüran, fistülizan vb) göre şekillenen basamak tedavisi şeklinde uygulanan multidisipliner bir yaklaşım ile belirlenir.

Tedavi seçenekleri olarak oral Mesalazin tablet, topikal Mesalazin, topikal veya sistemik glukokortikoidler, Azotiopürin, Anti TNF ajanlar, JAK 1/3 inhibitörleri (Tofasitinib), Vedolizumab/Natalizumab (anti-integrin rekombinant antikörler), Ustekunimab (İL12/İL 23 antikoru), Siklosporin, Metotreksat ve cerrahi seçenekler sayılabilir.[24, 32]

Hastalar tedaviye başlamadan önce hastalık şiddeti, klinik, laboratuvar ve endoskopik bulguları ile beraber değerlendirilir.

2.7.1. Mesalazin

ÜK'nin ilk basamak tedavisi Mesalazin topikal (lavman) ve oral formlarından oluşur. Etkinliğini kolon mukozasında antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkisi ile sağlar. Hafif seyirli ÜK vakalarında mesalazin lavman formu ilk tercihtir. Oral formu ise topikal formundan fayda görmeyen veya topikal tedaviyi kabul etmeyen hastalarda

kullanılabilir. Pankolit tablosu ya da sol kolon tutulumlu kolit tablolarında oral ve topikal formları kombine edilebilir. Etkisini genelde 1 hafta içerisinde göstermekle beraber tam etkinliğini göstermesi 4-6 haftayı bulabilir. Oral tablet formu 2-4 gr/gün dozunda genelde gün içinde 2-4 eşit doza bölünerek kullanılır. Enterik kaplı tablet formları pH 7'nin üstünde ve kolonik bakteriler ile etkileşime geçerek kolon mukozasında açılır. Bu nedenle genelde CH'de kullanımı sınırlıdır ancak kolonik tutulumlu CH'de denenebilir. Yan etkileri arasında döküntü, hepatit, agranülositoz, akut interstisyel nefrit, pankreatit, folik asit eksikliği görülebilir. [32-34]

2.7.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler; İBH tedavisinde temel tedavi basamaklarından birisi olarak kabul edilmektedir. ÜK hastalarında başlangıç tedavisi olarak kullanılan oral ve topikal Mesalazin tedavisine 4-8 hafta yanıt alınamaması halinde glukokortikoid tedaviye başlanması gerekmektedir. Şiddetli vakalarda ise Mesalazin yanıtı beklenmeden glukokortikoid tedavi biyolojik ajanlar ile beraber başlanabilir. CH tedavisinde ise glukokortikoid tedavi ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımına bağlı yan etkileri nedeniyle genelde hastalık alevlenme dönemlerinde kısa süreli köprü tedavisi olarak tercih edilir. Uzun süreli glukokortikoid kullanımının yan etkileri olarak hipertansiyon, diyabet, akne, menstruasyon düzensizliği, hirsutizm, obezite, osteoporoz, ciltte incelme, alopesi görülebilir. Metilprednizolon, prednizolon ve budesonid en sık kullanılan preparatlardır. Prednizolon dozu 40-60 mg olarak başlanır. Tedavinin 2. haftasında doz haftalık 5 mg azaltılır, 20 mg 'a düşüldükten sonra ise haftalık 2,5 mg doz azaltımı yapılır. Doz azaltım şeması ile glukokortikoid tedavisi 2-3 ay içerisinde kesilir. Budesonid ise yüksek hepatik eliminasyon nedeni sistemik glukokortikoid yan etkilerinin daha az görüldüğü ve topikal glukokortikoid etkisi ile ön plana çıkan bir preparattır. [24, 32, 34]

2.7.3. Azotiopürin

Özellikle kortikosteroid bağımlı hastalarda, Anti-TNF tedavi ile kombinasyon tedavisinde tercih edilir. Azotiopürin 2-3 mg/kg dozunda, günde 2-3 eşit doza bölünerek başlanır. Yan etki olarak hepatotoksite, sitopeni, enfeksiyon, bulantı, kusma, döküntü, artralji, pankreatit görülebilir. İlaç başlandıktan sonra düzenli olarak karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı takibi yapılır. Thiopürin Metiltransferaz

mutasyonu olan hastalarda yan etki görülme ihtimali Azotiopürin metabolizması bozulduğu için artmıştır. Anti-TNF tedavi ile beraber kombinasyonunda ise birlikte kullanıldığı ajana karşı antikor gelişimini engelleyerek ilacın etkinliğini artırır. İmmünmodülatör ilaç grubunda sayılan Azotiopürin'in etkinliği genelde 2 ay içinde başlar.[24, 32]

2.7.4. Anti-TNF tedavi

İBH tedavisinde refrakter vakalarda, fistülizan CH vakalarında, kortikosteroid bağımlı hastalarda tercih edilir. İnfliksimab, Adalimumab, Certolizumab tedavileri kullanılabilir. Azotiopürin ile beraber kombine edilebilir. Aktif malignitesi olan hastalarda, aktif Tüberküloz hastalarında, aktif enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. İlaç başlandıktan sonra zaman içerisinde ilaca karşı antikor gelişebilir, bu da Anti-TNF tedavinin etkinliğinde bir süre sonra azalmaya yol açar. Antikor geliştiği durumlarda ilaç daha sık verilebilir, dozu arttırılabilir ya da Azotiopürin ile kombinasyon yapılabilir. İnfliksimab tedavisi 5-10 mg/kg İV dozunda 0, 2 ve 6. Haftalarda yükleme yapıldıktan sonra 4-8 haftada bir idame olarak verilir. Yan etki olarak infüzyon reaksiyonu, nötropeni, kalp yetmezliği, hepatotoksite olabilir.[24, 35]

2.7.5. Vedolizumab / Natalizumab

Vedolizumab ve Natalizumab tedavisi Anti-integrin grubunda yer alan immünsüpresif ilaçlardır. Anti-TNF tedaviye yanıtız vakalarda, fistülizan hastalıkta alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Vedolizumab 300 mg İV 0, 2 ve 6. haftalarda yükleme sonrası 4-8 haftada bir idame şeklinde verilir. JC polyoma virüs reaktivasyonu sonucu progresif multifokal ensefalopati tablosuna yol açabilir.[32]

2.7.6. Ustekinumab

Anti İL 12/23 monoklonal antikorudur ve T hücreleri ile NK hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterir. Orta ve ağır şiddette seyreden İBH vakalarında Anti-TNF ve Anti-integrin tedavilerin alternatifi olarak kullanılabilir.[35]

2.7.7. Cerrahi

CH hastalarının %50'den fazlasında hayatları boyunca en az 1 defa cerrahi girişim gereksinimi gelişmektedir. İntraabdominal abse, batın içi ve eksternal fistül, intestinal obstrüksiyon ve striktüroplasti; CH'de görülen cerrahi endikasyonlardır. Cerrahi seçeneği CH için kür sağlamaz.[24, 32]

Ülseratif Kolit hastalarında ise medikal tedaviye dirençli fulminant kolit, 48-72 saat içerisinde düzelmeyen toksik megakolon tablosu, kolorektal karsinom cerrahi endikasyonlar olarak sayılabilir. ÜK'de total proktokolektomi bazı vakalarda kür sağlamakla beraber bazı vakalarda hastalık poşit kliniği ile tekrar prezente olabilir.[24, 32]

2.8. Etiyopatogenez

İBH etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış ve klinik çalışmaların halen devam ettiği bir sorundur. Günümüzde hastalığın etiyopatogenezinde immünolojik, çevresel, mikrobiyal, genetik ve intestinal permeabilitenin de içinde bulunduğu birçok etken sorumlu tutulmaktadır.[36]

Genetik olarak CH ile ilişkisi saptanmış ilk mutasyon 2001 yılında saptanan Nod2 mutasyonudur.[37] Nod2 geni muramil dipeptidi eksprese eder. Muramil dipeptid reseptörü otofajiyi stimüle ederek bakteri replikasyonunu regüle eden bir proteindir.[38, 39] Nod2 mutasyonu sonucu bakteriyel lipopolisakkaritlere karşı immün yanıt bozulur, TLR2 inhibisyonu bozulur ve Th1 yanıt gelişir.[40-42] Otofajinin ise İBH patogenezindeki ve gelişen immün yanıtlardaki yeri gösterilmiştir.[43] ATG16L1 ve IRGM mutasyonları da otofaji üzerinden etki eden ve İBH ile ilişkili bulunan mutasyonlardır.[44, 45] IL23R, CARD9, SMAD3, IL1R2, REL, PRDM1 mutasyonları ise İBH ile ilişkilendirilen diğer mutasyonlardır.[36]

İlk defa 1982 yılında sigara ile İBH arasındaki ilişki gösterilmiştir. ÜK hastalarında sigara ile nedeni bilinmeyen bir şekilde hastalık aktivasyonu azalırken, CH 'da hastalık aktivasyonunun artış gösterdiği ortaya koyulmuş.[46-48] Nikotin maddesinin bağırsak mukozasında müsin salınımını arttırdığı buna sekonder olarak IL 8 ve TNF alfa düzeylerinde azalmaya yol açtığı ve inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir.[47] CH 'da ise kanda artmış karbon monoksit düzeyi ile vazodilatasyonun engellendiği ve sonuç olarak ülserasyon iyileşmesinin bozulduğu; iskemi, ülserasyon ve inflamasyonun artış gösterdiği öngörülmektedir.[47]

D vitamini eksikliğinde yapılan bazı çalışmalarda ise artmış İBH riski gösterilmiştir.[49] Yapılan bir hayvan çalışmasında D vitamini eksikliği bulunan grupta artmış intestinal inflamasyon riski olduğu gösterilmiş ve D vitamini replasmanı ile intestinal inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir. [50] Emosyonel stres tablosunun da İBH patogenezi ve alevlenme riskinde artıştan sorumlu olduğu bilinmektedir.[51]

Bunlara ek olarak artmış hava kirliliğinin, özellikle havada artmış NO₂ ve SO₂ değerlerinin İBH gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir.[52]

İnsan bağırsak mikrobiotasında yaklaşık 1150 çeşit, her bir bireyin bağırsak mikrobiotasında ise 160 çeşit bakteri cinsi bulunmaktadır.[53] Sağlıklı insanlarda bağırsak mikrobiomunda Bacteriodes spp. ve Frimictus spp. cinsi bakteriler predominant olarak bulunurken İBH tanılı hastalarda Enterobakteria ailesinden bakteriler dominant saptanmış.[54] İBH hastalarında bağırsak mikrobiomunun dengesiz ve düzensiz olduğu gösterilmiştir.[55] Bu tablo da İBH patogenezinde bağırsak mikrobiomunun rol aldığını düşündürmektedir.

İntestinal ve kolonik epitelini örten mukoza tabakası iki kat olarak sınıflandırılır. Dış tabaka daha sıvı vasıflı ve bakteri üremesine daha müsait iken mukozal iç tabaka daha koyu vasıflı, epitele daha yapışık ve daha steril seyreder.[56, 57] İBH 'de steril olarak kabul edilen mukozal iç tabakada artmış E.coli üremesi saptanmış ve bu tablonun hastalık patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.[58-60]

İmmün sistem ile ilgili olarak İBH patogenezinde; özellikle CH 'de Th1 aracılı immün yanıt ve ÜK hastalığında Th2 aracılı immün yanıt suçlanmaktadır.[36] CH 'de bağırsak epitelinden salınan İFN gama seviyesinin daha yüksek saptanması Th1 yanıtının, ÜK hastalarında ise İL13 düzeyinin yüksek saptanması Th2 yanıtının hastalık patogenezinde ön planda olduğunu düşündürmüştür.[61-63]

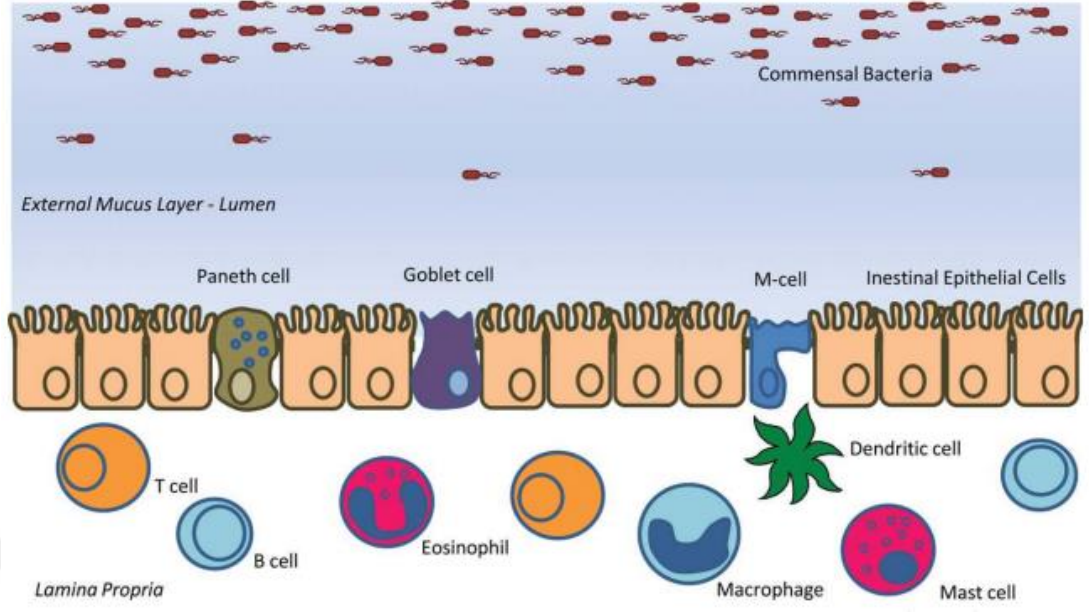
İntestinal bariyerin bozulması ve artmış permeabilitenin gelişmesi ise İBH 'de patogeneizde önemli bir yer oluşturan, aydınlatılması gereken bir konudur.[4]

2.9. İntestinal bariyer ve permeabilite

İnce bağırsak mukozal yüzey alanının ortalama bir insanda 300-400 m² olduğu tahmin edilmektedir, bu etkileyici yüzey alanı günlük diyet ihtiyacımız olan gerekli besin elementlerinin emiliminde önemli rol oynamaktadır.[4, 64] Emilim sürecinde bu devasa yüzey alanı çevresel antijenler ile etkileşime geçmektedir. Bu da yabancı antijen ve mikroorganizmalarla karşılaşınca oluşabilecek epitelyal hasar, immün yanıt ve benzeri durumların önüne geçebilmek için gereken intestinal bariyerin önemini göstermektedir.

İntestinal epitelyal bariyer birçok faktörden oluşur. Bunlar; bakteri florası, mukus tabakası, İmmünglobülin A tabakası, intestinal epitel hücreler ve subepitelyal immün hücrelerdir.[4]

Şekil 2. İntestinal bariyerin yapısı



İntestinal epitelde bulunan bakteri florası, mukus tabakası, İmmünglobülin A tabakası, intestinal epitel hücreler ,subepitelyal immün hücrelerinden oluşan intestinal bariyer ilüstrasyonudur.

(Salim, S.a.Y. and J.D. Söderholm, *Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases*. Inflammatory bowel diseases, 2011)

İntestinal bakteri florası, patojen mikroorganizmaların invazyonunu antimikrobiyal ürünler (bakteriosin ve benzeri), intraluminal pH değişikliği ve patojenler için gerekli mikronutrientler ile yarışarak engeller.[65, 66]

Mukus tabakası ise epitelde bulunan goblet hücrelerinden sentezlenen müsin adlı glikoproteinden oluşur. Bu tabaka ortalama 800 mikrometre kalınlıktadır ve epitel hücrelere yakın iç tabakasında antimikrobiyal etkili kathelisidin, defensin ve kriptidens içerir.[4, 67] Antimikrobiyal etkili bu proteinler bakteriyel proliferasyon ve translokasyonu engelleyerek intestinal bariyerde görev alır.

Kolon ve ince bağırsak mukozasında yer alan enterositler, paneth hücreleri, goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler kript tabanında yer alan pluripotent kök hücrelerden farklılaşarak oluşur.[68] Enterositler üzerinde bulunan Toll-like receptor ve Nod-like receptörler sayesinde mikroorganizmaların antijenleri tanınarak Nükleer faktör-KB yolağı üzerinden sitokin, kemokin salınımı ile bakteri invazyonu, translokasyonu engellenir.[69, 70]

Subepitelyal immün yanıtı ise peyer patch denilen subepitelyal lenfoid agregatlar oluşturur. Bu lenfoid agregatlar üzerindeki epitelyal dokuyu oluşturan hücrelere ise folikül ilişkili epitelyal hücreler denir ve bu hücreler daha az enzim salgılayarak bakteri internalizasyonuna daha duyarlıdır.[71, 72] Subepitelyal alanda mikroorganizmalardan patojen özellikle olanlar dentritik hücreler aracılığı ile adaptif immün hücrelere sunularak inflamatuvar yanıt oluştururken kommensal bağırsak florasına ait mikroorganizmalar ise dentritik hücreler aracılığı ile T regülasyonu lenfositlere sunularak TGF-B ve İL-10 aracılı anti inflamatuvar yanıt oluşur.[73, 74]

İntestinal bariyer ve intestinal permeabilite ise birbirini tamamlayan iki farklı ana unsur olarak karşımıza çıkıyor. İntestinal permeabilite, intestinal bariyer öğelerinin kontrolü altında gelişen bir süreçtir. Başlıca transselüler ve paraselüler yoldan olmak üzere iki farklı yolak üzerinden permeabilite gelişir.[5, 8] İntestinal epitelde antijen trafiğinin % 90 'ı transselüler yolak üzerinden epitel hücrelerinin antijen internalizasyonu ile gelişirken, %10'u paraselüler yolak üzerinden epitel hücrelerinin arasındaki tight junction kompleksleri aracılığı ile subepitelyal alana geçiş sağlar.[5]

600 kDa altındaki düşük molekül ağırlıklı mikromoleküller (su, iyonlar vb.) paraselüler yolak ile alınırken, makromoleküller intraselüler yolak ile geçiş sağlar.[4, 75, 76]

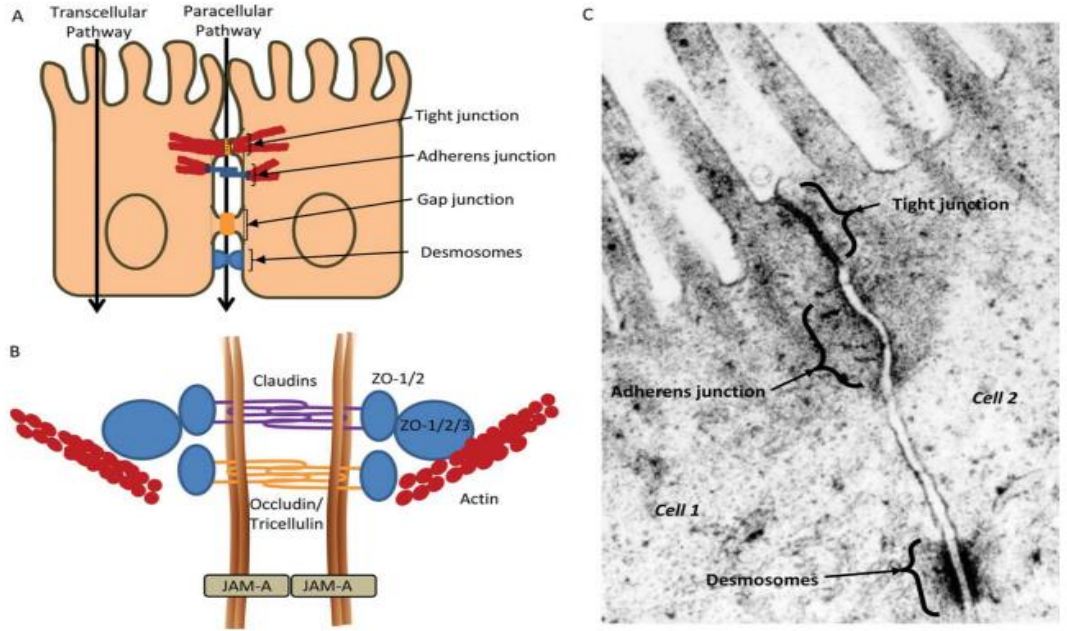
İntraselüler yoldaki sıvı fazlı ürünlerin geçişine aracı olan pinositoz ve katı ürünlerin geçişinden sorumlu reseptör aracılı endositoz olmak üzere iki farklı geçiş mevcuttur. Alınan ürünler klatri kaplı veziküller ile hücre içi invajinasyona uğrar. Bu aşamadan sonra klatri kaplı vezikül 3 farklı yol izleyebilir. Birinci yolda dejenerasyona uğramak üzere lizozim ile birleşir. İkinci yolda apikal membrana dönerek tekrar ekstraselüler alana açılır. Üçüncü yolda ise bazolateral membrana geçiş sağlayarak transitoza uğrar.[77] Makromoleküllerin büyük kısmı transitoza uğrar ve transitoza uğrayan moleküllerin büyük çoğunluğu dejenerasyon yolağıyla parçalanır. Ancak çok küçük bir kısım direkt transitoza uğrayarak subepitelyal immün hücrelere ulaşır. Subepitelyal immün hücrelere ulaşan moleküller immün hücrelerin inflamatuvar yanıt derecesini ve yabancı maddelere karşı toleransını zaman içinde modifiye ederek immün yanıt dengesini geliştirir.[78, 79]

Paraselüler yolak intestinal epitel hücreleri arasında bulunan junction kompleksleri tarafından kontrol edilir.[80, 81] Tight junction (TJ) kompleksleri villöz tepesinde

daha küçük moleküllerin geçişine izin verirken kript tabanında daha büyük moleküllerin daha rahat geçişine izin veriyor. TJ kompleksleri başlıca claudin, okludin, JAM , periferal membran proteinleri, membranlara bağlı scaffold proteinler ve intraselüler proteinlerden (aktin, kinazlar) oluşur. [82, 83]

Zonulin proteini ise paraselüler yolda bulunan TJ komplekslerini regüle eden ve intestinal permeabilite regülasyonunu sağlayan bir ajandır. İBH patogeneğinde görev aldığı düşünülen bu proteinin klinik çalışmaları devam etmektedir.[84]

Şekil 3. Tight junction kompleksinin yapısı



İntestinal epitel hücreleri arasında paraselüler permeabiliteyi kontrol eden TJ kompleksleri; claudin, okludin, JAM , periferal membran proteinleri, membranlara bağlı scaffold proteinler ve intraselüler proteinlerden (aktin, kinazlar) oluşur.

(Salim, S.a.Y. and J.D. Söderholm, *Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases*. Inflammatory bowel diseases, 2011)

2.10. Zonulin proteini ve Zonulin toksini

Zonulin proteini 47 kDa boyutunda, haptoglobülin protein ailesinden bir proteindir.[8, 85] Zonulin , tight junction regülasyonunu sağlayarak paraselüler yolağın fizyolojik kontrolünde şu ana kadar saptanabilmiş en önemli ajan olarak kabul edilmektedir.

Haptoglobülin protein ailesinin sentezinde görevli başlıca 2 gen alleli vardır. Bunlar Hp1 ve Hp2 gen allelleridir. Gen allellerinin oluşturduğu 3 farklı gen polimorfizmi saptanmıştır. Hp11, Hp21, Hp22 gen polimorfizmleri olarak gösterilmiştir. Zonulin ise

önceleri prehaptoglobülin 2 proteini olarak adlandırılmaktaydı. Sentezinde özellikle Hp2 gen alleli içeren gen polimorfizmleri (Hp 21, Hp 22) görev almaktadır.[85, 86]

Haptoglobülin'in primer görevi normalde intravasküler serbest hemoglobini yakalayarak oksidatif hasarı azaltmak ve oluşan Hp-Hb kompleksinin makrofajların scavenger reseptörleri ile yakalanarak dolaşımdan temizlenip hemoglobin siklusunun sağlanmasıdır.[87] Haptoglobülin başlıca hepatositlerden sentezlenir ve özellikle TNF alfa, İL-6, İL-1 sentezinin arttığı inflamatuvar tablolarda sentezi uyarılır.[84] Prehaptoglobülin 2 proteini olarak bilinen zonulin proteinin de uzun bir süre boyunca TJ fizyolojik regülatörü olduğu keşfedilmeden önce sadece haptoglobülin öncül proteini olduğu düşünülüyordu. [5]

Vibrio Cholera aşı çalışmalarının sürdüğü dönemde bakterinin paraselüler yolda geçirmeliği arttıran, reversibl olarak TJ kompleksinde ayrışmaya yol açan enterotoksini tespit edildi. Bu enterotoksin TJ kompleksinde Zonula Okludens'in ayrışmasına yol açtığı için Zonula Okludens Toksini (ZOT) ismini aldı. ZOT etkisini protein kinaz C yolağı üzerinden hücre içi aktin polimerizasyonunu sağlayarak TJ komplekslerinin reversibl olarak ayrışmasına neden olarak göstermektedir. En fazla etkisini ise distal jejunum ve ileum üzerinde yapmaktadır. [88, 89] Prehaptoglobülin 2 olarak bilinen proteinin ise ZOT analogu olduğu ve ZOT reseptörleri üzerinden etki ederek intestinal permeabiliteyi arttıran endojen protein olduğu tespit edildi. Ardından bu protein Zonulin ismini aldı.[90, 91]

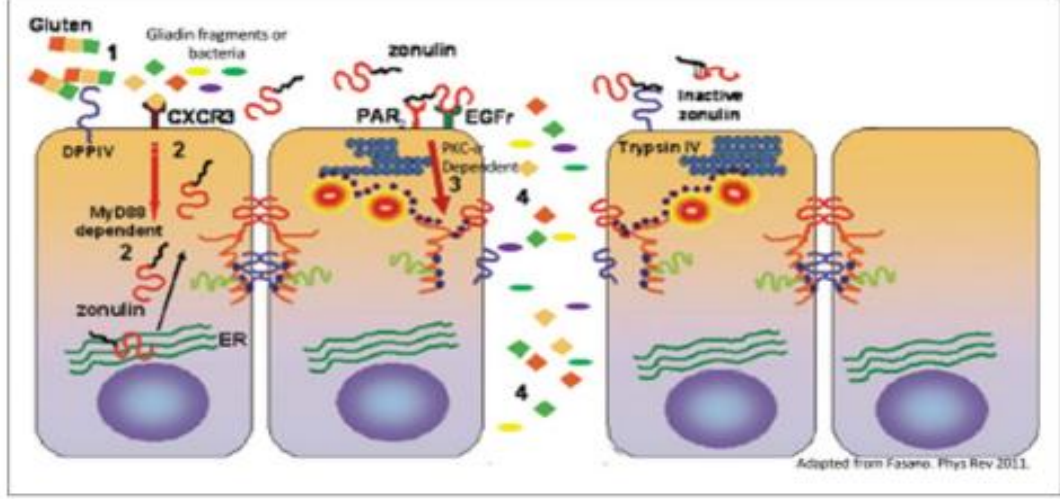
Haptoglobülin prekürsörleri hücre içinde en fazla endoplazmik retikulum' da bulunur. Endoplazmik retikulum'da prekürsör haptoglobülin proteinleri kotranslasyonel değişikliklere ve yıkıma uğrayarak aktif formlarına dönüştürülür. Haptoglobülin öncül proteini olarak da bilinen Zonulin ise en yoğun olarak yine endoplazmik retikulum'da bulunur.[92]

Zonulin reseptörleri en fazla distal jejunum ve ileumda bulunurken, kolonda zonulin reseptörü daha az bulunmaktadır.[91] PAR 2 reseptörleri üzerinden EGFR aktivasyonu sonucunda Protein Kinaz C yolağı üzerinden aktin polimerizasyonu yapılarak TJ reversibl ayrışması yapar.[6, 7]

Bakteriyel aşırı çoğalma sendromu ve gliadin maruziyeti Zonulin salınımının bilinen en güçlü tetikleyicilerdir.[9, 93, 94] Gliadin, normalde bir kemokin reseptörü olan CXCR3 reseptörüne bağlanarak MYD-88 yolağı üzerinden Zonulin salınmasına neden

olur ve Çölyak hastalığı ile Zonulin arasındaki ilişki bu mekanizma ile açıklanmaktadır.[95, 96]

Şekil 4. Zonulin proteinin ayrışması ve aktivasyonu



Zonulin proteininin, EGFR ve PAR2 reseptörleri üzerinden Protein kinaz C aracılı TJ reversibl ayrışması ve Gliadin aracılı CXCR3 üzerinden MYD88 yoluyla ile Zonulin aktivasyonu

(Sturgeon, C. and A. Fasano, *Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases.*)

AT-1001 (Larezotide) isimli keşfedilen 8-15 aminoasitli sentetik protein Zonulin reseptörlerine bağlanarak Zonulin ve ZOT 'nin etkisini önler. AT-1002 isimli sentetik protein ise Zonulin reseptörlerine bağlanarak intestinal permeabilityi artırır.[84, 97]

AT-1001'in hayvan deneylerinde; gluten sensitivitesi bulunan HLA-HC4/DQ8 farelerde gliadin maruziyeti sonrası Zonulin 'in yolağını antagonize ederek intestinal permeabilityi azalttığı , inflamasyon ve intestinal hasarı azalttığı gösterilmiş.[98] Preklinik çalışmaları tamamlanan Larezotide'in Çölyak için klinik çalışmaları devam etmektedir.[99]

Şiddetli koliti bulunan ve intestinal permeabilitenin arttığı gösterilen fare çalışmasında ise oral AT-1001 uygulaması ile kolit tablosunun hafiflediği gözlenmiştir.[100] AT-1002 ajanı ise ilaç absorpsiyonlarını arttırmak için klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir.[101, 102]

Obezite, yaşlanma, Çölyak, Tip 1 Diabetes Mellitus, İBH, Astım, Polikistik Over Sendromu, koroner arter hastalığı, Akut akciğer hasarı, İritabl bağırsak sendromu, Glioma, Hepatoselüler karsinom, Şizofreni, Otizm spektrum bozukluğu, Multipl

Skleroz'un da dahil olduğu ve kronik inflamasyonun geliştiği bir çok klinik tabloda serum Zonulin seviyelerinde artış ve ilişki tespit edilmiř.[8, 9]

Özellikle santral sinir sistemini ilgilendiren klinik tablolarda (Multipl Skleroz, şizofreni, Otizm, Glioma vb.) kan beyin bariyerinde bulunan hücreler arasındaki TJ komplekslerinin permeabilitesinin Zonulin ile artması ve santral sinir sisteminin daha çok yabancı antijene maruz kalması hipotezi öne çıkmaktadır.[103, 104]

Zonulin proteinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında hem serumda hem feesta düzeyinin artış gösterdiğini saptayan çalışmalar mevcuttur.[105, 106] Ancak her ne kadar çalışmalarda Zonulin ile İBH arasındaki ilişki ortaya koyulsa da hala klinik açıdan Zonulin proteini hakkında rutin laboratuvar kullanım alanı oluşmamıştır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Ocak 2023-Mart 2023 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından 70 gönüllü çalışmamıza dahil edilmiştir. Gönüllülerin 29'unu hastalık aktivasyon dönemindeki ÜK hastaları, 21' ini aktivasyon dönemindeki CH hastaları, 20'sini ise sağlıklı kontrol grubu oluşturmuştur.

3.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri; hastaların 18 yaşından büyük olması, İBH tanısı almış olması ve hastalık aktivasyon döneminde bulunması olarak belirlenmiştir. 18 yaşının altındakiler, çalışmaya katılmak için onam vermeyenler, İBH tanısı olup remisyon döneminde olanlar, eşlik eden çölyak hastalığı ve kolorektal kanseri olanlar ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Veriler

İBH vakalarında hastaların yaşı, cinsiyeti, VKİ (VKİ), hastalığın tipi (ÜK, CH), aktivasyon süresi, tutulum alanı, davranış biçimi (fistülizan, striktüran vb), hastaların kullandığı tedaviler ve son 6 ay içinde hastalığa ait atak öyküsü olup olmadığına ait verileri toplandı. Gönüllü popülasyonda ise vakaların yaşı, cinsiyeti, VKİ indeksi, sigara kullanımı, geçirilmiş bağırsak operasyon öyküsü olup olmadığına ait verileri toplandı. Laboratuvar parametrelerinden Lökosit sayısı (WBC), Nötrofil sayısı, Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Hct), Sedimentasyon, CRP düzeyi, Gaita direkt mikroskopisi verileri toplanmıştır. Hastalık aktivasyon şiddetlerini belirlemek için CH'de CDAİ, ÜK hastalarında Truelove Witts hastalık aktivite indeksi hesaplandı.

3.3. Zonulin kiti ve çalışılması

Gönüllü popülasyonunda serum Zonulin düzeyi çalışıldı. Serum Zonulin konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human Zonulin ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory Company, Cat No. E1117Hu, Shanghai, China) ile double-antibody sandwich method enzim immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25 °C) bekletildi.

Human Zonulin standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart (S₁-20 µg/mL, S₂-40 µg/mL, S₃-80 µg/mL, S₄-160 µg/mL, ve S₅-320 µg/mL) hazırlandı.

ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedür uygulandı. Her bir kuyucuğa 50µL standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten 40 µL + 10 µL Zonulin-antikoru pipetlendi. Daha sonra standartlar ve örneklere 50 µL Streptavidin-Horse Radish Peroksidaz eklenerek 37°C’ de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 350 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilerek 37°C’ de 10 dk. inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Numune Human Zonulin konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV <% 10, intra-assay CV ise <%8 idi. Kit sensitivity 1.09 µg/mL ve assay range 2 µg/mL - 600 µg/mL verilmişti. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.

3.4. İstatistik ve yöntem

Gönüllü popülasyonu CH grubu, ÜK grubu ve kontrol grubu olmak üzere 3 farklı grup olarak değerlendirildi. Gruplar arasında serum Zonulin düzeyi açısından fark araştırıldı. İBH hastalık grubunda hastalık şiddeti ile Zonulin düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirildi. Hastalık tutulum alanı, aktivasyon süresi, antibiyotik kullanımı, geçirilmiş bağırsak operasyonu ve Zonulin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

SPSS 25.0 programı veri analizi için kullanılmıştır. Normallik dağılımını belirleyebilmek için Shapiro Wilkis ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır.

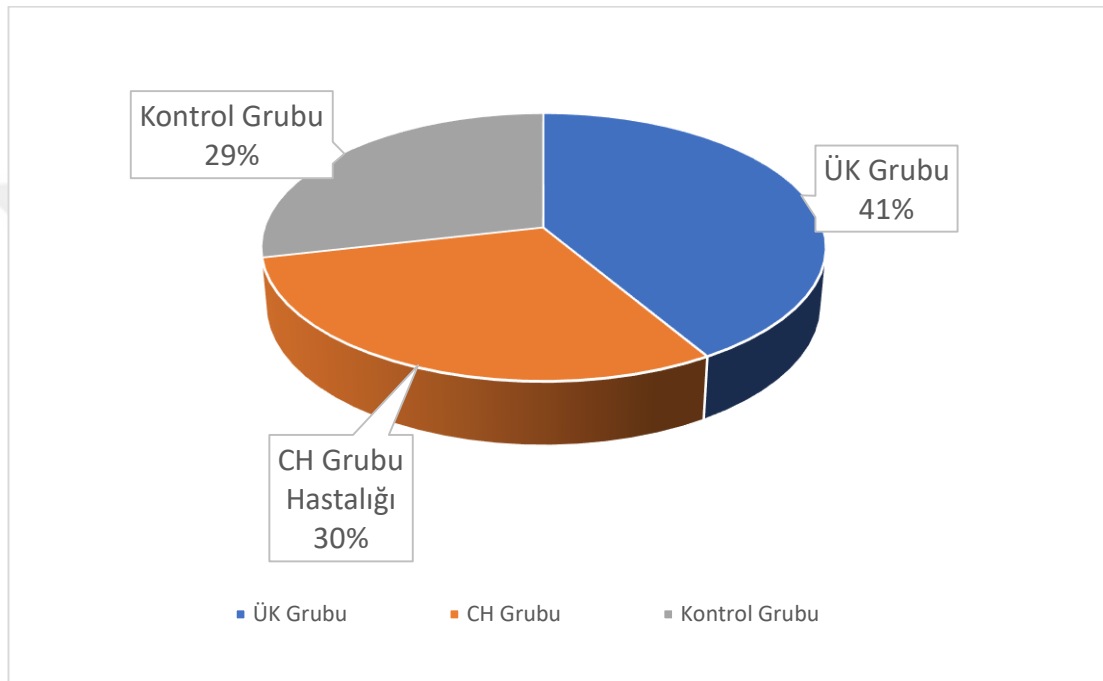
3.5. Etik Kurul

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 29.12.2022 tarihli, B.30.2.ODM.0.20.08/842 sayı ve 2022/572 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızın bütçesi araştırmacı olarak tarafımızca karşılanmış olup bütçemiz Zonulin ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory Company, Cat No. E1117Hu, Shanghai, China) alınması için kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Ocak 2023-Mart 2023 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından 70 gönüllü çalışmamıza dahil edildi. Bu gönüllülerden ÜK, CH ve kontrol grubu olmak üzere 3 farklı grup oluşturuldu. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 29 gönüllü ÜK grubunu, 21 gönüllü CH grubunu ve 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturdu.

Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin dağılımı



Çalışmaya dahil edilen bireylerin %42,8'ini (n=30) erkek ve %57,1'ini (n=40) kadın hasta oluşturmaktadır ve erkek/kadın oranı 1:1,3 'dür. Çalışmaya katılan bireylerin median yaşı 47 (18-78), median VKİ 25 (14-48) olarak saptanmıştır. CH grubunda median yaş 51 (18-76), ÜK hastalarında median yaş 39 (20-77), kontrol grubunda median yaş 51 (18-78) saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,19$). CH grubunda VKİ median değeri 21 (14-48), Ülseratif kolit hastalarında 24 (18-32), kontrol gönüllü grubunda 29 (24-44) olarak saptandı.

ÜK grubu ve CH grubu arasında VKİ açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,25$). Ancak hem ÜK grubu ve kontrol grubu arasında hem de CH grubu ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,001$, $p = 0,003$).

Biyokimyasal olarak WBC median düzeyi 7,38 (2,43-18,89) ve nötrofil ortalama düzeyi $5,38 \pm 2,76$ olarak hesaplandı, 3 grup arasında WBC, nötrofil düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$, $p=0,092$).

Tablo 4. CH grubu-ÜK grubu-kontrol grubu karşılaştırması

	CH grubu	ÜK grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş	51 (18-76)	39 (20-77)	51 (20-78)	0,19
VKİ	21 (14-48)	24 (18-32)	29 (24,0 – 44,0)	<0,001
Zonulin	55,14 (7,7 – 613,3)	123,22 (44,0 – 661,4)	10,75 (4,39 – 85,7)	<0,001
CRP	19 (3 – 120)	8 (3 – 202)	4,35 (2,0 -38,0)	<0,001
Sedimentasyon	41 (7 – 117)	44 (8 – 107)	14,0 (9,0 – 44,0)	<0,001
WBC	8,19 (3,8 – 18,8)	7,48 (3,4 – 17,5)	6,3 (2,43 – 11,00)	0,13
Nötrofil	$6,13 \pm 3,43$	$5,45 \pm 2,64$	$4,50 \pm 1,87$	0,211
Hgb	$11,3 \pm 1,62$	$11,89 \pm 1,98$	$13,29 \pm 1,76$	0,004
Htc	$34,61 \pm 4,86$	$35,3 \pm 4,89$	$38,63 \pm 4,47$	0,028

Gönüllü popülasyonda CRP median düzeyi 6 (2-202), Sedimentasyon median düzeyi 35 (7-117) hesaplandı.

Gruplar arasında CRP düzeyi ÜK ve CH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,008$ ve $p<0,001$). Sedimentasyon düzeyi de ÜK ve CH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$). ÜK ve CH grupları arasında ise Sedimentasyon ve CRP düzeyleri arasında fark saptanmamıştır ($p=0,51$ ve $p=0,10$).

CH grubunda ortalama hemoglobin değeri $11,3 \pm 1,62$, ÜK grubunda $11,89 \pm 1,98$, kontrol grubunda ise $13,29 \pm 1,76$ hesaplandı. CH ve ÜK gruplarında hemoglobin düzeyi kontrol grubu hastalarının hemoglobin düzeyine göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,002$ ve $p=0,031$). CH ve ÜK grupları arasında ise Hgb düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,782$).

Tablo 5. CH grubu-ÜK grubu karşılaştırması

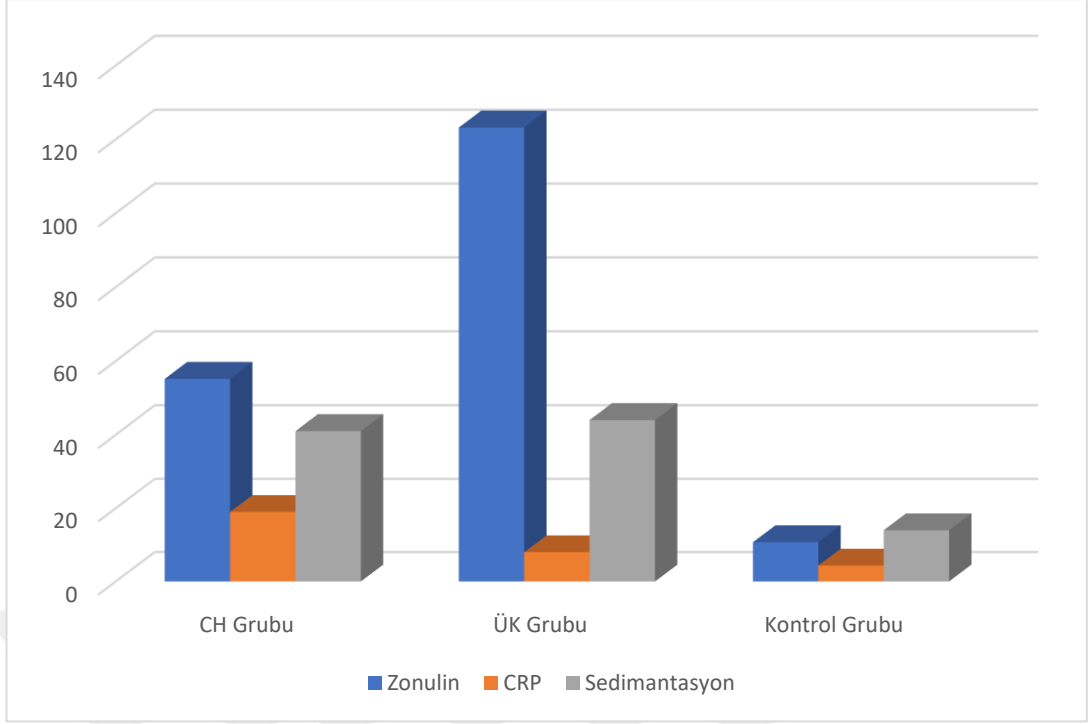
	CH grubu	ÜK grubu	P değeri
VKİ	21 (14-48)	24 (18-32)	0,257
Zonulin	55,14 (7,7 – 613,3)	123,22 (44,0 – 661,4)	0,012
CRP	19 (3 – 120)	8 (3 – 202)	0,10
Sedimentasyon	41 (7 – 117)	44 (8 – 107)	0,51
WBC	8,19 (3,8 – 18,8)	7,48 (3,4 – 17,5)	0,76
Nötrofil	6,13 ± 3,43	5,45 ± 2,64	0,18
Hgb	11,3 ± 1,62	11,89 ± 1,98	0,782
Htc	34,61 ± 4,86	35,3 ± 4,89	1,00

Tablo 6. CH grubu-kontrol grubu karşılaştırması

	CH grubu	Kontrol grubu	P değeri
VKİ	21 (14-48)	29 (24,0 – 44,0)	0,003
Zonulin	55,14 (7,7 – 613,3)	10,75 (4,39 – 85,7)	<0,001
CRP	19 (3 – 120)	4,35 (2,0 -38,0)	<0,001
Sedimentasyon	41 (7 – 117)	14,0 (9,0 – 44,0)	<0,001
WBC	8,19 (3,8 – 18,8)	6,3 (2,43 – 11,00)	0,06
Nötrofil	6,13 ± 3,43	4,50 ± 1,87	0,180
Hgb	11,3 ± 1,62	13,29 ± 1,76	0,002
Htc	34,61 ± 4,86	38,63 ± 4,47	0,026

Tablo 7. ÜK grubu-kontrol grubu karşılaştırması

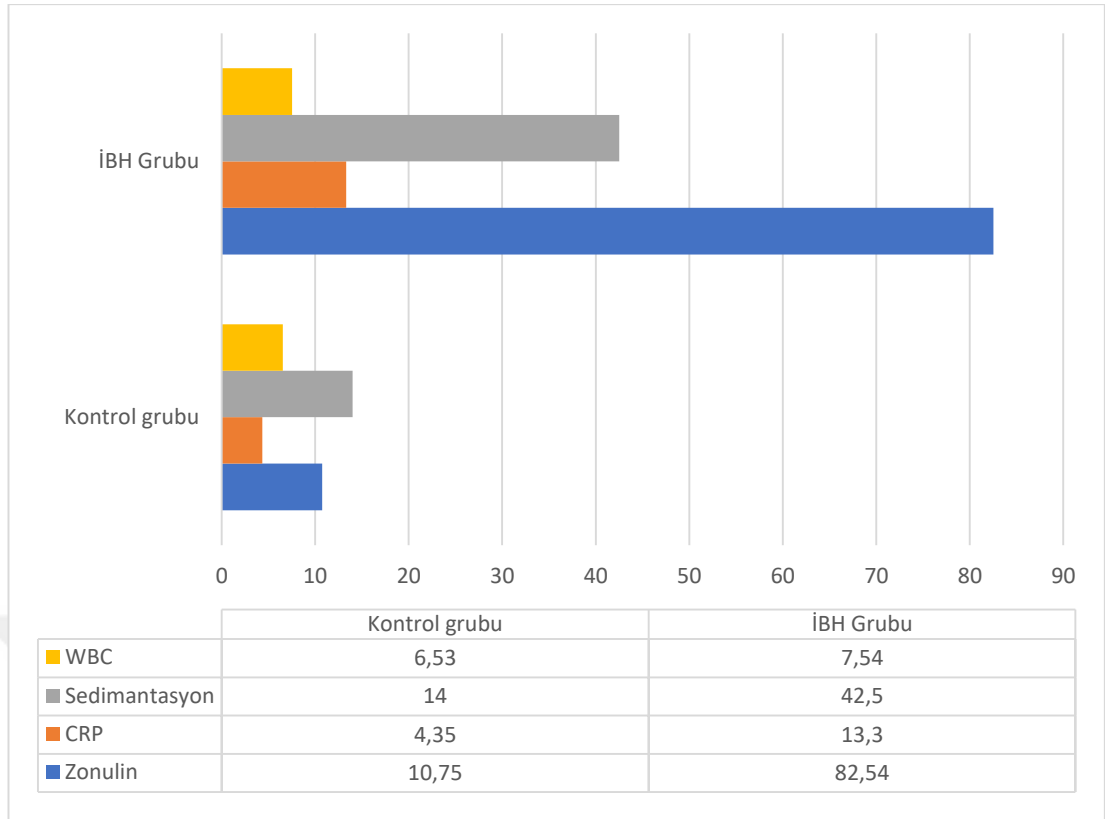
	Ülseratif kolit hastaları	Kontrol gönüllü grubu	P değeri
VKİ	24 (18-32)	29 (24,0 – 44,0)	<0,001
Zonulin	123,22 (44,0 – 661,4)	10,75 (4,39 – 85,7)	<0,001
CRP	8 (3 – 202)	4,35 (2,0 -38,0)	0,008
Sedimentasyon	44 (8 – 107)	14,0 (9,0 – 44,0)	<0,001
WBC	7,48 (3,4 – 17,5)	6,3 (2,43 – 11,00)	0,09
Nötrofil	5,45 ± 2,64	4,50 ± 1,87	0,716
Hgb	11,89 ± 1,98	13,29 ± 1,76	0,031
Htc	35,3 ± 4,89	38,63 ± 4,47	0,057



Sekil 6. Grupların Zonulin, Sedimentasyon ve CRP değerlerinin grafiği

Zonulin median düzeyleri ise İBH hastalarında 82,54 (7,7 - 661,4) , kontrol grubunda 10,75 (4,39 – 85,7) hesaplandı. İBH hastalarında Zonulin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$).

CH grubunda Zonulin median düzeyi 55,14 (7,7 – 613,3), ÜK grubunda 123,22 (44,0 – 661,4), kontrol grubunda 10,75 (4,39 – 85,7) hesaplandı. ÜK grubunda CH grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek Zonulin düzeyi saptandı ($p=0,012$). Aynı zamanda hem CH grubunda hem ÜK grubunda, kontrol grubuna kıyasla Zonulin düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$).



Şekil 7. İBH Grubu-Kontrol grubu serum Zonulin düzeylerinin karşılaştırması

Tablo 8. İBH grubu-kontrol grubu karşılaştırması

	İBH grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş	44 (18-77)	51 (20 -78)	0,70
VKİ	23,5 (14,0 – 48,0)	29 (24,0 – 44,0)	<0,001
Zonulin	82,54 (7,7 - 661,4)	10,75 (4,39 – 85,7)	<0,001
CRP	13,3 (3,0 – 202,0)	4,35 (2,0 -38,0)	<0,001
Sedimentasyon	42,5 (7,0 – 117,0)	14,0 (9,0 – 44,0)	<0,001
WBC	7,54 (3,47 – 18,89)	6,3 (2,43 – 11,00)	0,046
Nötrofil	5,74 ± 2,99	4,50 ± 1,87	0,092
Hgb	11,64 ± 1,85	13,29 ± 1,76	0,001
Htc	35,01 ± 4,84	38,63 ± 4,47	0,005

CH grubu ve ÜK grubu hastaları Montreal sınıflaması tutulum alanlarına göre sınıflandırıldı. CH grubu ileum tutulumu, ileokolonik tutulum ve kolonik tutulum olmak üzere 3 gruba ayrıldı. ÜK grubu ise proktit tutulumu, sol kolon tutulumu ve pankolit olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Crohn hastalarında gruplar arasında serum Zonulin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,22) . Ülseratif kolit

hastalarında da gruplar arasında serum Zonulin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,55$) .

Tablo 9. CH grubu tutulum alanı ve serum Zonulin düzeyi ilişkisi

Hastalık tutulum alanı	n	Zonulin düzeyi	P değeri
İleum tutulumu	2	334,2 (55,1-613,3)	0,36
İleokolonik tutulum	12	52,9 (13,0-474,5)	
Kolonik tutulum	7	51,5 (7,7-292,4)	

Tablo 10. ÜK grubu tutulum alanı ve serum Zonulin düzeyleri ilişkisi

Hastalık tutulum alanı	n	Zonulin düzeyi	P değeri
Proktit	8	211,4 (62,4-661,4)	0,55
Sol kolon	16	85,6 (44,0-545,1)	
Pankolit	5	185,9 (45,0-467,4)	

CH grubunda hastalık, davranış tiplerine göre hastalar sınıflandırıldı. Non-striktüran ve non-penetrant, striktüran, fistülizan ve hem striktüran hem fistülizan olmak üzere 4 farklı alt gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki serum Zonulin düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$) .

Tablo 11. CH grubu hastalık davranış tipi ve serum Zonulin düzeyi ilişkisi

Hastalık tipi	n	Zonulin düzeyi	P değeri
Non striktüran, Non fistülizan	12	47,9 (7,7-613,3)	0,19
Striktüran	2	52,9 (50,4-55,4)	
Fistülizan	5	81,3 (40,9-292,4)	
Striktüran, Fistülizan	2	347,3 (322,8-371,7)	

İBH hastaları gaita tektik sonucunda direkt bakı bulgularına göre sınıflandırıldı. Gaita direkt bakısında hem eritrosit hem lökosit görülenler, sadece eritrosit görülenler, sadece lökosit görülenler ve eritrosit ile lökosit görülmeyenler olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında serum Zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,87$).

Tablo 12. Gaita tektikleri ve serum Zonulin düzeyi ilişkisi

Gaita tektiki	n	Zonulin düzeyi	P değeri
Eritrosit ve Lökosit görülenler	27	81,3 (8,8-661,4)	0,87
Eritrosit görülenler	6	146,9 (13,0-467,4)	
Lökosit görülenler	14	63,3 (7,7-613,3)	
Eritrosit ve Lökosit görülmeyenler	3	83,7 (17,2-183,1)	

Gönüllü popülasyonunun %20'sini sigara içen bireyler oluşturmaktadır. İBH hastalarında ise % 26'sı Anti-TNF tedavi kullanıcısı, %60'ında son 1 ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü, %4,3'ünde ise geçirilmiş bağırsak operasyon öyküsü olduğu öğrenildi.

Gönüllü popülasyonunda aktif olarak sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında serum Zonulin düzeyleri karşılaştırıldı. Gönüllü popülasyonunda 14 kişi aktif sigara içmekteyken, 56 kişi aktif sigara kullanmıyordu. Sigara içen popülasyonda Zonulin median düzeyi 49,4 (7,2-474,5) ve sigara içmeyen popülasyonda Zonulin median düzeyi 62,8 (4,3-661,4) saptandı. İki grup arasında Zonulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İBH hastalarında Anti TNF tedavisi alan hastalarda serum Zonulin median düzeyi 70,5 (7,7-613,3), Ant TNF tedavisi almayan hastalarda 84,8 (8,8-661,4) olarak hesaplandı. İki grup arasında ise serum Zonulin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,98$) .

Hasta popülasyonunda 30 kişinin son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanma öyküsü vardı, 20 kişinin ise son 1 ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü yoktu. Yapılan karşılaştırma sonucunda her iki grubun serum Zonulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,47$) .

Gönüllü hastalarda daha öncesinde bağırsak operasyonu öyküsü olan 3 hasta vardı, 47 hastanın ise daha öncesinde bağırsak operasyonu yoktu. Bağırsak operasyon öyküsü olan hastalarda serum Zonulin median düzeyi 302,6 (40,9-613,3), bağırsak operasyonu geçirmeyen hastalarda ise 81,3 (7,7-661,4) saptandı. Her iki grup serum Zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,52$) .

İBH hastaları son 6 ay içinde atak öyküsü açısından sorgulandı. Son 6 ay içinde atak geçirme öyküsü olan 24 hastanın serum Zonulin median düzeyi 66,8 (7,7-525,5) ve 6 ay içinde atak geçirme öyküsü olmayan 26 hastanın serum Zonulin median düzeyi 135,8 (13,0-661,4) olarak hesaplandı. Bu iki grubun istatistiksel olarak serum Zonulin düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,051$) .

Tablo 13. Serum Zonulin düzeyi ve multifaktöryel etkenler arasındaki ilişki

		n	Zonulin düzeyi	P değeri
Sigara kullanımı	var	14	49,4 (7,2-474,5)	0,30
	yok	56	62,8 (4,3-661,4)	
Anti-TNF kullanımı	var	13	70,5 (7,7-613,3)	0,98
	yok	37	84,8 (8,8-661,4)	
Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı	var	30	85,1 (8,8-661,4)	0,47
	yok	20	66,8 (7,7-545,1)	
Bağırsak operasyon öyküsü	var	3	302,6 (40,9-613,3)	0,52
	yok	47	81,3 (7,7-661,4)	
Son 6 ay içinde atak geçirme	var	24	66,8 (7,7-525,5)	0,051
	yok	26	135,8 (13,0-661,4)	

Gönüllü popülasyonda yaş ile serum Zonulin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($r = -0,223$, $p = 0,120$). Aynı şekilde Zonulin düzeyi ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır ($r = -0,045$, $p = 0,758$).

ÜK grubunda Truelove-witss aktivite indeksi ve serum zonulin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p = 0,678$, $r = -0,081$). CH grubunda da CDAİ ve serum zonulin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p = 0,89$, $r = 0,032$).

Tablo 14. Serum Zonulin düzeyleri ve korelasyon analizleri

	r	p
Yaş	-0,223	0,120
VKİ	-0,045	0,758
Tanı süresi	-0,039	0,787
Aktivite süresi	-0,326	0,021
Wbc	0,284	0,045
Nötrofil	0,227	0,112
Hgb	0,077	0,594
Htc	0,103	0,476
Sedim	-0,175	0,225
CRP	-0,070	0,628
CDAİ	0,032	0,890
Truelovewitts	-0,081	0,678

Tanı süresi ve Zonulin düzeyi arasında da korelasyon izlenmemiştir ($r = -0,326$, $p = 0,787$). İBH hastalarında hastalık aktivite süresi ile serum Zonulin düzeyleri arasında ise ters korelasyon saptanmıştır ($r = -0,326$, $p = 0,021$).

İBH hastalarında biyokimyasal laboratuvar değerleri ile de serum Zonulin düzeyleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Hastalarda wbc düzeyleri serum Zonulin düzeyleri ile korele saptanmıştır ($r = 0,284$, $p = 0,045$). Serum Zonulin düzeyleri ile nötrofil, hemoglobin, hemotokrit, sedimentasyon ve CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

İBH; kolon ve ince bağırsakların kronik inflamasyonu ile seyreden ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde çeşitli ekstraintestinal özelliklerin eşlik ettiği kompleks bir hastalık grubudur. [1, 2] ÜK ve CH olmak üzere 2 farklı hastalık sınıfına ayrılır. Tanısı ise klinik, endoskopik, biyokimyasal ve histolojik bulguların bir araya gelmesiyle konulsa da günümüzde İBH için dünyada geçerli tanı kriterleri hala oluşturulamamıştır. Bu açıdan hastalığın ilk tanı anında klinik açıdan bazı tablolarda zorluklar yaşanmaktadır ve bu nedenle tanı döneminde klinisyenlere yardımcı olacak markerlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Zonulin ise bağırsak epitel hücreleri arasında bulunan TJ komplekslerini regüle ederek paraselüler intestinal permeabiliteyi fizyolojik olarak regüle eden bir proteindir. [8, 9, 107] Zonulin proteininin hem İBH patogeneğinde görev alabileceği hem de hastalığın tanısında ihtiyaç duyulan marker olabileceği düşünülmüştür. Klinikte de bu görüşü destekleyen çalışmalar da mevcuttur.

Literatürde İBH ve serum Zonulin düzeyi ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma Caviglivia ve ark. tarafından 2022 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada gönüllü popülasyonu 118 İBH hastası ve 32 kişilik kontrol grubu tarafından oluşturulmuş ve serum Zonulin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre İBH hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak serum Zonulin düzeyi ile hastalık aktivasyon düzeyi ve fekal Zonulin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Ek olarak serum Zonulin düzeyleri ile hastalık aktivasyon süresi arasında ise ters korelasyon saptanmıştır. İBH alt grupları olan ÜK ve CH 'da ise Zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. [106] Szymanska ve ark. 'nın pediatrik dönemdeki hastalarda yaptığı bir çalışmada ise hastalık aktivasyon dönemindeki İBH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek fekal Zonulin düzeyi saptanmıştır. ÜK ve CH alt gruplarında ise fark saptanmamıştır. CH grubunda hastalık aktivasyon şiddeti ile fekal Zonulin düzeyleri korele saptanırken ÜK grubunda hastalık aktivasyon şiddeti ile korelasyon saptanmamıştır.[108] Aynı zamanda fekal Zonulin düzeyleri ile fekal kalprotektin düzeyleri korele saptanmıştır. Benzer şekilde Malickova ve ark. tarafından yapılan çalışmada da İBH hastalarında fekal Zonulin düzeyi anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Szymanska ve ark. 'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak Crohn hastalarında ise ÜK hastalarına göre anlamlı derecede fekal ve serum Zonulin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Hastalık tutulum alanı ve aktivasyonu

ile Zonulin düzeyleri arasında ise ilişki saptanmamıştır.[105] Bizim çalışmamızda ise literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olarak serum Zonulin düzeyleri aktivasyon dönemindeki İBH hastalarında kontrol gönüllü grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). ÜK ve CH gruplarında da kontrol grubuna göre Zonulin düzeyleri yüksek saptanmıştır.

Zonulin reseptörlerinin en yoğun olduğu bölge ileum ve distal jejunum olarak kabul edilmektedir. Crohn hastalarının ise en sık tutulum bölgesi terminal ileum olduğu için tarafımızca serum Zonulin düzeylerinin CH grubunda daha yüksek saptanabileceği düşünülmüştür.[91] Malickova ve ark. çalışmasında da Crohn hastalarında ÜK hastalarına kıyasla hem serum Zonulin düzeyleri hem de fekal Zonulin düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.[105] Ancak bizim çalışmamızda ÜK hastalarında (123,22(44,0-661,4)), Crohn hastalarına (55,14 (7,7-613,3)) göre anlamlı ölçüde daha yüksek serum Zonulin düzeyleri saptandı ($p=0,012$). Bu durum çalışmaya dahil edilen ÜK hastalarının Crohn hastalarına göre daha yüksek lokal inflamasyon yüküne sahip olması ile açıklanabilir. Ancak ÜK ve Crohn hastalarının inflamasyon ve aktivasyon şiddetini ortak olarak gösteren bir aktivasyon skorlaması olmadığı için bu görüşümüz için yeterli kanıt sunulamamıştır. ÜK ve Crohn hastalarının nonspesifik inflamatuvar belirteçler olarak bilinen CRP ve sedimentasyon değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı fark olmaması ise bu görüşümüzü zayıflatmıştır ($p=0,10$ ve $p=0,51$).

Lacombe ve ark. tarafından 117 İBH hastası ile 2022’de yapılan çalışmada ise kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllü popülasyon ile kıyaslandığında serum Zonulin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada hastaların %50’sinden fazlası remisyon döneminde çalışmaya dahil edilmiştir ve dahası ÜK ve CH grupları arasında da fark saptanmamıştır.[109] Çalışmanın bizim çalışmamız ve literatür ile çelişkili sonuçlar saptaması çalışmaya dahil olan vakaların çoğunun remisyon döneminde olmasına bağlanmıştır. Zonulin proteini inflamasyon sonucu sentezlenen bir proteindir ve remisyon dönemindeki İBH hastalarında yeterli inflamasyon tablosu olmadığında serum Zonulin düzeyinde fark saptanmayabilir.

CH ve ÜK alt grupları olarak incelediğimizde hastalarımızın serum Zonulin düzeyleri Crohn’da terminal ileum tutulumu, ileokolonik tutulum ve kolonik tutulum olan hastalar ve ÜK’de proktit, sol kolon tutulumu ve pankolit tutulumu olan hastalar olarak incelendi. Sonuç olarak Crohn hastalarında ve ÜK hastalarında hastalık tutulum

alanları ile serum Zonulin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Aynı şekilde çalışmamızdaki Crohn hastalarında hastalık davranış tipi (striktüran, fistülizan vb.) ile serum Zonulin düzeyleri arasında da ilişki saptanmadı. Malickova ve ark. da yaptığı çalışmada da benzer şekilde İBH hastalarında hastalık tutulum alanları ve davranış tipi ile ilişki saptamamıştır.[105] Bu sonuçlar ışığında Zonulin düzeylerinin İBH hastalarında tutulum alanı ve davranış tipi ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

Zonulin düzeyleri fekal ve serum düzeyleri olacak şekilde günümüz şartlarında iki farklı şekilde ölçülmektedir. Literatürde her iki yöntemi de kullanarak Zonulin düzeyini ve etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Ancak Caviglia ve ark.'nın İBH hastalarında yaptığı çalışmada serum Zonulin düzeyleri ve fekal Zonulin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.[106] Wegh ve ark. 2019'da 23 ÜK hastası ile yaptığı çalışma hangi yöntemin daha güvenilir ve etkin olabileceği konusunda tarafımıza fikir vermiştir. İdrar sükroz ekskresyon testi intestinal permeabilitenin gösterilmesinde altın standart test olarak kabul edilmektedir.[3, 110] Wegh ve ark. çalışmasında remisyon dönemindeki 23 ÜK hastasında saptanan serum Zonulin düzeyi ile idrar sükroz ekskresyonu arasında korelasyon saptanırken fekal Zonulin düzeyi ve idrar sükroz ekskresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır.[110] Bu da bizim çalışmamızda kullanılan Zonulin düzeyinin serumda bakılmasının fekal olarak bakılmasından daha değerli olabileceğini düşündürmüştür.

İBH patogenezinde özellikle Crohn hastalığında TNF-alfa sitokini aracılığı ile intestinal bariyer bozulur ve intestinal permeabilite artar.[111, 112] İBH tedavisinde kullanılan Anti-TNF tedavi seçenekleri ise bu mekanizma üzerinden intestinal bariyeri kuvvetlendirip permeabiliteyi azaltarak başlıca etkisini gösterir.[4, 113] Çalışmamızda da intestinal permeabilite göstergesi olarak değerlendirilen Zonulin proteinin bu mekanizma üzerinden Anti-TNF tedavi alan İBH hastalarında daha düşük olabileceği düşünülmüştür. Ancak Anti-TNF tedavi alan İBH hastaları ile almayan hastalar arasında serum Zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0,98$). Anti-TNF tedavi çoğunlukla İBH hastalarında son basamak tedavi seçeneklerinden birisidir ve bu tedaviyi alan hasta grubu genelde hastalığı şiddetli seyreden hasta grubudur. Bunun sonucu olarak bu hastaların Anti TNF tedaviyi alması ile serum Zonulin düzeyinin yeterli ölçüde baskılanmadığı düşünüldü.

Çalışmamızda Zonulin düzeyinin hastalık şiddeti ile korelasyonu da değerlendirildi. Hastaların klinik aktivasyon şiddetleri Crohn hastalarında CDAİ ile, ÜK hastalarında

ise Truelove-Witts indeksi ile değerlendirildi. Ancak hastaların serum Zonulin düzeyleri ÜK hastalarında Truelove-Witts indeksi, Crohn hastalarında ise CDAİ ile korele saptanmadı. Literatürde yapılan birçok çalışmada da hastalık aktivasyon şiddetleri ile zonulin düzeyleri arasındaki ilişki hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Lacombe ve ark. çalışmasında ÜK hastalarının aktivasyon şiddeti ile Zonulin düzeyleri korele saptanırken Crohn hastalarının aktivasyon şiddeti ile arasında ilişki saptanmamış.[109] Szymanska ve ark. 'nın pediatrik hasta grubunda yaptığı çalışmada ise Crohn hastalarında serum Zonulin düzeyi aktivasyon şiddeti ile korele saptanırken ÜK hastalarında aktivasyon şiddetlerinin serum Zonulin düzeyi ile arasında korelasyon saptanmamıştır.[108]

İBH hastalarının aktivasyon süresi ile serum Zonulin düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmıştır ($r = -0,326$, $p = 0,021$) . Caviglia ve ark. tarafından yapılan çalışmada da Zonulin düzeyleri hastalık süresi arasında ters korelasyon mevcuttur.[106] Bu ters korelasyon literatürde özellikle ilk hastalığın aktivasyon anında intestinal permeabilitenin en yüksek olması ve zamanla aktivasyon süresi uzadıkça intestinal permeabilitenin azalmasına bağlı olarak Zonulin düzeylerinde düşme yaşanmasına bağlanmıştır.

Hasta popülasyonumuzun aktivasyon süresi açısından gösterdiği heterojenite hastaların aktivasyon şiddeti ile Zonulin arasında saptanamayan ilişki ve saptanamayan korelasyonun nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Zonulin düzeylerinin VKİ, yaş, eşlik eden komorbid hastalıklar, sigara kullanımından etkilendiği bilinmektedir.[105, 114-118] Literatürde Zonulin düzeyinin yüksek VKİ ve ileri yaş ile korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [114, 116] Ancak bizim çalışmamızda serum Zonulin düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda İBH hastalarında kontrol grubuna göre VKİ anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p < 0,001$). Zonulin düzeyi ise İBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu durum çalışmamızda neden literatürde olduğu gibi VKİ yüksek hastalarda Zonulin düzeyinin yüksek saptanmadığını açıklamıştır.

Malickova ve ark.'nın yaptığı çalışmada fekal Zonulin düzeyleri sigara içen popülasyonda sigara içmeyenlere göre anlamlı ölçüde yüksek saptanırken serum Zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.[105] Bizim çalışmamızda da

bu çalışma ile benzer şekilde sigara içen grup ile sigara içmeyenler arasında serum Zonulin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda sigara içen popülasyonun günlük tükettiği sigara miktarı çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu da çalışmaya dahil edilen sigara içen popülasyonun, Zonulin düzeyinde anlamlı fark oluşturacak kadar sigara kullanmamış olabileceğini düşündürmüştür. Sigaranın Zonulin düzeyleri üzerine etkisi ve sigara ile ilişkisi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Zonulin proteininin sentez yeri ve reseptörleri bağırsaklardır. Özellikle terminal ileum ve distal jejunum reseptörlerin en yoğun olduğu bölgeler olarak bilinmektedir.[84, 91, 119] Bundan dolayı geçirilmiş bağırsak operasyon öyküsü olan hastalarda Zonulin düzeyinde bağırsak operasyonu geçirmeyen hastalara göre farklılık saptanabileceği düşünülmüştü. Ancak çalışmamızda iki grup arasında serum Zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda İBH hastaları arasında sadece 3 hastanın geçirilmiş bağırsak operasyonu öyküsü mevcuttu. Ayrıca operasyon öyküsü olan hastaların geçirdiği operasyon tipi, varsa bağırsak rezeksiyonu ve ne kadarlık bir rezeksiyon yapıldığı bilinmiyordu. Bu da çalışmamızın bağırsak operasyonu ile Zonulin düzeyleri arasındaki ilişkinin aydınlatılması açısından yetersiz kaldığını göstermektedir.

Zonulin proteininin ve etki mekanizmasının keşfi, İBH dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta ihtiyaç duyulan bir belirtecin keşfinin yanısıra hastalıkların tedavisi açısından da yeni fırsatlar ve araştırılması gereken konular ortaya çıkarmıştır. Larezotide, diğer adıyla AT-1001 molekülü Zonulin proteininin aktif fragmentasyonunu içermeyen ve Zonulin reseptörüne bağlanan, intestinal permeabilityi etkilemeyerek Zonulin'in etkisini önleyen sentetik bir proteindir. Klinikte Larezotide ile en çok Çölyak hastalarında çalışmalar yapılmıştır. Literatürde Larezotide'in Çölyak hastalarında gluten maruziyeti sonrası gelişen GİS semptomlarında azalmaya yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[99, 120, 121] Aynı zamanda Larezotide'in intestinal permeabilityi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[100, 122] Larezotide 'in , İBH hastalarında etkisi ise hala araştırılmamış ve aydınlatılmamış bir konudur. İBH tedavisi açısından Zonulin proteininin hastalık patogenezindeki yeri düşünüldüğünde Larezotide umut vaat eden bir preparat olarak kabul edilebilir.

Zonulin proteininin etki mekanizması PAR2 aktivasyonu sonrasında Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) aktivasyonu ile gelişir.[6, 84] Zonulin'in etki mekanizması EGFR inhibitörleri olarak bilinen tirozin kinaz inhibitörleri tarafından da engellenebileceği ve EGFR inhibitörü alan hastalarda intestinal permeabilitenin azalabileceği düşünülmüştür. Ancak literatürde bu konu ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. EGFR inhibitörü alan hastalarda intestinal permeabilitenin değerlendirilmesi ve araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak serum Zonulin proteini İBH hastalarının tanı anında kullanılabilecek, hastalığın aktivasyon süresi hakkında bize fikir verebilecek, maliyeti uygun, pratikte kolay değerlendirilebilecek bir belirteçtir. Komorbid hastalıklardan etkilenmesi, serum Zonulin proteininin en büyük dezavantajıdır. Ancak her ne kadar dezavantajları olsa da Zonulin'in klinikte umut vaat eden ve hakkında daha çok araştırılma yapılması gereken bir molekül olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında serum Zonulin düzeyinin hastalık aktivasyonu ve tanı anındaki yeri adlı çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda listelenmiştir.

- 1) Çalışmaya dahil edilen bireylerin %42,8'ini (n=30) erkek ve %57,1'ini (n=40) kadın hasta oluşturmaktadır ve erkek/kadın oranı 1:1,3 'dür.
- 2) İBH hastaları ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak İBH hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük VKİ saptanmıştır.
- 3) İBH hastalarında beklenildiği gibi CRP, sedimentasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanırken hemoglobin değeri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.
- 4) İBH hastalarında kontrol grubuna göre serum Zonulin düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır.
- 5) CH ve ÜK hastalarının serum Zonulin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır.
- 6) ÜK grubunda CH grubuna göre serum Zonulin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.
- 7) CH ve ÜK grupları arasında WBC, nötrofil, Hb, Hct, CRP ve sedimentasyon değerleri arasında fark saptanmamıştır.
- 8) CH ve ÜK gruplarında serum Zonulin düzeyi ile hastalık tutulum alanı arasında ilişki saptanmamıştır.
- 9) CH grubunda hastalık davranış biçimi ile serum Zonulin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.
- 10) Serum Zonulin düzeyinin CH grubunda CDAİ, ÜK hastalarında Truelove-witts indeksi ile ilişkisi gösterilememiştir.
- 11) Gaita direkt bakısı sonuçlarının serum Zonulin düzeyi ile ilişkisi saptanmamıştır.
- 12) Sigara kullanıcısı olanlarda serum Zonulin düzeyinin sigara kullanmayanların serum Zonulin düzeyi ile arasında fark saptanmamıştır.

- 13) Anti-TNF tedavi alanlar ile almayanlar arasında serum Zonulin düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır.
- 14) Bağırsak operasyonu geçiren hastaların, bağırsak operasyon öyküsü olmayan hastalara göre serum Zonulin düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır.
- 15) Son 1 ay içinde antibiyotik kullanma öyküsünün serum Zonulin düzeyine etkisi gösterilememiştir.
- 16) Serum Zonulin düzeyinin yaş, VKİ, sedimentasyon, CRP, Hb,Hct, WBC ve nötrofil ile arasında ilişki saptanmamıştır.
- 17) Serum Zonulin düzeyi ile hastalık aktivasyon süresi arasında ters korelasyon tespit edilmiştir.

7. KAYNAKÇA

1. Nikolaus, S. and S. Schreiber, *Diagnostics of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2007. **133**(5): p. 1670-1689.
2. Lamb, C.A., et al., *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut, 2019. **68**(Suppl 3): p. s1-s106.
3. Wyatt, J., et al., *Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease*. The Lancet, 1993. **341**(8858): p. 1437-1439.
4. Salim, S.a.Y. and J.D. Söderholm, *Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases*. Inflammatory bowel diseases, 2011. **17**(1): p. 362-381.
5. Fasano, A., *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. Physiological reviews, 2011.
6. Tripathi, A., et al., *Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(39): p. 16799-16804.
7. van der Merwe, J.Q., M.D. Hollenberg, and W.K. MacNaughton, *EGF receptor transactivation and MAP kinase mediate proteinase-activated receptor-2-induced chloride secretion in intestinal epithelial cells*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2008. **294**(2): p. G441-G451.
8. Sturgeon, C. and A. Fasano, *Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases*. Tissue barriers, 2016. **4**(4): p. e1251384.
9. Fasano, A., *All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases*. F1000Research, 2020. **9**.
10. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-1794. e4.
11. Loftus, C.G., et al., *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000*. Inflammatory bowel diseases, 2007. **13**(3): p. 254-261.
12. Bernstein, C.N., et al., *The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2006. **101**(7): p. 1559-1568.
13. Yapp, T.R., et al., *Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2000. **12**(8): p. 907-911.
14. Jacobsen, B.A., et al., *Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978–2002*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2006. **18**(6): p. 601-606.

15. Kappelman, M.D., et al., *The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007. **5**(12): p. 1424-1429.
16. Auvin, S., et al., *Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999)*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2005. **41**(1): p. 49-55.
17. Molinie, F., et al., *Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999)*. Gut, 2004. **53**(6): p. 843-848.
18. Gearry, R.B., et al., *High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study*. Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(10): p. 936-943.
19. Devlin, H.B., D. Datta, and A. Dellipiani, *The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in North Tees Health District*. World journal of surgery, 1980. **4**(2): p. 183-192.
20. Kurata, J.H., et al., *Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization*. Gastroenterology, 1992. **102**(6): p. 1940-1948.
21. Sonnenberg, A. and I.H. Wasserman, *Epidemiology of inflammatory bowel disease among US military veterans*. Gastroenterology, 1991. **101**(1): p. 122-130.
22. Yang, S.-K., E.V. Loftus Jr, and W.J. Sandborn, *Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia*. Inflammatory bowel diseases, 2001. **7**(3): p. 260-270.
23. 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.
24. J. Loscalzo, A.S.F., D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE*. 21 ed, ed. A.S.F. J. Loscalzo, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson. 2022: McGraw Hill LLC. .
25. Mark A Peppercorn, M.V.K., MD, MSPH. *Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults (UpToDate)*. 2022.
26. Mark A Peppercorn, M.V.K., MD, MSPH. *Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults (UpToDate)*. 2022.
27. Rothfuss, K.S., E.F. Stange, and K.R. Herrlinger, *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases*. World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(30): p. 4819.
28. Mark A Peppercorn, M.S.C., MD. *Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease (UpToDate)*. 2022.
29. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. Canadian journal of gastroenterology, 2005. **19**(Suppl A): p. 5A-36A.

30. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study*. *Gastroenterology*, 1976. **70**(3): p. 439-444.
31. Truelove, S.C. and L. Witts, *Cortisone in ulcerative colitis*. *British medical journal*, 1955. **2**(4947): p. 1041.
32. Maxine A. Papadakis, S.J.M., Michael W. Rabow, Kenneth R. McQuaid, *CURRENT Medical Diagnosis And Treatment 2022 (LANGE)*, ed. S.J.M. Maxine A. Papadakis, Michael W. Rabow, Kenneth R. McQuaid. 2022: McGraw Hill.
33. Jana Al Hashash, M., MSc, FACGMiguel Regueiro, MD, AGAF, FACP, FACP. *Medical management of low-risk adult patients with mild to moderate ulcerative colitis (UpToDate)*. 2022.
34. Miguel Regueiro, M., AGAF, FACP, FACPJana Al Hashash, MD, MSc, FACP. *Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults (UpToDate)*. 2022.
35. Jana Al Hashash, M., MSc, FACGMiguel Regueiro, MD, AGAF, FACP, FACP. *Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease (UpToDate)*. 2022.
36. Zhang, Y.-Z. and Y.-Y. Li, *Inflammatory bowel disease: pathogenesis*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. **20**(1): p. 91.
37. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease*. *Nature*, 2001. **411**(6837): p. 603-606.
38. Inohara, N., et al., *Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: implications for Crohn' s disease*. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. **278**(8): p. 5509-5512.
39. Cooney, R., et al., *NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation*. *Nature medicine*, 2010. **16**(1): p. 90-97.
40. Abreu, M.T., M. Fukata, and M. Arditi, *TLR signaling in the gut in health and disease*. *The Journal of Immunology*, 2005. **174**(8): p. 4453-4460.
41. Bonen, D.K., et al., *Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 140-146.
42. Watanabe, T., et al., *NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses*. *Nature immunology*, 2004. **5**(8): p. 800-808.
43. Rioux, J.D., et al., *Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis*. *Nature genetics*, 2007. **39**(5): p. 596-604.
44. Hampe, J., et al., *A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1*. *Nature genetics*, 2007. **39**(2): p. 207-211.

45. McCarroll, S.A., et al., *Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease*. Nature genetics, 2008. **40**(9): p. 1107-1112.
46. Cosnes, J., *Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2004. **18**(3): p. 481-496.
47. Cosnes, J., *What is the link between the use of tobacco and IBD?* Inflammatory bowel diseases, 2008. **14**(suppl_2): p. S14-S15.
48. Lakatos, P.L., T. Szamosi, and L. Lakatos, *Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly?* World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(46): p. 6134.
49. Leslie, W.D., et al., *Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2008. **103**(6): p. 1451-1459.
50. Cantorna, M.T., et al., *1, 25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease*. The Journal of nutrition, 2000. **130**(11): p. 2648-2652.
51. Maunder, R.G., *Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions*. Inflammatory bowel diseases, 2005. **11**(6): p. 600-608.
52. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis*. Inflammatory bowel diseases, 2011. **17**(5): p. 1138-1145.
53. Qin, J., et al., *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. nature, 2010. **464**(7285): p. 59-65.
54. Martinez, C., et al., *Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2008. **103**(3): p. 643-648.
55. Andoh, A., et al., *Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis*. Journal of gastroenterology, 2011. **46**(4): p. 479-486.
56. Ott, S., et al., *Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease*. Gut, 2004. **53**(5): p. 685-693.
57. Johansson, M. and M. Phillipson, *Petersson Jet al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria*. Proc Natl Acad Sci USA, 2008. **105**: p. 15064-9.
58. Martinez-Medina, M., et al., *Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis*. Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(12): p. 1136-1145.

59. Frank, D.N., et al., *Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases*. Proceedings of the national academy of sciences, 2007. **104**(34): p. 13780-13785.
60. Ryan, P., et al., *Bacterial DNA within granulomas of patients with Crohn's disease—detection by laser capture microdissection and PCR*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2004. **99**(8): p. 1539-1543.
61. Breese, E., et al., *Interleukin-2-and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa*. Immunology, 1993. **78**(1): p. 127.
62. Heller, F., et al., *Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution*. Gastroenterology, 2005. **129**(2): p. 550-564.
63. Fuss, I.J., et al., *Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis*. The Journal of clinical investigation, 2004. **113**(10): p. 1490-1497.
64. Kalliomäki, M. and E. Isolauri, *Role of intestinal flora in the development of allergy*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2003. **3**(1): p. 15-20.
65. Artis, D., *Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut*. Nature reviews immunology, 2008. **8**(6): p. 411-420.
66. Lebeer, S., J. Vanderleyden, and S.C. De Keersmaecker, *Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens*. Nature Reviews Microbiology, 2010. **8**(3): p. 171-184.
67. Atuma, C., et al., *The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2001. **280**(5): p. G922-G929.
68. Barker, N., M. van de Wetering, and H. Clevers, *The intestinal stem cell*. Genes & development, 2008. **22**(14): p. 1856-1864.
69. Medzhitov, R. and C.A. Janeway Jr, *Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system*. Science, 2002. **296**(5566): p. 298-300.
70. Akira, S., S. Uematsu, and O. Takeuchi, *Pathogen recognition and innate immunity*. Cell, 2006. **124**(4): p. 783-801.
71. Neutra, M.R., N.J. Mantis, and J.-P. Kraehenbuhl, *Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues*. Nature immunology, 2001. **2**(11): p. 1004-1009.
72. Neutra, M.R., et al. *The composition and function of M cell apical membranes: implications for microbial pathogenesis*. in *Seminars in immunology*. 1999. Elsevier.
73. Johansson, C. and B.L. Kelsall. *Phenotype and function of intestinal dendritic cells*. in *Seminars in immunology*. 2005. Elsevier.

74. Rescigno, M., et al., *Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria*. Nature immunology, 2001. **2**(4): p. 361-367.
75. Watson, C., M. Rowland, and G. Warhurst, *Functional modeling of tight junctions in intestinal cell monolayers using polyethylene glycol oligomers*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2001. **281**(2): p. C388-C397.
76. Travis, S. and I. Menzies, *Intestinal permeability: functional assessment and significance*. Clinical science, 1992. **82**(5): p. 471-488.
77. Fletcher, S.J. and J.Z. Rappoport, *Moving forward: polarised trafficking in cell migration*. Trends in cell biology, 2010. **20**(2): p. 71-78.
78. Fujita, M., F. Reinhart, and M. Neutra, *Convergence of apical and basolateral endocytic pathways at apical late endosomes in absorptive cells of suckling rat ileum in vivo*. Journal of Cell Science, 1990. **97**(2): p. 385-394.
79. Sansonetti, P.J., *War and peace at mucosal surfaces*. Nature Reviews Immunology, 2004. **4**(12): p. 953-964.
80. Machen, T.E., D. Erlij, and F. Wooding, *Permeable junctional complexes: The movement of lanthanum across rabbit gallbladder and intestine*. The Journal of Cell Biology, 1972. **54**(2): p. 302-312.
81. Claude, P. and D.A. Goodenough, *Fracture faces of zonulae occludentes from "tight" and "leaky" epithelia*. The Journal of cell biology, 1973. **58**(2): p. 390-400.
82. Hossain, Z. and T. Hirata, *Molecular mechanism of intestinal permeability: interaction at tight junctions*. Molecular BioSystems, 2008. **4**(12): p. 1181-1185.
83. Bruewer, M., S. Samarin, and A. Nusrat, *Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **1072**(1): p. 242-252.
84. Vanuytsel, T., S. Vermeire, and I. Cleynen, *The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease*. Tissue barriers, 2013. **1**(5): p. e27321.
85. Ajamian, M., et al., *Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems*. PloS one, 2019. **14**(1): p. e0210728.
86. Langlois, M.R. and J.R. Delanghe, *Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans*. Clinical chemistry, 1996. **42**(10): p. 1589-1600.
87. Asleh, R., et al., *Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease*. Circulation research, 2003. **92**(11): p. 1193-1200.
88. Fasano, A., et al., *Vibrio cholerae produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions*. Proceedings of the national academy of sciences, 1991. **88**(12): p. 5242-5246.

89. Fasano, A., et al., *Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro*. The Journal of clinical investigation, 1995. **96**(2): p. 710-720.
90. Fasano, A., et al., *Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease*. The Lancet, 2000. **355**(9214): p. 1518-1519.
91. Wang, W., et al., *Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions*. Journal of cell science, 2000. **113**(24): p. 4435-4440.
92. Wicher, K.B. and E. Fries, *Prohaptoglobin is proteolytically cleaved in the endoplasmic reticulum by the complement C1r-like protein*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(40): p. 14390-14395.
93. El Asmar, R., et al., *Erratum: Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure (Gastroenterology (2002) 123 (160b1615))*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 275.
94. Drago, S., et al., *Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2006. **41**(4): p. 408-419.
95. Thomas, K.E., et al., *Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease*. The Journal of Immunology, 2006. **176**(4): p. 2512-2521.
96. Lammers, K.M., et al., *Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3*. Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 194-204. e3.
97. Sturgeon, C. and A.J.T.b. Fasano, *Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases*. 2016. **4**(4): p. e1251384.
98. Black, K.E., J.A. Murray, and C.S. David, *HLA-DQ determines the response to exogenous wheat proteins: a model of gluten sensitivity in transgenic knockout mice*. The Journal of Immunology, 2002. **169**(10): p. 5595-5600.
99. Paterson, B., et al., *The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2007. **26**(5): p. 757-766.
100. Arrieta, M.-C., et al., *Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse*. Gut, 2009. **58**(1): p. 41-48.
101. Song, K.-H., A. Fasano, and N.D. Eddington, *Effect of the six-mer synthetic peptide (AT1002) fragment of zonula occludens toxin on the intestinal absorption of cyclosporin A*. International journal of pharmaceutics, 2008. **351**(1-2): p. 8-14.
102. Song, K.-H. and N.D. Eddington, *The impact of AT1002 on the delivery of ritonavir in the presence of bioadhesive polymer, carrageenan*. Archives of pharmacal research, 2012. **35**(5): p. 937-943.

103. Camara-Lemarroy, C.R., et al., *Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity*. Multiple Sclerosis Journal, 2020. **26**(11): p. 1340-1350.
104. Skardelly, M., et al., *Expression of zonulin, c-kit, and glial fibrillary acidic protein in human gliomas*. Translational Oncology, 2009. **2**(3): p. 117-120.
105. Malíčková, K., et al., *Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers*. Practical laboratory medicine, 2017. **9**: p. 39-44.
106. Caviglia, G.P., et al., *Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: A pilot study*. 2019.
107. Vanuytsel, T., S. Vermeire, and I.J.T.b. Cleynen, *The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease*. 2013. **1**(5): p. e27321.
108. Szymanska, E., et al., *Fecal Zonulin as a noninvasive biomarker of intestinal permeability in pediatric patients with inflammatory bowel diseases—correlation with disease activity and fecal calprotectin*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(17): p. 3905.
109. Lacombe, L.A.C., et al., *Factors associated with circulating zonulin in inflammatory bowel disease*. Arquivos de Gastroenterologia, 2022. **59**: p. 238-243.
110. Wegh, C., et al., *Intestinal permeability measured by urinary sucrose excretion correlates with serum zonulin and faecal calprotectin concentrations in UC patients in remission*. Journal of nutrition and metabolism, 2019. **2019**.
111. Söderholm, J.D., et al., *Increased epithelial uptake of protein antigens in the ileum of Crohn's disease mediated by tumour necrosis factor α* . Gut, 2004. **53**(12): p. 1817-1824.
112. Ma, T.Y., et al., *TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2004. **286**(3): p. G367-G376.
113. Suenart, P., et al., *Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease*. The American journal of gastroenterology, 2002. **97**(8): p. 2000-2004.
114. Kim, A.-S. and H.-J. Ko, *Plasma concentrations of zonulin are elevated in obese men with fatty liver disease*. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, 2018: p. 149-157.
115. Żak-Gołąb, A., et al., *Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects*. International journal of endocrinology, 2013. **2013**.
116. Qi, Y., et al., *Intestinal permeability biomarker zonulin is elevated in healthy aging*. Journal of the American Medical Directors Association, 2017. **18**(9): p. 810. e1-810. e4.
117. Ciccia, F., et al., *Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(6): p. 1123-1132.

118. Jayashree, B., et al., *Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes*. Molecular and cellular biochemistry, 2014. **388**: p. 203-210.
119. Fasano, A., et al., *The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway*. Gastroenterology, 1997. **112**(3): p. 839-846.
120. Leffler, D.A., et al., *A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2012. **107**(10): p. 1554-1562.
121. Kelly, C., et al., *Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2013. **37**(2): p. 252-262.
122. Gopalakrishnan, S., et al., *Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells*. Peptides, 2012. **35**(1): p. 95-101.

8. EKLER

8.1. Etik kurul onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/842

29.12.2022

Sayın Öğretim Üyesi Dr. Ufuk Avcıoğlu

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında serum Zonulin düzeyinin tanı ve hastalık aktivasyonundaki yeri başlıklı OMÜ KAEK 2022/571 Karar nolu nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 28.12.2021 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

8.2.İntihal Raporu

ORJİNALLIK RAPORU			
%	11	%	11
BENZERLİK ENDEKSİ		İNTERNET KAYNAKLARI	
		YAYINLAR	
		%	4
		ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ	
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr		%4
	İnternet Kaynağı		
2	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi		%1
	Öğrenci Ödevi		
3	tez.yok.gov.tr		<%1
	İnternet Kaynağı		
4	dspace.gazi.edu.tr		<%1
	İnternet Kaynağı		
5	acikerisim.erbakan.edu.tr		<%1
	İnternet Kaynağı		
6	acikerisim.omu.edu.tr		<%1
	İnternet Kaynağı		
7	acikerisim.pau.edu.tr		<%1
	İnternet Kaynağı		
8	acikerisim.uludag.edu.tr		<%1
	İnternet Kaynağı		
9	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015		<%1
	Yayın		