



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA
“GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1” VE
“GLUCAGON LIKE PEPTIDE-2” DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahsin ÖZENMİŞ

KAYSERİ – 2013



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA
“GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1” VE
“GLUCAGON LIKE PEPTIDE-2” DÜZEYLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahsin ÖZENMİŞ

Danışman
Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2012-4190 No’lu Proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ – 2013

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim hayatım boyunca desteklerinden dolayı saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR'a ve asistanlık süresince yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm hocalarıma,

Tezimin oluşumunda katkıları olan Dr. Süleyman Sırrı GÖKALP (Tekden Hastanesi), Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK, Prof. Dr. Sıtkı GÖKSU (Gaziantep Üniversitesi), Uzm. Dr. Gülten SEZGİN, Prof. Dr. Mustafa KULA ve Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ'ye,

Hastaların toplanmasında katkıları olan Gastroenteroloji polikliniği sekreterleri Leyla KASAPOĞLU ve Arife TÜRE'ye,

Endokrinoloji test hemşiresi Nilgün YILDIRIM'a,

Her zaman duaları ile destek olan çok değerli annem Hatice ÖZENMİŞ ve babam M. Ekrem ÖZENMİŞ'e,

Ve tez hazırlama süresince manevi desteklerini hiç esirgemeyen canım eşim Nuriye ÖZENMİŞ'e ve biricik kızım Betül ÖZENMİŞ'e şükranlarımı sunarım.

Tahsin ÖZENMİŞ

Kayseri – 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÜLSERATİF KOLİT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Tarihçe.....	4
2.1.4. Etyoloji ve Patogeneze.....	4
2.1.4.1. Çevresel Faktörler	4
2.1.4.2. Genetik Faktörler	5
2.1.4.3. İmmün Faktörler.....	5
2.1.4.4. Psikolojik Faktörler	6
2.1.5. Klinik Özellikler.....	6
2.1.6. Tanı	7
2.1.7. Ayırıcı Tanı	9
2.1.8. Komplikasyonları.....	10
2.1.9. Tedavi.....	10
2.2. GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)	11
2.2.1. GLP-1'in Biyolojisi.....	11

2.2.2. GLP-1'in Sekresyonunu Etkileyen Faktörler.....	12
2.2.3. GLP-1'in Etkileri	12
2.3. GLUCAGON LIKE PEPTIDE-2 (GLP-2)	14
2.3.1. Sentezi, Salınımı, Yıkımı	14
2.3.2. GLP-2'nin Biyolojik Etkileri	15
2.3.3. GLP-2 Reseptörü ve Aktivitesi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	18
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ	18
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	19
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	19
3.5. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ	19
3.6. 75 GR OGTT	19
3.7. GLP-1 VE GLP-2 DÜZEYLERİNE BAKILMASI.....	20
3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMALAR.....	26
6. SONUÇLAR	33
KAYNAKLAR	34
EKLER.....	45
TEZ ONAY SAYFASI.....	48

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ARN	: Arkuat Nukleus
BMI	: Body Mass Index
CARD15	: Caspase Activation and Recruitment Domain 15
CH	: Crohn Hastalığı
CMV	: Sitomegalovirüs
DI	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz
EAI	: Endoscopic Aktivite İndeksi
GIP	: Gastrik İnhibitor Polipeptit
GLP-1	: Glucagon Like Peptide-1
GLP-2	: Glucagon Like Peptide-2
GLUT-2	: Glucose Transporter 2
HCV	: Hepatit C Virüsü
HLA	: Human Major Histocompatibility Complex
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1RA	: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
L	: Litre
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
NOD2	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing Protein 2
NTS	: Nukleus Traktus Solitarius

OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OXM	: Oksintomodulin
p-ANCA	: Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Otoantikör
pg	: Pikogram
pmol	: Pikomol
PVN	: Paraventriküler Nukleus
SGLT-1	: Sodium-Glucose Transport Proteins
SON	: Supraoptik Nukleus
TCF	: T Cell Faktör
TGF	: Transforming Growth Factor
Th17	: T helper 17
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
USA	: United States of America
ÜK	: Ülseratif Kolit
5-ASA	: 5-Aminosalisilik Asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (EAI).....	8
Tablo 2	: Rachmilewitz Klinik Aktivite Skoru	9
Tablo 3	: GLP-1'in pankreas ve gastrointestinal sistem üzerindeki başlıca etkileri ve eksikliğinde oluşabilecek durumlar	13
Tablo 4	: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve aile öyküsü (DM) açısından dağılımı	22
Tablo 5	: Hasta ve kontrol grubunun yaş, BMİ, OGTT-0, OGTT-120, GLP-1, GLP-2 ortalamaları açısından dağılımı.....	23
Tablo 6	: Hasta ile kontrol grubunun OGTT-0 ve OGTT-120.dakika sonuçlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 7	: Hasta grupları ve kontrol grubuna göre yaş, BMİ, OGTT-0, OGTT-120, GLP-1 ve GLP-2 sonuçlarının ortalamalarının dağılımı	24
Tablo 8	: Hasta gruplarına ve kontrol grubuna göre cinsiyet ve aile öyküleri (DM) açısından dağılımları.....	25
Tablo 9	: Hasta gruplarının ve kontrol grubunun OGTT-0. ve OGTT-120. dakika sonuçlarına göre karşılaştırılması	25

ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA “GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1” VE “GLUCAGON LIKE PEPTIDE-2” DÜZEYLERİ

ÖZET

Giriş-Amaç: Ülseratif kolit hastalığı barsağın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. “Glucagon like peptide-1” barsak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanan ve kan şekerinin düzenlenmesinde görevli bir peptiddir. “Glucagon like peptide-2” de barsak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanır ve barsak mukoza bütünlüğünün korunmasında görevlidir. Çalışmanın amacı ülseratif kolit hastalığında “glucagon like peptide-1” ve “glucagon like peptide-2” düzeylerinin hastalığa bağlı olarak değişip değişmediğini incelemek ve ülseratif kolit hastalığının glukoz intoleransı ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 52 bilinen remisyonda ülseratif kolit hastası (hasta grubu) ve ülseratif koliti bulunmayan 30 kişi (kontrol grubu) katılmıştır. Hastalar kendi aralarında tutulum yerlerine göre dört gruba ayrılmıştır (distal, sol kolon, ekstensif, pankolit). Katılımcıların hepsine 75 gr oral glukoz tolerans testi yapılmış, ayrıca açlık plazma “glucagon like peptide-1” ve “glucagon like peptide-2” düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: 75 gr oral glukoz tolerans testinin 0.dakika sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ülseratif kolit hastalarında kan şekeri daha düşük bulunmuştur. Açlık “glucagon like peptide-1” ve “glucagon like peptide-2” düzeyleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubu değerleri hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Ülseratif kolit hastalarında açlık kan şekeri daha düşük, kontrol grubunda ise açlık “glucagon like peptide-1” ve “glucagon like peptide-2” düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, Glucagon like peptide-1, Glucagon like peptide-2, Glukoz regülasyonu.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 AND GLUCAGON LIKE PEPTIDE 2 LEVELS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

ABSTRACT

Introduction-Objective: Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of the bowel. Glucagon like peptide-1 secreted by intestinal enteroendocrine L cells plays a role in the regulation of blood sugar. Glucagon like peptide-2 is also secreted by intestinal enteroendocrine L cells which is involved in protecting the integrity of the intestinal mucosa. The aim of the study was detecting the levels of glucagon like peptide-1 and glucagon like peptide-2 in patients with ulcerative colitis. Furthermore, we investigated the relationship between this disease and glucose intolerance.

Materials and Method: 52 patients with known ulcerative colitis in remission (patient group) and 30 subjects without ulcerative colitis (control group) were enrolled. Patients divided into four subgroups according to disease extension (distal, left sided, extensive and pancolitis,). Both patient and control groups had a 75 g oral glucose tolerance test. Fasting plasma glucagon like peptide-1 and glucagon like peptide-2 levels were also measured in all patients and controls.

Findings: Fasting blood glucose levels were lower in the patient group as compared with the controls. Supportingly, fasting glucagon like peptide-1 and glucagon like peptide-2 levels were both higher in the controls as compared with the patient group.

Conclusion: In ulcerative colitis disease, fasting blood glucose, glucagon like peptide-1 and glucagon like peptide-2 levels were significantly lower which may show an interaction between disease and glucose regulation.

Keywords: Ulcerative colitis, Glucagon like peptide-1, Glucagon like peptide-2, Glucose regulation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK) rektumdan başlayıp tüm kolonu tutabilen değişik şiddette kesintisiz mukozal inflamasyon ile giden, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik idiyopatik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır (1). ÜK'in fizyopatolojisinde immünolojik, çevresel, genetik ve mikrobiyolojik faktörler rol almakla birlikte, kesin nedeni bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, bakteriyel antijenler ve mukozal immün cevap bozukluğu ÜK'teki barsak inflamasyonunun ana nedenlerindendir (2,3).

“Glucagon like peptide-1” (GLP-1) ve “glucagon like peptide-2” (GLP-2) ince ve kalın barsak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanmaktadır. GLP-1 pankreas beta adacık hücrelerini uyararak insülin salgısını uyarıp glukagon salgısını inhibe etmektedir. GLP-1 pankreas beta adacık hücre proliferasyonunu da uyarır. Bütün bu etkileri ile GLP-1 kan şekerinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. GLP-2 barsak hücre proliferasyonunu uyarmaktadır. Ayrıca barsak hücrelerinin apoptozisini inhibe eder. Bu etkileri ile GLP-2'nin barsak mukoza epitelinin bütünlüğünün korunmasında önemli rolü vardır. GLP-1 ve GLP-2, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından yıkılmaktadır. DPP-4 barsak mukoza epitelinde ve kanda serbest olarak bulunmaktadır (4,5).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada dextran sülfat sodyum (DSS) verilerek deneysel kolit oluşturulmuştur. Bunun sonucunda kolit oluşturulan farelerde DPP-4 aktivitesinin azaldığı ve buna bağlı olarak GLP-1 ve GLP-2 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (6). HCV hastalığı olan kişiler ile yapılan bir çalışmada HCV ile ilişkili glukoz intoleransının nedeni araştırılmıştır. Bu kişilerde DPP-4 ekspresyonunun artmış olduğu buna bağlı olarak da GLP-1 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (7). Terminal ileumu

tutulmuş Crohn hastalığı (CH) olan kişiler ile yapılan bir çalışmada hastalığın aktivitesinden bağımsız olarak bu hastalarda GLP-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (8). Kolektomi uygulanmış hastalar ile yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolektomili hastalarda enteroinsüler aksın etkilendiği buna bağlı olarak glukoz intoleransı geliştiği görülmüştür (9).

Çalışmadaki amacımız, yukarıda belirttiğimiz araştırma sonuçlarının ışığında, ÜK hastalığında aktiviteden bağımsız olarak tutulum yerlerine göre GLP-1 ve GLP-2 plazma düzeylerinin değişip değişmediğini göstermek ve varsa GLP-1 düzeyindeki değişimlere bağlı olarak ÜK hastalığının glukoz intoleransı ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

2.1.1. Tanım

ÜK rektumdan başlayıp tüm kolonu tutabilen değişik şiddette kesintisiz mukozal inflamasyon ile giden relaps ve remisyonlarla seyreden kronik idiyopatik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Etyopatogenez ve seyrini belirleyen faktörler net olarak bilinmemektedir (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın görülme sıklığı 0,5-24,5/100.000 arasında değişkenlik göstermektedir (2). Tek yumurta ikizlerinde %14-19 ve çift yumurta ikizlerinde %0-7 konkordans oranları bildirilmiştir (10-13). ÜK hastalarının birinci derece akrabalarında ÜK görülme sıklığı %7-12 olarak bulunmuştur (14,15). İnsidans ve prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Britanya, ABD, Kuzey Avrupa ve Avustralya yüksek insidansın olduğu ülkelerdir. Asya, Japonya ve Güney Amerika ise düşük insidansın bulunduğu bölgelerdir. Bölgeler arasında görülme sıklığı açısından 100 kat kadar fark olabilmektedir (1,16). ÜK özellikle 20-40 yaşları arasında sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. ABD'de Yahudi ırklarında diğer ırklara göre ÜK görülme sıklığı daha fazla bildirilmiştir. Kentsel ve kırsal kesimler arasında görülme sıklığı açısından farklı veriler mevcuttur (1).

2.1.3. Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1859 yılında Samuel Wilks tarafından "basit idiopatik kolit" olarak isimlendirilmiştir (17). Yine aynı yıl Bankes şiddetli yaygın inflamasyon gösteren dilate kolon hastalığı olarak tarifleyip "idiopatik kolit" adını vermiştir (18). Hawkins 1909 yılında hastalığın seyrinin intermitan veya kronik olabileceğini ve bazen ilk atakta bile ölümcül seyredebileceğini ifade etmiştir (19).

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

ÜK patogenezinde genetik, immünolojik, mikrobiyolojik, çevresel faktörler önemli şekilde vurgulansa da kesin etyolojik nedenler bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, bakteriyel antijenler ve mukozal immün cevap bozukluğu intestinal inflamasyonun başta gelen nedenleridir (3). Etiyolojide suçlanan faktörler aşağıda ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2.1.4.1. Çevresel Faktörler

ÜK ile enfeksiyöz kolit arasındaki bazı benzerlikler ÜK'deki kronik kolon inflamasyonunu bilinmeyen bazı mikroorganizmaların başlatmış olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. ÜK'li hastalarda enterik bakterilere karşı anormal immün cevabın geliştiği ve böylece barsak hasarının başladığı düşünülmektedir. Barsak bakterilerinin enterik mukozal immün sistemin oluşumunda önemli fonksiyonları mevcuttur. Ayrıca lenfosit apoptozisinin önlenmesi ve lenfositlerin uyarılmasında da önemli rolleri vardır (20). Normal kolondaki Escherichia coli türlerinin sürekli değişmesi mukozal hasara neden olan enzim veya maddeleri salgılayan spesifik türlerin olduğunu düşündürmektedir (21). Cooke ve arkadaşları, ÜK hastalarından izole edilen E.coli türlerinin normal kolondaki E.coli türlerine göre daha fazla hemolizin ve nefrotoksin salgıladığını tespit etmişlerdir (22). Andreassen, ÜK hastalarının 2/3'ünde besin alerjisi olduğunu bunlarında %84 gibi büyük çoğunluğunun süte alerjisi bulunduğunu bildirmiştir (23). Ancak, başka çalışmalar bu veriyi desteklememiştir (24). Sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımının, ÜK gelişiminde koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın ortaya çıkması bakımından, sigara içmeyenlerde içenlere göre 2-6 kat artmış relatif risk mevcuttur (25). Ancak sigara içmenin koruyuculuğu net değildir (26). Diğer çevresel faktörler arasında buğday, alkol, rafine şeker, silikon

dioksit gibi gıda katkı maddeleri olabileceği düşünülmektedir. Ancak hiçbirisinin ÜK ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (27,28). Bazı çalışmalar apendektominin ÜK gelişiminde koruyucu olduğunu göstermekle birlikte, mekanizma bilinmemektedir (29,30).

2.1.4.2. Genetik Faktörler

ÜK etyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Genetik faktörlerin rolü karmaşık olup tek bir gen modeli ile açıklanamamaktadır. Mendelien kanunlarına göre herediter geçişli olmayıp, heterojen poligenik genetik bozukluk söz konusudur. Bu genetik bozukluk çevresel faktörlerden etkilenir (31). Pozitif aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Tek yumurta ikizlerinde %14-19, çift yumurta ikizlerinde %0-7 oranında görülme riski bildirilmiştir (10-12). ÜK hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın görülme sıklığı %7-12 olarak saptanmıştır (14,15). Japonlarda HLA-B27, HLA-B5 ve İsrail Yahudilerinde HLA-B25, HLA-B35 ÜK sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (32-34). Bazı çalışmalarda HLA-DR3, DQ2 haplotipi kadınlarda ektensif tip ÜK ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Yahudilerde p-ANCA, DRB1502 aleli ile Yahudi olmayan beyazlarda ise bu antikör HLA DR3-DQ TNF-alfa2 haplotipi ile ilişkili bulunmuştur (28). DNA analizi sonucunda 1, 3, 6, 7, 14, 16 ve 19 kromozomlarında ÜK ile ilgili genler tespit edilmiştir. İlgili genler içinde en kuvvetli ilişki 16. kromozomun perisentromerik bölgesinde nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) genidir. NOD2, ayrıca caspase activation and recruitment domain 15 (CARD15) olarak bilinir. Polimorfik bir gen olan CARD15 doğal immünite ile ilişkilidir (31-35). IL23R'yi kodlayan gen ile CH ve ÜK arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (36). IL23R, Th17 hücrelerinin farklılaşmasında anahtar rol oynadığı için önemlidir (28). Genç yaşta ÜK tanısı alan hastalarda IL-1 reseptör antagonistinde polimorfizm tespit edilmiştir (31). ÜK ile TNF protein üretimi ve gen ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır (34). ÜK patogenezinde interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-IRA) geninin rolü olduğu gösterilmiştir (31).

2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler

ÜK'in patogenezinde hem hücresel hemde humoral immünolojik mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir (1). Barsak immün aktivitesindeki bu artış yoğun antijenik uyaran veya spesifik bir antijen tarafından tetiklenebileceği gibi, barsak mukoza

immünitesinde oluşmuş bir defektin sonucu da olabilir (1). Diyet ve mikrobiyolojik antijenlere bağlı olarak barsak lümeninde sürekli bir immün yanıt mevcuttur. Bu durum fizyolojik sınırlarda daimi bir inflamasyonun oluşmasına neden olmaktadır. Kontrol mekanizmaları ile bu inflamasyon fizyolojik sınırlarda tutulduğu için normalde barsak epitelinde hasar oluşmaz. ÜK hastalarında çevresel ve genetik nedenlerden dolayı bu inflamatuvar yanıt abartılı olup kontrol altında tutulamadığı için, barsak epitelinde hasara neden olur. İnflamasyona neden olan tetikleyici antijenler lenfoid folliküllerde bulunan T-lenfositlerine sunulur. Makrofaj ve T-helper (Th) lenfositlerin uyarılması ile birçok sitokin salgınır. ÜK hastalarında IL-4, 5, 6, 10 gibi Th-2 den salgılanan sitokinler daha fazladır. Bu sitokinler B-lenfositleri uyararak Ig-G salgınımına neden olurlar. Normal bireylerde Ig-A salgınımı kompleman sistemini uyarmazken, ÜK hastalarında Ig-G3 kompleman sistemini ve fagositleri aktive ederek inflamasyonun daha da şiddetli olmasına neden olur. IL-8 ile uyarılan nötrofillerden açığa çıkan reaktif oksijen metabolitleri, inflamatuvar sitokinler ve lökotrien-B4 barsak epitel hücrelerinde hasara neden olmaktadır (37). ÜK hastalarında barsak mukozasının iyileşmesi için transforming growth faktör (TGF) salgınımında artar. Ancak bu artış epitel hiperproliferasyonuna neden olarak barsak kanseri riskini arttırmaktadır. Bu durum ÜK'de tamir mekanizmasında da defekt olduğunu göstermektedir (38). ÜK'li hastalarda %65 oranında perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA)'un arttığı gösterilmiştir (39). Yine ÜK hastalarının %44'ünde laktoferrine karşı oluşmuş antikor bulunmuştur. Laktoferrin sitokinlerin zararlı etkisinden koruyucu özelliğe sahip olup, buna karşı oluşan antikor dolaylı olarak ÜK'te epitel hasarına neden olmaktadır (31,39,40,41).

2.1.4.4. Psikolojik Faktörler

Deneyssel çalışmalarda hayvan modellerinde stresin kolite neden olan proinflamatuvar mekanizmayı tetiklediği gösterilmiştir (42). Sıçanlar strese maruz kaldığında kolonik inflamasyon artmaktadır. Stresin ÜK hastalarında relaps riskini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43,44).

2.1.5. Klinik Özellikler

En önemli klinik belirtiler kanlı dışkılama, acil dışkılama ihtiyacı ve tenesmusdur. Hafif şiddetteki hastalıkta kanama olmayabilir. Hastalık relaps ve remisyonlarla seyreder.

Hastalık bazı kişilerde yıllar içerisinde proksimale doğru ilerleyebilir. Proktit tanısı alan hastaların 10 yıl içerisinde proksimale ilerleme ihtimali %41-54 oranında bildirilmiştir (3). Sol kolon tutulumu olan hastalarda ilerleme riski daha fazladır. 10 yıl içinde hastalığın gerileme ihtimali %1,6-71 oranında bildirilmiştir (45). ÜK fulminan seyir gösteriyorsa günlük 10 dan fazla kanlı dışkılama, toksisite bulguları, abdominal hassasiyet, direkt grafide kolonik dilatasyon, abdominal distansiyon gibi önemli bulgular mevcuttur. Hastalığın tutulum bölgesi ile doğru orantılı olarak genellikle semptomlar da artmaktadır (46). ÜK hastalarında göz, ağız,, eklem ve deri tutulumu gibi ekstraintestinal tutulumlarda görülebilir (47).

2.1.6. Tanı

ÜK'de tanı yöntemleri ile hastalığın yaygınlığı, aktivitesi ve komplikasyonları belirlenebilmektedir. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkikleri, biyokimyasal testler, gastrointestinal endoskopik muayene ve histopatolojik inceleme ile tanı konulur. Hastanın anamnezi alınırken dışkılama sıklığı, dışkıda kan-mukus varlığı, kilo kaybı, dışkının kıvamı, dışkının miktarı, ağrılı dışkılama, dışkılama sonrası rahatlama hissinin olup olmadığı, ekstra intestinal bulguların bulunup bulunmadığı, seyahat öyküsü, dışkının pis kokulu olup olmadığı, ailede ÜK varlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, p-ANCA, dışkı kültürü, dışkıda parazit ve C. difficile toksin A incelemesi, özel durumlarda dışkıda ve/veya kolon biyopsisinde Sitomegalovirüs (CMV) aranması gibi tetkikler önem taşımaktadır. Gerekirse ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Tanısal testler içinde en değerlisi kolonoskopi ve kolondan alınan biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesidir (48). Hastalığın distalden proksimale doğru atlamadan devamlı bir tutulum seyretmesi, endoskopik görüntüde tipik vasküler görünümün kaybolması, frajilite, granülarite ve ülserasyonların izlenmesi tipik özelliğidir. ÜK'in en erken endoskopik bulguları diffüz eritemin oluşması ve rektal mukozada normalde görülen submukozal ince vasküler yapıların kaybolmasıdır. Genellikle mukoza eritemli, ödemli ve granüler yapıdadır. Frajil olduğu için kolaylıkla kanar. Hastalığın şiddeti arttıkça mukozada ülserler oluşmaya başlar. Kolonda haustrasyon kaybı olur. Psödopolipler görülebilir. Tutulum rektumdan başlayıp proksimale doğru ilerler ve tutulumun keskin bir sınırla sonlandığı yerin proksimali tamamen normal iken distali tamamen inflamasyondur (49). ÜK tutulum yerlerine

göre başlıca 4 tipe ayrılır. Distal tipte rektum ve sigmoid kolon tutulmuştur. Sol tipte splenik fleksurayı aşmayacak şekilde sigmoid kolonun proksimalide tutulmuştur. Ekstensif tipte inflamasyon splenik fleksuranın proksimaline doğru ilerler ancak tüm kolon tutulmaz. Pankolitte ise tüm kolon tutulmuştur. ÜK'in endoskopik bulguların değerlendirilmesinde günümüzde “Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (EAI)” kullanılmaktadır (Tablo 1). Toplam skor 4 veya 4'ün üzerinde ise aktif, 4'ün altında ise remisyonda hastalık olarak değerlendirilir (50).

Tablo 1. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (EAI)

Özellik	Değerlendirme	Puan
Granülarite	Yok	0
	Var	2
Vaskülarite	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Frajilite	Yok	0
	Dokunmakla kanama	2
	Spontan kanama	4
Mukozal hasar	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

ÜK'in klinik aktivitesini değerlendirmek içinse “Rachmilewitz Klinik Aktivite Skoru” kullanılmaktadır (Tablo 2) (42). Toplam skor 4 veya 4'ün altında ise klinik olarak remisyonda hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2. Rachmilewitz Klinik Aktivite Skoru

	Değerlendirme	Puan
Haftalık defekasyon sıklığı	<18	0
	18-35	1
	36-60	2
	>60	3
Dışkıda kanın bulunması	Yok	0
	Az	2
	Fazla	4
Hastanın genel semptomatik durumu	İyi	0
	Orta	1
	Zayıf	2
	Çok zayıf	3
Karın ağrısı/kramp	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Kolitle birlikte ateş	<38	0
	>38	3
Ekstraintestinal bulgular	İritis	3
	E. nodozum	3
	Artritis	3
Laboratuvar bulguları	Sedimentasyon>50 mm/s	1
	Sedimentasyon>100 mm/s	2
	Hb<10 g/dl	4

2.1.7. Ayırıcı Tanı

ÜK'in ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken enfeksiyöz kolitlerdir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip, Esherichia coli O157: H7 gibi etkenler bağlı enfeksiyöz kolitteki klinik ve radyolojik bulgular ÜK ile benzerlik göstermektedir. Ayırıcı tanıda

dışkı kültürünün önemli bir yeri vardır. Uzamış diyarelerde başta Giardiasis olmak üzere protozoal enfestasyonlar düşünülmelidir (51). Rektal kanamanın ön planda olduğu durumlarda ÜK hemoroid ve anal fissür ile karışabilir. Ayırıcı tanıda rektosigmoidoskopi önemli bir araçtır (52). ÜK ile karışabilecek diğer bir hastalıkda kollajenöz kolittir. Kollajenöz kolit; kolon mukozasının subepitelyal bölgesinde kollajen birikimi ile seyreden bir kronik inflamatuvar hastalıktır. ÜK ile ayırıcı tanısı histopatolojik inceleme ile yapılmaktadır (53). İskemik kolit, divertikülit, akut apandisit, pelvik inflamatuvar hastalık, ektopik gebelik, tubo-ovaryan hastalıklar, sistemik vaskülit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer durumlardır (54).

2.1.8. Komplikasyonları

ÜK'in en ciddi komplikasyonu toksik megakolondur. Sıklıkla pankolitli hastalarda ve akut alevlenmeler sırasında görülür. Antispasmodikler, antikolinerjikler, narkotik analjezikler ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolonu tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Toksik megakolona bağlı kolon perforasyonu riski olup acilen medikal tedaviye başlanmalıdır. %15-20 oranında anal fissür, fistül, hemoroid gibi perianal lezyonlar ve psödopolip, abse gibi komplikasyonlarda görülmektedir. ÜK'te kolon kanseri görülme sıklığı artmıştır (55).

2.1.9. Tedavi

Tedavinin amacı semptomatik iyileşmenin sağlanması, hastalığın remisyona girmesi ve nüksün önlenmesidir. Tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Distal kolon tutulumunda 5-aminosalisilik asit (5-ASA)'ın lavman ve fitilleri verilmektedir. Lavman tedavisi ile birlikte 5-ASA'nın oral preparatlarında kullanılabilir. Hafif ve orta şiddette yaygın kolon tutulumu ile seyreden ÜK hastalarında tedaviye oral 5-ASA veya sulfasalazin ile başlanır. Tedaviye yanıt alınamadığında oral kortikosteroid tedavi eklenerek hastalık kontrol altına alınmaya çalışılır ve idame tedavide 5-ASA ile devam edilir. Eğer steroid tedavisi ile hastalık kontrol altına alınamazsa veya steroid tedavisi kesildiğinde hastalık aktif hale geliyorsa tedaviye azatiyopurin veya 6-merkaptopurin gibi immünomodülatör bir ajan eklenmelidir. Tedaviye dirençli hastalıkta anti-TNF ajanları (infliximab, adalimumab, sertolizumab) ile son zamanlarda başarılı yanıtlar elde edilmiştir. Tedaviye dirençli hastalarda kolektomi düşünülmelidir (48,56). ÜK hastalarının %25-32'sinde kolektomi gerekebilmektedir (57).

2.2. GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)

2.2.1. GLP-1'in Biyolojisi

GLP-1 3000 Kilodalton molekül ağırlığında, 37 aminoasitli peptid yapıda, endokrin ve parakrin etki gösteren bir hormondur. Sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar. Kromozom 2'de yer alan glukagonu sekrete eden gen tarafından kodlanır. Öncüsü olan preproglukagon prohormon konvertaz 1 ve 2 enzimleri tarafından glukagon, GLP-1, GLP-2, oksintomodulin (OXM) ve peptide YY'ye dönüştürülür. Besin alımı sonrası ileum, jejunum ve kolondaki enteroendokrin L hücreleri ile pankreas alfa hücreleri tarafından salgılanır. Ayrıca proglukagon üreten nükleus traktus solitarius ve medüller retiküler sistemin dorsal ve ventral nöronlarından da salgılanır (58-60).

GLP-1 (1-36) amid ve GLP-1 (1-37) olmak üzere iki şekilde salgılanır. Biyolojik aktif formlarına dönüşmeleri için N-terminalinde ayrılma olur. Sonrasında GLP-1 (7-36) amid ve GLP-1 (7-37) formları oluşur. Her ikisi de eş zamanlı sentezlenip salgılanırlar. İnsan ve sıçan barsağında en fazla aktif form olan GLP-1 (7-36) amid bulunur. Her iki aktif form aynı reseptör aracılığı ile aktivitelerini gösterirler ve benzer plazma yarılma ömürlerine sahiptirler (61-63).

GLP-1 reseptörleri (GLP-1R) 463 aminoasitlik heptohelikal yapıda G-protein bağlayıcı özellikte olup, başta pankreas adacık hücrelerinde olmak üzere böbreklerde, akciğerde, kalpte, osteoblastlarda, periferik ve santral sinir sisteminin bazı hücrelerinde yer almaktadır. GLP-1R pankreasta asıl olarak beta hücrelerinde olmak üzere alfa ve delta hücrelerinde de bulunur. GLP-1R'nin aktive edilmesi ile voltaja duyarlı K^+ kanalları inaktive olurken, hücre zarındaki Ca^{++} kanalları açılır ve hücre içine Ca^{++} girişi artar. Protein kinaz C ve fosfatidilinositol-3 aktive olur. cAMP ve protein kinaz A düzeyleri artar. Bunların sonucunda insülin sekresyonunda artış olur (58,61,64,65).

Biyoaktif GLP-1'in ortalama yarı ömrü 2 dakika kadardır. Yarılma ömrünün kısa olması nedeniyle dolaşımda aktif GLP-1'in yaklaşık %20'si bulunur. GLP-1'in en doğru ölçümü aktif GLP-1 düzeyi ölçülerek yapılmaktadır (58,61,66). GLP-1'in yıkımı proteolitik bir enzim olan DPP-4 tarafından gerçekleştirilir. GLP-1'in yıkımı sonrası inaktif metabolitleri olan GLP-1 (9-36) amid ve GLP-1 (9-37) oluşur. DPP-4 enzimi CD-26 olarak ta bilinmektedir. Bu enzim başlıca böbrekler, karaciğer, akciğer, endotel

hücreleri, enterositler ve lenfositler tarafından salgılanmaktadır. GLP-1 metabolitleri böbrekler yoluyla atılmaktadır (58,61,63,65,67,68).

2.2.2. GLP-1'in Sekresyonunu Etkileyen Faktörler

GLP-1'in sekresyonunu başta besin alımı olmak üzere besinin içeriği, absorpsiyonu ve mide boşalma hızı etkilemektedir. Gastrektomi ameliyatı sonrasında olduğu gibi midenin hızlı boşaldığı durumlarda GLP-1 düzeyi artmaktadır (61). GLP-1'in salgılanması hem dolaylı yoldan vagal uyarı ile hem de doğrudan L hücrelerinin uyarılması ile olur. GLP-1'in salgılanmasını uyaran nöronlar midenin distansiyonu ile aktive olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, duodenuma gelen besinlerin vagus siniri yoluyla GLP-1 salgısını uyardığı gösterilmiştir. Yemeklerden sonra GLP-1 erken ve geç olmak üzere bifazik olarak salgılanmaktadır. Erken faz yemekten sonra dakikalar içinde başlar ve 30-45 dakika içinde maksimum değerlere ulaşır. Yemekten 60-120 dakika sonrada erken faza geç faz eklenir. Yemekten 2-3 saat sonra GLP-1 düzeyleri bazal değerlere iner. Erken fazda GLP-1 salgısı dolaylı olarak nöroendokrin yoldan uyarılmaktadır. Besinlerin barsaktaki L hücrelerini doğrudan uyarmaları sonucunda GLP-1'in geç salgı fazı oluşmaktadır. Sağlıklı kişilerde biyoaktif GLP-1 düzeyi açlıkta 5-10 pmol/L iken, toklukta 90. dakikadan sonra yaklaşık olarak 40-50 pmol/L dir (61,69). GLP-1'in salgılanmasında en önemli etkiyi karbonhidrat, yağ ve proteinlerin oral alımı oluşturmaktadır. Bunlar içinde en kuvvetli uyaran karbonhidrat alımıdır. Karbonhidrat alımı sonrası GLP-1'e bağlı insülin salınımı artmaktadır (70,71).

2.2.3. GLP-1'in Etkileri

GLP-1'in etkileri temel olarak santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılır. Yapılan çalışmalarda intraserebroventriküler GLP-1 uygulanmasının iştahı ve buna bağlı olarak gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. GLP-1'in beyin içinde hipotalamusta bulunan arkuat nukleus (ARN), supraoptik nukleus (SON), paraventriküler nukleus (PVN) ve beyin sapındaki nukleus traktus solitarius (NTS) nöronlarına bağlanma duyarlılığı yüksektir. Hipotalamustaki arkuat nukleusun tahribi sonrasında intraserebroventriküler GLP-1'in etkisinin kaybolduğu gösterilmiştir. Periferik yolla uygulanan GLP-1 kan beyin bariyerinin zayıf olduğu area postrema, subfornikal organ gibi yerlerden beyine ulaşarak santral etkisini göstermektedir (72-78). GLP-1 periferik etkilerinin önemli bir kısmını pankreas beta hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Pankreas beta

hücrelerinde insülin gen transkripsiyonu dahil insülin sentezindeki her basamakta uyarıcı rolü vardır. Bunun dışında beta hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını uyarmaktadır. Apoptozu inhibe eder. Pankreas adacık neogenezisini uyarır. Ekzokrin kanal hücrelerinin farklılaşmasında da görev alır (71,76). GLP-1'in beta hücreleri üzerindeki glukoz metabolizmasına bağlı etkileri hipoglisemiye neden olmadan gerçekleşir. Besin alımı sonrası insülin sekresyonunu artırarak tokluk kan şekerini düzenler ve glikolipotoksisteyi önler. Oral glukoz alımından sonra oluşan insülin sekresyonunu düzenleyen en önemli hormonun GLP-1 olduğu bildirilmiştir. GLP-1 pankreas alfa hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak glukagon salgısını azaltıp dolaylı olarak insülin sekresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca GLP-1 pankreas adacık hücrelerinden somatostatin sekresyonuna da neden olmaktadır (65,70,76,79). GLP-1 gastrointestinal sistem üzerinde mide ve pilorik sfinkterdeki reseptörlere bağlanarak vagal nöronlar aracılığı ile mide boşalımını ve asit salgısını geciktirmektedir (80). Mide boşalımının gecikmesine bağlı tokluk hissi oluşur ve glukozun kana geçişi yavaşlar. Böylece insülin salgılanması kontrollü bir şekilde gerçekleşir (81,82). GLP-1'in pankreas dokusu ve gastrointestinal sistemdeki etkileri ve eksikliğinde oluşabilecek durumlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. GLP-1'in pankreas ve gastrointestinal sistem üzerindeki başlıca etkileri ve eksikliğinde oluşabilecek durumlar

GLP-1 Etkisi	GLP-1 Eksikliği
İştahın azalması	Kilo alımı
Glukozun uyardığı insülin sekresyonunda artış	Postprandial hiperglisemi
Glukagonun baskılanması	Postprandial hiperglisemi
Beta hücre neogenezi, proliferasyonda artış, apoptozisde azalma	Beta hücre kaybında artış
Gastrik boşalmada gecikme	Kilo alımı ve postprandial hiperglisemi
İştahsızlık	İştah artması

GLP-1'in yukarıda belirtilen gastrointestinal ve pankreas dokusu üzerindeki önemli etkilerinin dışında; kas ve yağ dokusu, kemik metabolizması, kardiyovasküler sistem ve böbrekler üzerinde de etkileri mevcuttur. İn vitro ortamda kas ve yağ dokusunda yağ asidi sentezini uyardığı gösterilmiştir. İn vivo ortamda da insülin sekresyonu aracılığı ile dolaylı olarak yağ dokusunda serbest yağ asidi salınımını baskılar. Yapılan hayvan çalışmalarında GLP-1'in kalpte sol ventrikül kontraktilite ve diyastolik disfonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir. Diyabetli erişkinlerde GLP-1 infüzyonu sonrası endotel fonksiyonunun düzeldiği, ayrıca hemodinamik iyileşmelerin olduğu gösterilmiştir. Böbrekler üzerinde de diüretik ve natriüretik etki göstererek antihipertansif özellik sergilemektedir (61,83,84). Son yapılan çalışmalara göre GLP-1'in merkezi sinir sistemi üzerinde enerji metabolizması yanısıra hafıza ve öğrenmeyi artırıcı etkisi olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca hipofiz arka lobu ve area postrema'ya bağlanarak kan basıncı, vücut ısısı, kalp hızı ve su dengesi gibi önemli vital fonksiyonların düzenlenmesinde de etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca corticotropin-releasing hormone (CRH) nöronları ile sinaptik etkileşime girerek stres yanıtında da rolü olduğu düşünülmektedir (61).

2.3. GLUCAGON LIKE PEPTIDE-2 (GLP-2)

2.3.1. Sentezi, Salınımı, Yıkımı

GLP-2 33 aminoasitli peptid yapıda, barsak L hücrelerinden salgılanan, proglukagonun karboksiterminal ucunda 126-158. aminoasitleri arasında yer alan bir hormondur. GLP-2 barsak epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyararak ve apoptozu inhibe ederek barsak mukozasının bütünlüğünün korunmasında görevli intestinotropik bir hormondur. Ayrıca GLP-2 barsak glukoz transportunu arttırmaktadır. Mide boşalmasını geciktirip mide asit salgısını azaltır. GLP-2'nin aktif GLP-2 (1-33) ve inaktif GLP-2 (3-33) olmak üzere iki moleküler formu tariflenmiştir. GLP-2 barsak hücreleri dışında beyin hücreleri ve hipotalamusta da sentezlenir. Hormonun santral sinir sistemindeki sentezini etkileyen faktörler tam olarak bilinmemektedir (85). GLP-2'nin biyolojik etkileri ilk kez 1996 yılında Drucker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bağırsak epitelyal hücrelerinin proliferasyonunda potent bir uyarıcı olduğu gösterilerek ortaya konmuştur (86). GLP-2 dahil intestinal proglukagon türevi peptidlerin sentezlenmesi ve salgılanmasında başlıca uyarıcı faktör besinlerdir. Özellikle yağ asitleri ve fiberden zengin besinler proglukagon mRNA transkripsiyonunu uyararak barsakta proglukagon

türevi peptidlerin sekresyonunu arttırmaktadır (87). Yapılan çalışmalarda karbonhidrat ve yağdan zengin beslenmenin GLP-2 salgısını 2-5 kat oranında arttırdığı, protein içerikli besinlerin ise GLP-2 salgısı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. GLP-2 bifazik olarak salgılanır. Besin alımı sonrası 10. dakikada pik yapan 1. salınım ve 1. saatte pik yapan 2. salınımdır (88). Besin alımı ile uyarılan GLP-1 ve GLP-2'nin aktif formları salgılandıktan sonra DPP-4 enzimi tarafından 2. pozisyonundaki alanin aminoasidinin N-terminali yıkılarak kısa süre içinde inaktif formlarına dönüştürülmektedir (89). GLP-2, DPP-4 enzimi tarafından yıkılarak inaktif formda böbreklerden atılmaktadır (90). GLP-2'nin insanlarda yaklaşık yarı ömrü 7 dakika kadardır (91). Yapılan çalışmalarda GLP-2'nin inaktif formunun yarılanma süresinin daha uzun olduğu (yaklaşık 27 dakika) gösterilmiştir. Bu durum tedavide inaktif formunun geliştirilmesi gerektiği düşüncesini ortaya koymuştur. Böbrek yetmezliğinde GLP-2'nin serum seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum GLP-2'nin böbrekten atılımında nonenzimatik yıkımın sorumlu olduğunu göstermektedir. Hayvan deneylerinde nefrektomi sonrası GLP-2'nin klirensinin geciktiği ve serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir (92). GLP-2, DPP-4 enzimi tarafından hızlı bir şekilde yıkılarak inaktif formu olan DPP-4 enzime dirençli GLP-2 analogları oluşmaktadır (93). İn vitro ortamda GLP-2 ve DPP-4 enzimi karşılaştırıldığında GLP-2'nin inaktif formunun arttığı gösterilmiş, in vivo ve in vitro ortamda DPP-4 enzim inhibitörü kullanıldığında GLP-2'nin yıkımının engellendiği gözlemlenmiştir (91). İntestinal inflamasyon varlığında DPP-4 enziminin düzeyi azalarak aktif GLP-2 seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada geniş ince barsak rezeksiyonu yapılan hastalarda GLP-2 düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (94). Başka bir çalışmada da kolonun korunduğu ileal rezeksiyon yapılan hastalarda GLP-2 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (95). Distal ileum ve kolon nöroendokrin L hücrelerinden zengin olup, GLP-2'nin salgılandığı başlıca alanlardır.

2.3.2. GLP-2'nin Biyolojik Etkileri

GLP-2 düzeyinin artması ile barsak villus hiperplazisi arasındaki ilişkiyi ilk kez Gleeson ve arkadaşları glukagon salgılayan tümörü olan hastalarda barsak hiperplazisinin geliştiğini göstererek ortaya çıkarmışlardır (96). Fare ve tavşanlar ile yapılan hayvan çalışmasında 7-10 gün boyunca hayvanlara dışarıdan GLP-2 verilmiş ve bunun sonucunda jejunumda daha belirgin olmak üzere villus hipertrofisi ve ince barsak

kitlesinde artma olduğu gösterilmiştir (97). GLP-2 barsak kript hücre proliferasyonuna neden olarak ve barsak hücre apoptozisini engelleyerek mukozal kalınlaşmaya neden olmaktadır (98). GLP-2'nin ekzojen verilmesi ile hayvan ve insanın ince barsağındaki proliferatif etkisi gösterilmiştir. Ayrıca GLP-2'nin ince barsaklara göre daha az olmakla birlikte mide ve kolon mukozasında da proliferatif etkisinin olduğu saptanmıştır (99). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelere 3 ay boyunca hergün GLP-2 infüzyonu verilerek GLP-2'nin büyüme üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda GLP-2'nin büyüme üzerine etkisinin sadece gastrointestinal sistem ile sınırlı olduğu gözlemlenmiş olup, diğer organlarda proliferatif etkisi görülmemiştir (100). GLP-2'nin gastrointestinal sistem üzerindeki koruyucu etkisinin artmış epitelyal bariyer fonksiyon ve azalmış gastrointestinal permeabilitesiyle ilgili olduğu gösterilmiştir (101). Yiyecekler tarafından GLP-2'nin uyarılması enteral beslenmenin intestinal mukozanın bütünlüğünün korunması açısından önemini ortaya koymaktadır. Ratlar üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında sadece parenteral beslenme ile intestinal mukozada hipoplazi geliştiği gösterilmiştir (102). İnce barsak mukozası GLP-2'ye daha duyarlıdır. Ancak yapılan bir çalışmada yüksek doz GLP-2 veya potent GLP-2 analogunun uygulanmasının kalın barsak mukozasında da önemli derecede kalınlaşmaya neden olduğunu göstermiştir (91). GLP-2'nin farelerde intestinal glukoz transportunu arttırdığı, insülin salgısını uyardığı, mide motilitesini ve asit salgısını azalttığı gösterilmiştir (103). Bunların dışında GLP-2, SGLT-1 ve GLUT-2 gibi glukoz transportunda görevli proteinlerin aktivitesinin glukoz uptake'inin ve intestinal kan akımının artmasında da rol oynar. GLP-2'nin parenteral verilmesi sonrasında ince barsak sukraz, laktaz, maltaz, glutamil transpeptitaz ve DPP-4 enzimlerinin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (104). GLP-2'nin in vitro ortamda hipotalamus ve hipofiz ekstrelerinde adelinat siklaz enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmesine rağmen, santral sinir sistemi üzerindeki etkileri henüz açıklanamamıştır (105). Yapılan bir hayvan çalışmasında ratlar ve farelere intraserebroventriküler GLP-2 verilmesi sonrasında besin alımında azalma olduğu görülmesine rağmen, GLP-2'nin anoreksi üzerindeki fizyolojik etkisi bilinmemektedir (106). Druker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada GLP-2'nin in vitro ortamda astrositlerin proliferasyonunu uyardığı ve hipokampal hücrelerde glutamata bağlı sitotoksiteyi azalttığı gözlemlenmiştir (85). Ancak GLP-2'nin santral sinir sistemi üzerindeki proliferatif etkileri tam olarak bilinmemektedir.

2.3.3. GLP-2 Reseptörü ve Aktivitesi

Glukagon ve GLP-1'in bağlandığı reseptörlerin farklı genler tarafından kodlanan G proteini ile ilişkili reseptörler olduğu bilinmektedir. GLP-2'nin glukoz transportunu arttırması bağlandığı reseptörün glukagon ve GLP-1'nin bağlandığı reseptörlerle ortak özellikte olduğunu düşündürmektedir. Rodentler üzerinde RT-PCR ile yapılan bir hayvan çalışmasında barsakta, akciğerlerde, beyinde ve midede GLP-2 reseptör ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu reseptör glukagon ve GLP-1 reseptörü ile yapısal benzerlik gösterir (107). Orskov ve arkadaşları tarafından immünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile yapılan çalışmalarda fare, rat ve insanların subepitelyal miyofibroblastlarında, murinlerin enterik nöronlarında, insanların enteroendokrin hücrelerinde GLP-2 reseptör ekspresyonu tespit edilmiştir (92).

GLP-2R geni 17. kromozom üzerinde bulunur ve 550 aminoasitten oluşur (108). GLP-2R'nün bulunduğu enteroendokrin hücrelerinin GLP-2 dışında ayrıca GLP-1, kromogranin, serotonin, peptit YY, GIP peptitleri için de immünopozitiflik gösterdiği bildirilmiştir (108). GLP-2 reseptörüne bağlandıktan sonra adenilat siklaz enzimi aktive olur ve bunun sonucunda adenozin 3,5-siklik monofosfat ve protein kinaz A (PKA) düzeyi artar fakat hücre içi kalsiyum düzeyi değişmez (107). ELK-1, c-fos ve c-jun genlerinin aktivasyonu sonrasında hücre proliferasyonu artmaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada GLP-2 verilmesi sonrasında beta catenin mediyatörünün seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum GLP-2'nin sinyal yolağında beta catenin/ T cell faktör (TCF)'ün önemli rolünün olduğunu göstermektedir (109). GLP-2'nin farelerde barsak hücrelerindeki indometazine bağlı apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat GLP-2'nin antiapoptotik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. GLP-2'nin kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 aktivitelerini, sitokrom C salınımını ve poli ADP riboz polimerazı azaltarak apoptozisi inhibe ettiği, DNA kırıklarını azalttığı, bunun sonucunda hücresel sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (110). Yapılan bir hayvan çalışmasında yüksek doz GLP-2'nin nitrik oksit sentetazı arttırarak apoptozisi inhibe ettiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada GLP-2'nin infüzyon sıklığına bağlı olarak barsak bcl-2 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran ÜK tanısı almış remisyonda hastalarda ve kontrol grubunda plazma GLP-1 ve GLP-2 düzeylerine bakılarak ve 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak iki grubun birbiri ile karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir araştırmadır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 03.04.2012 tarihinde 2012/276 nolu etik kurul kararı ile araştırma için onay alınmış ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Araştırmanın evrenini Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine Eylül 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında kontrol için başvuran daha önceden tanı almış ve halen remisyonda olan 52 ÜK hastası (tutulum yerlerine göre distal, sol kolon, ekstensif, pankolit alt grupları) oluşturmaktadır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniğine Kasım 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında farklı nedenlerden başvuran inflamatuvar barsak hastalığı ve diyabeti olmayan 30 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. Araştırmanın kesitsel randomize tek kör çalışma olması planlanmıştır. Araştırmaya katılan bütün kişiler araştırmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olarak seçilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- * 18-65 yaşları arasında olmak.
- * Bilinen glukoz intoleransı veya aşikar diabetes mellitus (DM) hastalığının bulunmaması.
- * Hasta grubunun endoskopik ve/veya patolojik olarak ÜK hastalığı tanısını almış olması.
- * Kontrol grubunun bilinen inflamatuvar barsak hastalığı tanısının olmaması.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- * Kan şekeri düzeyini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanıyor olmak (steroid vb.).
- * Kan şekeri düzeyini etkileyebilecek herhangi bir hastalığın bulunması (Cushing sendromu vb.).

3.5. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Çalışmaya katılan kişilerden yazılı onam formu alındı. Yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikler kayıt edildi. DM açısından aile öyküsü sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm kişilerin boy ve kilo ölçümlerine göre body mass index (BMİ)'leri hesaplandı. Araştırmaya katılan tüm kişilere 8 saatlik açlığı takiben plazma GLP-1 ve GLP-2 çalışması için kan alındı ve peşinden 75 gr OGTT yapıldı.

3.6. 75 GR. OGTT TESTİ

Araştırmaya katılan tüm kişilere Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Servisinde 8 saatlik açlığı takiben 75 gr OGTT yapıldı. Test için katılımcılara 75 gr glukoz su ile karıştırılıp içirildi. Glukozlu su içirilmeden hemen önce 0. dakikada aç karnına ve glukozlu su içirildikten sonra 120. dakikada olmak üzere iki kez kan alınarak biyokimya laboratuvarında plazma glukoz değeri ölçüldü. Sonuçlar sayısal değer olarak mg/dl cinsinden kaydedildi. Sonuçlara göre katılımcılar normal (0. dak. <100 mg/dl, 120. dak. <140 mg/dl), bozulmuş açlık glukozu (0. dak. 100-125 mg/dl), bozulmuş glukoz toleransı (120. dak. 140-199 mg/dl), aşikar DM (0. dak. $\geq$ 126 mg/dl, 120. dak. $\geq$ 200 mg/dl) olarak sınıflandırıldı.

3.7. GLP-1 VE GLP-2 DÜZEYLERİNE BAKILMASI

Tüm katılımcılardan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Servisinde 75 gr. OGTT öncesi kan alındı. Alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika kadar santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında elde edilen plazma örnekleri Eppendorf pipetine alınarak -80 derecede saklandı. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin onayıyla İstanbul Acıbadem Hastanesi Labmed Laboratuvarında örneklerden ELISA yöntemi (USCN, Wuhan, PRC) ile GLP-1 ve GLP-2 düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar sayısal değer olarak pg/ml cinsinden kaydedildi.

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 15.0) programı kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, nitel değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Test ve Independent Samples Test kullanıldı. Veriler ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Analizler %95 güven aralığında yapılmış ve anlamlılık derecesi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 52 ÜK hastası ve 30 kontrol grubu dahil edilmiştir. 52 ÜK hastasının 24'ü distal kolon tutulumlu, 18'i sol kolon tutulumlu, 7'si ekstensif tutulumlu ve 3'ü tüm kolon tutulumlu (pankolit) idi.

Gruplar arasında ÜK genel hasta grubu ve kontrol grubu şeklinde ikili karşılaştırma ile ÜK hastalarının tutulum yerlerine göre (distal, sol kolon, ekstensif, pankolit) 4 hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere beşli karşılaştırmalar yapılmıştır.

ÜK genel hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında hastaların 26'sı (%50) erkek, 26'sı (%50) kadın, kontrol grubunun 9'u (%30) erkek, 21'i (%70) kadın idi ($p=0.126$). Aile öyküsünün sorgulanmasında hasta grubundan 15 kişinin (%28.8) 1.derece yakınlarında, 14 kişinin (%26.9) 2.derece yakınlarında DM öyküsü mevcut idi. 23 kişinin (%44.3) ise DM açısından aile öyküsü yok idi. Kontrol grubunda 11 kişinin (%36.7) 1.derece yakınlarında, 8 kişinin (%26.6) 2.derece yakınlarında DM tanısı var idi. 11 kişide (%36.7) ise bilinen DM tanısı yok idi ($p=0.730$). Hasta ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında cinsiyet dağılımı ve aile öyküsü açısından anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve aile öyküsü (DM) açısından dağılımı

		Hasta Grubu (52)	Kontrol Grubu (30)	P
CİNS	Erkek	26 (%50)	9 (%30)	0.126
	Kadın	26 (%50)	21 (%70)	
AİLE ÖYKÜSÜ (DM)	1.derece var	15 (%28.8)	11 (%36.7)	0.730
	2.derece var	14 (%26.9)	8 (%26.6)	
	Yok	23 (%44.3)	11 (%36.7)	

Hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında hastaların yaş ortalaması 43.4 ± 11.4 , kontrol grubunun yaş ortalaması 39.3 ± 15.5 idi ($p=0.190$). BMİ sonucunun ortalaması hasta grubunda $26.8 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $27.5 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı ($p=0.518$). 75 gr OGTT testinin 0. ve 120. dakika sonuçlarının ortalaması sırası ile hasta grubunda $73.3 \pm 10.0 \text{ mg/dl}$ ve $117.5 \pm 49.1 \text{ mg/dl}$, kontrol grubunda $87.0 \pm 24.4 \text{ mg/dl}$ ve $122.1 \pm 59.7 \text{ mg/dl}$ idi ($p=0.006$, $p=0.708$). GLP-1 ve GLP-2 sonuçlarının ortalaması sırası ile hasta grubunda $33.1 \pm 9.8 \text{ pg/ml}$ ve $319.6 \pm 112.7 \text{ pg/ml}$, kontrol grubunda $43.8 \pm 22.0 \text{ pg/ml}$ ve $383.1 \pm 121.6 \text{ pg/ml}$ idi ($p=0.017$, $p=0.023$). Yaş, BMİ ve OGTT 120. dk sonuçlarının ortalamasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, OGTT 0, GLP-1 ve GLP-2 sonuçlarının ortalamasında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo: 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun yaş, BMİ, OGTT-0, OGTT-120, GLP-1, GLP-2 ortalamaları açısından dağılımı

	Hasta Grubu (ortalama±ss)	Kontrol Grubu (ortalama±ss)	P
YAŞ	43.4 ± 11.4	39.3 ± 15.5	0.190
BMİ	26.8 ± 4.8	27.5 ± 5.2	0.518
OGTT-0	73.3 ± 10.0	87.0 ± 24.4	0.006
OGTT-120	117.5 ± 49.1	122.1 ± 59.7	0.708
GLP-1	33.1 ± 9.8	43.8 ± 22.0	0.017
GLP-2	319.6 ± 112.7	383.1 ± 121.6	0.023

75 gr OGTT testinin 0. ve 120. dakika sonuçlarına göre normal, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve aşikar DM tanısı alan hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir. 0.dakika sonuçlarına göre gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı iken (p:0.021), 120. dakika sonuçları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.936).

Tablo 6. Hasta ile kontrol grubunun OGTT-0 ve OGTT-120. dakika sonuçlarının karşılaştırılması

		Hasta Grubu (n:52)	Kontrol Grubu (n:30)	P
OGTT-0	<100 mg/dl	51 (%98.1)	26 (%86.7)	0.021
	100-125 mg/dl	1 (%1.9)	0 (%0)	
	≥126	0 (%0)	4 (%13.3)	
OGTT-120	<140 mg/dl	40 (%77)	22 (%73.4)	0.936
	140-199 mg/dl	6 (%11.5)	4 (%13.3)	
	≥200 mg/dl	6 (%11.5)	4 (%13.3)	

Hasta grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasından sonra hastalar ÜK tutulum yerine göre distal, sol kolon, ekstensif ve pankolit olmak üzere kendi arasında 4 gruba ayrıldı. Hasta grupları ve kontrol grubu beşli olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki yaş ortalamaları, BMİ, OGTT 0. ve 120. dakika sonuçları, GLP-1 ve GLP-2 düzeyleri açısından karşılaştırmalar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 8'de beşli grubun cinsiyet dağılımı ve DM açısından aile öyküsünün karşılaştırılması verilmiştir.

OGTT 0. ve 120. dakika sonuçlarına göre normal, bozulmuş açlık glukoz, bozulmuş glukoz toleransı ve DM çıkan olgulara göre beşli grubun karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 9).

Yukarıda belirtilen beşli grup arasında yapılan tüm karşılaştırmalarda görülen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 7. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre yaş, BMİ, OGTT-0, OGTT-120, GLP-1 ve GLP-2 sonuçlarının ortalamalarının dağılımı

	HASTA GRUPLARI				Kontrol Grubu (n:30) Ortalama ± ss	P
	Distal (n:24) Ortalama ± ss	Sol Kolon (n:18) Ortalama ± ss	Ekstensif (n:7) Ortalama ± ss	Pankolit (n:3) Ortalama ± ss		
YAŞ	43.0±12.4	44.9±10.0	43.9±10.8	36.0±14.1	39.4±15.5	0.642
BMİ	26.3±4.8	27.1±4.7	27.5±5.9	27.6±3.9	27.5±5.2	0.900
OGTT-0	73.3±8.6	74.2±13.3	72.4±6.3	69.0±4.4	87.0±24.4	0.075
OGTT-120	111.2±47.3	124.2 ±52.3	126.3±60.9	107.3±4.0	122.1±59.7	0.977
GLP-1	31.8±10.9	34.5 ±8.9	33.4±10.9	34.6±4.1	43.8±22.0	0.300
GLP-2	326.7±115.3	308.4±122.0	337.5±108.3	288.9±70.2	383.1±121.6	0.156

Tablo 8. Hasta gruplarına ve kontrol grubuna göre cinsiyet ve aile öyküleri (DM) açısından dağılımları

		HASTA GRUPLARI				Kontrol Grubu (n:30)	p
		Distal (n:24)	Sol kolon (n:18)	Pankolit (n:3)	Ekstensif (n:7)		
CİNS	Erkek	13 (%54.2)	9 (%50)	2 (%66.7)	2 (%28.6)	9 (%30)	0.294
	Kadın	11 (%45.8)	9 (%50)	1 (%33.3)	5 (%71.4)	21 (%70)	
AİLEÖ. (DM)	1.der. var	7 (%29.2)	6 (%33.3)	0 (%)	2 (%28.6)	11 (%36.7)	0.885
	2.der. var	5 (%20.8)	5 (%27.8)	1 (%33.3)	3 (%42.8)	8 (%26.6)	
	Yok	12 (%50)	7 (%38.9)	2 (%66.7)	2 (%28.6)	11 (%36.7)	

Tablo 9. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun OGTT-0. ve OGTT-120. dakika sonuçlarına göre karşılaştırılması

		HASTA GRUPLARI				Kontrol Grubu (n:30)	P
		Distal (n:24)	Sol Kolon (n:18)	Pankolit (n:3)	Ekstensif (n:7)		
OGTT-0	<100 mg/dl	24 (%100)	17 (%94.4)	3 (%100)	7 (%100)	26 (%86.7)	0.214
	100-125 mg/dl	0 (%)	1 (%5.6)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	
	≥126 mg/dl	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	4 (%13.7)	
OGTT-120	<140 mg/dl	19 (%79.2)	12 (%66.6)	3 (%100)	6 (%85.7)	22 (%73.4)	0.925
	140-199 mg/dl	3 (%12.5)	3 (%16.7)	0 (%)	0 (%)	4 (%13.3)	
	≥200 mg/dl	2 (%8.3)	3 (%16.7)	0 (%)	1 (%14.3)	4 (%13.3)	

5. TARTIŞMA

GLP-1 ve GLP-2 proglukagonun enzimatik yıkımı sonrası barsak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanan peptidlerdir. Özellikle ileum ve kolon enteroendokrin hücrelerinden salgılanırlar. Parakrin ve endokrin etki gösteren hormonlardır. Yaptığımız çalışmada, kronik inflamatuvar bir barsak hastalığı olan ÜK hastalarında hastalığa bağlı olarak ve tutulum yerlerinin yaygınlığına göre GLP-1 ve GLP-2 düzeylerinin etkilenip etkilenmediğini araştırdık.

Başta GLP-1 ve GLP-2 olmak üzere intestinal proglukagon derive peptidlerin sentezlenmesi ve salgılanmasında başlıca uyarıcı faktör besinlerdir. Özellikle yağ asitleri ve fiberden zengin besinler proglukagon mRNA transkripsiyonunu uyararak barsakta proglukagon türevi peptidlerin sekresyonunu arttırmaktadır (87). GLP-1 etkilerini santral ve perifer olarak üzere temelde iki yoldan gösterir. Yapılan çalışmalarda santral etkiyle iştahı ve dolayısıyla gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (72-75). Periferik etkilerinin önemli bir kısmını pankreas beta hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak göstermektedir. İnsulin sentezindeki her basamakta uyarıcı rolü vardır (71,76). Oral glukoz alımından sonra oluşan insülin sekresyonunu düzenleyen en önemli hormonun GLP-1 olduğu bildirilmiştir (79). GLP-2 barsak epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyararak ve apoptozu inhibe ederek barsak mukozasının bütünlüğünün korunmasında görevli intestinotropik bir hormondur. Ayrıca GLP-2 barsak glukoz transportunu arttırmaktadır. Mide boşalmasını geciktirip mide asit salgısını azaltmaktadır (85). GLP-1 ve GLP-2 barsak epitelinde ve plazmada serbest halde bulunan DPP-4 enzimi tarafından yıkılmaktadırlar.

Literatürde GLP-1 ve GLP-2 üzerinde yapılmış çok çalışma vardır. Özellikle son zamanlarda çalışılan popüler konular arasında yer almaktadırlar. Bununla birlikte inflamatuvar barsak hastalığı (İBH)'da GLP-1 ve GLP-2 düzeylerinin değişimiyle ilgili olarak yapılmış çalışmalar çok sınırlıdır. Bu çalışmaların birçoğu CH ile yapılmıştır. GLP-1 ve/veya GLP-2 düzeylerinin incelendiği deneysel kolit çalışmalarında mevcuttur. Bununla birlikte literatür taramasında sadece ÜK hastalarında GLP-1 ve/veya GLP-2 düzeylerinin ölçüldüğü geniş katılımlı çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda ÜK ile ilişkili olarak açlık GLP-1 ve GLP-2 düzeylerinin değişip değişmediği araştırılmıştır. Bu çalışmanın ÜK hastalarında GLP-1 ve GLP-2 ile yapılmış geniş katılımlı tek çalışma olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Yukarıda ifade edildiği gibi GLP-1 ve GLP-2 hormonlarının plazma düzeyi özellikle besin alınımlı sonrasında artmaktadır. Bu bakımdan sadece açlık plazma düzeylerine bakılmasının yeterli olmadığı açıktır. Ancak, çalışmamızın maddi sınırları içerisinde 82 olguda sadece açlık plazma GLP-1 ve GLP-2 düzeyleri ölçülebilmektedir. Bununla birlikte çalışmamızın bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmalara ışık tutabileceği inancındayız.

Yapılan çalışmalarda barsak hasarına neden olan akut infektif diyare, tropikal Sprue, Coeliac hastalığı gibi barsak hastalıklarında intestinal proglukagon türevi peptidlerin plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum inflamasyona karşı barsağın adaptasyon mekanizması olarak değerlendirilmektedir (112,113). Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada jejunektomi sonrasında barsakta ileal proglukagon gen ekspresyonunun arttığı ve dolaşımda enteroglukagon ve GLP-1 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (114).

Literatürde aktif İBH ile yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında açlık plazma biyoaktif GLP-2 düzeyi artmıştır. Bu artış aktif İBH'a bağlı mukozal hasara barsağın adaptasyonu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca İBH hastalarında dolaşımdaki DPP-4 enzimatik aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (115). Bizim çalışmamızda ÜK hastaları klinik olarak remisyonda idi. Hastalarımızda aktiviteden bağımsız olarak açlık plazma GLP-2 düzeyini düşük bulduk. Yukarıda bahsettiğimiz çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçlarının farklı olmasının hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Terminal ileum tutulumu olan CH'da hastalığın aktivitesinden ve ileal rezeksiyondan bağımsız olarak glukoz ile ilişkili GLP-1 düzeyinin ve insülin salgısının sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Açlık GLP-1 düzeyleri arasında ise fark bulunmamıştır. Fakat oral glukoz sonrası 30. dakikada GLP-1 düzeyinin pik değerine ulaşıldığı ve GLP-1'in pik değeri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunduğu ifade edilmiştir. Ayrıca GLP-1 düzeylerinin bazal değerlere tekrar dönmesi hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha yavaş seyrettiği belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre CH'nın oral glukoz sonrası daha uzun süre daha yüksek pik değerlerinde plazma GLP-1 düzeyine neden olduğu savunulmuştur. Yine aynı çalışmada insülin sekresyonunun da hasta grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat 75 gr OGTT sonrası 120. dakikadaki kan şekeri bütün katılımcılarda 140 mg/dl altında gelmiş ve kan şekere ortalamaları açısından fark gösterilememiştir. Bu sonuca göre CH'nın glukoz intoleransı ile ilişkili olmadığı savunulmuştur (8).

Deneyssel bir çalışmada farelere DSS içirilerek deneyssel kolit oluşturulmuştur. Kolit sonrası farelerde DPP-4 aktivitesinin azaldığı ve plazma GLP-1, GLP-2 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (6).

Bizim çalışmamızda daha fazla katılımcı sağlanarak ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun açlık GLP-1 ve GLP-2 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca 75gr OGTT testi yapılarak iki grup arasında glukoz intoleransı açısından fark olup olmadığı karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda ÜK hastaları hastalığın tanı anında tutulum yerlerine göre dört gruba ayrılarak, hasta grupları ve kontrol grubu 5 ayrı grup olarak karşılaştırılmıştır. Sonuçların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bunun nedeninin hasta grupları arasındaki kişi dağılımlarının farklı olmasına ve bazı gruplarda yeterli kişi sayısına ulaşılamamasına bağlı olacağını düşündük. Bundan dolayı ÜK hastalarının hepsi kontrol grubu ile ikili olarak karşılaştırılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu DM açısından risk faktörleri olan yaş, BMİ, aile öyküsü açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. 75 gr OGTT testi sonucunda 0. dakika (açlık) kan şekeri ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 120. dakika kan şekeri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmasada hasta grubunda daha düşüktür. Ayrıca OGTT

sonucuna göre hasta grubundan bir kişi bozulmuş açlık glukoz tanısı alırken kontrol grubundan dört kişi aşıkar DM tanısı almıştır. Bu sonuçlar bize K hastalığında hastalığa bağlı enteroinsüler aksın etkilendiğini ve K hastalığının DM hastalığından koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde insan barsağında enfeksiyonlara bağlı veya idiyopatik enterit sırasında inflamasyona sekonder olarak enteroendokrin homeostazın değiştiği gösterilmiştir (116-118).

İleum tutulumu olan CH ile yapılan çalışmada CH'nın glukoz intoleransı ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (8). Bizim alışmamızda K hastalarında açlık kan şekeri düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamız ile CH üzerinde yapılan yukarıda belirttiğimiz çalışma arasında glukoz intoleransı açısından farklı sonuçlar bulunmasının nedeninin katılımcı sayılarının farklı olmasına bağlı olabileceğini düşündük. CH ile yapılan çalışmada ileal rezeksiyon yapılmış 13 CH, terminal ileumu tutulmuş rezeksiyon yapılmamış 13 CH ve 7 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 33 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim çalışmamıza ise 52 K hastası ve 30 kişi kontrol grubu olmak üzere toplam 82 kişi katılmıştır. Yukarıda belirttiğimiz CH ile yapılan çalışmada sınırlı sayıda kişi ile çalışılmış olmasından dolayı bizim çalışmanın sonucunun daha anlamlı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca bu sonuçlar bize enteroinsüler aks üzerine etkileri açısından kolon tutulumu ve ileal tutulum arasında fark olabileceğini düşündürdü. Konunun aydınlatılabilmesi için karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kolektomi uygulanmış K hastalarında enteroinsüler aksın değerlendirilmesi için yapılan çalışmada kolektomi sonrası kan şekerinin yükseldiği, bazal GLP-1 değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunduğu, gastrik inhibitör peptit (GİP)'in ise daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Enteroinsler aks proksimal ve distal olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Jejunum ve duodenumdan salgılanan GİP proksimal kısmını, ileum ve kolondan salgılanan GLP-1'de distal bölümünü oluşturmaktadır. Çalışmada kolektomi hastalarında GİP'in yüksek bulunması GLP-1 düzeyinin düşmesi sonucunda proksimal barsaktan kompensatuvar olarak daha fazla GİP salgılanmasına bağlanmıştır (9).

HCV'li hastalarda HCV ile ilişkili glukoz intoleransının araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grupları (HBV hastaları, İBH hastaları, sağlıklı kontrol grubu)

karşılaştırıldığında plazma GLP-1 düzeyi daha düşük bulunmuştur. İleum düzeyinde GLP-1 ekspresyonu açısından HCV ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. DPP-4 enzimi açısından karşılaştırıldığında serum DPP-4 düzeyi ve karaciğer ile ileum düzeyinde DPP-4 ekspresyonu HCV'li hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hepatik glikojen HCV'li hastalarda HBV'li hastalar ile karşılaştırıldığında belirgin düşmüştür. Sonuç olarak HCV ile ilişkili insulin direncinin serum aktif GLP-1 seviyesinin düşmesiyle ilişkili olduğu söylenmiştir (7). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarında kan şekeri düşük bulunmuştur. Kan şekerindeki düşmenin GLP-1 ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda açlık GLP-1 düzeyi hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Ancak yukarıda da belirttiğimiz gibi, besin alımı sonrasında GLP-1 salgısının artmasından dolayı sadece açlık GLP-1 düzeyine bakılarak yapılan değerlendirme ve yorumların yeterli olamayacağını düşünüyoruz. Araştırmamızda DPP-4 düzeyinin çalışılmamasının da bir eksiklik olduğu kanısındayız. ÜK hastalarında kan şekerinin düşük bulunmasından dolayı ÜK hastalarında GLP-1 ve DPP-4 düzeyleri ile ilgili kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Yaptığımız bu çalışmada hasta ve kontrol grubundaki kişilerin açlık plazma GLP-1 ve GLP-2 düzeylerine bakılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda plazma GLP-1 ve GLP-2 düzeylerine immünoassay yöntemi ile bakılmıştır. Ancak ülkemizde GLP-1 ve GLP-2 düzeyleri yaygın olarak çalışılmamakta ve bu nedenle kit temininde güçlük yaşanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın tasarım aşamasında planladığımız şekilde immunoassay yöntemi ile çalışılacak kitler maalesef temin edilememiştir. Plazma örneklerimiz İstanbul Acıbadem Hastanesi LabMed'de ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre açlık GLP-1 ve GLP-2 düzeylerinin ortalamaları hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Ancak metod farklılığının çalışmamızın sonuçlarını yorumlama ve literatürle karşılaştırma açısından bir sıkıntı yarattığı da aşıkardır.

CH ile yapılan çalışmada açlık GLP-1 düzeylerinin hasta ile kontrol grubunda eşit bulunduğu bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda farklı bir sonuca ulaşılması plazma GLP-1 düzeylerinin farklı yöntemler ile çalışılmasına bağlı olabilir.

CH ile yapılan çalışmada ileumu tutulmuş hastalarda GLP-1 düzeylerine bakılmıştır (13). Bizim çalışmamızda kolon tutulumu olan ÜK hastalarında GLP-1 düzeylerini araştırdık. Sonuçların farklı olmasının bir nedeni de tutulum yerlerinin farklılığından

kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle CH ile ÜK hastalarını karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

GLP-2 barsak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanan intestinotropik bir hormondur. Barsak mukoza bütünlüğünün korunmasında görev alır (107). Bunun dışında mide boşalma zamanını geciktirip mide asit salgısını azaltmaktadır. GLP-2 dahil intestinal proglukagon türevi peptidlerin sentezlenmesi ve salgılanmasında başlıca uyarıcı faktör besinlerdir (110).

Literatürde İBH'da GLP-2 düzeylerini ele alan fazla çalışma bulunmamaktadır. İBH ve GLP-2 ile ilgili bazı deneysel çalışmalar mevcuttur. Bunun dışında CH ile yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Literatürde ÜK hastalarında GLP-2 düzeyini ele alan çalışmaya rastlamadık.

CH ile yapılan bir çalışmada barsak myenterik plexusunda GLP-2 reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (119). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada İBH'da GLP-2'nin potent antiinflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir (120,121). Yapılan bir pilot çalışmada CH'da GLP-2 analogu olan Teduglide'in antiinflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir (122).

Farklı kanser hücrelerinde GLP-2 reseptör ekspresyonunun arttığı, GLP-2'nin DNA sentezini uyarıp kanserli hücrelerde apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (123). GLP-2'nin kolon kanser hücrelerinde migrasyonu uyardığında gösterilmiştir (124). ÜK hastalığında kolon kanseri görülme sıklığı artmıştır (55). Bu artışta GLP-2'nin rolü olduğu düşünülebilir ve konunun araştırılması yerinde olur.

Literatürdeki bu çalışmalardan yola çıkarak ÜK hastalarında ayrıca GLP-2'nin antiinflamatuvar etkisinin olup olmadığının çalışılması gerektiğini de düşünüyoruz.

Yaptığımız bu çalışmada ÜK hastalarında hastalığa bağlı açlık GLP-2 düzeyinin değişip değişmediğini araştırdık. Çalışmamızda ÜK hastalarında açlık GLP-2 düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Hasta grubumuzun remisyonda hastalardan teşekkül etmesi nedeniyle bu bulgumuzun klinik önemini açıklamakta zorlanılmıştır. Hastalığın remisyon fazında GLP-2'nin düşük bulunması nedeniyle söz konusu hormonun barsak bütünlüğünü korumak amacıyla aktivasyon döneminde daha

fazla salgılandığı, ancak bu salgı fazlalığının da kolon kanseri riskini artırdığı şeklinde bir görüş öne sürülebilir. İddiamızı destekleyecek bulgumuz olmadığı için, bu ifade spekülasyondan öte bir anlam taşımamaktadır. Yine de, literatürde ÜK hastalarında yapılmış benzer bir çalışma bulunmadığı için, hastalığın aktivasyon ve remisyon dönemlerinde GLP-2 salgısını inceleyecek ileri düzeyde araştırmalara ışık tutacak bir öncü çalışma yaptığımız kanısındayız.

Ayrıca yaptığımız çalışmada sadece plazma açlık GLP-1 ve GLP-2 düzeylerine baktık. Literatürde CH'da OGTT sonrası aralıklı olarak plazma GLP-1 düzeylerine bakılıp glukozu bağımlı GLP-1 düzeyinin hastalığa bağlı olarak arttığı savunulmuştur (13). Benzer şekilde ÜK hastalığında da glukozu bağımlı GLP-1 ve GLP-2 düzeylerinin hastalığa bağlı olarak değişip değişmediğini gösteren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda ÜK hastalarında açlık kan şekeri, GLP-1 ve GLP-2 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu ÜK hastalığında enteroinsüler aksın değerlendirilmesi gereğini ortaya koymasından önemlidir. İzleyen çalışmalarda bizim çalışmamızın eksikliklerinin ortadan kaldırılmasıyla, klinik açıdan önem taşıyan sonuçlara ulaşılması mümkün olabilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OGTT açlık kan şekeri daha düşük bulunmuştur.
2. Kontrol grubunda açlık kan şekeri ölçümleri sonucunda DM ile uyumlu ve hasta grubuyla istatistiksel açıdan farklılık taşıyan sonuçlar çıkmıştır.
3. Hasta grubunda OGTT 120. dakika sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur
4. ELISA yöntemi ile bakılan ortalama açlık GLP-1 düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur.
5. ELISA yöntemi ile bakılan GLP-2 düzeyi de kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Göral V, Çelenk T, Kaplan A, Şit D. Ülseratif kolitli hastalarda plazma sitokin düzeyleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5:16-9.
2. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. Postgrad Med J 2006;82:620-5.
3. Yıldırım B. Ülseratif kolit hastalarında FMF gen mutasyonu sıklığı ve hastalığın seyrine etkisi. Yandal Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Gastroenteroloji Ankara 2008
4. Estall JL, Drucker DJ. Glucagon and glucagon-like peptide receptors as drug targets. Curr Pharm Des 2006;12:1731-50.
5. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. Endocrinology 2001;142:521-7.
6. Yazbeck R, Sulda ML, Howarth GS, et al. Dipeptidyl peptidase expression during experimental colitis in mice. İnflamm Bowel Dis 2010;16:1340-51.
7. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:244-51.
8. Bendet N, Scapa E, Cohen O, et al. Enhanced glucose-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in Crohn patients with terminal ileum disease is unrelated to disease activity or ileal resection. Scand J Gastroenterol 2004;39:650-6.
9. Palnaes Hansen C, Andreasen JJ, Holst JJ. The release of gastric inhibitory peptide, glucagon-like peptide-I and insulin after oral glucose test in colectomized subjects. Scand J Gastroenterol 1997;32:473-7.
10. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. İnflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. Gastroenterology 2003;124:1767-73.
11. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2006;12:3668-72.

12. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
13. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312:95-6.
14. Halme L, Turunen U, Heliö T, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:692-8.
15. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
16. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006;82:332-7.
17. Wilks S, Moxon W. *Lectures on Pathological Anatomy* (2nd ed). Philadelphia Lindsay and Blakiston 1875. Quoted by Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* 2001;7:175-84.
18. Wilks S. The morbid appearance of the intestine of Miss Banks. *Medical Times and Gazette* 1859;2:264. Quoted by Crohn BB. An historic note on ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1962;42:366-7.
19. Hawkins HP. An address on the natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. *BMJ* 1909;1:765-70.
20. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:971-4.
21. Cooke EM, Ewins S, Shooter RA. Changing faecal population of *Escherichia coli* in hospital medical patients. *BMJ* 1969;5683:593-5.
22. Cooke EM, Ewins SP, Hywel Jones J, Lennard-Jones JE. Properties of strains of *Escherichia coli* carried in different phases of ulcerative colitis. *Gut* 1974;2:143-6.
23. Andresen AFR. Ulcerative colitis-an allergic phenomenon. *Am J Dig Dis* 1942;9:91-4.

24. Wright R, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. *BMJ* 1965;2:138-41.
25. Lindberg E, Tysk C, Anderson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988;29:352-7.
26. Cope Gf, Heatley RV, Kelleher J, Axon ATR. in vitro mucus glycoprotein production by colonic tissue from patients with ulcerative colitis. *Gut* 1986;29:229-34.
27. Sandler RS, Loftus EV. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Sartor RB, Sandborn WJ (eds), *Kirsner's inflammatory bowel diseases* (6nd ed) Philadelphia: WB Saunders 2004, pp. 245-62.
28. Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/ Management* (9th ed) Philadelphia, W.B. Saunders Company 2010, pp. 1975-80.
29. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251-3.
30. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-12.
31. Kılıç ZMY, Uysal S, Nadir I. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etyopatogeneiz. *Güncel Gastroenteroloji* 2007;11:34-9.
32. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the national course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999;28:255- 81.
33. Yang H, Rotter JJ. The genetic background of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47:5-14.
34. Vermeire S, Rutgeerts P. Novel biological strategies in inflammatory bowel disease. *İnflammatory Bowel Disease* 2004;10:44-51.
35. Hanauer SB. İnflammatory Bowel Disease: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *İnflammatory Bowel Disease* 2006;12:3-9
36. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.

37. Kaymakoglu S. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. Ed. Ökten A. Gastroenterohepatoloji (1.baskı) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2001, sayfa 189-211.
38. Gerhard R. Update in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2004;20:311-7.
39. Kılıç ZM, Tunç B, Ayaz S ve ark. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2004;15:238-42.
40. Caradonna L, Amati L, Lella P, Jirillo E, Cavcavo D. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 2000;95:1495-502.
41. Duerr RH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 2002;31:63-76.
42. Drossman DA, Ringel Y. Psychosocial factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Sartor RB, Sandborn WJ (eds), *Kirsner's inflammatory bowel diseases* (6nd ed) Philadelphia: WB Saunders 2004, pp. 340.
43. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-20.
44. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2203-8.
45. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
46. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg* 2005;140:300-10.
47. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006;333:340-3.

48. Aygün B. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında p-ANCA ve ASCA'nın tanındaki rolü. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana 2008.
49. Shannahan F. Crohn's disease. Lancet 2002;359:62-9.
50. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. Br Med J 1989;298:82-6.
51. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:967-95.
52. Aydınтуğ O. Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA) ile ilişkili Hastalıklar. T Klin Tıp Bilimleri 1992;12:222-30.
53. Williams CB, Waye ID. Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy. In: Yamada T (eds), Textbook of Gastroenterology Vol:2 (2nd ed) Philedelphia: JP Lippincott Company 1995, pp. 2571-89.
54. Stenson WF. Inflammatory bowel disease. In: Goldman Lee, Ausiello D (Eds), Cecil Textbook of Medicine (22nd ed) Ankara, Güneş Kitabevi 2006, pp. 861-9.
55. Nugent FW, Haggit RC, Gilbin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Gastroenterology 1991;100:1241-8.
56. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfosalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. Ann Intern Med 1993;118:540-9.
57. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2005;100:2796-807.
58. Franek E, Gajos G, Gumprecht J, et al. The role of glucagon like peptid 1 in glucose homeostasis and in other aspects of human physiology. Polskie 2009;119:743-9.
59. Brubaker PL. Minireview: Update on incretin biology: Focus on glucagon like peptide-1. Endocrinology 2010;151:1984-9.
60. Uttenthal LO. The anorectic gut hormones: GLP-1 and co-secreted peptides. Analyte of the month 2007.

61. Ranganath LR. The enteroinsular axis implications for human metabolism. Clin Chem Lab Med 2008;46:43-56.
62. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. J Clin Invest 2007;117:24-32.
63. Drucker DJ. The Biology of incretin Hormones. Cell Metab 2006;3:153-65
64. Hayes MR, De jonghe BC, Kanoski SE. Role of the glucagon-like peptide 1 receptor in the control of energy balance. Physiology Behavior 2010;100:503-10.
65. Nauck MA. Unraveling the Science of Incretin Biology. European Journal of Internal Medicine 2009;20:303-8.
66. Vilsboll T. The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell. Diabetes Obesity and Metabolism 2009;11 suppl 3:11-8.
67. Frezza E, Wachtel MS. The Multiple Faces of glucagon like peptide-1 Obesity, Appetite and Stress: What is next? A Review. Dig Dis Sci 2007;52:643-9.
68. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132:2131-57.
69. Nauck M.A, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type2 diabetes: what is up, what is down? Diabetologia 2010;54:10-8.
70. Geelhoed-Duijvestijn PH. Incretins: a new treatment option for type 2 diabetes? The Journal of Medicine 2007;65:60-4.
71. Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insülinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. J.Clin.Pathol 2008;61:401-9.
72. Hameed S, Dhillon WS, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. Oral Diseases 2009;15:18-26.
73. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. Phil.Trans.R. Soc 2006;361:1187-209.
74. Suzuki K, Simpson K, Minnion JS. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocrine Journal 2010;57:359-72.

75. Gutzwiller JP, Degen L, Heuss L, Beglinger C. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and eating. *Physiology and Behavior* 2004;82:17-9.
76. Girard J. The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metabolism* 2008;34:550-9.
77. Murphy K, Dhillo W, Bloom S. Gut Peptides in the Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis. *Endocrine Reviews* 2006;27:719-27.
78. Torekov SS, Madsbad S, Holst JJ. Obesity-an indication for GLP-1 treatment? Obesity pathophysiology and GLP-1 treatment potential. *Obesity Reviews* 2011;12:593-601.
79. Holst J. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-30.
80. Bradley DP, Kulstad R, Schoeller DA. Exenatide and weight loss. *Nutrition* 2010;26:243-9
81. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S. Both GLP-1 and GIP are insülinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regulatory Peptides* 2003;114:115-21.
82. Wideman RD, Kieffer TJ. Mining incretin hormone pathways for novel therapies. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2009;20:280-6
83. Güçlü F. Glucagon like peptid-1. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:386-93.
84. Juris JM and Nauck MA. Glucagon like peptide-1 in biology and pathology. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2005;21:91-117.
85. Drucker DJ and Asa S. Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J Biol Chem* 1988;263:13475-8.
86. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:7911-6.
87. Hoyt EC, Lund PK, Winesett DE, et al. Effects of fasting, refeeding, and intraluminal triglyceride on proglukagon expression in jejunum and ileum. *Diabetes* 1996;45:434-9.

88. Jeppesen PB, Hartmann B, Hansen BS. Impaired meal stimulated glucagon-like peptide 2 response in ileal resected short bowel patients with intestinal failure. *Gut* 1999;45:559-63.
89. Xiao Q, Boushey RP, Drucker DJ, Brubaker PL. Secretion of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide 2 is differentially regulated by nutrients in humans. *Gastroenterology* 1999;117:99-105.
90. Brubaker PL, Crivici A, Izzo A, et al. Circulating and tissue forms of the intestinal growth factor, glucagon-like peptide-2. *Endocrinology* 1997;138:4837-43.
91. Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, et al. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2884-8.
92. Orskov C, Andreasen J, Holst JJ. All products of proglukagon are elevated in plasma from uremic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:379-84.
93. Drucker DJ, DeForest L, Brubaker PL. Intestinal response to growth factors administered alone or in combination with human [GLP2] glucagon-like peptide 2. *Am J Physiol* 1997;273:1252-62.
94. Xiao Q, Boushey RP, Cino M, Drucker DJ, Brubaker PL. Circulating levels of glucagon-like peptide-2 in human subjects with inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:1057-63.
95. Ulshen MH, Hoyt EC, Fuller CR, et al. Increased ileal proglukagon expression after jejunectomy is not suppressed by inhibition of bowel growth. *Dig Dis Sci* 1996;41:677-83.
96. Stevens FM, Flanagan RW, O'Gorman D, Buchanan KD. Glucagonoma syndrome demonstrating giant duodenal villi. *Gut* 1984;25:784-91.
97. Tsai CH, Hill M, Drucker DJ. Biological determinants of intestinotrophic properties of GLP-2 in vivo. *Am J Physiol* 1997;272:662-8.
98. Fischer KD, Dhanvantari S, Drucker DJ, Brubaker PL. Intestinal growth is associated with elevated levels of glucagon-like peptide 2 in diabetic rats. *Am J Physiol* 1997;273:815-20.
99. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Glucagon like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001;120:806-15.

100. Tsai CH, Hill M, Asa SL, Brubaker PL, Drucker DJ. Intestinal growth-promoting properties of glucagon-like peptide-2 in mice. *Am J Physiol* 1997;273:77-84.
101. Kouris GJ, Liu Q, Rossi H, et al. The effect of glucagon-like peptide 2 on intestinal permeability and bacterial translocation in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 2001;181:571-5.
102. Chance WT, Foley-Nelson T, Thomas I, Balasubramaniam A. Prevention of parenteral nutrition-induced gut hypoplasia by coinfusion of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol* 1997;273:559-63.
103. Wøjdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Hilsted L, Holst JJ. Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2513-7.
104. Brubaker PL, Izzo A, Hill M, Drucker DJ. Intestinal function in mice with small bowel growth induced by glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol* 1997;272:1050-8.
105. Hoosein NM and Gurd RS. Human glucagon-like peptides 1 and 2 activate rat brain adenylate cyclase. *FEBS Lett* 1984;178:83-6.
106. Lovshin J, Estall J, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-2 action in the murine central nervous system is enhanced by elimination of GLP-1 receptor signaling. *J Biol Chem* 2001;276:21489-99.
107. Munroe DG, Gupta AK, Kooshesh F, et al. Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1569-73.
108. Yusta B, Huang L, Munroe D, et al. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. *Gastroenterology* 2000;119:744-55.
109. Kim KA, Kakitani M, Zhao J, et al. Mitogenic influence of human R-spondin1 on the intestinal epithelium. *Science* 2005;309:1256-9.
110. Yusta B, Boushey RP, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-2 receptor mediates direct inhibition of cellular apoptosis via a cAMP-dependent protein kinase-independent pathway. *J Biol Chem* 2000;275:35345-52.

111. Burrin DG, Stoll B, Guan X, et al. Glucagon-like peptide 2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. *Endocrinology* 2005;146:22-32.
112. Bloom SR, Polak JM. The hormonal pattern of intestinal adaptation [a major role for enteroglukagon]. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:93–103.
113. Taylor RG, Fuller PJ. Humoral regulation of intestinal adaptation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:165–83
114. Ulshen MH, Hoyt EC, Fuller CR, et al. Increased ileal proglukagon expression after jejunectomy is not suppressed by inhibition of bowel growth. *Dig Dis Sci* 1996;41:677–83.
115. Xiao Q, Boushey RP, Cino M, Drucker DJ, Brubaker PL. Circulating levels of glucagon-like peptide-2 in human subjects with inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:1057-63.
116. Adrian TE, Savage AP, Bacarese-Hamilton AJ, et al. Peptide YY abnormalities in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 1986;90:379-84.
117. Besterman HS, Cook GC, Sarson DL, et al. Gut hormones in tropical malabsorption. *Br Med J* 1979;2:1252-5.
118. Leslie FC, Thompson DG, McLaughlin JT, et al. Plasma cholecystokinin concentrations are elevated in acute upper gastrointestinal infections. *QJM* 2003;96:870-1.
119. Körner M, Rehmann R, Reubi JC. GLP-2 receptors in human disease: high expression in gastrointestinal stromal tumors and Crohn's disease. *Mol Cell Endocrinol* 2012;364:46-53.
120. Alavi K, Schwartz MZ, Palazzo JP, Prasad R. Treatment of inflammatory bowel disease in a rodent model with the intestinal growth factor glucagon-like peptide-2. *J Pediatr Surg* 2000;35:847-51.
121. Sigalet DL, Wallace LE, Holst JJ, et al. Enteric neural pathways mediate the anti-inflammatory actions of glucagon-like peptide 2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:211-21.

122. Buchman AL, Katz S, Fang JC, Bernstein CN, Abou-Assi SG. Teduglutide Study Group. Teduglutide, a novel mucosally active analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) for the treatment of moderate to severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:962-73.
123. Koehler JA, Yusta B, Drucker DJ. The HeLa cell glucagon-like peptide-2 receptor is coupled to regulation of apoptosis and ERK1/2 activation through divergent signaling pathways. *Mol Endocrinol* 2005;19:459-73.
124. Masur K, Schwartz F, Entschladen F, Niggemann B, Zaenker KS. DPPIV inhibitors extend GLP-2 mediated tumour promoting effects on intestinal cancer cells. *Regul Pept* 2006;137:147-55.

EKLER

EK 1: ÜK Hasta Grubu Listesi

	AD-SOYAD	DOSYA NO	CİNSİYET	YAŞ
1	Ş. G.	1723641	KADIN	29
2	N. Ç.	1563137	KADIN	25
3	B. K.	1634332	ERKEK	45
4	T. S.	2004504	KADIN	32
5	H. G.	1582745	KADIN	50
6	G. B.	2054633	KADIN	51
7	A. K.	1563935	ERKEK	32
8	G. S.	2102235	KADIN	48
9	H. K.	2004218	KADIN	54
10	İ. Ç.	2114778	ERKEK	50
11	H. K.	1477436	KADIN	44
12	R. T.	2144586	KADIN	65
13	N. Y.	1715293	KADIN	39
14	Z. K.	1682983	KADIN	38
15	Z. B.	2120123	KADIN	41
16	M. U.	1480578	ERKEK	55
17	F. T.	1933983	KADIN	49
18	C. P.	1588801	ERKEK	50
19	G. E.	1734842	KADIN	42
20	F. S.	1748922	ERKEK	44
21	B. E.	2162236	ERKEK	25
22	İ. Z.	1587605	ERKEK	52
23	S. K.	1911773	KADIN	54
24	A. S.	1748211	KADIN	36
25	Ö. B.	2095222	ERKEK	46
26	C. Y.	2027981	ERKEK	38
27	Ü. Ö.	2063916	ERKEK	57
28	E. S.	1967224	KADIN	49
29	D. B.	2176528	KADIN	50
30	F. A.	2176509	ERKEK	32
31	B. C.	2174001	ERKEK	35
32	C. Ö.	1528969	ERKEK	49
33	A. Y.	2070719	ERKEK	42
34	S. A.	2174094	ERKEK	42
35	E. N. K.	2104065	KADIN	36
36	A. K.	1825001	ERKEK	65
37	M. D.	1547840	ERKEK	43
38	F. Ö.	2183014	KADIN	45

39	H. K.	1838886	KADIN	53
40	M. Ö.	2129880	ERKEK	18
41	F. C.	1518676	ERKEK	55
42	S. K.	1920063	KADIN	59
43	T. E.	2112947	ERKEK	44
44	M. K.	2154010	ERKEK	30
45	A. D.	2004679	ERKEK	65
46	H. T.	2187324	ERKEK	30
47	N. D.	2108187	ERKEK	39
48	S. A.	1529198	KADIN	56
49	F. K.	2001043	KADIN	43
50	S. B.	2133426	KADIN	21
51	H. K. K.	1879326	ERKEK	21
52	H. D.	2067122	KADIN	43

EK 2: Kontrol Grubu Listesi

	AD-SOYAD	DOSYA NO	CİNSİYET	YAŞ
1	Z. G.	2166294	KADIN	19
2	H. G.	2137871	KADIN	46
3	Ş. A.	2200476	KADIN	39
4	N. A.	2204737	KADIN	55
5	M. E.	1929883	ERKEK	55
6	N. Ç.	1988028	KADIN	57
7	D. K.	2176553	KADIN	39
8	Ü. D.	2172867	KADIN	65
9	F. Ö.	1905278	KADIN	27
10	M. Ö.	1910209	ERKEK	65
11	M. B.	2069255	KADIN	40
12	Ü. S.	2088805	KADIN	36
13	H. Ç.	2187302	KADIN	58
14	K. E.	1963188	KADIN	58
15	K. Ş.	1753550	KADIN	55
16	T. K.	2187319	ERKEK	37
17	E. G.	2160694	ERKEK	19
18	İ. A.	2187310	ERKEK	22
19	S. K.	1734495	ERKEK	19
20	S. Ö.	2209914	KADIN	20
21	Z. Y.	1797004	KADIN	23
22	F. Ü.	2200461	KADIN	40
23	S. T.	2145584	ERKEK	31
24	F. E.	2150805	KADIN	52
25	A. B.	1969697	KADIN	19
26	A. A.	1693690	KADIN	38
27	F. D.	2174041	ERKEK	25
28	A. Ö.	1976127	KADIN	52
29	H. A.	2172807	ERKEK	52
30	I. E.	2182886	KADIN	20

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Tahsin ÖZENMİŞ'e ait "Ülseratif Kolitli Hastalarda 'Glucagon Like Peptide-1' ve 'Glucagon Like Peptide-2' Düzeyleri" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

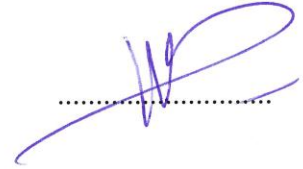
Tarih: 12 / 9 / 2013

İmza

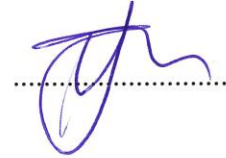
Başkan : Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR



Üye : Prof. Dr. Oktay OYMAK



Üye : Prof. Dr. Bülent ESER



Üye : Prof. Dr. Bilgehan AYGEN



Üye : Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ

