

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



**İNFLAMATUAR BARSAK
HASTALIKLARINDA TUTULUM
YERİNE GÖRE APELİN DÜZEYİ**

(İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ)

DR. EZGİ DEĞERLİ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. ZEYNEP KARAALİ ERMİŞ

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince ilk günden bu yana ilgi ve alakasını hiç eksik etmeyen, bilimsel anlamda her daim yol gösteren, kliniğe başladığım ilk günden bu yana her yönü ile örnek aldığım , sevgi ve sabırla yetişmemize katkı sağlayan, tezimin hazırlanmasına büyük emeği olan eğitim sorumlumuz , tez danışmanım ,hocamız her şeyimiz olan Doç. Dr. Zeynep Karaaali'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca eğitim sürecimizde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığımız Uzm. Dr. Taner Alioğlu'na, Dr. Namık Yiğit 'e, Dr. Mustafa Kemal Serez'e , Doç. Dr. Esra Ataoğlu'na, Uzm. Dr. Fuat Şar'a,

Eğitimimiz süresince yapmış olduğumuz rotasyonlarda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji klinik şefi Dr. Mehmet Mustafa Can 'a,

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi beşinci klinik hocası Emel Çağlar 'a,

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Kliniği Doç. Dr. Gönül. Şengöz ve Doç. Dr. Filiz Pehlivanoğlu'na,

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği şefi Prof. Dr. Ö. İbrahim Karahan 'a,

Tezime olan katkılarından dolayı Gastroenteroloji Kliniği eğitim Görevlisi Doç. Dr. Şule Poturoğlu'na,

Tezimi hazırlarken her türlü teknik yardımlarını esirgemeyen tıbbi biyokimya eğitim görevlisi Doç.Dr.Macit KOLDAŞ'a ve Dr.Mehmet Emin Düz'e ,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum , her zaman bilimsel katkıları ile yol gösteren Uzm. Dr Mustafa Velet 'e

Başta Uzm . Dr. Mehmet Burak Aktuğlu olmak üzere kliniğimizdeki tüm uzmanlarımıza,

Tüm asistan arkadaşlarıma , hemşirelerimize ve sekreterlerimize teşekkür ederim.

Benim için çok kıymetli,en sevdiğim, hayatıma anlam getiren ve renk katan gülen yüzü ile hep yanımda olan sevgili eşime,

Ve asistanlığımın bana kattığı en güzel insan , benimle gülen benimle ağlayan Çakıl dostum Dr. Selcan Cesur'a teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Ezgi DEĞERLİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI	2
2.2. ÜLSERATİF KOLİT	7
2.2.1. RADYOLOJİK BULGULAR	9
2.2.2. LOKAL KOMPLİKASYONLAR.....	9
2.3. CROHN HASTALIĞI	10
2.3.1. EKSTRAİNTESTİNAL TUTULUMLAR.....	12
2.4. TEDAVİ.....	15
2.5. APELİN NEDİR?.....	19
2.5.1. APELİN RESEPTÖRÜ NEDİR?	20
2.5.2. APELİNİN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ	21
2.5.2.1. Apelinin Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Etkileri.....	21
2.5.2.2. Apelinin Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	21
2.5.2.3. Apelinin Sindirim Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	22
3. MATERYAL METOT	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	29
6. ÖZET	32
7. KAYNAKÇA.....	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ülseratif kolit-crohn ayrımı.....	14
Tablo 2. Apelin ve APJ mRNA' sının, sıçan ve fare dokularındaki dağılımı.....	20
Tablo 3. Hastalara ait demonstratif bilgiler	25
Tablo 4. Tutulum yerlerine göre hasta dağılımları	25
Tablo 5. İnflamatuar barsak hastalıklarında apelin düzeyi ile diğer inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 6. İnflamatuar barsak hastalıklarında tutulum yerlerine göre apelin düzeyi karşılaştırılması.....	27

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri..... 4
- Şekil 2.** İBH’de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler 5
- Şekil 3.** İBH’de sitokinlerin etkisi 6
- Şekil 4.** İnflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan ilaçların etki mekanizması ... 18
- Şekil 5.** Apelinin moleküler yapısı 19
- Şekil 6.** Tutulum yerlerine göre apelin kıyaslaması 28



KISALTMALAR

ALP	: alkalen fosfataz
5-ASA	: 5 amino salisilik asit
ASCA	: Antisaccharomyces Cerevisiae Antikor
APJ	: Apelin reseptör
CA	: Kalsiyum
CH	: Crohn hastalığı
CRP	: C reaktif protein
GGT	: Gama glutamil transferaz
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IL	: İnterlökin
İBH	: inflamatuvar barsak hastalığı
NO	: Nitrik oksit
P-ANCA	: Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PVN	: Paraventriküler nükleus
SD	: Standart Sapma
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ÜK	: Ülseratif kolit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıklarında (Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit) tedavi takibinde birçok belirteç kullanılmaktadır. Akut faz reaktanları ve gaita kalprotektin bize inflamasyon ile ilgili bilgi veren laboratuvar belirteçleridir. Ancak tutulum yeri ile ilgili bilgiyi ancak kolonoskopi yaparak görebilmekteyiz. Serum apelin 13 düzeyi deneysel çalışmalarda çalışmalarında dokuda APJ apelin olarak inflamatuvar barsak hastalıklarında arttığı görülmüştür.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının seyri sırasında birçok hastanın barsak tutulum yeri değişim göstermektedir. Tedavi ile pankolit olarak başlayan hastada tutulum yeri sınırlanabilmektedir. Bu değişimin serum apelin 13 düzeyi ile ilgili olup olmadığını anlamak amacıyla Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinden inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda serum apelin 13 düzeyine bakıldı. Tutulum yerine göre hastalar gruplara ayrıldı. Tutulum yerine göre apelin 13 düzeyinin değişip değişmediğine bakıldı.

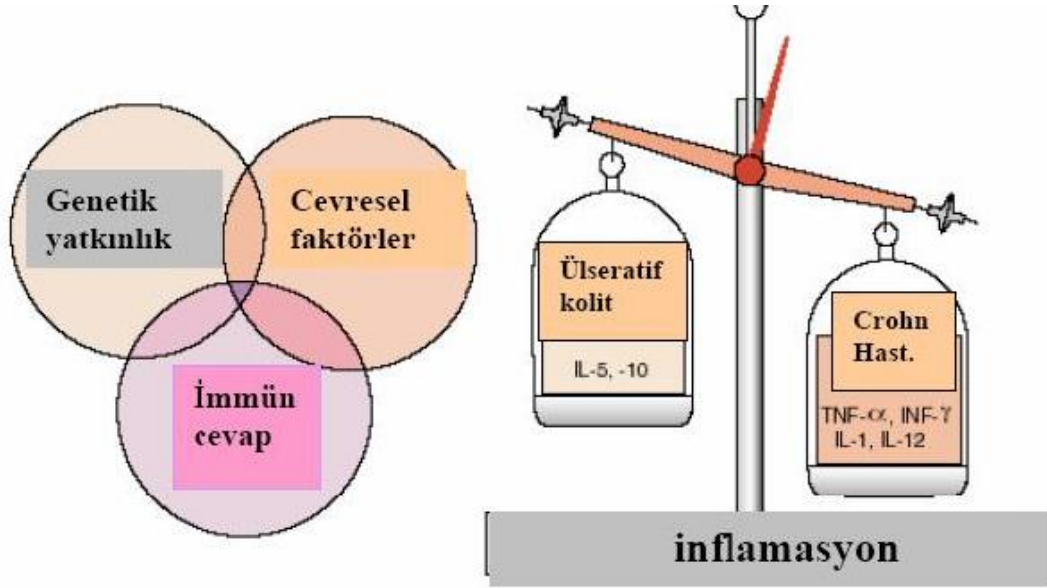
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI

İnflamatuvar barsak hastalığı başlığı altında sık rastlanan ve birbirinden farklılıkları olan iki kronik formdan oluşur: Ülseratif kolit, rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda ama arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutan remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Crohn hastalığı ise ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutar, yine remisyon ve alevlenmelerle seyrederek. Her ikisi de aslında sindirim kanalına özgü hastalıklar değil, birçok barsak dışı tutulumları ile seyreden sistemik hastalıklardır. İnflamatuvar barsak hastalıklarının etiyolojisinden genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi faktörler sorumlu tutulmuştur. İBH klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler.(1)

Epidemiyolojisi değişkendir; Ülseratif kolit ve CH'ye rastlanma sıklığı coğrafik bölgelere göre büyük farklılıklar gösterir. Ülseratif kolit insidensi 2-10/100 000, prevalansı 35-100/100 000; CH insidensi 1-6/100 000 ve prevalansı 10-100/100 000 arasında değişir.(2)En sık 15-25 yaşları arasında görülür, 55-65 yaşlarında da ikinci kez pik yapar. (3) Ancak her iki hastalığın da etyoloji ve patogenezi hala açıklık kazanmamıştır. Çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Genetik faktörlerin etkin olduğunu gösteren bulgular vardır. Örneğin insidans beyaz ırk ve mütavillerde fazla olması, (4) ailevi yatkınlık; inflamatuvar barsak hastalığında gösterilmiş en büyük risk faktörü pozitif aile hikayesi bulunmasıdır .(5) Hastaların yaklaşık %15' de birinci derece akrabalarında inflamatuvar barsak hastalığı vardır. (6) İnsidans monozigot ikizlerde artmıştır. (7) Spesifik gen ilişkisi bulunmamış ancak birlikte HLA alelleri etkili olabilir. ÜK' de DR2, CH'de DR5DQ1 ve DRB*0301 alel ekspresyonu artmıştır. (8) Diğer suçlanan faktör immün regülasyondaki defektlerdir. Her iki hastalıkta da CD4+ T hücreleri mukozada, bunların sekrete ettikleri sitokinler de hem mukozada hem de periferik kanda artmış olarak bulunmuştur. CD4+ T hücrelerinin Th1 ve Th2 olmak üzere 2 major alt tipi vardır. Th1 hücreler, interferon gamma ve TNF, IL-12, Th2 hücreler de IL-4, IL-5 ve IL-13 oluşturur iken Th1 tipi sitokin profili CH'de, Th2 tipi sitokin profili de ÜK'de bulunur. Bu sitokinlerin bazıları diğer inflamasyon hücrelerini aktive ederken (makrofaj ve B hücreler), bazıları da indirekt olarak diğer lenfosit,

lökosit ve mononükleer hücrelerin hasta bölgeye toplanmasını sağlarlar. CD4+ T hücreleri inflamasyonun baskılanmasında rol oynayan IL-10, TGFB gibi inhibitör sitokinler de salgırlar. Normalde pek çok patojen de inflamasyon cevabını başlatabilir. Salmonella ve shigella buna örnektir. Ayrıca barsakta allerjik nedenlere veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağılı olarak oluşan mukoza hasarı sonucu enterik bakterilere (özellikle Bakteroid suşları) bağılı inflamasyon oluşabilir ama bu inflamasyon geçicidir ve baskılanır. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda inflamasyon kaskadının regülasyonunda, özellikle baskılanmasında defekt olduğu sanılmaktadır. İnflamasyonun artarak sürdüğü ve hasarın da devam ettiği düşünülür. O yüzden tedavide kullanılan ilaçların immunosupresif etkileri olmalıdır. (kortikosteroidler, azatioprin gibi). Proinflamatuvar sitokin TNF-alfa'ya karşı oluşturulan anti-TNF alfa son yıllarda CH'nin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Ayrıca inhibitör sitokin IL-10 da tedaviye girmiştir .(9) Diğer suçlanan ajan enfesiyondur. Üstelik bu konuda pek çok çalışma bulunmaktadır, ama hiçbir bakteriyel, viral, fungal ajan net olarak suçlanamamaktadır. Örneğin bazı çalışmalarda Mycobacterium paratuberculosis CH'li hastalardan izole edilmiştir fakat antibiyoterapi ile hastalığın geçmediği görülünce net aydınlatılamamıştır. (10) En çok tartışılan diğer etyolojik faktör ise sigaradır. Sigara içenlerde ÜK görülme sıklığının içmeyenlere göre daha az olduğu bildirilmektedir. Sigarayı bırakanlarda ise ÜK alevlenebilir. İçilen sigara sayısının artışı ile orantılı olarak ÜK gelişme riski azalır. Ülseratif kolitli hastaların günde 40 mg nikotin sakızı çiğnemelerinin hastalığın remisyona girmesine yardımcı olduğu saptanmıştır. Nikotinin, IL-10 üretimini engelleyerek Th2 fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterdiği kabul edilmektedir. Sigara içiminin hücrel ve humoral immün sistemi etkilediği ve kolondaki müküs salgısını arttırdığı gösterilmiştir. Crohn hastalığında ise tam tersi bir durum vardır. Sigara içimi CH'de risk arttırıcı bir etki göstermektedir. Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünölmektedir.(11) Erken yaşlarda yapılan apendektominin ÜK sıklığında azalmaya, CH'de ise risk arttırıcı etkiye neden olduğu ileri sürölmektedir. Barsak florasının yapısı da İBH'nin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.(12) Ayrıca oral kontraseptif kullanımı CH için risk faktörüdür. (13)

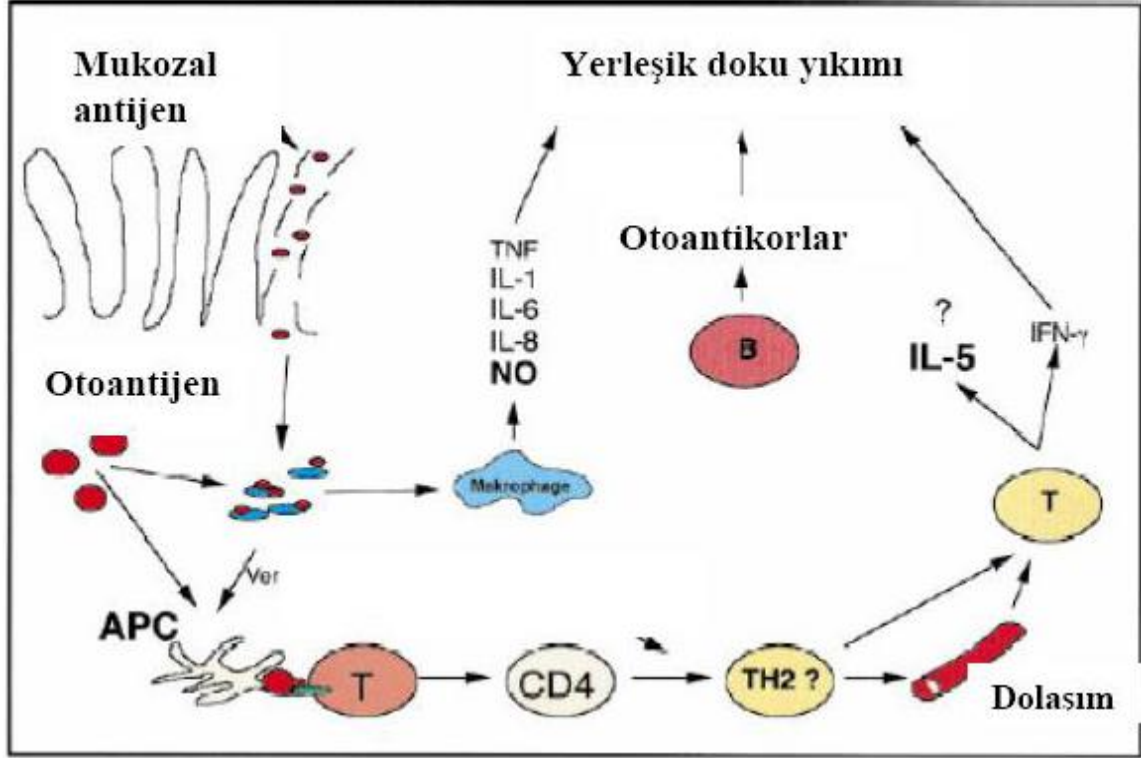


Şekil 1. İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri

Patogenez

İnflamatuvar barsak hastalığı, B ve T hücrelerinden oluşan mikst hücreli infiltrasyonla karakterize hastalıklardır. Özellikle B hücreleri genellikle ülser bölgelerine yakın durmaktadır. T hücreleri ise granülomlar etrafında ve Crohn lezyonlarının bulunduğu submukozal alanlarda dururlar. İBH’de hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar farklı farklıdır. Mukozal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak hassas kişilerde mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. Altta yatan nedene bağlı olmaksızın kolonik hasarda organın verdiği yanıt hemen hemen aynıdır. Mukozal ülserasyon ve erozyon, kolon bezlerinin distorsiyonu, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukozada ödem, mukoza ve submukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu İBH’nin akut döneminde görülen ortak bulgulardır. İBH’de temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 hücresi lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, INF-gamma, TxA2, LTB4) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1ra, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. (Şekil 2) Sitokin dengesi proinflamatuvar Th1 sitokinlerin lehine bozulmuştur. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar. Th1 hücreleri bu yanıtın devamlılığını sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgırlar, Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Crohn hastalığında Th1 lenfositler aktive olur ve IL-2 ile INF-gamma yapımını sağlar. Ülseratif kolitte ise

Th2 lenfosit sitokinleri olan IL-4 ve IL-10 artar.(Şekil 3) İBH’de inflamatuvar yanıt, bilinmeyen bir patojene karşı geliştirilmiş normal bir yanıt olabileceği gibi, bilinen bir ajana karşı gelişen sıra dışı bir yanıt da olabilir. Barsak epiteli, bir taraftan antijen sunan hücre olarak antijeni MHC aracılığıyla T hücrelerine sunarken, diğer yandan antijenler aracılığıyla uyarılan sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar maddelerin oluşturduğu inflamasyonu yayarak iltihabi olayları başlatır.(14-15)



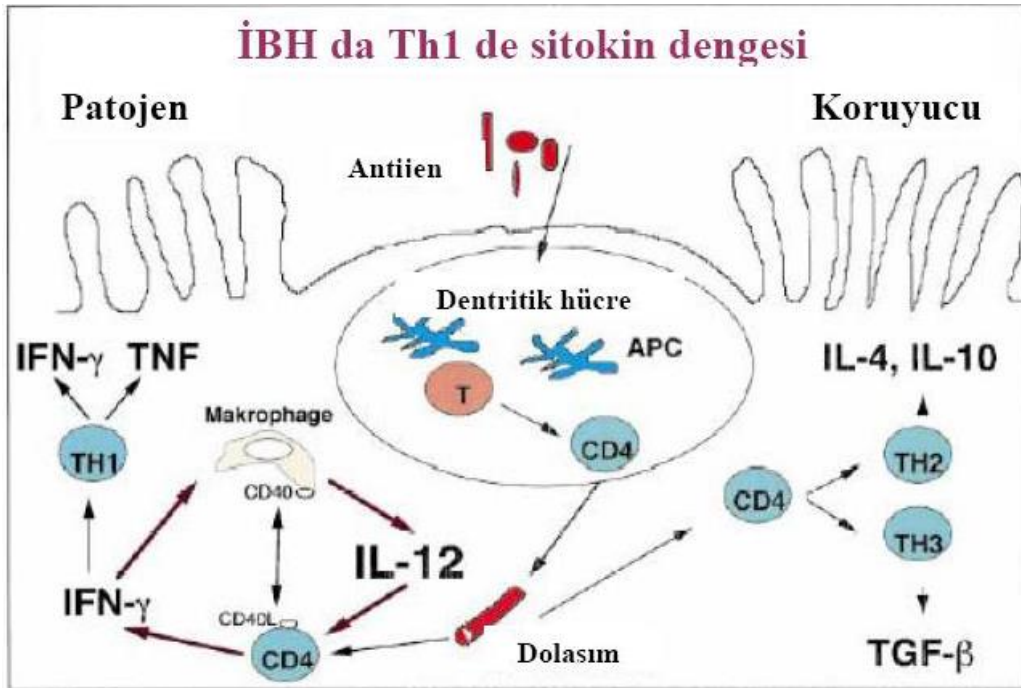
Şekil 2. İBH’de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler

İBH’de barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelir. Aktive olmuş fagositik hücreler, kompleman hücreleri ve lenfositler hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem meydana gelir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. LTB4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hiyalüronik asit ve müsini degrade eder ve lipid peroksidasyonu yapar. Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkisi vardır. Nitrik oksid de doku hasarı yapar. Nitrik oksid (NO) makrofaj ve nötrofillerde yapılır. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO’yu indükler, NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve

DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Böylece fibrozis olur.(16/17)

İBH'de enterik inflamasyon ve toksinlerin etkisi ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir, bunun sonucunda da lokal doku hasarı başlamış olur. Genellikle bu durumda gelişen hasar genetik yatkınlığı olmayan kişilerde inflamatuvar yanıtla önlenir ve mukozal hasar düzelir. Ancak genetik yatkınlığı olanlarda süpresyon yeterli olmaz ve inflamatuvar yanıt artar, immün sistem aktive olur. Böylece mukozadaki olay süreklilik kazanır, kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişir.(18)

İBH'deki defektlerin en önemlilerinden biri de barsak epitelinin geçirgenliliğinin artması ve normalde bu bariyeri geçemeyen antijenlerin ve proinflamatuvar hücrelerin barsak epitelini geçebilir hale gelmesidir. Ayrıca münin yapısında oluşan değişiklikler de bu olaya katkıda bulunur. İBH'nin, bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu tutması nedeniyle, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünölmektedir. Aktif hastalık sırasında nötrofil ve monosit sayısı kanda ve inflamasyonlu dokuda artar. Fagositik PMNL hücrelerinden potent proinflamatuvar mediyatörler salgılanır.(19)



Şekil 3. İBH'de sitokinlerin etkisi

2.2. ÜLSERATİF KOLİT

Kolon mukozasının ve submukozasının yüzeysel bölümünde inflamasyon vardır. Daha derin kısımlar fulminan hastalık dışında tutulmaz. Hastalık %95 olguda rektumdan başlar, proksimale doğru yayılır, lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam alan bulunmaz , tutulum devamlıdır.(20)

Ülseratif kolitte hedef organ kolondur. Sadece rektum tutulursa ülseratif proktit veya hemorajik proktit diye de isimlendirilir. Sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa distal tutulumlu ülseratif kolit denir. Splenik fleksuraya kadar olan bölge (rektum+sigmoid+inen kolon) tutulursa sol kolon tutulumlu, çekuma kadar olan tüm kolon tutulursa pankolit, transvers kolon da tutulursa (rektum+sigmoid+inen+transvers) yaygın tutulumlu ülseratif kolit denir. Vakaların %40-50’de distal, %40’da sol kolon tutulumu ve %20’de pankolit görülür. Pankolitli hastaların pek az bir kısmında “backwash ileitis” tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir(1)

Klinik şu şekildedir: Ülseratif kolitin tipik semptomu kanlı mukuslu ishaldir ve hastaların %90- 95’inde görülür. (23) Hasta her seferinde az miktarda olmak üzere, gece-gündüz, sık sık büyük tuvaletini yapar .(24) Tenezm vardır. Ülseratif kolit sadece rektumu tutmuş ise kan dışkının sadece yüzeyindedir, ancak inflamasyon daha proksimale yayılmışsa dışkıyla karışık olacaktır. Postprandiyal diyare siktir. Büyük tuvaletini kaçırarakmış hissi ile ani dışkılama ihtiyacı, hatta inkontinans bile olabilir. Karın ağrısı, ateş, halsizlik ve kilo kaybı meydana gelebilir. Bazen özellikle sadece rektum tutulumlu yaşlı hastalarda, rektal spazmdan dolayı aksine kabızlık görülebilir.(21)

Hastalığının şiddeti tutulan bölümün uzunluğuna ve inflamasyonun ağırlığına bağlı olarak hafif, orta ve ağır diye değerlendirilir.

Hafif ve orta aktivite (%80-85): Rektum tutulumunda hastalık hafif şiddettedir. Dışkı normal kıvamda veya günde bir veya iki kez şekilsiz olabilir, kan ve mukus içerir. Bu hastalarda konstipasyon bile gözlenebilir. Tenezm belirgin, karın ağrısı nadirdir. Sadece rektum tutulumlarında hastalık genellikle daha proksimale ilerlemez. Rektosigmoid ve sol kolon tutulumlarında hastalığın şiddeti, inflamasyonun yaygınlığı ve şiddetine bağlı olarak değişir, hafif veya orta ağırlıkta olur.

Ağır aktivite (%15-20): Bunlarda genellikle tüm kolon tutulmuştur. Kanlı mukuslu diyare, şiddetli karın ağrısı (kramp tarzında), ateş, kilo kaybı, halsizlik, bulantı, kusma, dehidratasyon, taşikardi bulunur. Bu hastalarda toksik dilatasyon (toksik megakolon) ve perforasyon riski vardır. Hastalığın şiddetine göre semptom ve laboratuvar bulguları aşağıda görölmektedir. (21) Klinik aktivite için “Truelove ve Witts”, “SEO” gibi klinik aktivite indeksleri kullanılmaktadır. (22) Endoskopik bulgular Rektum hemen daima tutulmuş olduğu için rektosigmoidoskopi ve biyopsi tanıyı sağlar. Kolonoskopik inceleme hastalığın sınırlarını belirler ama ağır olgularda perforasyon riski vardır.

Endoskopik bulgular da şiddetine göre sınıflandırılır:

Hafif: Ödem nedeni ile mukozal vasküler yapıda kayıp, hiperemi, ince granüler yapı, friabilite (dokununca kanama), toplu iğne başı büyüklüğünde kanama odakları (peteşiyal kanamalar, küçük ülserasyonlara bağlı), eksüdasyonda artma vardır.

Orta şiddette ve ağır: Daha kaba granülarite, artmış iltihabi eksüdasyon, yaygın kanama, daha geniş ülserasyonlar, bazen soyulmuş mukoza görülür. Uzun süren hastalıkta: Epitelyal rejenerasyon sonucu gelişen inflamatuvar poliplere psödopolip adı verilir ve yüzey epitel hücrelerinde displazi gelişebilir.

Remisyon: Normal veya atrofik görünüm vardır.(23)

Histopatolojik bulgular :Mukozada vasküler konjesyon, ödem, yüzey mukoza hücreleri, kript epiteli ve lamina propriyada, inflamasyon hücrelerinin (lenfosit, plazmosit, polimorfonükleer hücre ve eozinofil) infiltrasyonu vardır. Epitel hasarı, yüzey epitel hücrelerinin kaybı ülserasyonları yapar. Kriptlerde epitel ve goblet hücre kaybı, kript distorsiyonu ve dallanması (rejenerasyon) ve kript abseleri (nötrofillerin kriptlere toplanması) görülür. İnflamasyonun tekrarlaması sonucu hafif submukozal fibroz gelişebilir.(8)

Laboratuvar bulguları: Demir eksikliği anemisi, ağır olgularda lökositoz, sola kayma ve trombositoz bulunur. Akut faz reaktanlarından, eritrosit sedimentasyon hızı ağır olgularda yükselir. C-reaktif protein (CRP) seviyeleri artar. Protein kaybettiren bir hastalık olduğu için pankolitte albumin seviyesi düşer. Ağır olgularda hipokalemi gelişir (21). Sklerozan kolanjit gelişmiş ise: ALP, GGT ve bilirubinlerde artış olur (25).

Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor ÜK'de, ASCA ise CH'li hastalarda daha yüksek oranlarda pozitif bulunmaktadır.(24/25)

2.2.1. RADYOLOJİK BULGULAR

1)Düz karın grafisi

Hastalığın iki önemli komplikasyonu olan toksik megakolon ve perforasyon tanısında yardımcı olur. Toksik megakolonda kolon çapı 6 cm'den fazla ölçülür, ayakta çekilen grafide diyafragma altında serbest hava bulunması perforasyonu gösterir.

2.Baryum lavmanı: Çift kontrast baryum lavmanı ile mukozal değişiklikler gösterilebilir. Ama ağır olgularda hazırlık ve işlemin kendisine bağlı olarak toksik megakolon ve perforasyon gelişebileceği unutulmamalıdır (ağır olgularda kolon grafisi istenmemelidir). Erken bulgu olarak kolon cidarın tam olarak belirginleşmemesi; ödem, artmış sekresyon, granülite sonucudur. Cidarın düzensiz olması yüzeysel erozyonlar, küçük ülserasyonlar ve psödopoliplere bağlıdır, psödopolipler sayısız lümen içi dolum defektleri şeklinde gözlenirler. Tekrarlayan inflamasyonlar sonucu gelişen fibroz, longitudinal retraksiyon, haustra kaybına ve kurşun boru görünümüne neden olur. Bazen fibroza bağlı konsantrik darlıklar gözlenebilir. Darlıklar uzun süren hastalığın komplikasyonu olan kanser gelişiminde de gözlenir ama bu darlıklar ekzantriktir. (26/27/28)

2.2.2. LOKAL KOMPLİKASYONLAR

A-Masif kanama: Nadir gözlenir, durdurulamazsa acil kolektomi gerekir. (29,30)

B-Toksik megakolon: Ağır pankolitli hastalarda gelişir. Spontan olarak gelişebileceği gibi baryum lavman ve kolonoskopi uygulaması, potasyum kaybı, antikolinergik, narkotik (muskuler aktiviteyi azaltırlar) kullanımına bağlı olabilir. Olguların %50'si tıbbi tedavi ile düzelebilir, diğerlerinde acil kolektomi gerekir, perforasyon gelişebilir. (31,32,33)

C-Perforasyon: En korkulan komplikasyondur. Eğer hasta kortikosteroid alıyorsa peritonitin fizik muayene bulguları olmayabilir. Mortalite %15'dir .(9)

D- Darlık: CH' de görüldüğü gibi sık değildir, %10 olguda görülebilir. (34)

E-Adenokarsinoma: Daha sıklıkla pankolitli hastalarda, hastalık süresi 8-10 yılı aşttktan sonra gözlenen bir komplikasyondur. Risk her yıl için %0.5-1 artış gösterir. Kanseri multiple odaklı olabilir. Displazi öncü bir bulgudur. Pankolitli hastalarda 8-10 yıldan, sol kolon kolitlilerde 12- 15 yıldan sonra 1-2 yıllık aralarla kolonoskopik inceleme ve farklı seviyelerden multiple biyopsiler yapılarak displazi varlığı araştırılır. İzleme adı verilen bu işlem özellikle hastalığın remisyon devresinde yapılmalıdır, çünkü aktif hastalıkta da displaziye benzer epitel değişiklikleri bulunabilir. Displazi saptandığında kolektomi kararı verilir. (35,36,37,38).

2.3. CROHN HASTALIĞI

Ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilir ama en sık terminal ileumda görülür. Hasta segmentler arasında sağlam alanlar bulunabilir (skip areas). İnflamasyon tüm barsak katlarında bulunur. Tutulum sıklığı en sık terminal ileum ve sol kolon (%40) olup, ince bağırsak tutulumu %30 oranındadır.(39) Tanı için endoskopların ulaşabileceği bölgelerdeki lezyonlar hem makroskopik olarak değerlendirilir, hem de histopatolojik inceleme için örnekler alınır. Kolon, terminal ileum, üst gastrointestinal kanal tutulumlarında bu incelemeler kolaylıkla yapılabilmektedir. Doudenumun 3 ve 4. bölümü, jejunum proksimali de yeni kullanılmaya başlayan enteroskoplarla incelenebilmektedir.(9) Makroskopik bulgular Başlangıçta mukoza hiperemiktir, küçük aftöz ülserler vardır. Mezenter ve mezenterik lenf bezleri şiş ve hiperemiktir. Daha ilerlemiş olgularda ülserler derinleşir, duvar kalınlaşması ve lümende daralma mukazada nodüler yapı, lineer uzun aks boyunca uzanan ülserasyonlar, kaldırım taşı görünümü (mukozal ülserasyonlar ve submukozal kalınlaşma sonucu) gelişir. Ülserasyonlar, submukoza, muskularis mukoza ve serozaya penetre olabilirler, bunun sonucu fistüller (mezenter ve komşu organlara) gelişir, abse oluşabilir. Özellikle kolon tutulumunda perirektal fistül, fissür, abse ve anal stenoz gelişebilir. Mezenter kaba, yağlı görünümde ve sıklıkla barsağın serozal yüzeyine doğru uzanır (finger like projection). Crohn hastalığı fibrotik değişiklikler yaparak iyileşir, bunun sonucu devamlı striktürler oluşur. Mikroskopik bulgular Lenfosit, plazma hücreleri, histiosit, polimorf nükleer lökositler ve eozinofiller tüm barsak katlarını infiltre etmişlerdir (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) ve mezenterik lenf bezleri de tutulmuştur. Olguların %50'sinde, sınırları belirli, kazeifikasyon nekrozu olmayan, multinukleuslu

dev hücreleri içeren granülomalar bulunur ve granülomalar hastalık için karakteristik bulgudur.(9)

Crohn hastalığındaki semptom ve bulguları tutulum yeri belirler. Karın ağrısı hastalığın tipik semptomudur. Sağ alt kadranda veya suprapubik bölgede hissedilir yemekten sonra veya defekasyondan önce ortaya çıkar ve defekasyonla rahatlama olur. İshal, Crohn'lu hastaların %70-90'ında görülür. Rektum tutulumu varsa sık sık, küçük volümlü, tenezzümle birlikte olan kanlı mukuslu ishal görülür. Buna karşın diğer formlarında steatoreli veya steatoresiz sulu ishal vardır. Kilo kaybı (%65-75), halsizlik, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlar da meydana gelebilir. Özellikle çocuklarda büyüme-gelişme geriliğine rastlanabilir. Sistemik toksisite bulguları (ateş, taşikardi, solukluk) saptanabilir. Ateş, hastalığın aktivitesi veya karın içi abse gibi infeksiyöz bir komplikasyonun gelişmesi ile ilgilidir. İntestinal obstrüksiyon varsa bulantı-kusma, karında distansiyon, kramp tarzında karın ağrıları ve barsak seslerinde artış ile birlikte metalik tınlayıcı karakter ortaya çıkar. Crohn hastalığının en sık formu ileokolonik tutulumdur ve hastalık serozaya kadar yayılıp inflamasyona sebep olduğu için sağ alt kadranda değişik büyüklüklerde inflamatuvar (bazen abse odaklarını da içerir) kitle palpe edilebilir. Dolayısı ile bazen Crohn hastalığı ateş karın ağrısı ve sağ alt kadranda palpable kitle gibi akut apandisit andıran bulgular ile karşımıza çıkabilir. Karın ön duvarında intestinokutanöz bir fistülün ağzı , perine bölgesinde ise fistül ağızları abse ve anal fissür gibi perianal tutulumun işaretleri tespit edilebilir.(21,39)

Crohn hastalığının klinik tipleri inflamatuvar, obstrüktif-stenozan ve fistülizan penetran olarak üçe ayrılır. İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı ve ateş ön plandaki bulgulardır. Stenozan formda ise intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hakimdir ve bunlar genellikle tekrarlayıcıdır. İntestinal obstrüksiyonun sebebi inflamasyondan ileri gelen ödem ve spazm olabileceği gibi, tekrarlayan alevlenmelerle gerçek fibrozisin gelişmesine bağlı striktür de olabilir. İntestinal obstrüksiyona sebze-meyvelerin çiğ olarak yendiği yaz aylarında daha fazla rastlanır. Crohn hastalığının transmural inflamasyonu, mukozadan serozaya kadar uzanan bir ucu lümende ve açık, bir ucu serozada veya serozanın dışında ancak kapalı ince küçük (iğne gibi yanlara uzanan) yollar meydana getirir. Fistülizan-penetran formda bu ince yolların kapalı tarafındaki inflamasyon, temas ettiği her yere yayılabilir. Böylece inflamasyon yeni kapalı (mesela retroperitoneum) veya açık (ince barsak, kolon, üreter, mesane, vagina veya cilt)

alanlara ulaşıp oralar da yolun kapalı tarafının da açılmasıyla, iki farklı alanı birleştiren fistül hatları meydana gelir. İleumdan retroperitoneuma açılan fistül psoas adelesini tutarak psoas absesine sebep olabilir böylece karın ağrısı kalça, uyluk ve diz yoluyla sağ bacakta aşağıya doğru yayılabilir. Transmural inflamasyon genellikle fistül veya kapalı perforasyonlara yol açar, serozadaki inflamatuvar yapışıklıkların adeta yapışkan bir örtü vazifesi görmesinden dolayı serbest perforasyona vakaların ancak % 1-2'sinde rastlanır.(1) Demir eksikliği, folik asid eksikliği, ve B12 vitamin eksikliği görülür. Diyetle sütün kısıtlanması ve vitamin D yetmezliği sonucu Ca eksikliği, Mg, Zn, vitamin A, D, K eksiklikleri görülebilir. Akut faz reaktanlarında yükselme olur. Ağır diyarede elektrolit bozuklukları gelişebilir.(40) Radyolojik olarak ise; İnce barsakta ülserasyonlar, fistüller, segmental darlık, dilate looplar, kaldırım taşı görünümü görülür. Darlıklar bazen çok belirgin olup ip belirtisi olarak adlandırılırlar. Hasta bölgeler arasında sağlam alanlar bulunur. Kolon tutulumlarında çift kontrast inceleme ile küçük aftöz ülserasyonlar kaldırım taşı görünümü, darlıklar görülür.(41)

Komplikasyonları ise; darlıklara bağlı obstrüksiyon %20-30 olguda gelişir. Enteroenterik, enterovezikal, enteromezenterik, enterokütanöz, rektovajinal, perianal fistüller ve lokal abse gelişir. Kolon tutulumunda toksik megakolon gelişmesi nadirdir. Masif kanama sık görülmez. Kanser ÜK'de olduğu gibi uzun süreli hastalıkta gözlenir ve ÜK'ye yakın sıklıktadır.(9)

2.3.1. EKSTRAİNTESTİNAL TUTULUMLAR

Bazı küçük farklılıklar dışında hem ÜK hem de CH' de görülürler.

1-Romatoloji: (%15-20)

Periferik artrit: Periferik eklemleri tutar, hasta eklem şiş ve ağrılıdır. Deformasyon yapmaz, seronegatifdir, mono veya poliartiküler olup gezici özelliktedir. En sık diz, topuk, bilek eklemlerinde gözlenir. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. (42,43,44)

Ankilozan spondilit: CH'de sık, sakroiliit, CH ve ÜK' de aynı sıklıkta gözlenir. AS'li olguların 2/3'ünde HLA B27 pozitifliği vardır. (45) Her ikisinde de artritin derecesi hastalığın şiddeti ile ilişkili değildir, yıllar önce başlayabilir. (43,44)

2-Deri: (%15)

Eritema nodozum: Daha çok bacağıın ön yüzünde gözlenen, ağrılı, sıcak, çapları 1-5 cm arasında değişen nodüllerdir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Skar bırakmadan iyileşirler.(46,47)

Piyoderma gangrenozum: Nekrotizan ülseratif lezyonlardır. Bir veya birden fazla olabilirler. Çapları 30cm'ye kadar büyüyebilir. ÜK'de daha sık gözlenirler. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olmayıp, yıllar önce gelişebilirler. Tedavisi bazen çok güç olabilir. Skar bırakarak iyileşirler, kolektomiden sonra da devam edebilirler.

Piyoderma vejetans, piyostomatitis vejetans ve CH'nin deri metazozozları diğer dermatolojik manifestasyonlardır. (48)

3-Göz: (%5)

Konjunktivit, episklerit, tekrarlayan irit, üveit bu grupta sayılabilir. Tedavide lokal kortikosteroidler kullanılır. Üveit, hasta remisyonda iken veya kolon rezeksiyonundan sonra da görülebilir, sistemik kortikosteroid gerekebilir. (49)

4-Hepatik ve Biliyer komplikasyonlar

Yağlı karaciğer: Kötü beslenme, steroid tedavisi sonucu gelişir. (21)

Perikolanjit: Küçük safra kanallarının inflamasyonudur. Görülme oranı %30 civarındadır. Hastalık genellikle asemptomatiktir, ALP %30'unda yüksek olabilir, bilirubin değerleri nadiren yükselir. (50,51,52)

Primer sklerozan kolanjit (%3-5): Ekstrahepatik ve intrahepatik safra yollarının inflamasyonu ve fibrozudur. Tanı ALP, GGT, bilirubin yüksekliğinin yanında endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi ile konur. Biliyer siroza neden olabilir, kolanjiokarsinom gelişebilir. CH'de daha az sıklıkla, özellikle kolon tutulumlarında görülmektedir. (53,54,55)

Kolelitiazis: CH'de özellikle safra tuzu emiliminin etkilendiği terminal ileum tutulumlarında veya rezeksiyonunda gelişir. (21)

5-Renal komplikasyonlar

Nefrolityazis: CH'de steatore varlığında gözlenir. Normalde oksalat, gastrointestinal kanalda kalsiyum ile birleşerek emilmeyen kalsiyum oksalat halinde

atılır. Yağ malabsorpsiyonunda emilememiş yağ asitleri kalsiyum ile birleşir, bağlanamamış oksalat da emilir ve oksalat taşları oluşur

Enteroureteral veya enterovezikal fistül: CH'de gözlenir, piyelonefrit gelişir .(56)

Amiloidoz: Uzun süren CH' de gelişebilir. (57)

6- Tromboemboli: Hastalığın aktif devresinde görülür. Serebrovasküler, pulmoner, derin ven trombozları şeklinde karşımıza çıkar. (58,59,60)

7-Osteoporoz: İnce barsak tutulumlu CH'de Ca ve vit D malabsorpsiyonuna, CH ve ÜK' de steroid kullanımına bağlı olarak sık gözlenen bir durumdur. (61,62,63) Ülseratif kolit ve CH'nin birçok ortak özellikleri yanısıra farklı yanları da vardır. Tablo 1'de bu farklar görülmektedir.

Tablo 1. Ülseratif kolit-crohn ayrımı

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

2.4. TEDAVİ

İBH tedavisinde başlıca ilaçlar; antiinflamatuvarlar, immunosupresifler, immunomodulatörler, antibiyotikler, nütrisyonel ve destekleyici ajanlardır. İnflamatuvar barsak hastalıklarının temel ilacı antiinflamatuvar etkili aminosalisilatlardır. Bu grubun ilk üyesi olan sulfasalazin, sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5-aminosalisilik asid'ten (5-ASA) ibarettir. Bu bileşikteki sulfapiridin taşıyıcı olup, esas etkili ve aktif kısmı 5-ASA'dır.(64)

5-ASA'nın muhtemel etki mekanizmaları arasında "natural killer" hücrelerinin, antikor sentezinin, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu ile serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi yer alır. 5-ASA ağız yoluyla direkt verildiğinde, hemen hemen tamamı üst sindirim kanalından emilir ve kana geçer. Halbuki inflamatuvar barsak hastalığında 5-ASA etkisini sindirim kanalındaki inflamasyonlu bölgeye ulaşıp diffüze olarak gösterir, yani topikal etkilidir. Sulfasalazin ağız yoluyla alındığında çekuma ulaşınca bakteriler azoredüktaz enzimi aracılığıyla sulfasalazin ve 5-ASA arasındaki azo bağına parçalar ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Sulfapiridin hızla emilip karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. 5-ASA'nın %25 kadarı kolondan emilir, geri kalanı dışkı ile değişmeden atılır. (65,66)

Sulfasalazindeki taşıyıcı inaktif molekül sulfapiridin, sulfasalazin kullananlarda rastlanan yan etkilerin büyük kısmından sorumludur. Sulfasalazin alanların %25-30'unda doza bağlı (bulantı, kusma, iştahsızlık, folat malabsorbsiyonu, baş ağrısı, saç dökülmesi) veya aşırı duyarlığa bağlı (raş, hemolitik anemi, agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit, fibrozan alveolit, oligo-azospermi) yan etkiler görülebilir. Hastaların %15'inde bu yan etkiler sulfasalazinin kesilmesini gerektirecek ciddiyettedir.(67,68) Ülseratif kolitte hem remisyonu sağlamada, hem de remisyonun idamesinde sulfasalazin ve 5-ASA bileşikleri eşdeğer dozlarda eşdeğer etkinliğe sahiptir, ancak sulfasalazin çok daha ucuzdur. Dolayısı ile ülseratif kolitte ilk kullanılacak oral aminosalisilat bileşiği, sulfasalazindir. Genç erkeklerde ve sulfasalazin intoleransında 5-ASA verilir. Crohn hastalığında oral aminosalisilat seçimi hastalığın tutulum yerine göre değişecektir. (69,70,71) İmmunosupresif ilaçlardan kortikosteroidler, siklosporin, takrolimus ve mikofenolat akut etkili azatioprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat ise geç-uzun etkilidir. İmmunosupresif tercihi hem bu özelliklere hem de ilaçların gücüne göre yapılır. (72)

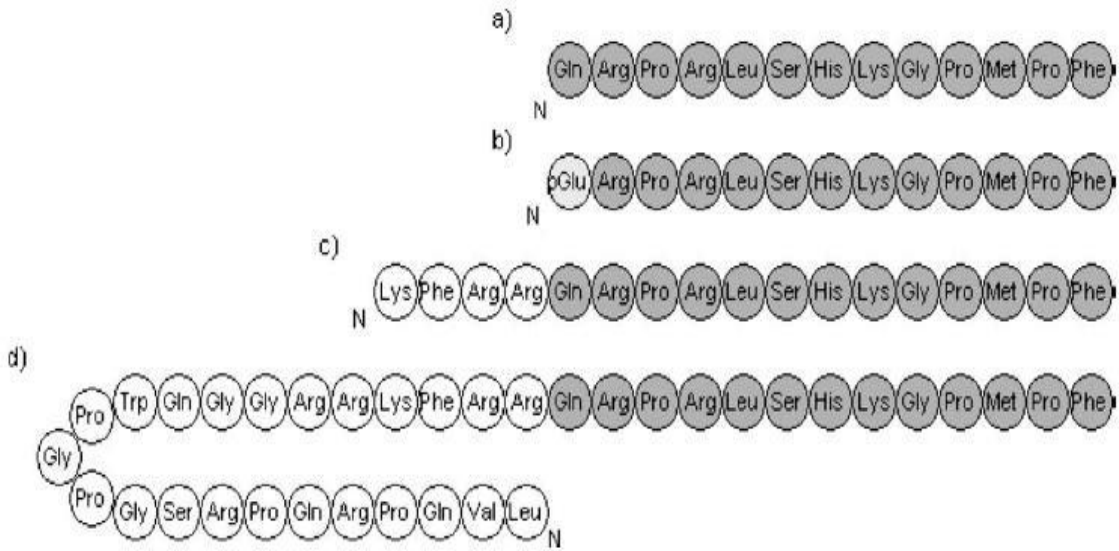
Remisyonu sağlayıcı tedavide en yaygın kullanılan immunosupresif, kortikosteroidlerdir. (73) Ciddi aktiviteli ataklarda genellikle 40-60 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri kullanılır. Cevap alındıkça yavaş yavaş doz azaltılmalıdır. Ancak hastaların %20-30'unda steroidlere cevap alınmaz. (74,75) İnflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde ilaçlar genellikle kombinasyonlar halinde kullanılır. Tedaviyi, aktif hastalıkta remisyonu sağlayıcı tedavi, remisyondaki hastada nüksü önleyici tedavi olarak iki bölüme ayırabiliriz. Aktif ülseratif kolitli bir hastanın tedavisini planlarken en önemli nokta, alevlenmenin sebebini belirlemektir. Alevlenme intestinal amöbiyazis, C.difficile veya sitomegalovirus koliti gibi hastalığın intrensek aktivitesi dışında bir sebebe bağlı ise tedavinin o sebebe yönelik düzenlenmesi gerekir. Ülseratif kolitte idame tedavisi, oral sulfasalazin veya 5-ASA ile yapılır. Aminosalisilatlarla rağmen bir yıl içinde iki veya daha fazla nüks meydana gelmiş ise uzun etkili immunosupresifler tedaviye eklenir. Ülseratif proktit formunda idame tedavisi sadece topikal 5-ASA preparatları ile de yapılabilir. Aminosalisilatlarla en az 3 yıl remisyonda kalan hastalarda idame tedavisi kesilebilir. Ülseratif kolit için yapılan ileojejunal poş ileoanal anastomozdan sonra %20-30 hastada poşit gelişir. Akut poşit metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotiklere iyi cevap verir. Bazen bu antibiyotikleri uzun süreli kullanmak, tedaviye topikal 5-ASA veya steroid preparatları eklemek gerekebilir. Kortikosteroidlere cevap alınamayan ülseratif kolit ataklarında yüksek dozda intravenöz (4 mg/kg/gün) başlanıp oral (8 mg/kg/gün) devam edilen siklosporin önemli bir alternatiftir. Siklosporin keza fistüllü Crohn vakalarında da kısmen başarılı olabilir. Birkaç ay sonra tedaviye uzun etkili bir immunosupresif eklenerek 6-8 ay içinde siklosporin kesilir. (76,77) Azatioprin ve 6-merkaptopurinin etkisinin başlaması için birkaç ayın (ortalama 3 ay) geçmesi gerekir. Azatioprin ve 6-Merkaptopurinin primer endikasyonları yılda iki veya daha fazla nüks olması, steroid bağımlılığı, kronik aktif hastalık, ve fistüllü Crohn hastalığıdır. Sağlanan remisyonun idamesi, postoperatif Crohn hastalığı nüksünün engellenmesi için de azatioprin ve 6-merkaptopurin kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan en yaygın kullanılan azatioprin 2-2.5 mg/kg/gün dozlarında verilir. (78,79,80) Oral düşük doz pulse metotreksat (15 mg/haftada bir) ile crohn hastalarında nispeten iyi sonuçlar alındı ise de, yan etkilerinden dolayı inflamatuvar barsak hastalıklarında yaygın kullanım alanı bulamamıştır. (78)

Anti-tümör nekroz faktör alfa (İnfliximab) ile fistüllü Crohn hastalığında başarılı sonuçlar alınması dikkati çekmiştir. İnfliximab 5-10 mg/kg dozunda üç infüzyon halinde verildiğinde %60 hastada fistülün kapandığı gözlenmiştir. İnfliximab, keza klasik tedavilerle remisyona girmeyen dirençli vakalarda da etkili olabilmektedir (79,80). Antibiyotiklerden metronidazol ve siprofloksasin mevcut tedaviye tek veya kombine olarak eklendiğinde aktif crohn hastalığının remisyona girmesini kolaylaştırır. Keza aynı antibiyotikler, fistüllü veya intraabdominal abseli Crohn hastalarında da başarıyla kullanılır. Ülseratif kolitin tedavisinde antibiyotiklerin yeri Crohn hastalığında ki kadar olmamakla beraber, son zamanlarda siprofloksasinin ülseratif kolitin de remisyona girmesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Aynı antibiyotikle ülseratif kolitteki anal anastomoz ameliyatından sonra gelişen poşit komplikasyonunun tedavisinde de kullanılırlar. (81,82,83,84) Aktif crohn hastalığı inflamatuvar tipte ise tutulum yerine göre aminosalisilatlardan biri seçilip, metronidazol ve/veya siprofloksasin ile birlikte hastaya verilir. Remisyon sağlanamadı ise steroidler eklenir. Steroid ile remisyon sağlanıyor ancak doz azaltılmıyor ise veya steroide rağmen kısmi bir aktivite devam ediyor ise uzun etkili immunosupresifler başlanır. Steroid eklenmesine rağmen hastalığın inflamatuvar aktivitesi aynı şekilde devam ediyor ise, siklosporin gibi daha güçlü ve akut etkili bir immunosupresife geçilmeli, enteral veya parenteral beslenme de düşünülmelidir. Sessiz fistüller tedavisiz izlenirken, barsak hastalığının inflamatuvar aktivitesinin olmadığı hafif semptomatik fistüller genellikle cerrahi girişim gerektirir. Komplike fistüllerde (aşık inflamatuvar aktivite veya karın içi absenin eşlik ettiği) ise tıbbi-cerrahi radyolojik kombine tedavi yaklaşımları zorunludur. Tıbbi tedavinin amacı, obstrüksiyon (inflamasyona bağlı ödemden ileri gelen), inflamasyon ve süpürasyonu kontrol altına almaktır. Tıbbi tedavi durumun ciddiyetine göre düzenlenir. Hafif-orta derecede ciddi vakalarda steroid ve antibiyotiklerle birlikte uzun etkili bir immunosupresif başlanır. Azatioprin veya 6-merkaptopurinin fistüllü vakalarda etkinliği hakkında karar vermek için ortalama 6 ay beklenmesi gerekmektedir. Daha ciddi vakalarda total parenteral beslenme ile birlikte antibiyotik ve siklosporin başlanır, abse varsa radyolojik yöntemlerle drenajına çalışılır. Ancak abseli vakaların büyük çoğunluğunda rezeksiyonlu bir cerrahi tedavi gerekecektir. İnfliximab, fistüllü Crohn'da yeni ve umut vadeden bir tedavi alternatifi olarak gözükmektedir. Obstrüktif-stenozan tip Crohn hastalığında obstrüksiyon inflamasyona bağlı değilse endoskopik veya cerrahi yöntemlerle dar segmentin tedavisi

2.5. APELİN NEDİR?

Apelin; adipoz dokudan salınan adipokin ailesine yeni katılmış peptid yapıda bir hormondur. Birçok fizyolojik rol üstlenen apelin, G protein kenetli orfan apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır. 1998 yılında Tatemato ve arkadaşları tarafından sığır mide öz suyundan elde edilmiştir.(85) Etkisini APJ'ye bağlanarak gösterebilir. Aslında önce 1993 yılında reseptörü keşfedilmiş, 1998 yılında ise bu reseptörün ligandı olan apelin bulunmuştur.(86)

Kökeni 77 aminoasitlik preproapelinidir. Bunun farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda aminoasitlere sahip parçalara ayrılırlar. (şekil 1)



Şekil 5. Apelinin moleküler yapısı a) apelin-13 b) p[Glu] apelin-13, c) apelin-17 ve d) apelin-36.

Parçalanarak oluşan fragmanlar: apelin 10, apelin 11, apelin 12, apelin 13, apelin 15, apelin 17, apelin 19, apelin 36 olarak bilinir. Bunlardan apelin 13 ve 17 formlarının daha güçlü biyolojik aktivitesi olduğu bilinir. (85) Hatta apelin 13 biyolojik aktivitesi en yüksek olanıdır. Bunda N terminal piroglutamat rezidilerine sahip olması rol oynamaktadır. Bir çok çalışmada kullanılan apelin 13'dür. Ancak apelin 36'nın da bir üstünlüğü vardır. Apelin 36 APJ'ye afinitesi en yüksek olan apelinidir.(87)

Normal insan apelin plazma seviyesi $89.8 \pm 5,3$ pg/ml'dir. (88) Ancak dokudaki konsantrasyonları çok daha fazladır.

2.5.1. APELİN RESEPTÖRÜ NEDİR?

1993 yılında APJ geni O’Dowd ve arkadaşları tarafından keşfedildi. O’Dowd ve arkadaşları bu genin anjiotensin 2 tip1 reseptör genine oldukça benzediğini gördüler. Bu gene önce Orfan reseptörü denildi. 1998 yılında Tatemato ve arkadaşları tarafından endojen ligandı tanımlanınca adı APJ olarak değiştirildi. (85) APJ; G proteini ailesindedir ve 7 transmembran bölgesinden oluşmaktadır. (89)

Farklı canlılarda da apelin gen tanımlanması yapılmış ve apelin reseptörünün çok geniş bir dağılım gösterdiği görülmüş. Bu da apelinin birçok fizyolojik mekanizmada rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Vücutta birçok dokuda apelin ve APJ varlığı gösterilmiştir.

Tablo 2. Apelin ve APJ mRNA' sının, sıçan ve fare dokularındaki dağılımı (12,18,22-24)

	APJ			APELİN		
	Sıçan	Fare	İnsan	Sıçan	Fare	İnsan
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz	+		+	+		++
Spinal Kord	+++	++	+	++	-	++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid	++					
Dalak	-	+	+++	-	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
İnce bağırsak	+		++	+		
Kalın bağırsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plesenta	++		++			+++
Adipoz doku	++	++	+	+	+	-

Apelin ve APJ'nin serebellum, damar endoteli, kalp, akciğer, böbrek ve kalın barsakta yüksek konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. (85,86,87) İnsanda ise en çok mide epiteli ve myokard dokusunda olduğu gösterilmiştir.(88)

2.5.2. APELİNİN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

2.5.2.1. Apelinin Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Etkileri

En çok kardiyovasküler sistem üzerine çalışılmıştır. Bunun sebebi yapılan sıçan deneylerinde apelinin arter, ven ve küçük damarlar dahil tüm endotelde tespit edilmiş olmasıdır. (89) İnsanlardaki damar endotel hücrelerinde yüksek seviyede APJ varlığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde bu durumun reseptörün ligandı olan apelin içinde geçerli olduğu gösterilmiştir.(89)

Yapılan çalışmalarda apelinin NO üzerinde etki ederek vazodilatatör ve kalp üzerinde pozitif inotropik etkileri görülmüştür. (85) Apelinin, insanlardaki arterler, venler ve küçük damarlarda dahil olmak üzere damar boyunca endotel hücrelerinde tespit edilmesi ve sıçan endotel hücrelerinde önemli miktarda varlığının gösterilmesi, apelinin kardiyovasküler sistemde önemli rollere sahip olabileceğini akla getirmiştir. Ayrıca apelinin düşük dozlarda arteryel basıncı çok fazla etkilemediği, yüksek dozlarda ise bifazik arteryel basınç cevabı oluşturduğu, yani önce hipertansiyon sonrada hipotansiyon meydana getirdiği gösterilmiştir (90). Apelinin damarlarda vazodilatatör ve kalp üzerinde de pozitif inotropik etkileri (85) tanımlanmıştır. Lee ve ark. peptidin hipotansif etkilerini belirlemiş (90), Tatamoto ve ark.'da bu etkinin nitrik oksit (NO) aracılı olabileceğini ortaya koymuştur (85).

2.5.2.2. Apelinin Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Apelinin solunum sistemi üzerinde önemli bir role sahip olabileceği fikri, sıçan akciğerlerinde yüksek miktarlarda apelin ve APJ mRNA ekspresyonunun gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Apelin-13'ün nükleus traktus solitarius mikroyeksiyonunun apneyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Kronik hipoksik pulmoner hipertansiyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda, akciğer dokusundaki apelin konsantrasyonunun azaldığı ancak pulmoner doku kitlesinin artması sonucu toplam pulmoner apelin içeriğinin aynı kaldığı tespit edilmiştir. Pulmoner apelin düzeyinin, hipoksiyle değişmediği ve plazma apelin seviyesiyle aralarında bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Mevcut literatürde apelin ve solunum sistemi arasındaki ilişkiyi özetleyen sınırlı sayıda bilgi mevcuttur.(91)

2.5.2.3. Apelinin Sindirim Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Apelin gastrointestinal sistemde etkin role sahiptir çünkü APJ reseptörü gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunmaktadır. (mide enterokromaffin hücreler, pancreas hücreleri, kolon epitelyum hücreleri, mide fundusu, duodenum, ileum)

Apelinin kemirgen intestinal dokudan kolesistokinin sekresyonunu uyardığı ve mide hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir . Paryetal hücreler tarafından üretilen apelin enterokromaffin hücre reseptörlerini aktive ederek bu hücrelerden histamin salınımını bloklamakta ve sonuçta paryetal hücrelerden daha az asit sekresyonuna sebep olmaktadır.(92) Farelere iv apelin-13 uygulanmasının doz bağımlı mide boşalması ve bağırsak geçişi üzerinde inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir . Apelin-36 uygulanan farelerde ise normal şartlarda hiperglisemiye yanıt olarak oluşan insülin salgısının meydana gelmediği tespit edilmiştir . Ayrıca insülinin adipoz dokudan apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (93). Bu durum apelin sinyalleri ile insülin sinyallerinin fonksiyonel olarak bağımlılığını ortaya koymaktadır. Aç bırakılan farelerde hem plazma insülin düzeyi hem de adipoz dokuda apelin ekspresyonun azaldığı görülmüş ve sonuç olarak plazma apelin düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Beslenme sonrasında ise hem plazma apelin düzeyi hem de adipoz dokudaki apelin mRNA seviyesinin normal düzeyine geri döndüğü gösterilmiştir (93). Apelinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar genellikle peptidin ve reseptörünün lokalizasyonunu belirlemeye ve insülin ile ilişkisini açıklamaya yönelik olarak gerçekleştirilmiştir. Fizyolojik etki ve mekanizma açıklamaya yönelik çalışmalar nispeten daha az sayıdadır.

Gastrointestinal sistem araştırırken apelinin besin alımı ile ilgili olabileceği düşünülmüş.

Sıçanların hipotalamusunda beslenme davranışını kontrol eden alanların apelin içeren yoğun hedef bölge olabileceği ortaya konmuştur. SON ve özellikle PVN'de apelin ve APJ ekspresyonunun oldukça yoğun olması apelinin gıda alımı üzerine etkili olabileceğini akla getirmektedir. (94) Apelinin gıda alımı üzerine olan etkilerini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Azı çalışmalarda apelinin iv olarak uygulanması besin alımını etkilemezken, santral yolla uygulanmasının besin alımında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu konu apelin konusunda çelişkili ifadelerin olduğu bir konudur. Gıda alımını olumlu yönde etkileyen çalışmaların yanı sıra olumsuz

yönde etkilediğine dair de çalışmalar vardır. Hatta yapılan bazı çalışmalarda apelinin gıda alımını etkilemediği, bazılarında azalttığı ve bazı çalışmalarda ise artırdığı yönünde birbiriyle çelişen sonuçlar mevcuttur. Bu çelişkilerin altında yatan temel nedenin uygulanan apelin dozları, deney için seçilen hayvanların türleri ve enjeksiyon bölgelerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum apelin ile ilgili bireysel farklılıklar olabileceğini düşündürmüştü ve özellikle adipoz dokudan salınan bu hormonun obezite ile ilişkili olup olmadığına da bakılmıştır.

Apelin seviyesinin beslenme alışkanlığına bağlı olarak değiştiği, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda apelin mRNA seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Obez insan ve deney hayvanlarında, plazma apelin düzeyinin yüksek olduğu (90) ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF alfa aracılığıyla artış gösterdiği ileri sürülmüştür (91). Obezlerde artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemiye paralel olarak plazma apelin düzeyinin arttığı bilinmektedir.

Tip 2 diyabeti olan bireylerin, plazma apelin seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir. Apelinin açlık kan şekeri, insülin direnci ve hemoglobin-A1c düzeyleri ile negatif korelasyon, insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Farelerde apelinin iv enjeksiyonunun, iskelet kasında glukoz kullanımını artırarak kan şekerini güçlü bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (89). Apelinin bu yönüyle insülin rezistansının takibinde ümit verici olabileceğini akla getirmektedir.

Tüm bu anlatılanlara rağmen gastrointestinal sistem ve apelin hakkında henüz çok çalışma bulunmamaktadır. Ancak Song Han ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalarında yapılan bir çalışmada immunohistokimyasal incelemede crohn ve ülseratif kolitli hastalarda APJ ve apelin epitelyum hücrelerinde artışı gösterilmiştir.(95)

Sonuç olarak apelin sadece adipoz dokudan salınan ve sınırlı etki gösteren bir hormon değildir. Apelin hormonu, lokal ve sistemik etkileri sayesinde enerji metabolizması, kardiyovasküler fonksiyonlar, insülin duyarlılığı ve vasküler cevaplar üzerinde birçok etkilere sahiptir. Ancak bu etkilerin hangi mekanizmalar üzerinden nasıl gerçekleştiği ise çok açık değildir. Peptidin fizyolojik rollerine dair mevcut literatür bilgileri kısıtlı olup, fizyolojik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik çalışmaların artırılması gerekmektedir.

3. MATERYAL METOT

Çalışmamıza 10.10.2015/30.12.2015 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran 19 ile 61 yaşları arasında 85 ülseratif kolit ve crohn hastası dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri:

- 1) 65 yaşından küçük
- 2) Endoskopik ve histolojik olarak tanısı konulmuş gönüllü hastalar

Çalışmamıza kabul edilmeme kriterleri:

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

Numuneler venöz kandan apelin 13 için jelli tüplere alındı. Numuneler alındıktan yarım saat içinde 1000xg hızında 10 dakika santrifüj edilerek -80 derecede saklandı. Tüm çalışma hastalarında serum apelin 13 düzeyi İmmulite 200 cihazında CLIA (chemiluminescence immunoassy) yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median olarak verildi. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenin karşılaştırmaları sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağlamadığından Kruskal Wallis testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 3. Hastalara ait demonstratif bilgiler

	ÜLSERATİF KOLON N:61	CROHN HASTALIĞI N:24
YAŞ	34±11	36±11
CİNSİYET(n)	31 kadın 30erkek	11 kadın 13 erkek
HASTALIK SÜRESİ(yıl)	4-22	1-13
OPERASYON HİKAYESİ	0	1
EKSTRAİNTESTİNAL BULGUSU OLANLAR(n)	3	1

Çalışmaya 61 ülseratif kolit, 24 crohn hastası alındı. Ülseratif kolit tanıılı hastaların 31'i kadın,30'u erkek idi. Crohn hastalarının ise 11'i kadın, 13'ü erkek idi. Ülseratif kolitli hastaların yaş ortalaması 38, Crohn hastalarında yaş ortalaması 31 idi. Ülseratif kolit hastalarında hastalık süresi 4 ile 22 yıl arasında, Crohn hastalarında hastalık süresi 1 ile 13 yıl arasında değişmekte idi. İnflamatuvar barsak hastalığı nedeni poere olanların sayısı crohn hastalığında 1 tane iken ülseratif kolitli hastalarda operasyon hikayesi yoktu. Ekstraintestinal bulgusu olan hastalar ülseratif kolit tanıılı hastalarda 3 tane iken Crohn hastalarında 1 tane idi.

Tablo 4. Tutulum yerlerine göre hasta dağılımları

	KADIN	ERKEK
PANKOLİT	11	9
REKTOSİGMOİD	10	8
RECTUM	6	6
TERMİNAL İLEUM	10	6
SOL KOLON	5	6
ÇEKUM	3	1
TRANSFERS KOLON	0	1
SAĞ KOLON	0	2
PERİANAL	1	0

Çalışmaya alınan inflamatuvar barsak hastalarının tutulum yerlerine göre dağılıma bakıldı. 20 pankolit, 18 rektosigmoid, 12 izole rektum, 16 terminal ileum, 1 sol kolon, 4 çekum, 1 transfers kolon, 2 sağ kolon, 1 perianal tutulum olarak dağılım göstermekteydi.

İnflamatuvar barsak hastalarında cinsiyete göre apelin düzeyi bakıldı. Erkeklerde 1457.4 ± 1021.7 ; kadınlarda 1765.4 ± 1320.6 pg/ml olarak bulundu. Cinsiyete göre apelin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. (p:0,323)

Tablo 5. İnflamatuvar barsak hastalıklarında apelin düzeyi ile diğer inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

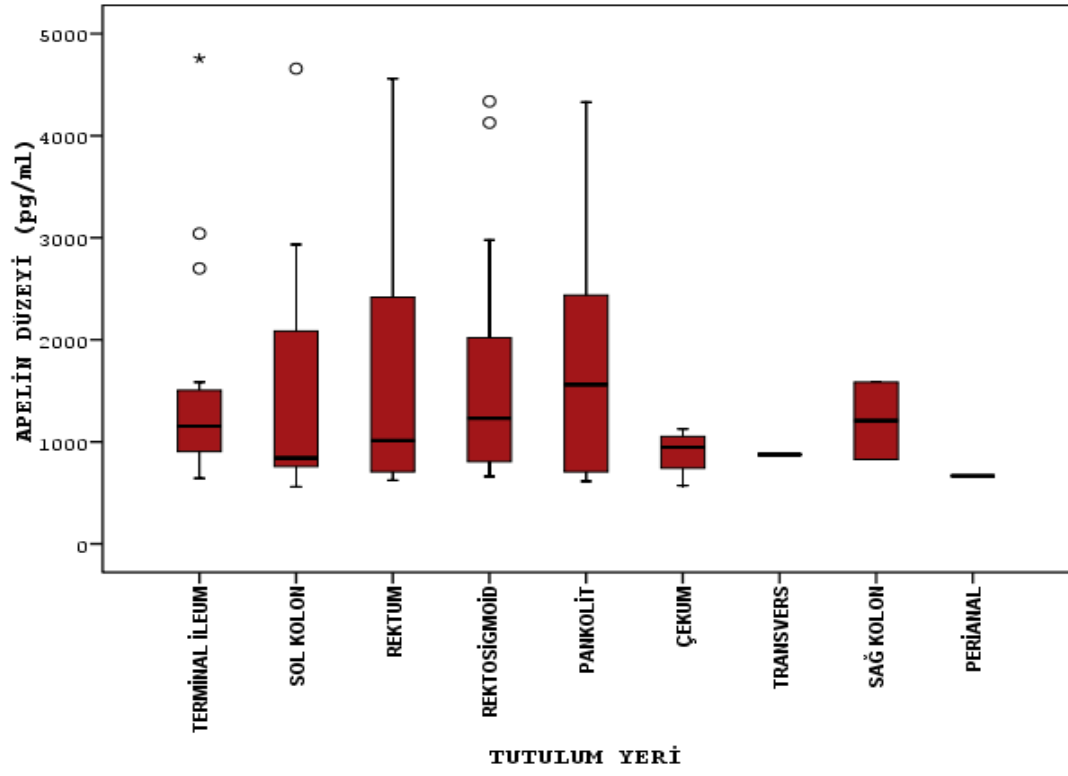
	APELİN DÜZEYİ (pg/ml)	
	Rho	P
CRP	-0,132	0,231
SEDİMENTASYON	-0,085	0,440
HEMOGLOBİN	0,036	0,745
HEMATOKRİT	-0,012	0,917
WBC	-0,014	0,896

İnflamatuvar barsak hastalıkları takibinde kullanılan inflamatuvar belirteçler ile apelin düzeyi karşılaştırdı. Crp, sedimantasyon, hemoglobin ,hemotokrit ve WBC düzeyleri ile apelin arasında anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Tablo 6. İnflamatuvar barsak hastalıklarında tutulum yerlerine göre apelin düzeyi karşılaştırılması

Tutulum Yeri	APELİN DÜZEYİ (pg/ml)				
	N	Ort.	SD	Median	P
Terminal İleum	16	1522,6	1092,9	1154,0	0,880
Sol Kolon	11	1461,9	1238,7	841,7	
Rektum	12	1645,5	1338,8	1012,0	
Rektosigmoid	18	1661,8	1134,9	1231,2	
Pankolit	20	1843,1	1276,0	1560,0	
Çekum	4	897,5	235,0	946,7	
Transvers	1	875,8	.	875,8	
Sağ Kolon	2	1207,1	535,6	1207,1	
Perianal	1	667,7	.	667,7	
Total	85	1582,6	1163,2	1080,1	

Çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalıklarında tutulum yerlerine göre apelin düzeyi bakıldı. Tutulum yerlerine göre hastalar terminal ileumi sol kolon, rektum, rektosigmoid, pankolit, çekum, transfers, sağ kolon, ve perianal tutulum olarak 9 gruba ayrıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p:0,880)



Şekil 6. Tutulum yerlerine göre apelin kıyaslaması

Apelin düzeyinin tutulum yerlerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p:0,880)

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalarında bugüne kadar takipte birçok inflamatuvar belirteç ve biyobelirteçler çalışılmıştır. Bulunan belirteçlerin bir kısmı inflamasyon var ya da yok şeklinde değerlendirmeye katkıda bulunmuştur. Çoğu belirteç tedavi takibinde de kullanılmaktadır.(65,68)

İnflamatuvar barsak hastalarının takibinde kabul edilen aktivasyon kriterleri ülseratif kolit de Truelove ve Witts Klinik aktivite kriterleri olarak belirtilmiş. Günlük dışkılama sayısı, dışkıda kan, anemi, sedimantasyon, taşikardi, ateş komponentlerinden oluşmaktadır ve hastalar kriterlerden aldıkları puana göre hafif, orta ve ciddi şekilde sınıflandırılmaktadır. Crohn hastalığı seyrinde ise Crohn aktivite indeksi kullanılmaktadır. Hastanın günlük dışkılama sayısı, karın ağrısı, kilo kaybı, hemotokrit düşüşü, genel iyilik hali komplikasyon varlığı kriterleri kullanılmaktadır. Bu iki kriter genel kabul görmüş kriterleridir.(21,22)

Son yıllarda kullanıma girmiş olan noninvaziv olarak fetal kalprotektinde inflamasyon belirteci olarak faydalı bilgiler vermektedir.(96)

Uslu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamatuvar barsak hastalarının tanısında gaitada kalprotektin bakılmasının oldukça anlamlı olduğu gösterilmiştir. Günümüzde tanıdan şüphelenilen yeni vakalar için de gaitada kalprotektin yol gösterici olmaktadır. Ayrıca tanı konulan ve takibe alınan hastalar içinde belli aralıklarla bakılabilmekte ve remisyon aktivasyon açısından faydalı sonuçlar vermektedir. (97)

Biz de çalışmamızda apelinin inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılabilecek yeni bir belirteç olup olmayacağını araştırdık. Apelin ile ilgili geçmişte birçok hastalıkta çalışmalar yapılmış. Apelin ile ilgili çalışmaların büyük kısmı kardiyovasküler sistem üzerindedir.

Lu ve arkadaşları kardiyak hipertrofide apelin düzeyini anlamlı yüksek olarak bulmuş. Kardiyak stres durumunda anjiotensin 2 ile apelin/APJ düzeyinde anlamlı artışlar saptanmış. Bunun kardiyak hipertrofi de artabileceği düşünülmüş.(98)

Topuz ve arkadaşları ise kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan spironalaktunun aldosteronu bloke etmesi ile serum apelin düzeyini artırdığını göstermişlerdir. Bunun anjiotensin aldosteron sistemi bağımlı bir etki olduğunu belirtmişlerdir.(99)

Clin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada non st eleve myokard enfaktüsünde apelin düzeyine bakılmış. Apelin düzeyindeki artışın 6 ay içinde mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu gözlenmiştir.(100)

Zarei ve arkadaşları diyabetik deneklerde apelinin artmış olan salınımından bahsetmiştir. Apleinin adipoz duludan slinan bir hormon olması ve erken dömen diyabetiklerde ve hipoglisemiye cevap olarak artan insülin cevabı ile apelin sekresyonun arttığını göstermişlerdir.(101)

Koçer ve arkadaşları ise otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında son dönem böbrek yetmezliğine ilerlerken oluşan fibröz dokuya doğru progrese olduğunu ve bu süreçte TGFβ ile beraber apelin düzeyinin de arttığını göstermişlerdir.(102)

Song Hanve ve arkadaşları yaptığı çalışma da gastrointestinal sistem için önemli bir yol gösterici olmuştur. Yapılan çalışmada deneysel olarak yaptıkları kolitli kemirgenlerde apelin düzeyinin artışı saptanmış. Deneysel ortamda elde edilen kolonik hücrelerde apelin değerinin arttığı gösterilmiş. Deneyin yapılma aşaması öncelikle kimyasal yollarla kolit oluşturma ile başlamaktadır. Deney hayvanlarında kolit oluşturmak için sodyum dextran sülfat (DSS) kullanılmış, deneklerde kolit histopatolojik olarak gösterilmiştir. Kemirgenlerde apelin düzeyine bakılmış ve apelin mRNA düzeylerinin onarım sırasında yanıt olarak arttığı düşünülmüştür. İnflamasyona bağlı apelin düzeyinin arttığını deneklerde göstermişlerdir.(95) Ancak henüz litaratürde apelin ve inflamatuvar barsak hastalığı hakkında yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda kolonoskopi ile histopatolojik olarak inflamatuvar barsak hastalığı tanısı konulan hastalarda inflamasyona bağlı yüksek beklenen apelin düzeyi ölçüldü, inflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldı ve tutulum yerine göre ilişkisi incelendi.

Çalışma grubunda Apelin seviyesi erkeklerde 1457.4 ± 1021.7 ; kadınlarda 1765.4 ± 1320.6 pg/ml olarak bulundu. Cinsiyete göre apelin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,323$). İnflamatuvar barsak hastalıkları takibinde kullanılan inflamatuvar belirteçler ile apelin düzeyi karşılaştırdığımızda Crp, sedimantasyon, hemoglobin ,hemotokrit ve WBC düzeyleri ile apelin arasında anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p<0,05$). Pankolit ile sınırlı tutulum arasında fark olup olmadığına bakıldı. Tutulum yerlerine göre hastalar terminal ileumi sol kolon, rektum, rektosigmoid, pankolit, çekum, transfers, sağ kolon, ve perianal tutulum olarak 9 gruba ayrıldı. İstatistiksel olarak tutulum yeri ile apelin düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,880$).

Literatürde apelin ve inflamatuvar barsak hastalığı hakkında henüz yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızın inflamatuvar hastalığında apelin düzeyinin bir inflamatuvar marker olarak kullanılabilirliği açısından bir ön çalışma olduğunu düşünüyoruz. Çalışmaya alınan hasta sayısının arttırılarak konunun daha netlik kazanacağı kanaatindeyiz.



6. ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalıkları tanı ve izleminde birçok biyomarker kullanılmaktadır. Mevcut belirteçlere ek olarak daha avantajlı, daha pratik ve daha ucuz tanısal ve prognostik değeri daha güçlü belirteçler için çalışmalar devam etmektedir. Biz de bu çalışmamızda apelin 13 düzeyinin inflamatuvar barsak hastalarına artışına ve tutulum yerine göre kıyaslamasına baktık. İnflamatuvar barsak hastalıklarında düzeyinin anlamlı olarak arttığını ancak tutulum yerine göre anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. Henüz hakkında bir çok çalıma devam eden bu belirtecin yakın gelecekte ümit vaat ettiğini gördük.



7. KAYNAKÇA

1. Kaymakođlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. ed. Ökten A. Gastroenterohepatoloji, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. 2001:189-211
2. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. İnflammatory bowel disease in jews. In:McConnell R, Rozen R, Langman M, Gilat T, eds. The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease. New York: Karger, 1986
3. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. İnflammatory bowel disease in jews. In:McConnell R, Rozen R, Langman M, Gilat T, eds. The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease. New York: Karger, 1986
4. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in the incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. Dig Dis Sci 1984;29:91.3.
5. Yang H, Shohat T, Rotter JJ. The genetics of inflammatory bowel disease. In: Mac Dermott RP, Stenson WF, eds. İnflammatory bowel disease. New York: Elsevier, 1992;17
6. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the Literature. Gastroenterology 1984;86:449
7. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotik an dizygotik twins: a study of heritability and the influence of smoking. Gut 1988;29:990
8. Forcione DG, Sands B, Isselbacher KJ et al. An increased risk of Crohn's disease in individuals who inherit the HLA class II DRB3*0301 allele. Proc Natlacad Sci USA 1996;347:1212
9. Uzunismail H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı İBH. ed.Yazıcı H, Hamuryudan V Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medical Yayıncılık: 2005:819-827

10. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, Coutu JA. Sphero plastic phase of mycobacteria isolated from, a patient: with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 1986;24:357
11. Baykal Y, Naharcı Mİ. İnflamatuvar barsak hastalığı. *Sendrom* 2005; 17(4):61-84.
12. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-1721.
13. Royal Collage of General Practitioners. *Oral Contraceptives and Health*. London: Pitman Medical, 1974
14. Grisham MB. Oxidants and free radicals in iflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;344:859-861.
15. Williams J.G, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolyte production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990;31:187-193. 30. Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the itestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992;102:1620.
16. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-823.
17. Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the itestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992;102:1620.
18. Almer S, Bodemar G, Franzen L, et al. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acut attacks of ulcerativ colitis. *Lancet* 1996;347:1731.
19. Johnson CD, Carlson HC, Taylor WF, Weiland LP. Barium enemas of carcinoma of the colon: sensitivy of double and single contrast studies. *Am J Radiol* 1983;140:1143

20. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987
21. Truelove SS, Witts LI. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic. *BMJ* 1955;2:1041
22. Tedesco FJ, Hardin R, Harper R, Edwards B. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 1983;29:195
23. Tribl B, Turetschek K, Mostbeck G et al. Conflicting results of ileoscopy and small bowel double-contrast barium examination in patients with Crohn's disease. *Endoscopy* 1998;30:339.
24. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis: comparison with other colit diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991;100: 1590.
25. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 1996;110:1810.
26. Van Hees PAM, Van Lier JI, Van Tongeren JHM. An index of inflammatory activity in patient with Crohn's disease. *Gut* 1980;21:279
27. Johnson CD, Carlson HC, Taylor WF, Weiland LP. Barium enemas of carcinoma of the colon: sensitivity of double and single contrast studies. *Am J Radiol* 1983;140:1143.
28. Ekberg O, Fort FT, Hildell J. Predictive value of small bowel radiography for recurrent Crohn's disease. *Am J Radiol* 1980;135:1051.
29. Robert JH, Sachar DB, Aufes A et al. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990;159:550-555

30. Farmer RG. Lower gastrointestinal bleeding in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Jpn* 1991;26:93-100
31. Korelitz BI, Janowitz HD. Dilatation of colon: serious complications of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1960;53:153
32. Mc Inerney GT, Sauer WG, Baggenstoss AH et al. Fulminating ulcerative colitis with marked colonic dilatation. A clinico-pathologic study. *Gastroenterology* 1962;42:244-257
33. Fazio VW. Toxic megacolon in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Clin Gastroenterol* 1980;9:271-278
34. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G et al. Local complications of ulcerative colitis; stricture, pseudopolyposis and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J* 1966;1:1442
35. Barga JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch Surg* 1928;17:561
36. Counsell PB, Dukes CE. Association of chronic ulcerative colitis and carcinoma of rectum and colon. *Br J Surg* 1952;39:485
37. Devroede GJ, Taylor SF, Sauer WG et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971;285:17.
38. Whelan G. Cancer risk in ulcerative colitis. Why are results in the literature so varied? *Clin Gastroenterol* 1980;9:469-476
39. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627
40. Myren J, Bouchier JA, Watkinson G et al. The O.M.G.E multinational inflammatory bowel disease survey, 1976-1982 a further report of 2657 cases. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1984;95:1

41. Saltzstein SL, Rosenberg BF. Ulcerative colitis of the ileum and regional enteritis of the colon, a comparative histopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1963;40:610
42. Mc Ewen JC, Ling C, Kirsner JB. Arthritis accompanying ulcerative colitis. *Am J Med* 1962;33:923
43. Fernandez–Herlihy L. The articular manifestasions of chronic ulcerative colitis: an analysis of 555 cases. *N Engl J Med* 1959;261:259
44. Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter’s syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. *Prim Care* 1984;11:271
45. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M et al. HLA–B27 and artropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974;1:1821
46. Samitz MH. Skin complications of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Cutis* 1973;16:533
47. Cuatrecasas M, De Moragas JM. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Int J Dermatol* 1993;32:261
48. Gelernt IM, Kreel I. Pyoderma gangrenosum in ulceratiye colitis prevention of the gangrenous component *Mt Sinai J–Med* 1976;43:467
49. Baioco PJ, Gorman BD, Korelitz BJ. Uveitis occurring after colectomy and ileal rectal sleeve anastomosis for ulcerative col *Dig Dis Sci i* 1984;29:570
50. Christophi C, Hughes ER. Hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:187
51. Mistilis SP. Pericholangitis and ulcerative colitis. Pathology, aetiology and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1965;63:1.
52. Weisner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. 1980;79:200

53. Mihas AA, Murad TM, Hirshowitz BI. Sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1978;70:614
54. Cooperman AM, Judd ES. The role of colectomy in hepatic disease accompanying ulcerative and granulomatous colitis. *Mayo Clin Proc* 1972;47:36
55. Cutler B, Donaldson GA. Primary sclerosing cholangitis and obliterative cholangitis. *AM J Surg* 1969;117:502
56. Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A et al. Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. *Am J Surg* 1984;147:788
57. Verback J, Lamerie N, Praet M et al. Renal amyloidosis as complication of Crohn's disease. *Acta Clin Belg* 1979;34:6
58. Talbot RW, Heppen J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61(2):140
59. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Prn* 1986;61:140.
60. Yassinger S, Adelman R, Cantor D et al. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterolog* 1976;71:844
61. Schoon EJ, Van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 2000;232:43
62. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639
63. Scort EM, Gaywood L, Scort BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46 suppl 1;1
64. Meyers S, Sachar DB, Present DH, Janowitz HD. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine: a

- prospective randomized, placebo controlled double blind, dose ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987;93:1255
65. Stenson WF, Lobos E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J Clin Invest* 1982;69:494
 66. Allgayer H, Stenson WF. A comparison of effects of sulfasalazine and its metabolites on the metabolism of endogenous vs. exogenous arachidonic acid. *Immuopharmacology* 1988; 15:39.
 67. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance: a retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:389
 68. Longstreth GF, Green R. Folate status in patients receiving maintenance doses of sulfasalazine. *Arch Intern Med* 1983;143:902
 69. Misiewicz JJ, Lond MB. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet*: 1965;2: 185
 70. Kiilerich S, Ladefoged K, Rannem T, Ranlov PJ. Prophylactic effects of olsalazine and sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:252
 71. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled Pentasa study group. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1188
 72. Sandborn WJ. A review of immune modified therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91 :423
 73. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr. et al. National Cooperative Crohn's Disease CD Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847
 74. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. *BMJ* 1962;2:441

75. Powell-Tuck J, Brown RL, Lennard- Jones JE. A comparasion oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. Scand J Gastroenterol 1978;13:833.
76. Cohen RD, Stein R, Hananer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999;94:1587
77. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe refractory ulcerative colitis: refractory to steroid therapy. N Engl J .Med 1994;330:1841
78. Oren R, Arber N, Odes S et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Gastroenterology 1996;110:1416
79. Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW et al. Treatment of Crohn's disease with anti -tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). Gastroenterology 1995;109:129
80. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398
81. Rice-Oxley JM: Truelove SC . Ulcerative colitis: course and prognosis. Lancet 1950;1:663
82. Davis PS, Rhodes J, Heatley RV, Owen E. Metronidazole in the treatment of chronic proctitis: a controlled trial. Gut 1977;18:680
83. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metranidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result: Gastroenterology 1982;83:550.
84. Prantera C, Zaninoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. Am J Gastroenterol 1996;91 :328.
85. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, et al. Isolation and characterization of anovel endogenous peptide ligand for the human

- APJreceptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1998; 251(2): 471-476.
86. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Medical Science Monitor* 2006; 12(6): Ra112-Ra119.
87. Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 2001; 1538(2-3): 162-171.
88. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt A, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 308(3): 480-485.
89. Odowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui LC, Kennedy JL, Shi XM, Petronis A, George SR, Nguyen T. A Human Gene That Shows Identity with the Gene Encoding the Angiotensin Receptor Is Located on Chromosome-11. *Gene* 1993; 136(1-2): 355-360
90. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry* 2000; 74(1): 34-41.
91. Andersen CU, Markvardsen LH, Hilberg O, Simonsen U. Pulmonary apelin levels and effects in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2009; 103(11): 1663-71
92. Lambrecht NWG, Yakubov I, Scott D, Sachs G. Identification of the K efflux channel coupled to the gastric H-K-ATPase during acid secretion. *Physiological Genomics* 2005; 21(1): 81-91.

93. Winzell MS, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regulatory Peptides* 2005; 131(1-3): 12-17.
94. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews* 2010; 62(3): 331-342.
95. Song H, Wang G, Qiu S. Science Direkt increased colonic apelin production in rodents with experimental colitis and humans with İBD 2007 Aug 16;142(3):131-7. Epub 2007 Feb 22.
96. Guardiola J, Labaton T. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. 2014 Nov;12(11):1865-70. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.020. Epub 2014 Jun 30.
97. Uslu N., Baysol G., Balamtekin M, Çocuklarda enflamatuar barsak hastalığı tanısında noninvaziv bir belirteç: fekal kalprotektin, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:22-27
98. Lu L1, Wu D1, Li L2, Chen L3. Apelin/APJ system: A bifunctional target for cardiac hypertrophy, *Int J Cardiol.* 2016 Nov 9. pii: S0167-5273(16)33682-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.215. [Epub ahead of print]
99. Topuz M, Cosgun M, Akkuş O, Bulut A, Sen O, Topuz AN, Caylı M. Effect of Spironolactone on Plasma Apelin-12 Levels in Patients with Chronic Systolic Heart Failure. *Acta Cardiol Sin.* 2016 Nov;32(6):690-697
100. Dai C1, Sun MJ1, Jiang M1. Level of Fecal Calprotectin and the Severity of Small Bowel Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep 23. pii: S1542-3565(16)30796-0. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.138. [Epub ahead of print]

101. Zarei S1, Said ijam M2, Karimi J1, Yadegarazari R3, Rezaei Farimani A1, Hosseini-Zijoud SS4, Goodarzi MT2. Effect of resveratrol on resistin and apelin gene expressions in adipose tissue of diabetic rats. *Türk J. Med*, 2016 Nov 17;46(5):1561-1567. doi: 10.3906/sag-1505-6.
102. Kocer D1, Karakukcu C2, Ozturk F3, Eroglu E3, Kocyigit I4. Evaluation of Fibrosis Markers: Apelin and Transforming Growth Factor- β 1 in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Ther Apher Dial*. 2016 Oct;20(5):517-522. doi: 10.1111/1744-9987.12412. Epub 2016 Mar 17.

