



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKTİF VE REMİSYONDA ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA SERUM ENDOKAN  
DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: YRD.DOÇ.DR MUSTAFA ÇELİK

DR. GÖKHAN ÖNDER

DENİZLİ-2018



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKTİF VE REMİSYONDA ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA SERUM ENDOKAN  
DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ.DR MUSTAFA ÇELİK

DR. GÖKHAN ÖNDER

DENİZLİ-2018

**ONAY SAYFASI**

YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA ÇELİK danışmanlığında DR GÖKHAN ÖNDER tarafından yapılan “AKTİF VE REMİSYONDA ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİ” başlıklı tez çalışması 15.03.2018...tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda “TIPTA UZMANLIK TEZİ” olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN YRD.DOÇ.DR.MUSTAFA ÇELİK

ÜYE YRD.DOÇ.DR ŞENAY TOPSAKAL

ÜYE YRD.DOÇ.DR ANIL COŞKUN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../...

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Semir Melahat FENKİ

Dekan V.

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın oluőmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danıőmanım Yrd. Doç Dr. Mustafa elik ve uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıőtığım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalıőanlarına teşekkür ederim.

Herzaman anlayıő ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eőime ve anneme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER	Sayfa no
ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ülseratif Kolit.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk faktörleri.....	3
2.1.2.1. Genetik faktörler.....	3
2.1.2.2. Çevresel Faktörler.....	4
2.1.2.2.1 Sigara.....	4
2.1.2.2.2 Beslenme.....	5
2.1.2.2.3 Enfeksiyon.....	5
2.1.2.2.4 Perinatal olaylar ve hijyen.....	5
2.1.2.2.5 İlaçlar.....	6
2.1.2.2.6 Apendektomi.....	6
2.1.3 Patogenez.....	7
2.1.4 KLİNİK ve LABORATUAR.....	8
2.1.4.1. Klinik Tipleri.....	8
2.1.4.2 Laboratuvar.....	10
2.1.5 Tedavi.....	11
2.2. Endokan (ESM-1).....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Serumda Endokan Düzeyinin ELISA ile Ölçümü.....	15
3.2. İstatistiksel Analiz.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	22
KAYNAKLAR:.....	28

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CRP</b>	C- Reaktif Protein
<b>ESH</b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>ESM</b>	Endotel Hücresi Spesifik Molekül-1
<b>ICAM</b>	Hücreler Arası Adezyon Molekülü
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>LFA</b>	Lökosit Fonksiyonu ile İlişkili Antijen
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>WBC</b>	Beyaz kan hücresi
<b>ÜK</b>	Ülseratif Kolit
<b>AÜK</b>	Aktif Ülseratik Kolit
<b>RÜK</b>	Remisyon Ülseratif Kolit
<b>SKH</b>	Sağlıklı Kontrol Hastası
<b>İBH</b>	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
<b>G-CSF</b>	Granülosit Koloni Stimülan Faktör
<b>TH</b>	T helper Hücresi
<b>NSAİİ</b>	Non-steroid Anti İnflamatuar İlaç
<b>TLR</b>	Toll Like Reseptör
<b>5-ASA</b>	5-Aminosalisilik Asit
<b>LFA</b>	Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen

<b>ANCA</b>	Anti-Nötrofil Sitoplazmik antikor
<b>ASMA</b>	Anti Düz Kas Antikor
<b>PPRs</b>	Pattern tanıma reseptörleri
<b>HLA</b>	İnsan Lökosit antijen
<b>IFN</b>	Interferon
<b>JAK</b>	Janus kinaz
<b>PSK</b>	Primer Sklerozan Kolanjit
<b>OİH</b>	Otoimmün Hepatit
<b>HIF-1</b>	Hipoksik İndüklenebilir Faktör-1

## TABLULAR

- Tablo I ..... Truelove-Witts skarlama sistemi
- Tablo II.....Endoskopik kısa Mayo skarlama sistemi
- Tablo III.....Tüm hastalarda Endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, sedim, crp, lökosit, Hb arasındaki korelasyon.
- Tablo IV..... 3 grup arasında yaş cins Hb, sedimantasyon, Crp lökosit ve Endokan düzeylerinin karşılaştırılması.
- Tablo V..... Aktif hasta grubunda Endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, Crp, lökosit, Hb, Truelove-Witts ve Mayo skarlari arasındaki ilişki.
- Tablo VI..... Tüm hastalarda Endokan ile ESH , Crp, lökosit , Hb arasında regresyon analizi
- Tablo VII..... AÜK grubunda Endokan ile ESH, crp, lökosit, hb, Truelove-Witts skoru, Mayo skoru ile regresyon analizi



## ÖZET

**Giriş:** Ülseratif Kolit (ÜK) kronik, tekrarlayıcı karakterde ve inflamasyonun kolon mukozasında sınırlı olduğu bir hastalıktır. Endokan ya da ESM-1 (endothelial cell specific molecule 1) ilk kez endotelial hücre kültürlerinde bulunmuştur. Endokan anjiogenezis, lenfogenezis ve kanser gelişimde rol alan anahtar moleküllerden biri olarak tanımlanmıştır. İBH hastalarında serum endokan düzeyi, kanser hastaları ve sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur. Behçet hasta grubunda yapılmış olan başka bir çalışmada eklem tutulumu ve göz tutulumu olan hastalarda serum endokan düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ülseratif kolitte Endokan düzeyinin hastalık aktivitesi ve şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğini bulmayı amaçladık.

### **Materyal-Metod:**

Çalışmaya 52 si aktif, 52 si remisyonda olmak üzere 104 ÜK hastası ve sağlıklı gönüllülerden 52 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnez bilgileri, yaş, cinsiyet, ESH, CRP, Hb ve WBC düzeyleri kayıt altına alındı. Çalışmaya alınan tüm ÜK hastalarında Truelove-Witts skoru, aktif ÜK hastalarında endoskopik Mayo skoru belirlendi ve kayıt altına alındı. Çalışmada elde edilen veriler kaydedildikten sonra, çalışmaya alınan tüm olgularda Endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, Hb, WBC arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonrasında hastalar aktif ÜK(AÜK), remisyonda ÜK (RÜK), ve kontrol grubu (SKH) olarak 3 grupta değerlendirildi ve üç grup yaş, cinsiyet, Hb, ESH, CRP, WBC ve Endokan düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4). Takiben AÜK grubunda Endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skorları ve Kolon tutulum tipi arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 5). Endokan düzeyinin belirleyicisini değerlendirmek üzere tüm hastalarda Endokan düzeyi ile ESH, CRP, WBC, Hb arasında regresyon analizi yapıldı (Tablo 6). Sonrasında aktif ÜK grubunda Endokan düzeyi ile ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasında regresyon analizi yapıldı (Tablo 7).

**Sonuçlar:** Endokan düzeyi ile ESH arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.001$ ). Endokan düzeyi ile CRP arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.001$ ). Aktif ÜK hasta grubuna (AÜK) 52 hasta (erkek=25,kadın=27), remisyonda ÜK hasta grubuna (RÜK) 52 hasta

(erkek=25,kadın=27) ve sağlıklı kontrol grubunda (SKH) 52 hasta (erkek=25,kadın=27) dahil edildi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). AÜK grubunda Endokan düzeyi, RÜK ve SKH gruplarının her ikisine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). RÜK grubunda Endokan düzeyi, SKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Endokan düzeyi ile Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ).

**Tartışma:** Sonuç olarak çalışmamızda serum endokan düzeyi ile inflamasyon parametreleri olan ESH ve CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum endokan düzeyi ülseratif kolit hastalığında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca serum endokan düzeyi aktif hastalarda remisyonadaki hastalara görede yüksek bulundu. Bu sonuç serum endokan düzeyinin ülseratif kolit hastalığının aktivasyonunu değerlendirmede bir serum markerı olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Buna ek olarak regresyon analizinde AÜK hastalarında serum endokan düzeyinin hastalık aktivasyonunu değerlendirmede kullanılan Truelove-Witts skorlama sistemi ve Mayo endoskopik aktivasyon skorlama sistemi ile ilişkili olduğu saptandı. Bu sonuç serum endokan düzeyinin sadece hastalık aktivasyonunun değil, aktivasyon şiddetinde değerlendirilmesinde kullanılabilcek bir marker olarak klinik kullanıma girebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** ülseratif kolit, endokan

## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Ulcerative Colitis (UC) is a chronic, recurrent disease characterized by limited inflammation in the colon mucosa. Endocan or ESM-1 (Endothelial cell specific molecule 1) was first found in endothelial cell cultures. Endocan is defined as one of the key molecules involved in angiogenesis, lymphogenesis and cancer development. Serum Endocan levels in IBD patients were found to be higher than cancer patients and healthy subjects. In another study done in Behçet's patient group serum endocan levels were found to be significantly higher in patients with joint and eye involvement. We aimed to find out whether the ulcerative colitis endocan level correlated with disease activity and severity in our study.

### **Materials and Methods:**

104 UC patients, 52 of whom were active and 52 were in remission and 52 healthy person were included in the study as a control group. The history information, age, gender, ESR, CRP, Hb and WBC levels of all the patients studied were recorded. Truelove-Witts score for all UC patients enrolled in the study, the Mayo Endoscopic score in patients with active UC were identified and were recorded. After recording the data obtained in the study, the relationship between Endokan level and age, gender, ESR, CRP, Hb, WBC was evaluated by correlation analysis in all the cases taken for the study. Patients were then evaluated in three groups as active UC, remission UC and control groups and the three groups were compared in terms of age, sex, Hb, ESR, CRP, WBC and Endocan levels (Table 4). Subsequently, the relationship between endokan level and age, sex, ESR, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts score, and Mayo scores and type of colonic involvement were evaluated in the active UC group (Table 5). Regression analysis was performed between endocan level and ESH, CRP, WBC, Hb in all patients to evaluate the determinant of endocan level (Table 6). Subsequently, regression analysis was performed between endocan level and ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts score and Mayo score in the active UC group (Table 7).

**Results:**

There was a significant positive correlation between endocane level and ESR ( $p < 0.001$ ). There was a significant positive correlation between endocrine level and CRP ( $p < 0.001$ ). 52 patients were included in the active UC group, 52 patients were in the remission group and 52 patients were in the healthy control group. No statistically significant difference was found between the three groups in terms of age and gender ( $p > 0.05$ ). Endocan level was found statistically significantly higher in active UC groups than in the other groups ( $p < 0.001$ ). Endocan level in the remission UC group was found statistically higher than healthy control group ( $p < 0.001$ ). There was statistically significant moderate positive correlation between endocan level and Truelove-Witts score and Mayo score ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ).

**Discussion:**

In conclusion, our study showed a positive correlation between serum endocan levels and the inflammatory parameters ESR and CRP. Serum endocan level was higher in ulcerative colitis than control group. Serum endocan levels were also found to be higher in active patients than remission patients. This result suggests that serum endocan levels can be used as a serum marker to assess the activation of ulcerative colitis disease. In addition, regression analysis revealed that serum endocan levels were correlated with the Truelove-Witts scoring system and the Mayo endoscopic activation scoring system, which were used to evaluate disease activation in patients with active UC. This result suggests that serum endocan levels may be used clinically as a marker that can be used to assess activation severity, not just disease activation.

**Key word:** Ulcerative colitis , endocan



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif Kolit (ÜK) kronik, tekrarlayıcı karakterde ve inflamasyonun kolon mukozasında sınırlı olduğu bir hastalıktır. Genellikle rektumdan başlayarak devamlılık gösterir ve proksimale doğru ilerler, ataklar ve remisyonlar ile seyrederek (1).Geniş bir literatür bilgisinin ışığı altında ÜK hastalığının barsak florasına karşı verilen anormal immun yanıt nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.(2)

Gerekli besin maddelerinin emilimi gerçekleşirken insan bağırsaklarının zararsız gıda antijenleri ile infektif veya toksik ajanlar arasında ayırım yapması gerekir. Canlının barsağındaki zararlı maddelerden korunmasının temeli etkin bir bariyere ve doğuştan edinilmiş bağışıklık sistemine dayanır (3).

Çalışmalarda epitelyal bariyer fonksiyonunda kusur olan farelerde spontan kolit gelişebileceği ve kolitin deneysel yolla oluşturulan modellerine duyarlılığın arttığı görülmüştür (4,5,6,7). Epitelyal hücreler, immün hücreler üzerinde eksprese edilen bazı reseptörleri de eksprese edebilir ve klasik antijen sunan hücelere benzer şekilde antijenler sunabilirler (8,9). Bazı çalışmalar, epitelyal hücreler tarafından anormal antijen sunumunun veya epitel-lenfosit etkileşiminin IBD ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10,11).

Endokan ya da ESM-1 (endothelial cell specific molecule 1) ilk kez endotelyal hücre kültürlerinde bulunmuştur(12). İlk kez 1996 yılında Lassella ve arkadaşları tarafından endokan insan endotel hücrelerinden kopyalanmıştır(13). Yapısal olarak endokan ser137'ye kovalent bağlı tek bir dermatan sülfat zincirine sahip 16 aminoasit polipeptidten oluşan 50 kDa'lık çözünebilir bir proteoglikandır(12). Kanda serbestçe hareket etmesi ve yalnızca bir glikozaminoglikan zincirinin olması nedeniyle sıradışı bir moleküldür. Endokan insan lökositlerinde cd11a/cd18 integrini bağlar ve interselüler bir adezyon molekülüne bağlanmayı bloke ederek endotelyal migrasyonunu engeller(13,14,15). Endokan anjiogenezis, lenfogenezis ve kanser gelişimde rol alan anahtar moleküllerden biri olarak tanımlanmıştır. Bu proteoglikanın sentezi, VEGF ya da FGF-2 gibi proanjiogenik ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ve interlökin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar moleküller tarafından artırılır (12,16,17).

Literatürde İBH hastalarında endokan düzeyi ile ilgili yapılmış tek yayın Voiosu T. ve ark.'nın yaptığı İBH hastaları ve diğer iki grup olan kanser hastaları ve sağlıklı

kişilerde endokan düzeyinin araştırıldığı çalışmadır (18). Yapılan bu çalışmada İBH hastalarında serum endokan düzeyi, kanser hastaları ve sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur (18). Fakat bu çalışmada İBH hastaları Crohn ve ÜK olarak ayrılmamış ve Endokan düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubuna alınan vaka sayısının azlığı çalışmayı eleştiriye açık hale getirmektedir. Ülkemizde behçet hasta grubunda yapılmış olan başka bir çalışmada eklem tutulumu ve göz tutulumu olan hastalarda serum endokan düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(19).

Bu çalışmalardan yola çıkarak serum Endokan düzeyinin sadece inflamasyon ile ilişkili olmayıp, inflamasyonun şiddeti ile de ilişkili olabileceğini düşündük. Bu nedenle çalışmamızda aktif ÜK hastaları ve klinik olarak remisyonda ÜK hastaları ile sağlıklı kişiler üzerinde, serum Endokan düzeyinin hastalık aktivitesi ve şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğini bulmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Ülseratif Kolit**

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Birçok çalışmada ÜK epidemiyolojisi coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'da yıllık insidansı 2.2-19.2/100000 arasında değişmektedir (20). Yapılan en geniş çalışmalardan birinde Amerika'da ÜK prevalansı 238/100000 olarak bulunmuştur (21). Türkiye'de İBH derneği veri tabanına göre ÜK için yıllık insidans 4.1/100000 olarak tespit edilmiştir (22).

Kuzey Avrupa ülkelerinde ve beyaz ırkta daha sık görülür. Yahudilerde etnik olarak daha sık görülmektedir. Çoğunlukla genç yaş grubunun hastalığıdır. İBH en çok 20-29 yaşları arasında ortaya çıkar. 60-80 yaşları arasında ikinci bir pik yapar. Her iki cinsiyet için de dağılım kabaca eşit oranlardadır (23).

Özellikle bahar aylarında İBH hastalıklarının pik yaptığına dair veriler mevcuttur (24).

#### **2.1.2. Risk faktörleri**

İBH'nin etiopatogenezi tam anlaşılamamıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığın altta yatan patolojisinin aydınlatılması açısından önemlidir. Patogeneizde en popüler mekanizmalar hastalığın çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığı yönündedir. Buna göre, genetik olarak hastalığa yatkın kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle tetik çekilerek, kronik inflamasyon ve doku hasarına yol açan anormal immün yanıt gelişmektedir (25).

##### **2.1.2.1. Genetik faktörler**

İBH hastalıklarında genetik faktörler genel olarak iki başlık altında incelenmektedir. Birincisi İBH'ye yatkınlık oluşturan genetik değişiklikler, ikinci olarak İBH'ye eşlik eden genetik sendromlardır. Birinci derece akrabalarında İBH olan kişilerde normal popülasyona göre %3-20 risk artışı mevcuttur (26). Genetik bazlı yapılan çalışmalarda İBH ile ilişkili 160'ın üzerinde genetik olarak şüpheli lokus bulunmuştur. HLA-DR2 japon hastalarda yapılan bir çalışmada ÜK hastalığı ile yakın



ilişkili olduğu bulunmuştur (27). IL-17, IL-10, JAK-2 ve IL-23 yolağını etkileyen adaptif değişiklikler artmış ÜK riski ile ilişkilendirilmiştir. Th17'nin anahtar sitokini olan IL17 hem inflamatuvar barsak hastalıklarında, hem de deneysel T hücre aracılıklı oluşturulan kolit modellerinde yüksek miktarlarda bulunmuştur. Bu bulgu, IL23'ün IFN gama ve IL17 sitokinleri aracılığıyla mukozal inflamasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu bulgular ışığında mukozal dengenin korunmasında rol alan sitokin yollarının belirlenmesi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem teşkil etmektedir (28).

Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, Glikojen depo hastalıklarında artmış ÜK riski bulunmaktadır (29,30,31).

#### **2.1.2.2. Çevresel Faktörler**

İBH patogenezinde çok çeşitli çevresel risk faktörleri rol oynamaktadır. Anne sütü ile yeterince beslenememe, oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diyet, meslek, prenatal olaylar, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, hijyen, sigara, çocukluk çağı enfeksiyonları, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler İBH' nin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine yol açabilir (32)

##### **2.1.2.2.1 Sigara**

Sigara kullanımı mukozal immün yanıtı, düz kas tonusunu, bağırsak geçirgenliğini ve mikrosirkülasyonu etkileyerek İBH hastalıklarının patogenezinde etkinlik gösterir. Sigara kullanımı İBH bir paterni olan crohn hastalığında belirgin risk artışına yol açarken, yapılan çalışmalarda ÜK hastalarında sigara kullanımı ile bu riskin azaldığı saptanmıştır (33). Yapılan çalışmalarda sigarayı bırakan kişilerde ÜK riskinin 2 yıl içinde arttığı bu riskin 20 yıla kadar artmış olarak devam ettiği tespit edilmiş olup, bu durumun sigaranın koruyucu etkisinin kaybedilmesi ile açıklanmaktadır. Sigara kullanımı ayrıca ülseratif kolitin seyrini de etkileyebilir. Ülseratif kolitli hastalarda sigarayı bırakma, hastalık aktivitesinde ve hastaneye yatış artışıyla ilişkilidir (34).

Transdermal nikotin bandlarının kullanımı, hafif ve orta şiddette aktif olan ÜK hastalarında semptomları iyileştirebileceğine dair veriler bulunmakla birlikte hastalığın aktivitesine nesnel olarak etkisi gösterilememiştir (35).

#### **2.1.2.2.2 Beslenme**

Gıda antijenlerinin immünolojik bir yanıtı tetiklediği ve bu yanıt sonucunda İBH'nın geliştiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, spesifik patojenik antijenler tanımlanamamıştır. Belirli diyetleri İBH gelişimiyle ilişkilendirmeye çalışan çalışmaların tutarsız sonuçları olmasına rağmen, veriler "Batı" tarzı bir diyetin (işlenmiş, kızartılmış ve şekerli yiyecekler) ÜK hastalığının gelişme riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (36).

Bebeklik döneminde süt ve süt ürünlerine karşı hassasiyet olması ÜK gelişimi açısından risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (37). Diyetle artmış total yağ alımı, hayvansal yağ alımında artış, poliansatüre yağdan zengin beslenme ve beslenme içinde süt proteinlerinin artışı ÜK hastalığının sıklığında ve hastalığın aktivitesinde artışa neden olmaktadır (38,39).

Obezite ile İBH arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır, bununla birlikte intraabdominal yağ birikiminin mukozal inflamasyonla ilişkili olabileceği ve İBH olan kişilerde hastalığın aktivasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir (40,41).

#### **2.1.2.2.3 Enfeksiyon**

Bazı enfeksiyon etkenlerinin İBH'nın etiyolojisinde rol aldığı ileri sürülmüştür. Bakteriler doğrudan etkili olabileceği gibi salgıladıkları toksinler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla da etki yapabilirler. Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler, Mycobacteriumlar, E. histolytica, E. coli suşları, Campylobacter, Yersinia, Salmonella ve Shigellanın İBH etiyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (42,43).

#### **2.1.2.2.4 Perinatal olaylar ve hijyen**

İBH ile erken çocukluk çağında hijyen ve perinatal enfeksiyonlar arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Perinatal enfeksiyonlar anne ya da infantda, İBH gelişimini etkileyebilmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada perinatal sağlık sorunlarının (anne veya çocukta enfeksiyon veya ciddi hastalık) İBH gelişimini 4 kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada düşük sosyoekonomik seviyede ailelerin çocuklarında daha sonra İBH gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (44).

### **2.1.2.2.5 İlaçlar**

NSAİİ ve aspirin kullanımı intestinal epitelyal bariyerin bozulması, barsak florasının ve barsak hücreleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda İBH ortaya çıkışında etkili olabileceği yönünde bilgiler mevcuttur. Bunun yanında NSAİİ ve aspirin İBH patogenezinde anahtar rol oynayan trombositlerin agregasyonunu, inflamatuvar mediyatörlerin salınımını ve strese karşı oluşan mikrosirkulatuvar cevabı etkiler. Yapılan çalışmalarda NSAİ ilaçların İBH gelişimde etkili olabileceği görülmüştür (45).

Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi alanlarda bu ilaçların mikrovasküler yatağa etkileri sonucunda İBH gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda elde edilen verilerin çelişkili oluşu nedeniyle risk artışının hafif düzeyde olduğu düşünülmektedir. Fakat postmenapozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ÜK riskinde artış olduğu gösterilmiştir. ÜK riski hormon replasman tedavisinin süresi uzadıkça arttığı, tedavi kesildikten sonra bu riskin azaldığı gösterilmiştir (46).

Çeşitli vaka raporlarında akne vulgaris tedavisinde kullanılan isotretinoinin ile İBH geliştiği, bunun doğuştan gelen bağırsak savunma mekanizmalarının bu ilacın etkisi ile bozulması sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Fakat yapılan gözlemsel çalışmalarda çıkan sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür (47).

### **2.1.2.2.6 Apendektomi**

Yapılan çalışmalarda apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmekle birlikte bu etkinin nasıl sağlandığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Apendisit oluşumuna yol açan mekanizmalar mukozal immun cevabı etkileyerek veya ÜK oluşum mekanizmasındaki çeşitli yolları etkileyerek ÜK oluşumunu baskıladığı düşünülmektedir (48).

### 2.1.3 Patogenez

İBH patogenezi immun yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar ışığında temel olarak iki neden ortaya çıkmıştır.

1. Bağırsak bakterileri veya bunların intestinal lümende bulunan ürünlerine karşı doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin bozulması,
2. Mukozal bariyer fonksiyonlarındaki intrinsek değişikliklerden dolayı bağırsaktaki organizmalar için uygunsuz immün yanıt.

**Mukozal immün sistem;** bağırsaktan emilim sürecinde bağırsaktaki zararlı olan enfeksiyöz–toksik maddelerin yada zararsız olan besin maddelerinin ayrımının yapılması gereklidir. Bu zararlı ajanlardan canlıyı korumak için bağırsak, doğal ve edinsel immün sistem tarafından oluşturulan komplike bir sistem kullanır. Mukozal immün sistem defans sisteminin ilk basamağının ilk parçasını oluşturur. Epitel hücrelerinden sekrete edilen mukus, immün hücrelerden sekrete edilen salgısal IgA, treofil peptidler, glikoproteinler, fosfolipidler, glikokaliks epitelyum üzerinde bir örtü oluşturur, mikroorganizmaların hücre membranlarına bağlanmasını engeller, diğer taraftan mukozayı kimyasal hasara karşı da korur (49).

**Doğal immün sistem;** immün sistem kendinden olmayanı tanıma üzerine kurulmuş olup, epitel hücrelerine bağlanan mikrobiyal ürünler veya nötrofil-makrofajların bağlandığı PPRs (pattern recognition receptors) reseptörleri ile yabancı antijene ilk yanıtta rol alan NK hücreleri tarafından oluşturulur (50). PPRs’ ler lipopolisakkaritler, peptidoglikanlar gibi birçok bakteriyel yapıyı tanıyabilir. PPRs grubunun içinde “Toll-like receptors” TLR önemli bir aileyi oluşturur. TLR tüm gastrointestinal mukoza epitelinde, dendritik hücrelerde, myofibroblastlarda ve lamina propriadaki immün hücrelerde bulunurlar. İBH larında artan bu TLR çeşitli bakteriyel ürünler tarafından uyarılmakta ve bunun sonucunda IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı sonucunda nötrofil kemotaksisi ve inflamasyon meydana gelmektedir (51).

**Edinsel immün sistem;** B ve T lenfositlerden oluşur. Edinsel immun sistem MHC molekülleri ile antijen sunan hücreler aracılığı ile oluşturulur. Edinsel immun sistem doğal immun sistemin elemanları tarafından aktive edilmelerine karşın, ÜK hastalarında edinsel immun sistem daha belirgin doku hasarına sebep olmaktadır. Edinsel immun sistem doğal immun sisteme göre daha geç ortaya çıkmasına rağmen antijen tanıma ve cevap verme kapasitesi daha yüksektir (52). Humoral ve hücresele immünite edinsel immün sistemi oluşturur. Humoral immünite bağırsakda büyük ölçüde IgA sınıfı antikör salgılayan B hücrelerine aracılık eder. Dolaşımında artmış olarak bulunan B hücreleri ve otoantikörlerin ÜK patogenizinde etkin olduğu düşünülmektedir. Hücresele immünite CD4+ yardımcı T-hücreleri, CD8+ sitotoksik T-hücresi ve regülatuar T-hücrelerinden oluşur. Th1 hücreleri ağırlıklı olarak IFN-gama, TNF-alfa, IL -2 ve hücre-aracılı bağışıklığı uyaran IL-12 salgırlar. Th17 hücreleri ağırlıklı olarak IL-17, IL-6 ve G-CSF salgırlar, IL-23, Th17 üretimi için önemlidir. Th2 hücreleri ise IL-4 tarafından B hücre farklılaşmasını düzenleyip, IL-5 ve IL-13 salgırlar. İL-23 reseptör mutasyonu olanlarda ve Th2 hücrelerinin bozukluklarında İBH ortaya çıktığı gösterilmiştir (53).

## **2.1.4 KLİNİK ve LABORATUAR**

### **2.1.4.1. Klinik Tipleri**

ÜK hastalığı tekrarlayan ataklarla seyreden hemen daima rektum tutulumunun olduğu, kolonik mukoza ile kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalığın klinik tutulum tipinin belirlenmesi, yaygınlığının ve aktivasyonunun değerlendirilmesi hastanın medikal tedavisinin belirlenmesi ve takibinde ayrıca cerrahi tedavi ihtiyacının belirlenmesi açısından önemlidir. ÜK hemen daima rektum tutulumuyla başlayan daha sonra kolon boyunca proksimale doğru ilerleyen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık kolonu tutup proksimale doğru ilerlerken arada inflamasyonun olmadığı sağlam doku bulunmaz.(1,54)

ÜK tutulum tipine göre sınıflandırıldığında;

**Proktit;** %40-50 oranında görülür, sadece rektuma sınırlı hastalığı ifade eder.

**Distal kolit;** splenik fleksuraya kadar olan kolon tutulumunu gösterir, %30-40 civarında olduğu gösterilmiştir.

**Yaygın kolit;** splenik fleksuranın proksimaline uzanan kolonik tutulumu ifade etmek için kullanılır.

**Pankolit;** hepatik fleksuranın proksimali veya tüm kolon tutulumunu tanımlamak için kullanılır. %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Çekum genellikle tutulmaz fakat nadir olarak terminal ileumdan kolonik içeriğin geri kaçması ile backwash ileit denilen tablo oluşur (1,54).

ÜK klinik özelliklerine ve seyrine göre kronik intermittan, devamlı ve akut fulminan seyirli olarak sınıflandırılabilir. Hastaların %40-60 intermittan seyir gösterirken, %5-10 u devamlı seyir göstermektedir. Hastaların az bir kısmında ise şiddetli kolit tablosu ve kolektomi ihtiyacı oluşmaktadır (54).

ÜK hastalığı ayrıca tedaviye verdiği yanıt göz önünde bulundurularak da sınıflandırılabilir. Steroid tedavisinin kesilmesinden sonra 3 ay içinde nüks olan hastalara steroid bağımlı ÜK, 3-7 gün İV steroid tedavisine rağmen semptomların baskılanamadığı hastalara da steroid dirençli ÜK olarak tanımlanmaktadır (55).

Ülseratif kolitte öncelikli semptom rektal kanama ile birlikte kanlı ve mukuslu diyaredir. Rektal kanama mukozal inflamasyon sonucunda dilate olmuş kapiller damarların hasarı sonucu oluşur. Rektal kanama sıklıkla ishal ile birlikte görülmesinin yanı sıra, rektuma sınırlı konstipasyon ile de birlikte görülebilir. Bağırsak hareketleri artmıştır, ancak rektumun inflamasyonu sonucu dışkı volümü azdır. Orta veya şiddetli aktivite gösteren hastalık durumunda ve özellikle de pankolit durumlarında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar olabilir. Eritema nodozum, üveit, episklerit, perikardit, anklozan spondilit, sakroileit, artrit, aftöz stomatit, kolelithiasis, tromboembolizm, cilt vaskülit ve bronşiolit sık görülen ekstra-intestinal bulgulardandır (55).

ÜK hastalığının takip ve tedavisinde uzun dönemli yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara göre oluşturulmuş çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi prognoz tahmin edilmesi ve tedavi planının yapılması

için yol göstericidir. Bu amaçla en sık kullanılanlar Truelove-Witts sınıflaması ve Mayo skorlama sistemidir.

**Tablo I. Truelove-Witts skorlama sistemi**

	Hafif	orta	şiddetli
İSHAL SAYISI	<4 veya daha az	Aradaki değerler	>6 ve daha fazla
NABİZ	<90		>90
ATEŞ	<37,5° C		>37,8° C
HEMOGLOBİN	>11,5 gr/dl		<10,5 gr dl
ESR veya CRP	<20mm/h crp normal		>30 mm/h 30mg/l

**Tablo II. Endoskopik kısa Mayo skorlama sistemi**

<b>Mayo 0</b>	Normal mukoza
<b>Mayo 1</b>	Eritem, Vaskülaritede azalma
<b>Mayo 2</b>	Belirgin eritem, Vaskülarite kaybı, Dokunmakla frajil, Erozyonlar
<b>Mayo 3</b>	Spontan kanama odakları, Geniş ülserler

#### 2.1.4.2 Laboratuvar

İnflamatuvar barsak hastalığı hastalarının değerlendirilmesi klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektiren kompleks bir süreçtir. Hastalığın değerlendirilmesinde en sık kullanılan laboratuvar parametreleri Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH) , C-reaktif protein (CRP) , sitokin düzeyleri, WBC (lökosit) ve Hemoglobin (Hb), Fekal biyolojik markerlar (Kalprotektin, S100 , Laktoferrin) kullanılmaktadır. Çeşitli otoantikörlerin hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (ANCA, ASMA vb..).

### 2.1.5 Tedavi

ÜK hastalığında standart bir tedavi yoktur, tedavi hastanın klinik durumuna, endoskopik aktivitesine, hastalığın yaygınlığına, komplikasyon durumuna ve hastanın isteğine göre şekillendirilmelidir. Tedavinin asıl amacı hastayı klinik olarak rahatlatarak hayat kalitesini arttırmak ve nüks-komplikasyon gelişimini önlemek şeklinde özetlenebilir, dolayısıyla ÜK hastalarında tedavi kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Sadece rektal tutulumu olan hastalarda topikal 5-Amilosalisilik asit preparatları oldukça etkilidir ve ilk basamak tedavide kullanılırlar (56). Topikal 5-ASA preparatlarının, topikal kortikosteroidlere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu preparatların etkisi 5 gün içinde ortaya çıkmakta, hastanın kanama ve diyaresi azalmakta olup, hastalığın tam remisyona girmesi 6-8 haftayı bulmaktadır. Topikal tedaviyi tolere edemeyen ya da kullanamayan hastalar da oral 5-ASA kullanılabilir fakat tek başına kullanıldığında topikal tedaviye göre daha düşük tedavi cevabı elde edilir (57). Tedaviye cevap vermeyen vakalarda kombinasyon tedavileri kullanılabilir, bu vakalarda topikal + oral 5-ASA ve topikal steroid önerilmektedir (57).

Distal kolit, yaygın kolit ve pankolit tutulum olan vakalarda oral 5-ASA+ topikal 5-ASA /topikal steroid kullanılması önerilmektedir. Bu hastalarda tedaviye başlarken düşük dozda başlanılarak daha sonra hastanın maksimum tolere edebildiği doza çıkılması önerilmektedir (58). 5-ASA tedavisini tolere edemeyen hastalarda topikal budenosid tedavisi yan etki profilinin oral steroid tedavisine göre daha az olması nedeniyle önerilmektedir (59). Budenosid' e yanıt alınamayan hastalarda 10-14 gün süre ile oral steroid tedavisi önerilmekte ve daha sonra doz azaltılarak kesilmesi tavsiye edilmektedir (60). İdame tedavide >3 gr/gün 5-ASA preparatlarının kullanımının etkili olduğu bulunmuş olup, <3 gr/gün altında kullanım durumlarında erken nüks olabileceği görülmüştür (61). Steroid içeren ilaçların idame tedavide kullanılması önerilmemektedir (62). Steroid bağımlı hastalarda tedaviye 6-Mercaptopurine veya Azathioprine eklenmesi, 3-6 ay kullanılması önerilmektedir (63). Eğer bu hastalar steroid kullanamıyorsa veya steroid tedavisine cevap yoksa bu hastalarda siklosporin yada anti-TNF ajanların (infliximab, adalimumab, golimumab ) veya anti integrin antikorları vedolizumab kullanılması önerilmektedir (64).



Bu tedavilere yanıtız vakalarda deneysel tedaviler denenebilir. Methotrexate, Fosfatidilkolin, Tofacitinib (jak inh), Alicaforsen (intraselüler adezyon molekül inh.), Ozanimod (oral sfingozin 1-fosfat reseptör agonsti) ,Matrix metalloproteinaz 9 inh ( MMP-9 inh) , Apremilast ( PDE4 inh), Mongerson (anti SMAD-7 inh) ve fekal mikrobiota transferi Őu an için deneysel düzeyde kullanılmakta olup umut verici sonuçlar görölmektedir.

## **2.2. Endokan (ESM-1)**

Endokan ya da ESM-1 (endothelial cell specific molecule 1) ilk kez endotel hücre kültürlerinde bulunmuştur(12). İlk kez 1996 yılında Lassella ve ark. tarafından endokan insan endotel hücrelerinin DNA' sından kopyalanmıştır(13).

Yapısal olarak endokan ser137'ye kovalent bağı tek bir dermatan sülfat zincirine sahip 16 aminoasit polipeptidinden oluşan 50 kDa'lık çözünebilen bir proteoglikandır, vasküler endotelden üretilir. Endokan vücutta vasküler endotel hücreleri, böbrek distal tübüleri döşeyen epitel hücreleri, bronş ve akciğer submukozal bezlerinde üretilmektedir (12).

Kanda serbestçe hareket ettiği tespit edilmiştir ve yalnızca bir glikozaminoglikan zinciri içermektedir. Endokan insan lökositlerinde cd11a/cd18 integrini bağlar ve interselüler adezyon molekülüne bağlanmayı bloke ederek endotel hücre migrasyonunu engeller. Ayrıca çeşitli çalışmalarda endokanın, inflamatuvar hastalıklarda ve tümör metastazının gelişiminde, hücre adezyonunda ve regülasyonunda anahtar bir molekül olduğu gösterilmiştir (13,14,15)

Endokanın salınımı ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Endokan salınımı ile ilgili en çok dikkat çeken bir mekanizma, endokanın lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA) -1 ile etkileşim içerisinde olmasıdır. LFA-1,  $\alpha$ 1 alt-birimi (CD11a) ve  $\beta$ 2 alt-birimi (CD18) olmak üzere iki parçadan oluşan heterodimer bir transmembran glikoproteinidir. LFA-1'in hücrelerde hücreler arası adezyon molekülü (ICAM) -1, ICAM-2 ve ICAM-3 olmak üzere üç majör reseptörü bulunmaktadır. Endokanın, inflamasyon alanlarına lökosit göçünün düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü lenfosit ve Monositlerin adezyonu ICAM-1/LFA-1 gibi

adezyon moleküllerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (15). Bu nedenle endokan çeşitli bölgelerde oluşan inflamasyonda ve endotel kaynaklı patolojik durumlarda vasküler hasara katkıda bulunarak inflamasyonda rol oynayabilir (15).

Endokan üretimi birçok büyüme faktörleri ve sitokinler ile düzenlenir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 $\beta$  in vitro şartlarda endokan ekspresyonunu indüklediği, interferon- $\gamma$  ise TNF- $\alpha$  ile indüklenen upregülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (12,69,70).

VEGF-A ve VEGF-C; anjiyogenez, lenfanjiyogenezin ve kanser progresyonunda kritik rolleri olan büyüme faktörleridir. Bu mediyatörlerin varlığında endokan üretimi upregülasyonunun daha çok arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (70). Bu nedenle endokan anjiyogenezin yeni bir belirteçidir ve dolayısıyla endotelial hasarın da yeni bir göstergesi olabilir (69,71,72).

Literatürde İBH hastalarında yapılmış tek yayın Voiosu T ve ark.'nın yaptığı İBH hastaları ve diğer iki grup olan kanser hastaları ve sağlıklı kişilerde endokan düzeyinin araştırıldığı çalışmadır (18).

Yapılan bu çalışmada İBH hastalarında serum endokan düzeyi, kanser hastaları ve sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur. Fakat bu çalışmada İBH hastaları Crohn ve ÜK olarak ayrılmamış ve endokan düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubuna alınan vaka sayısının azlığı çalışmayı eleştiriye açık hale getirmektedir. Ülkemizde Behçet hasta grubunda yapılmış olan başka bir çalışmada eklem tutulumu ve göz tutulumu olan hastalarda serum endokan düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (19).

Bu çalışmalardan yola çıkarak serum endokan düzeyinin sadece inflamasyon ile ilişkili olmayıp, inflamasyonun şiddeti ile de ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda aktif ÜK hastaları ve klinik olarak remisyonunda ÜK hastaları ile sağlıklı kişiler kullanılarak, serum endokan düzeyinin hastalık aktivitesi ve şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğini bulmayı amaçladık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2017– Aralık 2017 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılmıştır. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmış olup katılan hastalara açıklama yapılarak aydınlatılmış yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya daha önce kolonoskopi yapılarak histopatolojik olarak ÜK olduğu kanıtlanmış ve endokan düzeyini etkileyecek dışlama kriterlerine uygun 52 si aktif (grup 1), 52 si remisyonda (grup 2) olmak üzere 104 ÜK hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak anamnez geçmişinde bilinen hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden (grup 3) 52 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnez bilgileri, yaş, cinsiyet, ESH, CRP, Hb ve WBC düzeyleri kayıt altına alındı. Çalışmaya alınan tüm ÜK hastalarında Truelove-Witts skoru hesaplandı. Ayrıca aktif ÜK hastalarında kolonoskopi yapılarak kısaltılmış endoskopik Mayo skoru belirlendi ve kayıt altına alındı.

Serumda endokan düzeyi ölçümü için tüm olgulardan 10 mL venöz kan alındı. Serum endokan düzeyi ölçümü için hastalardan 12 saat açlık sonrası sabah saat 8-10 arasında kan alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar hızla laboratuvara gönderildi. Ardından 5000 devir hızında santrifüj edildi ve serumlar 2-3 kısım halinde Eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler analiz gününe kadar -70 °C’de derin dondurucu saklandı. Tüm örnekler tek seferde çalışıldı.

Tüm hasta ve gönüllerimiz sigara ve alkol kullanmayan hastalardan seçilmiştir. Dışlama kriteri olarak arteriyel hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içiciliği, sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertrofi (EF < %50), akut koroner sendrom öyküsü, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, anormal tiroid fonksiyon testi, renal yetmezlik (kreatin >1,5) ve hepatik yetmezlik (ALT ve AST’de 2 kattan fazla artış), bilinen kanser öyküsü, son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirilmesi, inflamatuvar hastalık olması olarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen veriler kaydedildikten sonra, çalışmaya alınan tüm olgularda endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, Hb, WBC arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 3). Sonrasında hastalar aktif ÜK(AÜK), remisyonda ÜK (RÜK), ve kontrol grubu (SKH) olarak 3 grupta değerlendirildi ve üç

grup yaş, cinsiyet, Hb, ESH, CRP, WBC ve endokan düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4). Takiben AÜK grubunda endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skorları ve Kolon tutulum tipi arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 5). Endokan düzeyinin belirleyicisini değerlendirmek üzere tüm hastalarda endokan düzeyi ile ESH, CRP, WBC, Hb arasında regresyon analizi yapıldı (Tablo 6). Sonrasında aktif ÜK grubunda endokan düzeyi ile ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasında regresyon analizi yapıldı (Tablo 7).

Etik kurul izni 31.01.2017 tarih ve sayı:02 tarihinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Etik Kurulu'ndan alındı.

### **3.1. Serumda Endokan Düzeyinin ELISA ile Ölçümü**

Human Endocan ELISA kit (Rel Assay) kiti kullanılarak yapılan çalışmada, çalışılacak serum ve kit, oda ısısına getirildi. Daha sonra standart için; 50 µl standart, 50 µl standart dilüent, 50 µl biotinlenmiş antijen ELISA plağındaki standart kuyucuklarına eklendi. Örnekler için; 50 µl örnek, 50 µl biotinlenmiş antijen ELISA plağındaki örnek kuyucuklarına eklendi. Plakların üzeri kapatılarak 1 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plaklar yıkama solüsyonu (Wash buffer) ile 5 kez yıkandı. 50 µl Avidin-HRP hem standartlara hem de örneklere eklenerek, plakların üzeri kapalı şekilde 1 saat 37 °C'de inkübasyonu sağlandı. İnkübasyon sonrası plaklar yıkama solüsyonu (Wash buffer) ile 5 kez yıkandı. 50 µl substrat antikoru , 50 µl substrat eklenerek plakların renklenmesi sağlandı ,10 dakika ışıktan korunarak plaklar inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nanometrede (nm.) Kayto RT – 2100c Microplate reader kullanılarak örneklerin absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısı alındı. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler Endokan için pg/L. şeklinde hesaplandı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi ve Doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır.

#### 4. Bulgular

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 156 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $40.23 \pm 12.53$  olarak bulundu. Aktif ÜK hasta grubuna (AÜK) 52 hasta (erkek=25,kadın=27), remisyonda ÜK hasta grubuna (RÜK) 52 hasta (erkek=25,kadın=27) ve sağlıklı kontrol grubunda (SKH) 52 hasta (erkek=25,kadın=27) dahil edildi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Tüm hastaların sonuçlarına bakıldığında yaş ortalaması  $40.23 \pm 12.5$  yıl (18-65), ESH  $23.5 \pm 15.6$  mm/h (2-80), CRP  $0.9 \pm 2$  mg/dL (0.01-26), WBC  $7.6 \pm 2.6$  K/ $\mu$ L (2.8-18), Hb  $13.4 \pm 1.7$  g/dL (7.9-17.40) , Endokan  $14.74 \pm 5.6$  (1.93-38.3) pg/L olarak tespit edildi.

**Tablo III .Tüm hastalarda Endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb arasındaki korelasyon analizi.**

	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Sedim (mm/h)	CRP mg/dL	WBC K/ $\mu$ L	Hb g/dL
Endocan (ng/L)	r 0,085	-0.44	<b>0,293*</b>	<b>0,387*</b>	0,021	-0,149
	p $p > 0,05$	$p > 0.05$	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Tüm hastalarda endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet ve inflamasyon markerları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere korelasyon analizi yapıldı. Endokan düzeyi ile ESH arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0.001$ ). Endokan düzeyi ile CRP arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0.001$ ). Fakat endokan düzeyi inflamasyonun diğer belirteçleri olan WBC, Hb ile karşılaştırıldığında korelasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Bunun yanında çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda endokan düzeyi ile yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ) Tablo III.

**Tablo IV: 3 grup arasında yaş, cinsiyet, Hb, ESH, CRP, WBC ve Endokan düzeylerinin karşılaştırılması.**

	<b>Grup1 (n:52)</b>	<b>Grup 2 (n:52)</b>	<b>Grup 3(n:52)</b>	<b>P value</b>
<b>Yaş</b>	40.73±13.03	40.76±14.46	39.21±9.83	p>0.05
<b>Cins.(erkek) (kadın)</b>	25 (%48.1) 27 (%51.9)	25 (%48.1) 27 (%51.9)	25 (%48.1) 27 (%51.9)	P>0.05
<b>ESH (mm/h)</b>	33.53 ±17.93	20.90±11.73	16.05±11.09	<b>gp1-gp3 p&lt;0.001</b> <b>gp1-gp2 p&lt;0.05</b>
<b>CRP mg\dl</b>	2.18± 4.7	0.44±1.17	0.20±0.26	<b>gp1-gp2 p&lt;0.001</b> <b>gp1-gp3 p&lt;0.001</b>
<b>WBC K\µL</b>	8.22±3.06	7.86±2.83	6.75±1.65	<b>gp1-gp3 p&lt;0.05</b>
<b>Hb g\dl</b>	12.87±1.95	13.33±1.69	14.01±1.29	<b>gp1-gp3 p&lt;0.01</b>
<b>Endokan (ng/L)</b>	19.71±5.70	13.59±3.24	10.92±3.32	<b>gp1-gp3 p&lt;0.001</b> <b>gp1-gp2 p&lt;0.001</b> <b>gp2-gp3 p&lt;0.05</b>
<b>Truelove - Witts</b>	Hafif:17 Orta:19 Şiddetli:16	Hafif:44 Orta:8 Şiddetli: 0	----	<b>gp1-gp2 P&lt;0.001</b>

Daha sonra hastalar aktif ülseratif kolit (AÜK), remisyonda ülseratif kolit (RÜK) ve sağlıklı kontrol grubu (SKH) olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların gruplara göre yaş dağılımı incelendiğinde AÜK 40.73±13.03 yıl, RÜK 40.76±14.46 yıl ve SKH 39.21±9.83 yıl olarak bulundu. Yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Her üç grup arasında cinsiyetler açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) Tablo IV.

Her üç grup endokan düzeyleri açısından incelendiğinde; AÜK grubunda Endokan 19.71±5.70 ng/L (11.4-38.3), RÜK grubunda 13.59±3.24 ng/L (4.8-19.4) , SKH grubunda 10.92±3.32 ng/L (1.93-18.55) olarak bulundu. AÜK grubunda endokan düzeyi, RÜK ve SKH gruplarının her ikisine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.001). RÜK grubunda endokan düzeyi, SKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.001) Tablo IV.

Her üç grup ESH düzeyleri açısından incelendiğinde; AÜK grubunda ESH  $33.53 \pm 17.93$  mm\h (3-80), RÜK grubunda  $20.9 \pm 11.73$  mm\h (4-50) , SKH grubunda  $16.05 \pm 11.09$  mm\h (2-38) olarak bulundu. AÜK ve RÜK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ). AÜK ve SKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). RÜK ve SKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) fakat RÜK grubunda ESH ortalaması daha yüksek bulundu Tablo IV.

Her üç grup CRP düzeyleri açısından incelendiğinde; AÜK grubunda CRP  $2.18 \pm 4.7$  mg\dL (0.04-26), RÜK grubunda  $0.44 \pm 1.17$  mg\dL (0.02-8.6) , SKH grubunda  $0.20 \pm 0.26$  mg\dL (0.01-1.46) olarak bulundu. AÜK- RÜK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). AÜK-SKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). RÜK ve SKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) Tablo IV.

Her üç grup WBC düzeyleri açısından incelendiğinde; AÜK grubunda WBC  $8.22 \pm 3.06$  K\µL (2.8-16.4), RÜK grubunda  $7.86 \pm 2.83$  K\µL (3.4-18) , SKH grubunda  $6.75 \pm 1.65$  K\µL (4-9.8) olarak bulundu. AÜK-SKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) Tablo IV.

Her üç grup Hb düzeyleri açısından incelendiğinde; AÜK grubunda Hb  $12.8 \pm 1.95$  g\dL (7.9-17), RÜK grubunda  $13.3 \pm 1.69$  g\dL (10-17.4) , SKH grubunda  $14.1 \pm 1.29$  g\dL (12-17) olarak bulundu. AÜK-SKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.01$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) fakat RÜK hastalarında SKH grubuna göre Hb düzeyleri daha düşük bulundu Tablo IV.

Hastalar Truelove-Witts skorlaması yönünden incelendiğinde AÜK 52 hasta (hafif:17, orta:19 ,şiddetli :16 ) ve RÜK 52 hasta (hafif:44, orta:8, şiddetli:0 ) bulundu. AÜK- RÜK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ) Tablo IV.

**Tablo V. Aktif hasta grubunda Endocan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, Wbc, Hb, Truelove-Witts ve Mayo skorları arasındaki korelasyon analizi.**

		Yaş	Cinsiyet	Sedim	Crp	Wbc	Hb	Truelove	Mayo
Endocan	r	-0.40	0.071	0.43	-0.02	-0.29	-0.095	<b>0.436</b>	<b>0.561</b>
	p	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	<b>P &lt; 0.01*</b>	<b>P &lt; 0.001*</b>



AÜK hasta grubunda endokan düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, HB, Truelove-Witts skoru, mayo skoru ve kolon tutulum tipi ile korelasyon açısından değerlendirildi. Endokan düzeyi ile Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ). Truelove-Witts skoru ile endokan alt grupları açısından incelendiğinde Truelove-Witts skoru hafif ve şiddetli olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Truelove-Witts skorlarına göre iki gruba ayırdığımızda (hafif) ile (orta ve şiddetli) çıkanlarda korelasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. AÜK hastaları Mayo alt grupları açısından incelendiğinde (1:17 kişi, 2: 24 kişi, 3: 11 kişi ) mayo skoru (1) ile (3) arasında ve (2) ile (3) arasında çıkan kişiler karşılaştırıldığında Mayo ile endokan düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). Gruplar arasında Mayo skoru (1) ve (2) çıkanlar için korelasyon saptanmadı. Bununla birlikte diğer inflamatuvar parametreler, yaş, cinsiyet ile endokan düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). AÜK grubunda bakılan kolonik tutulum tipi ile endokan korelasyon açısından değerlendirildiğinde; kolonik tutulumun distal [(29 kişi (%55.8)], sol kolon tipi [(7 kişi (%13.5)], yaygın(ektensif) tipi [6 kişi (%11.5)] ve pankolit [(10 kişi (%19.2)] olarak saptandı. Hastalarda endokan ile kolon tutulum tipi açısından korelasyon saptanmadı

Tablo V.

**Tablo VI. Tüm hastalarda Endokan ile ESH, CRP , WBC ,Hb arasında regresyon analizi**

Bağımsız değişkenler	$\beta$	p	%95 güven aralığında min-max değerleri	S.S.
ESH	<b>0.276</b>	<b>P&lt;0.001*</b>	0.044-0.153	0.028
CRP	<b>0.203</b>	<b>P&lt;0.05*</b>	0.090-.0687	0.151
WBC	0.032	$p>0.05$	(-)0.268-0.404	0.170
Hb	<b>(-)0.210</b>	<b>P&lt;0.01*</b>	(-)1.189-(-)0.177	0.256

Tüm hastalarda endokan düzeyi ile ESH, CRP, Hb ve WBC arasındaki ilişki regresyon analizi ile değerlendirildi. Endokan düzeyi ile ESH, CRP ve Hb arasında her bir birimlik Endokan artışına karşın ESH da 0.276 birim, CRP de 0.203 birim yükselme ve Hb değerinde de 0,216 birimlik düşüş saptandı (sırasıyla  $\beta=0.276$ ,  $p<0.001$ ;  $\beta=0.203$ ,

$p < 0.05$  ;  $\beta = -0.216$ ,  $p < 0.01$ ). Endokan ile WBC arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $\beta = 0.032$ ,  $p > 0.05$ ) Tablo VI.

**Tablo VII. AÜK grubunda Endokan ile ESH, CRP, WBC , Hb, Truelove-Witts, Mayo ile regresyon analizi**

Bağımsız değişkenler	$\beta$	p	%95 aralığında min-max ilişki	S.S.
ESH	-0.018	$P > 0.05$	(-)0.096- 0.085	0.045
CRP	0.008	$P > 0.05$	(-)0.334- 0.358	0.171
WBC	-0.216	$p > 0.05$	(-)0.916- 0.115	0.257
Hb	-0.161	$p > 0.05$	(-)1.289-0.348	0.408
Truelove-Witts	<b>0.386</b>	<b><math>P &lt; 0.01</math>*</b>	0.876-4.591	1.975
Mayo Skoru	<b>0.488</b>	<b><math>P &lt; 0.001</math>*</b>	1.869-5.732	0.962

AÜK grubunda endokan düzeyi ile ESH, CRP, Hb, WBC, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasındaki ilişki regresyon analizi ile değerlendirildi. Endokan düzeyi ile Truelove-witts skoru ve Mayo skoru arasında her bir birimlik endokan artışına karşın Truelove-witts skorunda 0.386 birim, Mayo skorunda 0.488 birimlik artış saptandı. (sırasıyla  $\beta = 0.386$ ,  $p < 0.01$  ;  $\beta = 0.488$ ,  $p < 0.001$ ). AÜK grubunda endokan düzeyi ile ESH, CRP, WBC ve Hb arasında istatistiksel olarak anlamlı regresyon ilişkisi saptanmadı.

AÜK grubunda hastalar endokan, Truelove-Witts skoru ve Mayo skorları ile lineer regresyon analiziyle risk artışı açısından değerlendirildi. Endokan ve Truelove-Witts skoru değerlendirildiğinde endokan da 1 birim artış hastaları hafif-orta ve şiddetli olarak iki gruba ayırdığımızda hafif-orta gruba göre şiddetli grupta olma riskinde 1.14 kat arttırdığı, hastaları hafif ve orta-şiddetli olarak ayırdığımızda orta-şiddetli grupta olma riskinin 1.18 kat arttığı, sadece hafif ve şiddetli olarak iki grubu değerlendirdiğimizde ise şiddetli grupta olma riskinin 1.20 kat arttığı tespit edildi.

AÜK grubunda hastalar endokan ve Mayo skoru ile değerlendirildiğinde endokanda her bir birim artışı için; hastalar Mayo skoru (1-2) ve (3) olanlar olarak iki grupta değerlendirildiğinde Mayo skoru (3) olma riskinde 1.23 kat artış tespit edildi. Yine hastalar Mayo skoru (1) ve (3) olarak iki grupta değerlendirildiğinde endokanda bir birim artış için Mayo skorunun (1) e göre (3) olma riskinde 1.36 kat artış tespit edildi.

## 5. TARTIŞMA

Ülseratif Kolit (ÜK) kronik, tekrarlayıcı karakterde ve inflamasyonun kolon mukozasında sınırlı olduğu bir hastalıktır. Geniş bir literatür bilgisinin ışığı altında ÜK hastalığının barsak florasına karşı verilen anormal immun yanıt nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir(2). ÜK hastalarında temel patoloji çeşitli nedenlerle oluşan mukozal hasar ve mikrovasküler hasarlanmadır. Deneysel kolit modellerinin oluşturulduğu bir çalışmada mukozal ve mikrovasküler hasarın bir belirteci olarak TNF  $\alpha$ , VEGF (VEGFA121, VEGFA165, VEGFA165/VEGFA121) ve IL-6 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir(75).

Endokan molekülü ile ilgili literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda endokan molekülünün endotele spesifik olması ve inflamasyon durumlarında artmış olması bizim bu molekülü endotel-epitel hasarı ile giden ÜK hastalarında diğer inflamatuvar parametrelere alternatif yada yardımcı olarak kullanılabileceğimizi düşündürdü. Bu nedenle çalışmamızda ÜK hastalarında endokan düzeyi, endokan düzeyinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi, ayrıca ÜK hastalık aktivasyonunu yansıtmak için geliştirilen çeşitli skorlama sistemleri ile korelasyonunun olup olmadığını, eğer bu korelasyon sağlanırsa hastalık aktivitesini göstermek açısından yeni bir alternatif parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi amaçladık.

Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde çalışmaya alınan hastaların gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, bu da bize grupların oldukça dengeli ve diğer parametreler açısından kıyaslanmaya uygun olduğunu gösterdi.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile değerlendirdiğimizde; literatür bilgisi ışığında ÜK tekrarlayan barsak inflamasyonu ile giden bir hastalık olduğundan bu hastalarda ESH artması beklenmektedir (65). ESH ÜK hastalarının aktivasyonunu değerlendirmek için geliştirilen çeşitli skorlama sistemlerinde sonuçları etkileyen parametreler arasında kullanılmaktadır (tablo I). Biz de yaptığımız bu çalışmada AÜK grubunda RÜK grubuna ve SKH grubuna göre sedimentasyonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bu hastalarımızın grup dağılımının beklenen şekilde olduğunu ve ESH artmış olmasının AÜK hastalarında inflamasyonun daha şiddetli olduğunu düşündürdü. Genel hasta popülasyonunda ESH ile kan endokan düzeyi ve

CRP arasında pozitif, Hb ile arasında ise negatif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon saptadık. RÜK hastalarında SKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmamasına rağmen ilk grupta ESH daha yüksek olduğu görüldü, bu durum bize hastalar her ne kadar klinik olarak remisyon da olsalar bile bir miktar inflamasyonun devam ettiği ve ileride bulunacak yeni yöntem ve yapılacak çalışmalarla RÜK hastalarının laboratuvar olarak da remisyona sokulabileceği, bu durum gerçekleştiğinde hastaların tam şifa elde edebileceğini düşündürmektedir.

CRP ile değerlendirdiğimizde; CRP enfeksiyon, akut ve kronik inflamatuvar durumlar, malignite, otoimmün olaylar gibi vücutta inflamasyonla seyreden çeşitli durumlarda artış göstermektedir. CRP ile özellikle bakteriyel enfeksiyonlar arasında ciddi bir ilişki görülmektedir (66). Çok yüksek CRP değerleri genellikle şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar da görünmekle beraber viral enfeksiyonlarda daha az miktarda artış görülmüştür (67). Aktif inflamasyonla giden bir bağ dokusu hastalığı olan SLE hastalarında CRP düzeyleri tamamen normal olarak bulunabilir (68), bu da bize CRP düzeylerinin her zaman aktif inflamasyon durumunu yansıtmakta yetersiz kalacağını bu nedenle enfeksiyon olmadan oluşan inflamasyonu değerlendirmede yeni laboratuvar parametrelerine ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Biz bu çalışmamızda AÜK hasta grubu ile RÜK ve SKH grubunu kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı CRP artışı saptadık (tablo III). Endokan ile CRP arasında genel popülasyonda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. RÜK grubu ile SKH grubu arasında anlamlı fark saptanmamakla beraber RÜK grubunda CRP ortalaması daha yüksek bulundu.

AÜK grubunda endokan ve ESH-CRP arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu durum bize AÜK grubundaki hastalarda her zaman ESH ve CRP yüksekliğinin olmaması hatta çalışmaya aldığımız birçok AÜK hastasında değerlerin normale yakın olması nedeniyle AÜK hastalarını ESH ve CRP ye bakılarak değerlendirmenin eksik olacağını göstermektedir. Aktivasyonun ESH ve CRP ile değerlendirilemediği durumlarda hastalarda endokan düzeyinin bakılması hastalık aktivasyonu açısından bize bilgi verebileceğini düşündürmektedir.

WBC ve Hb ile değerlendirildiğinde; AÜK grubundaki hastalarda inflamasyona bağlı olarak lökosit artışı, kanama ve kronik inflamasyona sekonder anemi gelişmesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da AÜK hastalarında literatür ile uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı WBC artışı ve Hb düşüşü saptandı. Fakat bu hastalarda WBC

değerleri ve Hb değerleri normal labratuar aralığındaydı. Bu da bize AÜK hastalarının sadece WBC ve Hb düzeylerine bakılarak değerlendirilemeyeceğini göstermektedir.

ÜK hastalığının kronik tekrarlayıcı inflamasyon ve kanama ile seyretmesine rağmen hastalık aktivasyonunu tek başına gösterebilecek henüz bir labaratuar parametresi bulunamamıştır. Bu nedenle ÜK hastalığının aktivasyonunu değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Biz de çalışmamızda hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için Truelove-Witts skorlama sistemini ve Mayo endoskopik aktivasyon değerlendirilmesini kullandık.

Endokan molekülüne baktığımızda yapılan çalışmalarda bu molekülün enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malign hastalık durumlarında arttığı görülmüştür (70). Endokan lökositlerin adezyonu ve migrasyonu sırasında gerekli olan LFA molekülü ile etkileşim içindedir, bu nedenle endokan molekülünün lökosit adezyonu ve migrasyonu için kritik öneme sahiptir.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA hastalarında eklem içinde oluşan pannus dokusunu lokal inflamasyon sebebi ile oluştuğu ve lokal tümör dokusu gibi davrandığı düşünülerek, artritli doku sıvısında endokan bakılmış ve yüksek saptanmış (73). Yine ülkemizde Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada endokan düzeyi normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda endokan düzeyi ile artrit ve üveit arasında korelasyon saptanmıştır (19). Behçet hastalarında vaskülitte sekonder VEGF artışı ve RA hastalarında da pannus dokusunda neoanjiojeniz oluşumu sonucunda VEGF artışı nedeniyle endokan artmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca endokan molekülünün salgılatıcısı olan TNF  $\alpha$  molekülünün RA hastalarında arttığı ve RA tedavisinde anti TNF ajanların kullanıldığı bilinmektedir.

Biz de çalışmamızda Literatüre benzer şekilde ÜK hastalarında sağlıklı kişilere göre endokan da anlamlı yükseklik saptadık. Ayrıca AÜK grubunda RÜK grubuna göre anlamlı endokan yüksekliği saptadık. Bu sonuç bize endokan düzeyinin ülseratif kolit hastalığının aktivasyonunu değerlendirmede kullanılabilir bir marker olabileceğini düşündürdü.

Balanescu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Sistemik Sklerozis olan hastalarda endokan düzeyi ölçülmüş ve sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur. Hastalık alt grupları açısından incelendiğinde diffüz tutulum tipinde sınırlı tutulum tipine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Özellikle Reynaud fenomeni olan kişilerde endokan pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu da Sistemik Sklerozis olan hastalarda endokanın cilt fibrozisini yansıtabilecek bir labaratuar parametre olarak

kullanabileceğini düşündürmüştür (77). ÜK hastalarında da ilerleyen dönemde fibrozis görülmekte olup, ÜK hastalarında endokan fibrozisin değerlendirilmesi ve takibi açısından kullanılabilir fakat biz çalışmamızda hastalarımızı fibrozis açısından değerlendirmeye almadık. Ayrıca ÜK hastalığında safra yollarında skleroz ile seyreden Primer Skerozan Kolanjit (PSK) hastalığının ve otoimmün hepatit (OİH) gibi fibrozis ile seyreden hastalıkların sıklığında normal popülasyona göre artış olduğu bilinmektedir(1). Biz çalışmamıza ÜK eşlik eden PSK ve OİH olan hastaları dahil etmedik fakat endokanın fibrozisi tek başına yansıtabileceğinden yola çıkarak ÜK e eşlik eden PSK ve OİH hastalarının hastalık gelişim süreci öncesinde hastalığın ortaya çıkışı açısından takip parametresi olarak kullanılabilmesi görüşündeyiz.

Balta ve arkadaşlarının Sedef hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada endokan düzeyi Sedef hastalarında yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada endokan düzeyinin kardiovasküler hastalık riskini arttırdığı ve hastalık aktivasyonu ile korele olduğu saptanmıştır (74).

Literatürde endokan ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile yapılan tek çalışma Voiosu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada İBH da endokan düzeyi kanser hastaları ve sağlıklı kişilerle karşılaştırılmış, İBH grubunda diğer iki gruba göre anlamlı endokan yüksekliği saptanmıştır. Fakat bu çalışmada hasta sayısı az olmakla birlikte hastalık aktivasyonunu gösteren skorlar ve endoskopik skorlamalar ile korelasyon saptanmamıştır (18). Bizim çalışmamızda endokan düzeyi ile hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için kullandığımız Truelove-Witts skoru ve Mayo endoskopi skoru arasında pozitif korelasyon saptadık. İnflamatuvar parametreler açısından bakıldığında bugün için tek başına hastalık aktivasyonunu gösterebilecek laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da gördüğümüz şekilde birçok aktif ve şiddetli hastalığı bulunan ÜK hastasında ESH ve CRP gibi inflamatuvar parametrelerin normal olarak bulunması bu paramterleri hastalık aktivasyonunu değerlendirmede yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ESH, CRP, WBC, Hb vb.. gibi hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılan parametreler ancak skorlama sistemleri içinde kendilerine yer bulabilmişlerdir. Her ne kadar bu parametrelerin aktif hastalık döneminde artması beklensede tamamen normal de olabilirler. Bu duruma bakıldığında çalışmamızdan çıkan sonuca göre endokan diğer laboratuvar parametrelerin yapamadığı tek başına hastalık aktivasyonunu yansıtmada diğer parametrelere göre üstün bulunmuştur. Endokan çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında ESH ve CRP ile anlamlı korelasyon göstermektedir fakat AÜK grubunda

bu korelasyon saptanmadı, bunun nedeninin çalışmaya aldığımız AÜK grubundaki hastaların bir çoğunun ESH ve CRP değerlerinin normal olmasına bağlandı. Hasta grupları genişletilerek yapılacak ileri çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi edinmemizi sağlayacaktır. Ayrıca AÜK grubunda yapılan regresyon analizinde endokan düzeyi ile Truelove-Witts skorlama sistemi ve Mayo endoskopik aktivasyon skorlaması arasında anlamlı ilişki bulunması çalışmamızda elde edilen en önemli sonuçlardandır. Çünkü AÜK grubunda aktivasyonu değerlendirmede ESH, CRP düzeylerinin yetersiz kalması ve endokan düzeyinin AÜK grubunda diğer gruplara göre daha yüksek saptanmasının yanında skorlama sistemleri ile arasında anlamlı ilişki bulunması serum endokan düzeyinin AÜK hastalarında skorlama yerine kullanılabiceek bir serum markeri olabileceğini düşündürmektedir.

Endokan seviyesi inflamatuvar hastalıklarda arttığı gibi birçok malign hastalık da da artmaktadır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolorektal kanserlerde hipoksiye sekonder salgılanan önemli bir transkripyon düzenleyicisi olarak görev yapan Hipoksi İndüklenebilir faktör -1 (HIF-1) in kanser hücre çekirdeğinde artması ile bu hastalarda endokan seviyesinin arttığı gösterilmiştir. HIF-1 ile endokan arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Endokan seviyesinin yüksekliği bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (76). ÜK hastalarında kolorektal kanser görölme sıklığı normal topluma göre belirgin şekilde artmaktadır. Biz her ne kadar çalışmamıza ÜK zemininde gelişmiş kolorektal kanserli hastaları dahil etmesekte ÜK hastalarının takibinde endokan'ın bir labaratuvar parametresi olarak kullanılması, erken dönem kolorektal kanser gelişimi açısından hastalık takibinde bize fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

Biz alışmamızda endokan düzeyi ile kolon tutulum yeri açısından belirgin korelasyon saptamadık, bunun nedeninin hastalarının büyük çoğunluğunun distal tutulum tipinde olması ve diğer tutulum tiplerinin belirgin şekilde az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu durumun çalışmamızın eleştirilebilir tarafı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda serum endokan düzeyi ile inflamasyon parametreleri olan ESH ve CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum endokan düzeyi ülseratif kolit hastalığında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca serum endokan düzeyi aktif hastalarda remisyonadaki hastalara görede yüksek bulundu. Bu sonuç serum endokan düzeyinin ülseratif kolit hastalığının aktivasyonunu değerlendirmede bir serum markeri olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Buna ek olarak regresyon analizinde AK hastalarında serum endokan düzeyinin hastalık aktivasyonunu değerlendirmede kullanılan Truelove-Witts skortama sistemi ve Mayo endoskopik aktivasyon skortama sistemi ile ilişkili olduğu saptandı. Bu sonuç serum endokan düzeyinin sadece hastalık aktivasyonunu değil, aktivasyon şiddetinde değerlendirilmesinde kullanılabilcek bir marker olarak klinik kullanıma girebileceğini düşündürmektedir.



## **KAYNAKLAR:**

1. Peppercorn, M. A., & Kane, S. (2011). Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults.
2. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:458.
3. Snapper, S. B., & Podolsky, D. K. (2008). Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.
4. Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995; 270:1203.
5. Salzman, N. H., Hung, K., Haribhai, D., Chu, H., Karlsson-Sjöberg, J., Amir, E., et al. (2010). Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nature immunology*, 11(1), 76.
6. Su, L., Shen, L., Clayburgh, D. R., Nalle, S. C., Sullivan, E. A., Meddings, J. B et al. (2009). Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. *Gastroenterology*, 136(2), 551-563.
7. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169:1901.
8. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147:618.
9. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:329.
10. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1756.

11. Heller, F., Fuss, I. J., Nieuwenhuis, E. E., Blumberg, R. S., & Strober, W. (2002). Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity*, 17(5), 629-638.
12. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 2006;1765(1):25-37.
13. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271:20458-64.
14. Bécharard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem* 2001;276:48341-49.
15. Bécharard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tscopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 2001;167:3099-106.
16. Maurage CA, Adam E, Minéo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:633-41.
17. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4575-82.
18. Voiosu, T., Bălănescu, P. A. U. L., Benguş, A. N. D. R. E. E. A., Voiosu, A. N. D. R. E. I., Baicuş, C. R., Barbu, M., et al. (2014). Serum endocan levels are increased in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical laboratory*, 60(3), 505-510.
19. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291-96.

20. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504.
21. Kappelman, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J., & Finkelstein, J. A. (2007). The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(12), 1424-1429.
22. Tözün N, Dağlı Ü, Mantzaris G. Dağlı Ü ve İBH Çalışma Grubu. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. Falk Symposium 159. IBD 2007-Achievements in research and clinical practice. 2007;3-12.
23. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, et al. İnflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9.
24. Lewis, J. D., Aberra, F. N., Lichtenstein, G. R., Bilker, W. B., Brensinger, C., & Strom, B. L. (2004). Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 126(3), 665-673.
25. Dağlı Ü. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genetik. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 1-6.
26. Laharie, D., Debeugny, S., Peeters, M., Van Gossum, A., Gower-Rousseau, C., Bélaïche, J., et al. (2001). Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*, 120(4), 816-819.
27. Okada, Y., Yamazaki, K., Umeno, J., Takahashi, A., Kumasaka, N., Ashikawa, K., et al. (2011). HLA-Cw\* 1202-B\* 5201-DRB1\* 1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 141(3), 864-871.

28. Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., et al. 2006. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *science*, 314(5804), 1461-1463.
29. Price WH. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1979; 16:263.
30. Schinella, R. A., GRECO, M. A., Cobert, B. L., Denmark, L. W., & Cox, R. P. (1980). Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Annals of internal medicine*, 92(1), 20-23.
31. Roe, T. F., Coates, T. D., Thomas, D. W., Miller, J. H., & Gilsanz, V. (1992). Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *New England Journal of Medicine*, 326(25), 1666-1669.
32. Kirsner JB, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease *Bockus Gastroenterology* 1995: 1293-317.
- 33 Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316:707.
34. Boyko, E. J., Perera, D. R., Koepsell, T. D., Keane, E. M., & Inui, T. S. (1988). Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 23(9), 1147-1152.
35. Sandborn, W. J., Tremaine, W. J., Offord, K. P., Lawson, G. M., Petersen, B. T., Batts, K. P., et al. (1997). Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*, 126(5), 364-371.
- 36 Peppercorn, M. A., & Cheifetz, A. S. (2015). Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. *UptoDate*.

37. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:838.
38. Geerling, B. J., Dagnelie, P. C., Badart-Smook, A., Russel, M. G., Stockbrügger, R. W., et al. (2000). Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 95(4), 1008-1013.
39. Jowett, S. L., Seal, C. J., Pearce, M. S., Phillips, E., Gregory, W., Barton, J. R., et al. (2004). Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*, 53(10), 1479-1484.
40. Desreumaux, P., Ernst, O., Geboes, K., Gambiez, L., Berrebi, D., Müller-Alouf, H., et al. (1999). Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117(1), 73-81.
41. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002; 21:51
42. Hermon-Taylor J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 755-7.
43. Lavy A, Broide E, Reif S. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 472-6.
44. Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack M. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990; 132(6): 1111.
45. Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L. M., Huang, E. S., Khalili, H., Richter, J. M., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2012). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 156(5), 350-359.

46. Khalili H, Higuchi LM, Ananthkrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 143:1199.
47. Bankar RN, Dafe CO, Köhnke A, Babu PS. Ulcerative colitis probably associated with isotretinoin. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25:171
48. Okazaki, K., Onodera, H., Watanabe, N., Nakase, H., Uose, S., Matsushita, M., et al. (2000). A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology*, 119(2), 502-506.
49. Dignass AU, Baumgart DC, Sturm A. Review article: the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease--immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 9-17.
50. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369(9573): 1627-40.
51. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005;129(1): 50-65.
52. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 448(7152): 427-34.
53. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 390-400.
- 54 Nak SG. Ülseratif Kolutin Klinik Özellikleri, Doğal Seyir ve Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 13-21
55. Monsén U, Sorstad J, Hellers G. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 711-6.

56. Campieri, M., De Franchis, R., Porro, G. B., Ranzi, T., Brunetti, G., & Barbara, L. (1990). Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis: a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 25(7), 663-668.
57. Safdi, M., DeMicco, M., Sninsky, C., Banks, P., Wruble, L., Deren, J., et al. (1997). A Double--Blind Comparison of Oral versus Rectal Mesalamine versus Combination Therapy in the Treatment of Distal Ulcerative Colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 92(10).
58. Marteau, P., Probert, C. S., Lindgren, S., Gassul, M., Tan, T. G., Dignass, A., et al. (2005). Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*, 54(7), 960-965.
59. Sandborn, W. J., Travis, S., Moro, L., Jones, R., Gaultille, T., Bagin, R. et al. (2012). Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*, 143(5), 1218-1226.
- 60 TRUELOVE SC, WATKINSON G, DRAPER G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962; 2:1708.
61. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD000544.
62. Faubion, W. A., Loftus, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121(2), 255-260.
- 63 Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:47.

64. Järnerot, G., Hertervig, E., Friis-Liby, I., Blomquist, L., Karlén, P., Grännö, C., et al. (2005). Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, *128*(7), 1805-1811.
65. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; *146*:1581.
66. Vanderschueren, S., Deeren, D., Knockaert, D. C., Bobbaers, H., Bossuyt, X., & Peetermans, W. (2006). Extremely elevated C-reactive protein. *European journal of internal medicine*, *17*(6), 430-433
67. Krüger, S., Ewig, S., Papassotiriou, J., Kunde, J., Marre, R., von Baum, H., et al. (2009). Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP—Results from the German competence network CAPNETZ. *Respiratory research*, *10*(1), 65.
68. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; *8*:91.
69. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008; *112*:2318-26.
70. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C-A, Vives RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol* 2013; *2013*:705027.
71. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, (beta)ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res* 2002; *63*:159–71.
72. Abid MR, Yi X, Yano K, Shih SC, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvasc Res* 2006; *72*:136–45
73. Kim, K. S., Lee, Y. A., Ji, H. I., Song, R., Kim, J. Y., Lee, S. H., et al. (2015). Increased expression of endocan in arthritic synovial tissues: effects of adiponectin on the expression of endocan in fibroblast-like synoviocytes. *Molecular medicine reports*, *11*(4), 2695-2702.



74. Balta, I., Balta, S., Demirkol, S., Mikhailidis, D. P., Celik, T., Akhan, M., et al. (2013). Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *British Journal of Dermatology*, *169*(5), 1066-1070.
75. Wang, S. Y., Tao, P., Hu, H. Y., Yuan, J. Y., Zhao, L., Sun, B. Y., et al. (2017). Effects of initiating time and dosage of *Panax notoginseng* on mucosal microvascular injury in experimental colitis. *World journal of gastroenterology*, *23*(47), 8308.
76. Kim, J. H., Park, M. Y., Kim, C. N., Kim, K. H., Kang, H. B., Kim, K. D. Et al. (2012). Expression of endothelial cell-specific molecule-1 regulated by hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in human colon carcinoma: impact of ESM-1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features. *Oncology reports*, *28*(5), 1701-1708.
77. Bălănescu, P., Lădaru, A., Bălănescu, E., Voiosu, T., Băicuș, C., & Dan, G. A. (2016). Endocan, novel potential biomarker for systemic sclerosis: results of a pilot study. *Journal of clinical laboratory analysis*, *30*(5), 368-373.