



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

**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA SERUM
HEPCİDİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜNÜN HASTALIK
AKTİVASYONUNU DEĞERLENDİRMEDEKİ
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİĞİ
(UZMANLIK TEZİ)**

Tez Danışmanı: DOÇ.DR MUSTAFA ÇELİK

Dr. Efe Emre Kaşıkçı

ONAY SAYFASI

DOÇ. DR. MUSTAFA ÇELİK danışmanlığında Dr. Efe Emre Kaşıkçı tarafından yapılan " Ülseratif Kolit'li hastalarda serum hepcidin düzeyi ölçümünün ülseratif kolit hastalığı aktivasyonu değerlendirmedeki etkinliği ve güvenilirliği" başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN


Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Gastroenteroloji Kliniği
Doç.Dr. MUSTAFA ÇELİK
İht. Tes. No: 115109

ÜYE


Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD Nefroloji
Doç. Dr. Mevlüt
Dip. Tes. No: 88704

ÜYE


ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
Doç. Dr. Adnan COŞKUN
Dip. Tes. 51500-57239-34032
İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.....

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı


Prof. Dr. Osman

TEŞEKKÜR

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

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

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:55

ONAY SAYFASI	1
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	5
TABLOLAR DİZİNİ	7
ÖZET	8
SUMMARY	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ	14
2.GENEL BİLGİLER	16
2.1. Ülseratif Kolit.....	16
2.1.1. Epidemiyoloji.....	16
2.1.2. Risk Faktörleri.....	16
2.1.2.1. Genetik Faktörler.....	16
2.1.2.2. Çevresel Faktörler.....	17
2.1.2.2.1. Sigara.....	17
2.1.2.2.2. Beslenme.....	18
2.1.2.2.3. Enfeksiyonlar.....	18
2.1.2.2.4. Perinatal Olaylar ve Hijyen.....	19
2.1.2.2.5. İlaçlar.....	19
2.1.2.2.6. Apendektomi.....	20
2.1.3.Patogenez.....	20
2.1.4. Klinik ve Laboratuar.....	22
2.1.4.1. Klinik Tipleri.....	22
2.1.4.2. Laboratuvar.....	24
2.1.5. Tedavi.....	24
2.2. Hepsidin.....	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Hepsidin düzeyi Ölçümü.....	29

3.2. İstatistiksel Analiz... ..	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	38
KAYNAKLAR	45

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- CRP:** C-Reaktif Protein
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESM: Endotel Hücresi Spesifik Molekülü
ICAM: Hücreler Arası Adezyon Molekülü
IL: İnterlökin
LFA: Lökosit Fonksiyonu ile İlişkili
TNF: Tümör Nekroz Faktör
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WBC: Beyaz Kan Hücresi
ÜK: Ülseratif Kolit
AÜK: Aktif Ülseratif Kolit
RÜK: Remisyon Ülseratif Kolit
SKH: Sağlıklı Kontrol Hastası
İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
G-CSF: Granülosit Koloni Stimülan Faktörü
TH: T-Helper Hücresi
NSAİİ: Non-steroid Anti İnflamatuar İlaç
TLR: Toll Like Reseptör
5-ASA: 5-Aminosalisilik Asit
LFA: Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen
NCA: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
SMA: Anti Düz Kas Antikoru
PRs: Pattern Tanıma reseptörleri
HLA: İnsan Lökosit Antijen
İFN: İnterferon
JAK: Januz Kinaz
PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

OİH: Otoimmün Hepatit

HIF-1: Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1

Hb: Hemoglobin

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Truelove-Witts skorlama sistemi.....	23
Tablo 2 .Endoskopik kısa Mayo skorlama sistemi.....	24
Tablo 3. Tüm olgularda ortak parametreler olan yaş, cinsiyet özellikleri ESH,CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeylerinin ortalamalarının hesaplanması.....	31
Tablo 4. Tüm hasta grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi....	32
Tablo 5. 3 grup arasında yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb, hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 6. Tüm ÜK hastalarının (grup 1 ve grup 2) ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırılması.	35
Tablo 7. Tüm ÜK grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi ile değerlendirilmesi....	36
Tablo 8. Aktif ÜK hasta grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasındaki ilişkinin korelasyon analizi.	36
Tablo 9. Aktif ÜK grubunda Hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve kolon tutulum tipi arasında regresyon analizi....	37

ÖZET

Giriş: Ülseratif Kolit (ÜK) kronik, tekrarlayıcı karakterde ve inflamasyonun kolon mukozasında sınırlı olduğu bir hastalıktır. Hepsidin son zamanlarda keşfedilmiş düşük moleküler ağırlıklı hepatik peptittir ve demir metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca bir tip 2 akut faz proteindir. Ülseratif kolit olan bireylerde hepsidinin regülasyonunun inflamatuvar aktiviteye (hepsidinin akut faz proteini olarak yaptığı katkı) ve demir eksikliğine (demir homeostazında kapı koruyucusu olarak hepsidinin fonksiyonu) net katkısı kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada hepsidin ile inflamasyon markerları ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların rutin takiplerinde, hastalık şiddetinin öngörülmesinde ve yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmek suretiyle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hepsidin düzeylerinin takibinin faydalı olabileceğinin düşünüyoruz.

Materyal-Metod: Çalışmaya daha önce kolonoskopi yapılarak histopatolojik olarak ÜK olduğu kanıtlanmış ve hepsidin düzeyini etkileyecek dışlama kriterlerine uygun 54' ü aktif (grup 1), 54' ü remisyonda (grup 2) olmak üzere 108 ÜK hastası ve kontrol grubu olarak 56 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnez bilgileri, yaş, cinsiyet, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), lökosit (WBC) ve hemoglobin (Hb) düzeyleri kayıt altına alındı. Çalışmaya alınan tüm aktif ÜK hastalarında Truelove-Witts skoru hesaplandı. Ayrıca aktif ÜK hastalarında kolonoskopi yapılarak kısaltılmış endoskopik Mayo aktivasyon skoru ile kolon tutulum tipi belirlendi ve kayıt altına alındı. Elde edilen hepsidin düzeyi sonuçları kaydedildi. Çalışmada elde edilen veriler kaydedildikten sonra, çalışmaya alınan tüm olgularda ortak parametreler olan yaş, cinsiyet özellikleri, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeylerinin ortalamaları hesaplandı (Tablo 3). Daha sonra tüm hasta grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 4). Sonrasında 3 grup yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin

düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 5). Daha sonra tüm ÜK hastaları (grup 1 ve grup 2) ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 6).

Ayrıca tüm ÜK grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 7). Takiben Aktif ÜK grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 8). Sonrasında aktif ÜK grubunda Hepsidin düzeyi ile ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasında regresyon analizi yapıldı (Tablo 9).

Sonuçlar: Tüm olgularda Hepsidin düzeyi ile yaş ESH, CRP, WBC ve Hb arasında yapılan korelasyon analizinde parametreler arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 4). AÜK, RÜK ve SKH grupları arasında yaş, cinsiyet, WBC ve Hb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 5). AÜK grubunda ESH, CRP ve Hepsidin düzeyleri RÜK ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$) (Tablo 5). Tüm ÜK hastaları ile SK grubu yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6). Tüm ÜK grubunda, ESH, CRP, hepsidin düzeylerinin SK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$), ($p<0.05$). Tüm ÜK hasta grubu ve SK grubu Hb düzeyi açısından karşılaştırıldığında ÜK hasta grubunda Hb düzeyi SK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p <0,05$) (Tablo 6). Tüm ÜK hastaları grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri yapılan korelasyon analizinde anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7). AÜK hasta grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC ve Hb düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bunun yanında AÜK grubunda, hepsidin düzeyi ile Truelove Witts skoru ve mayo skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0.05$), (Tablo 8). Aktif ÜK hastaları üzerinde

Hepsidin düzeylerine etki eden faktörleri saptamak için yapılan regresyon analizinde ise yaş artışının ($B=0,143$ $p<0,05$), Truelove Witts Skoru'nun artışının ($B=5,224$ $<0,001$) Hepsidin düzeyini arttırdığı; Eritrosit Sedimentasyon Hızının yükselmesinin ise Hepsidin düzeyini azalttığı ($B=-0,160$ $p<0,05$) saptandı (Tablo 9).

TARTIŞMA

Sonuç olarak bizim çalışmamızda serum hepsidin düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasında pozitif korelasyon saptanmamasına rağmen serum hepsidin düzeyi Ülseratif kolit hastalığında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca serum hepsidin düzeyi aktif hastalarda remisyondaki hastalara göre de yüksek bulundu. Bu sonuç serum hepsidin düzeyinin ülseratif kolit hastalığının aktivasyonunu değerlendirmede bir serum markeri olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Buna ek olarak korelasyon analizinde AÜK hastalarında serum hepsidin düzeyinin hastalık aktivasyonunu değerlendirmede kullanılan Truelove-Witts skorlama sistemi ve Mayo endoskopik aktivasyon skorlama sistemi ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca AÜK grubunda yapılan regresyon analizinde hepsidin düzeyi ile Truelove-Witts skorlama sistemi arasında anlamlı ilişki bulunması çalışmamızda elde edilen en önemli sonuçlardan biridir. Bu sonuçlar serum hepsidin düzeyinin sadece hastalık aktivasyonunu değil, aktivasyon şiddetinde değerlendirilmesinde kullanılabilcek bir marker olarak klinik kullanıma girebileceğini düşündürmektedir. Aktif ÜK hastalarında tedavi ile hepsidin düzeylerinde düşüşün gösterilebileceği kontrollü çalışmalar ise Hepsidin ölçümünün tedavi yanıtının takibinde yararlı bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda faydalı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: **ülseratif kolit, hepsidin**

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative Colitis (UC) is a chronic, recurrent disease characterized by limited inflammation in the colon mucosa we aimed to evaluate the relationship between hepcidin with inflammation markers and anemia. We also planned to show whether hepcidin can be used as a marker to follow UC and to evaluate treatment efficacy. We suggest that follow-up of hepcidin levels may be useful in the routine follow-up of patients and in evaluating response to treatment.

Materials and Methods: The study included 108 UC patients, 54 of whom were active (group 1), 54 of whom had remission (group 2), who had previously been confirmed to have UC and had histopathological findings that would affect the hepcidin level. The control group consisted of 56 healthy volunteers (group 3) who had no known disease in the history of the history. Anamnesis information, age, gender, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), leukocyte (WBC) and hemoglobin (Hb) levels of all patients included in the study were recorded. Truelove-Witts score was calculated for all active UC patients. In addition, colonoscopy was performed in active UC patients, and colon involvement was determined and recorded with the shortened endoscopic Mayo activation score. For the measurement of hepcidin level in serum, 10 mL venous blood was taken from all cases. For serum hepcidin level measurement, blood was taken from the patients at 8-10 hours after fasting for 12 hours. Blood taken into the biochemistry tubes was quickly sent to the laboratory. It was then centrifuged at 5000 revolutions and the sera were divided into 2-3 parts into Eppendorf tubes. Specimens were stored deeply at -70 °C until analysis day. All samples were studied at one time. The resulting hepcidin level results were recorded. The patients (except ulcerative colitis) and the control group had no known systemic disease, were suggestive of active infection, had a history of malignancy, or had a ferritin level above normal. After the data obtained in the study were recorded, mean values of age, sex characteristics, ESR, CRP, WBC, Hb and hepcidin levels were calculated in all patients included in the

study (Table 3). Then, the correlation between hepcidin level and age, gender, ESR, CRP, WBC and Hb levels were evaluated by correlation analysis in all patient groups (Table 4). Afterwards, 3 groups were compared in terms of age, gender, ESR, CRP, WBC, Hgb and hepcidin levels (Table 5). Then all UC patients (group 1 and group 2) and the control group were compared in terms of age, gender, ESR, CRP, WBC, Hb and hepcidin levels (Table 6). In addition, the correlation between hepcidin level and age, sex, ESR, CRP, WBC and Hb levels were evaluated by correlation analysis in all UC groups (Table 7).

In addition, the relationship between hepcidin level and age, sex, ESR, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts score and Mayo score were evaluated in Active UC group (Table 8). Then, regression analysis was performed between the Hepcidin level and ESR, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts score and Mayo score in the active UC group (Table 9).

Result: In all cases, no significant statistical correlation was found between the parameters of hepcidin level and age, ESR, CRP, WBC and Hb ($p > 0.05$), (Table 4). No statistically significant difference was found between age, gender, WBC and Hb levels between the groups of AUK, RUK and SKH ($p > 0.05$), (Table 5). ESR, CRP and Hepcidin levels were significantly higher in RCC group than in RÜK and SK groups ($p < 0.001$) (Table 5). All UC patients and SC group were compared in terms of age, gender, ESR, CRP, WBC, Hb and hepcidin levels; There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender ($p > 0.05$) (Table 6). ESR, CRP and hepcidin levels were found to be significantly higher in all UC groups than in the SC group ($p < 0.001$), ($p < 0.05$). When the UC patient group and SC group were compared in terms of Hb level, Hb level was lower in the UC patient group compared to the SK group ($p < 0.05$) (Table 6). There was no statistically significant correlation between hepcidin level and age, ESR, CRP, WBC and Hb levels in all UC patients ($p > 0.05$) (Table 7). There was no statistically significant correlation between hepcidin level and age, ESR, CRP, WBC and Hb levels in the patients with AUK ($p > 0.05$). In addition, there was a statistically

significant positive correlation between hepcidin level and Truelove Witts score and swimwear score ($p < 0.05$), in the FMC group (Table 8). In the regression analysis to determine the factors affecting Hepcidin levels on active UC patients, the increase in age ($B = 0,143$ $p < 0,05$), and the increase in Truelove Witts Score ($B = 5,224$ $< 0,001$) increased Hepcidin level; Reduction of erythrocyte sedimentation rate decreased hepcidin levels ($B = -0.160$ $p < 0.05$) (Table 9).

DISCUSSION

In conclusion, although we did not find a positive correlation between serum hepcidin levels and inflammation markers in our study, serum hepcidin level was higher in ulcerative colitis than control group. In addition, serum hepcidin level was found to be higher in active patients than in remission patients. This result suggests that serum hepcidin level can be used as a serum marker to evaluate the activation of ulcerative colitis. In addition, the correlation analysis revealed that serum hepcidin level was associated with the Truelove-Witts scoring system and Mayo endoscopic activation scoring system used to evaluate disease activation in patients with AUK. In addition, in the regression analysis performed in the AUK group, a significant relationship between the hepcidin level and the Truelove-Witts scoring system was one of the most important results obtained in our study. These results suggest that serum hepcidin levels can be used only as a marker to be used in evaluating the severity of activation rather than disease activation. Controlled studies in which treatment with active UC patients may show a decrease in hepcidin levels may provide useful information about whether Hepcidin measurement can be used as a useful marker in the follow-up of treatment response.

Key word: Ulcerative colitis , Hepcidin

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 bağırsak florasına karşı verilen anormal immün 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 hücrelere 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).

Hepcidin son zamanlarda keşfedilmiş düşük moleküler ağırlıklı hepatik peptittir ve demir metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Demir, esansiyel bir elementtir ve normal hücre fonksiyonları ve sağlık açısından doğru bir dengede olması gerekmektedir (12). Yeni keşfedilen bu peptid; inflamasyon, demir depoları (13), hipoksi ve anemiden (14) etkilenmektedir. Hepsidinin demir homeostazının primer düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir ve üretimi kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi, vücut demir depoları ve inflamasyon varlığından etkilenmektedir. Ayrıca bir tip 2 akut faz proteinidir (15).

UK ve Crohn Hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları; inflamatuvar ve sitotoksik mekanizmaların etkileşimi ile karakterizedir. IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler inflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogeneğinde önemli rol

oynamaktadır. Bununla birlikte, hepsidin düzeylerinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ölçümü ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde serum hepsidin düzeyleri, hepsidinin intestinal inflamasyondaki rolünü göstermektedir .

Hepsidin, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak artış göstermektedir (16). Buna bağlı olarak, hepsidin hem demir homeostazı hem de konak savunması gibi ikili role sahip olduğu düşünülmekte ve ülseratif kolit ile ilgili yapılan araştırmalarda hepsidin ilgi çekici bir hedef haline gelmektedir. Bununla birlikte, Ülseratif kolit olan bireylerde hepsidinin regülasyonunun inflamatuvar aktiviteye (hepsidinin akut faz proteini olarak yaptığı katkı) ve demir eksikliğine (demir homeostazında kapı koruyucusu olarak hepsidinin fonksiyonu) net katkısı kesin olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada hepsidin ile inflamasyon markerları ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların rutin takiplerinde, hastalık şiddetinin öngörülmesinde ve yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmek suretiyle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hepsidin düzeylerinin takibinin faydalı olabileceğinin düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

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 (17). Yapılan en geniş çalışmalardan birinde Amerika'da ÜK prevalansı 238/100000 olarak bulunmuştur (18). Türkiye'de İBH derneği veri tabanına göre ÜK için yıllık insidans 4.1/100000 olarak tespit edilmiştir (19).

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 (20). Özellikle bahar aylarında İBH hastalıklarının pik yaptığına dair veriler mevcuttur (21).

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 (22).

2.1.2.1. Genetik faktörler

İBH hastalıklarında genetik faktörler genel olarak iki başlık altında incelenmektedir. Birincisi İBH'ya yatkınlık oluşturan genetik değişiklikler, ikinci olarak İBH'ya eşlik eden genetik sendromlardır. Birinci derece akrabalarında İBH olan kişilerde normal popülasyona göre %3-20 risk artışı mevcuttur (23). Genetik bazlı yapılan çalışmalarda İBH ile ilişkili 160'ın üzerinde genetik olarak

şüpheli lokus bulunmuştur. HLA-DR2''nin japon hastalarda yapılan bir çalışmada ÜK hastalığı ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (24). 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 (25).

Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, Glikojen depo hastalıklarında artmış ÜK riski bulunmaktadır (26,27,28).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

İBH patogeneğinde 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 (29).

2.1.2.2.1. Sigara

Sigara kullanımı mukozal immün yanıtı, düz kas tonusunu, bağırsak geçirgenliğini ve mikrosirkülasyonu etkileyerek İBH hastalıklarının patogeneğinde 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 (30). 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 (31).

Transdermal nikotin bantlarının kullanımı, hafif ve orta şiddette aktif olan ÜK hastalarında semptomları iyileştirebileceğine dair veriler bulunmakla birlikte hastalığın aktivitesine nesnel olarak etkisi gösterilememiştir (32).

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 (33).

Bebeklik döneminde süt ve süt ürünlerine karşı hassasiyet olması ÜK gelişimi açısından risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (34). 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 (35,36).

Obezite ile İBH arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır, bununla birlikte intraabdominal yağ birikiminin mukozal inflamasyonla ilişkili olabileceği ve İBH olan kişilerde hastalığın aktivasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir (37,38).

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 (39,40).

2.1.2.2.4. Perinatal olaylar ve hijyen

İBH ile erken çocukluk çağında hijyen ve perinatal infeksiyonlar arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Perinatal infeksiyonlar anne ya da infantta, İBH gelişimini etkileyebilmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada perinatal sağlık sorunlarının (anne veya çocukta infeksiyon 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 (41).

2.1.2.2.5. İlaçlar

NSAİ ve aspirin kullanımı intestinal epitelyal bariyerinin bozulması, bağırsak florasının ve bağırsak hücreleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda İBH ortaya çıkışında etkili olabileceği yönünde bilgiler mevcuttur. Bunun yanında NSAİ ve aspirin İBH patogenezinde anahtar rol oynayan trombositlerin agregasyonunu, inflamatuvar mediatörlerin salınımını ve strese karşı oluşan mikrosirkülatuvar cevabı etkiler. Yapılan çalışmalarda NSAİ ilaçların İBH gelişimde etkili olabileceği görülmüştür (42).

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 postmenopozal 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 (43).

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 (44).

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 mekanizmaların mukozal immün cevabı etkileyerek veya ÜK oluşum mekanizmasındaki çeşitli yollar üzerinden etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle apendektominin ÜK oluşumunu baskıladığı düşünülmektedir (45).

2.1.3. Patagenez

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

1. Bağırsak bakterileri veya bunların intestinal lümeninde bulunan ürünlerine karşı doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin bozulması,
2. Mukozal bariyer fonksiyonlarındaki intrensek 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, trefoil peptidler, glikoproteinler, fosfolipidler, glikokaliks epitelyum üzerinde bir örtü oluşturur, mikroorganizmaların hücre membranlarına bağlanmasını engeller, diğer taraftan mukozayı kimyasal hasara karşı da korur (46).

Doğal immün sistem: İmmün 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 (47). 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, miyofibroblastlar ve lamina propriadaki immün hücrelerde bulunurlar. İBH larında artan bu TLR’ler çeşitli bakteriyel ürünler tarafından uyarılmakta ve bunun sonucunda IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı sonucunda nötrofil kemotaksisi ve inflamasyon meydana gelmektedir (48).

Edinsel immün sistem; B ve T lenfositlerden oluşur. Edinsel immun sistem MHC molekülleri ile antijen sunan hücreler aracılığı ile oluşturulur. Edinsel immün sistem doğal immün sistemin elemanları tarafından aktive edilmelerine karşın, ÜK hastalarında edinsel immün sistem daha belirgin doku hasarına sebep olmaktadır. Edinsel immün sistem doğal immün sisteme göre daha geç ortaya çıkmasına rağmen antijen tanıma ve cevap verme kapasitesi daha yüksektir (49). Humoral ve hücreli immünite edinsel immün sistemi oluşturur. Humoral immünite bağırsak da büyük ölçüde IgA sınıfı antikor salgılayan B hücrelerine aracılık eder. Dolaşımda artmış olarak bulunan B hücreleri ve otoantikorların ÜK patogenezinde etkin olduğu düşünülmektedir.

Hücreli immünite CD4+ yardımcı T-hücreleri, CD8+ sitotoksik T-hücresi ve regülatuar T-hücrelerinden oluşur. Th1 hücreleri ağırlıklı olarak IFN-gamma, 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 (50).

2.1.4. Klinik ve Laboratuvar

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 tutulumu ile 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 (51).

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; hepatic 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 (51).

ÜK klinik özelliklerine ve seyrine göre kronik intermitten, devamlı ve akut fulminan seyirli olarak sınıflandırılabilir. Hastaların %40-60 intermitten seyir gösterirken, %5-10 u devamlı seyir göstermektedir. Hastaların az bir kısmında ise şiddetli kolit tablosu ve kolektomi ihtiyacı oluşmaktadır (51).

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 hastalarda steroid dirençli ÜK olarak

tanımlanmaktadır (52).

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, ankilozan spondilit, sakroileit, artrit, aftöz stomatit, kolelithiasis, tromboembolizm, cilt vaskülit ve bronşiolit sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır (52).

ÜK hastalığının takip ve tedavisinde uzun dönemli yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara göre oluşturulmuş çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi prognozun tahmin edilmesi ve tedavi planının yapılması için yol göstericidir. Bu amaçla en sık kullanılanlar Truelove-Witts sınıflaması ve Mayo skorlama sistemidir

Tablo 1 : 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 2 : Endoskopik kısa Mayo skorlama sistemi

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

2.1.4.2 Laboratuvar

İnflamatuvar bağırsak 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 Hemogloblin (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-Aminosalisilik asit preparatları oldukça etkilidir ve ilk basamak tedavide kullanılırlar (53). 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 (54). Tedaviye cevap vermeyen vakalarda kombinasyon tedavileri kullanılabilir, bu vakalarda topikal + oral 5-ASA ve topikal steroid önerilmektedir (54).

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 (55). 5-ASA tedavisini tolere edemeyen hastalarda topikal budesonid tedavisi yan etki profilinin oral steroid tedavisine göre daha az olması nedeniyle önerilmektedir (56). Budesonid'e yanıt alınamayan hastalarda 10-14 gün süre ile oral steroid tedavisi önerilmekte ve daha sonra doz azaltılarak kesilmesi tavsiye edilmektedir (57). İdame tedavide >3 gr/gün 5-ASA preparatlarının kullanımının etkili olduğu bulunmuş olup, <3 gr/gün altında kullanım durumlarında erken nüks olabileceği görülmüştür (58). Steroid içeren ilaçların idame tedavide kullanılması önerilmemektedir (59). Steroid bağımlı hastalarda tedaviye 6-Mercaptopurine veya Azathioprine eklenmesi, 3-6 ay kullanılması önerilmektedir (60). Eğer bu hastalar steroid kullanamıyorsa veya steroid tedavisine cevap yoksa bu hastalarda siklosporin yada anti- TNF ajanların (infliximab, adalimumab, golimumab) veya anti integrin antikoru vedolizumab kullanılması önerilmektedir (61).

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

2.2. HEPCİDİN

Hepcidin; karaciğerden eksprese edilen antimikrobiyal peptid (LEAP- 1) ve hepsidin antimikrobiyal peptid (HAMP) olarak da adlandırılan bir akut faz reaktanıdır. Birçok dokudan üretilmesine karşın öncelikli üretim yeri karaciğerdir (62,63). Hepcidin karaciğerde preprohormon olarak sentezlenir. N-terminal 24 amino asitin ayrılması sonrası, 60 aminoasitten oluşan prohormon salınır ve furin tarafından sürdürülen bir süreçle 25 aminoasitlik son haline getirilir (64). Bu sürecin nasıl ilerlediği hakkında yeterli veri yoktur, ancak alfa-1 antitripsinin bu döngüdeki düzenleyicilerden biri olduğu ve prohormona bağlanarak maturasyon sürecini engellediği düşünülmektedir (65). Matür Hepcidin, reseptörü olan ferroportine bağlanmaktadır. Bu transmembran protein; bağırsaklar, plasenta ve makrofajlarda bulunmaktadır. Artmış hepsidin düzeyleri bağırsaklarda demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını inhibe ederek serum demirini azaltmaktadır (66).

Hepsidin iki izoformu bulunmaktadır; hepsidin-25'in demir homeostazında önemli bir rolü varken hepsidin-20'nin fonksiyonu bilinmemektedir.

Hepsidin düzeyleri; artmış vücut demir iyonu, inflamasyon, enfeksiyon, endotoksin ve p53 yanıtı ile artarken hipoksi, anemi, demir eksikliği, ciddi inefektif eritropoezde ise azalır (67).

İki büyük çalışmada genel popülasyonda hepsidin düzeyleri ölçülmüştür. İlk çalışmada Nijmegen Biomedikal Çalışmasından alınan 2998 katılımcı da kompetitif enzim - bağımlı immunosorbent assay kullanılmıştır (68). Diğer çalışmada ise, 1545 kişiden oluşan bir İtalyan kohortu ele alınarak serum hepsidin düzeyleri kütle spektrometresi sayesinde ölçülmüştür (69).

Serum hepsidin düzeyleri sağlıklı bireylerde ferritin düzeyi ile direkt olarak ilişkili saptanırken, inflamasyonda en yüksek, demir eksikliği anemisinde de en düşük değerler bulunmuştur (70,71). Artmış hepcidin üretimi; lipopolisakkarid, IL-6 ve IL-1 tarafından yönetilen akut inflamasyonda görülmektedir. Hepcidin ayrıca kronik hastalık anemisinin patogenezinde önemli bir medyatör olarak görülmektedir

(72,73). Hepsidinin eksikliği veya uygunsuz üretimi ise herediter hemokromatoziste demir aşırı birikmesini açıklamaktadır (74,75).

Hepcidin, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak artış göstermektedir (76). Buna bağlı olarak, hepsidinin hem demir homeostazı hem de konak savunması gibi ikili bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2018– Temmuz 2019 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 hepsidin düzeyini etkileyecek dışlama kriterlerine uygun 54' ü aktif (grup 1), 54' ü remisyonda (grup 2) olmak üzere 108 ÜK hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak anamnez geçmişinde bilinen hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden (grup 3) 56 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnez bilgileri, yaş, cinsiyet, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), lökosit (WBC) ve hemoglobin (Hb) düzeyleri kayıt altına alındı. Çalışmaya alınan tüm aktif ÜK hastalarında Truelove-Witts skoru hesaplandı. Ayrıca aktif ÜK hastalarında kolonoskopi yapılarak kısaltılmış endoskopik Mayo aktivasyon skoru belirlendi ve kayıt altına alındı.

Serumda hepsidin düzeyi ölçümü için tüm olgulardan 10 mL venöz kan alındı. Örnekler analiz gününe kadar -70 °C'de derin dondurucuda saklandı. Tüm örnekler tek seferde çalışıldı. Elde edilen hepsidin düzeyi sonuçları kaydedildi.

Hasta (Ülseratif kolit hastalığı dışında) ve kontrol grubuna bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olan, aktif enfeksiyonu düşündüren bulgusu olan, malignite öyküsü olan veya ferritin düzeyi normalin üzerinde olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmada elde edilen veriler kaydedildikten sonra, çalışmaya alınan tüm olgularda ortak parametreler olan yaş, cinsiyet özellikleri, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeylerinin ortalamaları hesaplandı (Tablo 3). Daha sonra tüm olgularda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 4).

Sonrasında 3 grup yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 5). Daha sonra tüm ÜK hastaları (grup 1 ve grup 2) ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 6). Ayrıca tüm ÜK grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 7). Takiben Aktif ÜK grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 8). Sonrasında aktif ÜK grubunda Hepsidin düzeyi ile ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasında regresyon analizi yapıldı (Tablo 9).

3.1. Hepsidin Düzeyinin Ölçülmesi

Serumda hepsidin ölçümü için tüm olgulardan 9-10 mL venöz kan alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar hızla laboratuvara gönderildi. Ardından 5000 devir hızında 3' santrifüj edildi ve serumları 2-3 kısım halinde eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler analiz gününe kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Tüm örnekler tek seferde çalışıldı.

Human BT ELISA kitleri ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konuldu. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlandı. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Kayto RT -2100c Microplate reader kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısı alındı. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler hepsidin için pg/mL birim şeklindedir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bütün verilerin toplanmasından sonra SPSS v25 (Chicago, Illinois, USA) Programına aktarılıp istatistiksel analizler yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel analizler sonrası değişkenler ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasında ki farklılıklar Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Değişkenlerin diğer parametrelerle etkileşimi ve bu parametrelerle aralarında bulunan ilişkinin incelenmesi için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Bu parametrelerin gruplar arasında ki ilişkisinin değerlendirilmesi için regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm testler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran toplam 164 olgu alındı. Aktif ÜK hasta grubuna (AÜK) 54 hasta, remisyonda ÜK hasta grubuna (RÜK) 54 hasta ve sağlıklı kontrol grubuna (SKH) 56 olgu dahil edildi.

Tablo 3: Tüm olgularda ortak parametreler olan yaş, cinsiyet özellikleri, ESH , CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri.

TÜM HASTALAR (n =164)	ORTALAMA ± STANDART SAPMA
YAŞ (Yıl)	41,54±14,54
CİNSİYET (Kadın)	82 (%50)
ESH (mm\dl)	23,68±15,39
CRP (mg\dl)	0,80±2,01
WBC (K\µL)	7,82±2,68
Hb (g\dl)	13,16±2,13
HEPCİDİN (ng/L)	10,06±6,08

Çalışmaya toplam 164 olgu alındı. Bu olgulardan Aktif ülseratif kolit grubunda 54 (%32,6) hasta, remisyonda ülseratif kolit grubunda 54 (%32,7) hasta ve sağlıklı kontrol grubunda ise 56 (%34,4) olgu bulunuyordu. Çalışmamıza katılan toplam 164 olgunun 82'si (%50) kadındı. Tüm olguların yaş ortalaması 41,54±14,54 saptandı. Tüm olguların sedimentasyon ortalaması 23,68±15,39 mm\dl, CRP ortalaması 0,80±2,01 mg\dl, WBC ortalaması 7,82±2,68 K\µL ve Hb ortalaması 13,16±2,13 g\dl saptandı. Tüm olguların ortalama hepsidin değeri ise 10,06±6,08 ng/L saptandı (Tablo 3).

Tablo 4: Tüm olgularda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi.

		YAŞ (yıl)	ESH (mm\dl)	CRP (mg\dl)	WBC (K\µL)	Hb (g\dl)
Hepsidin (ng/L)	R	0.08	0.14	0.07	0.11	-0.12
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tüm olgularda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere korelasyon analizi yapıldı. Hepsidin düzeyi ile yaş ESH, CRP, WBC ve Hb arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı($p>0.05$)(Tablo 4).

Tablo 5: Çalışmaya alınan üç grubun yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırılması.

	Grup 1 (n:54)	Grup 2 (n:54)	Grup 3 (n:56)	P value
YAŞ (yıl)	41,51±13,41	42,11±15,78	41,01±14,58	Gp1-Gp2 p>0,05 Gp1-Gp3 p>0,05
CİNSİYET (kadın)	27(%50)	27(%50)	28(%50)	P>0.05
ESH (mm\dl)	33,70±17,71	21,40±12,12	16,33±9,74	Gp1-Gp2 p<0,001 Gp1-Gp3 p<0,001
CRP (mg\dl)	1,81±3,25	0,42±0,52	0,21±0,30	Gp1-Gp2 p<0,001 Gp1-Gp3 p<0,001
WBC (K\µL)	8,34±3,15	7,87±2,77	7,28±1,94	Gp1-Gp2 p>0,05 Gp1-Gp3 p>0,05
Hb (g\dl)	12,89±1,94	13,05±2,05	13,53±2,36	Gp1-Gp2 p>0,05 Gp1-Gp3 p>0,05
Hepsidin (ng/L)	13,37±6,69	8,08±5,41	8,80±4,38	Gp1-Gp2 p<0,001 Gp1-Gp3 p<0,001
GRUP 1: AKTİF ÜK GRUBU GRUP 2: REMİSYONDA ÜK GRUBU GRUP 3: SAĞLIKLI KONTROL GRUBU				

Hastalar aktif ülseratif kolit (AÜK), remisyonda ülseratif kolit (RÜK) ve sağlıklı kontrol grubu (SKH) olarak üç gruba ayrıldı. 3 grup yaş dağılımı açısından incelendiğinde yaş ortalaması AÜK grubunda 41,51±13,41 yıl, RÜK grubunda 42,11±15,78 yıl ve SK grubunda 41,01±14,58 yıl olarak bulundu. Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Üç grup

cinsiyetleri açısından değerlendirildiğinde AÜK grubunda 27(%50) kadın, RÜK grubunda 27(%50) kadın, 27(%50) ve SK hasta grubunda 28(%50) kadın olduğu saptandı. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Her üç grup ESH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; AÜK grubunda ESH 33.70 ± 17.71 mm\dl, RÜK grubunda 21.40 ± 12.12 mm\dl, SKH grubunda 16.33 ± 9.74 mm\dl olarak bulundu. AÜK grubunda ESH değeri RÜK ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 5).

Her üç grup CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; AÜK grubunda CRP 1.81 ± 3.25 mg\dl, RÜK grubunda 0.42 ± 0.52 mg\dl, SKH grubunda 0.21 ± 0.30 mg\dl olarak saptandı. AÜK grubunda CRP değeri RÜK ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 5).

Her üç grup WBC değerleri açısından karşılaştırıldığında; AÜK grubunda WBC 8.34 ± 3.15 K\ul, RÜK grubunda 7.87 ± 2.77 K\ul ve SK grubunda 28 ± 1.94 K\ul olarak saptandı. Üç grup arasında WBC düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 5).

Her üç grup Hb düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; AÜK grubunda Hb 12.89 ± 1.94 g\dl, RÜK grubunda 13.05 ± 2.05 g\dl, SK grubunda 13.53 ± 3.36 g\dl olarak saptandı. Üç grup arasında Hb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Her üç grup hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; AÜK grubunda hepsidin $13,377 \pm 6,69$ ng/L, RÜK grubunda $8,0885 \pm 5,41$ ng/L, SK grubunda $8,8084 \pm 4,38$ ng/L olarak bulundu. AÜK grubunda hepsidin düzeyi RÜK ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ($p < 0.001$) (Tablo 5)

Tablo 6: Tüm ÜK hastalarının (grup 1 ve grup 2) ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırılması.

	ÜK hastaları (n:108)	Kontrol grubu (n:56)	P değeri
Yaş (Yıl)	41,81 ± 14,58	41,02 ± 14,59	>0,05
Cinsiyet (Kadın)	54 (%50)	28 (%50)	>0.05
ESH (mm\dl)	27,56 ± 16,32	16,33 ± 9,75	<0,001
CRP (mg\dl)	1,12 ± 2,43	0,21 ± 0,30	<0,001
WBC (K\µL)	8,11 ± 2,97	7,29 ± 1,95	>0.05
Hb (g\dl)	12,98 ± 1,99	13,54 ± 2,37	<0,05
Hepsidin (ng/L)	10,73 ± 6,74	8,81 ± 4,38	<0,05

Tüm ÜK hastaları (AÜK hasta grubu ve RÜK hasta grubu) ile sağlıklı kontrol grubu yaş, cinsiyet, ESH, CRP, WBC, Hb ve hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; tüm ÜK hastaları grubunda toplam 116 olgu, SK grubunda ise 56 olgu vardı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tüm ÜK hastaları grubu (AÜK grubu ve RÜK grubu) ile SK grubu ESH ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında Tüm ÜK grubunda, ESH ve CRP düzeylerinin SK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Tüm ÜK hasta grubu ve SK grubu hepsidin düzeyi açısından karşılaştırıldığında ÜK hasta grubunda hepsidin düzeyi SK grubuna göre istatistiksel

açından anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,05$). Tüm ÜK hasta grubu ve SK grubu Hb düzeyi açısından karşılaştırıldığında ÜK hasta grubunda Hb düzeyi SK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 7: Tüm ÜK hastaları grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hgb düzeyleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi.

		Yaş (yıl)	ESH (mm\dl)	CRP (mg\dl)	WBC (K\µL)	Hb (g\dl)
Hepcidin (ng/L)	R	0,035	0,098	0,044	0,129	-0,158
	P	0,718	0,312	0,653	0,183	0,103

Tüm ÜK hastaları grubunda (remisyon ve aktif ük) hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere korelasyon analizi yapıldı. Hepsidin düzeyi ile yaş ESH, CRP, WBC ve Hb arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 8: Aktif ÜK hasta grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasındaki ilişkinin korelasyon analizi.

		Yaş (yıl)	ESH (mm\dl)	CRP (mg\dl)	WBC (K\µL)	Hb (g\dl)	Truelove	MAYO
Hepcidin (ng/L)	R	0,209	-0,146	-0,117	0,024	-0,085	0,293	0,286
	P	0,130	0,291	0,401	0,861	0,542	0,032	0,036

Sadece AÜK hasta grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Aktif ülseratif kolit hasta grubunda hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC ve Hb düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Bunun yanında AÜK grubu hastalarında, hepsidin düzeyi ile

Truelove Witts skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0.05$).Ayrıca AÜK grubu hastalarında, hepsidin düzeyi ile endoskopik mayo skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 9: Aktif ÜK grubunda Hepsidin düzeyi ile yaş, ESH, CRP, WBC, Hb, Truelove-Witts skoru ve Mayo skoru arasında regresyon analizi

Bağımsız Değişkenler	B	Std. Hata	P	%95 GA da B	
				min	Max
Yaş(yıl)	0,143	0,060	0,021	0,022	0,264
ESH(mm\dl)	-0,160	0,053	0,004	-0,267	-0,053
Truelove	5,224	1,159	<0,001	2,894	7,554
Modelde hasta grubu, yaş, ESH değeri, CRP değeri, WBC değeri, Hb değeri, mayo ve truelove skorları dahil edilip backward lineer regresyon analizi yapılmıştır. $R^2=0,31$					

Aktif ÜK hastaları üzerinde Hepsidin düzeylerine etki eden faktörleri saptamak için yapılan regresyon analizinde ise yaş artışının (B=0,143 $p<0,05$), Truelove Witts Skoru'nun artışının (B=5,224 $<0,001$) Hepsidin düzeyini arttırdığı; Eritrosit Sedimentasyon Hızının yükselmesinin ise Hepsidin düzeyini azalttığı (B=-0,160 $p<0,05$) saptanmıştır (Tablo 9).

5. TARTIŞMA

Ülseratif Kolit (ÜK) kronik, tekrarlayıcı karakterde ve inflamasyonun kolon mukozasında sınırlı olduğu bir hastalıktır. Geniş bir literatür bilgisinin ışığı altında ÜK hastalığının bağırsak florasına karşı verilen anormal immun yanıt nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.(77). 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 α , VEGF (VEGFA121, VEGFA165, VEGFA165/VEGFA121) ve IL-6 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir.(78).

Hepsidin son zamanlarda keşfedilmiş düşük moleküler ağırlıklı hepatik peptiddir ve demir metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Demir, esansiyel bir elementtir ve normal hücre fonksiyonları ve sağlık açısından doğru bir dengede olması gerekmektedir. (79).

Birçok çalışmada serum hepsidin düzeyleri ve çeşitli laboratuvar parametreleri arasında bir korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hepatik sirozlu, kronik böbrek yetmezliği, malign hastalığı, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda serum hepsidin düzeyleri değerlendirilmiştir. Karaciğer hastalıklarında genel olarak serum hepsidin düzeylerinde azalma saptanmıştır.(80). Kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde ise hepsidin düzeylerinde artış saptanmıştır (81).

Farklı çalışmalarda İBH ve anemisi olan hastalarda hepsidin ile Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, Geoghegan F, Busbridge M. Hepsidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis(82).

Demir eksikliği anemisi olmayan IBD'li hastalarda hepsidin düzeyleri artmış olarak beklenmektedir. Bunun da sebebi hepsidin bir akut faz reaktanı olmasına bağlanmaktadır. Özellikle IL-6'nın da değerlendirilebildiği çalışmalardan birinde Nemeth ve arkadaşları, hastalarda IL-6 ve hepsidin pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. (83).

Ayrıca hepsidin, inflamasyonun tetiklediği IL6 aracılı STAT3 sinyalizasyon yolu ile up-regüle edilir. Bu durum makrofajlarda, bir anti-inflamatuar yanıtı tetikler ve hepsidin antimikrobiyal aktivitesi sayesinde, antimikrobiyal çoğalmanın kontrolünde etkili olabilir.(84).

Bu çalışmada hepcidin ile inflamasyon markerları ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların rutin takiplerinde, hastalık şiddetinin öngörülmesinde ve yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmek suretiyle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hepcidin düzeylerinin takibinin faydalı olabileceğinin düşünüyoruz.

Hepcidin molekülü ile ilgili literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmaların birçoğunda hepcidin molekülünün inflamasyon durumlarında artmış olması bizim bu molekülü endotel-epitel hasarı ile giden ÜK hastalarında diğer inflamatuvar parametrelere alternatif yada yardımcı olarak kullanabileceğimizi düşündürdü. Bu nedenle çalışmamızda ÜK hastalarında hepsidin düzeyi, hepsidin 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.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta gruplarını yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Buda bize grupların oldukça dengeli ve diğer parametreler açısından kıyaslanmaya uygun olduğunu düşündürdü.

Literatür bilgisi ışığında değerlendirildiğinde ÜK tekrarlayan bağırsak inflamasyonu ile giden bir hastalık olduğundan bu hastalarda ESH düzeylerinin artması beklenmektedir (85). 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 ESH düzeyini istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek saptadık (tablo 5). Ayrıca tüm ülseratif kolit hasta grubu (AÜK hasta grubu ve RÜK hasta grubu) ile SKH grubunu ESH açısından karşılaştırdığımızda da tüm ÜK hasta grubunda ESH düzeyini SKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (tablo 6). Bu bulgu bize ESH düzeylerinin ÜK hastalığının aktivasyonu ile arttığını teyit ettirdi.

Sık kullanılan bir başka inflamasyon markeri olan CRP ise 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 (86). Çok yüksek CRP değerleri genellikle şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar da görünmekle beraber viral enfeksiyonlarda daha az miktarda artış görülmüştür (87). Ancak bir başka aktif inflamasyonla giden ve bir bağ dokusu hastalığı olan SLE hastalarında CRP düzeyleri tamamen normal olarak bulunabilir (88). 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. Birkaç çalışmada IBD'li hastalarda hepsidin ve inflamasyon arasındaki ilişki gösterilmiş ve serum veya idrar hepsidin düzeyleri ile CRP ve IL-6 düzeyleri ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda AÜK hasta grubu ile RÜK ve SKH grubu CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, AÜK grubunda CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (tablo 5). Ayrıca tüm ülseratif kolit hasta grubu (AÜK hasta grubu ve RÜK hasta grubu) ile SKH grubunu CRP açısından karşılaştırdığımızda da tüm ÜK hasta grubunda CRP düzeyini SKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık (tablo 6). Bu bulgu bize CRP düzeylerinin ÜK hastalığının aktivasyonu ile arttığını teyit ettirdi.

Mecklenburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar değerlendirilmiş ve hepsidin ile inflamasyon markerları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada hepsidin ile ferritin ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanırken, anemi ile hepsidin arasında

ilişki saptanmamıştır (90).

Başka bir çalışmada ise Crohn hastalığı olan 19 pediatrik hasta değerlendirilmiş ve inaktif hastalığı olan bireylerle aktif hastalığı olan bireyler arasında CRP, IL-6, idrar hepsidini karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda aktif hastalığı olan bireylerde CRP, IL-6, idrar hepsidini düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (91).

Semrin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ABD'li hastalarda CRP'nin hepsidin ile pozitif korelasyonu olduğu saptanmıştır (92).

Bir başka çalışmada ise inflamatuvar bağırsak hastalığında hepsidin ile hastalık aktivitesi ve inflamasyon markerları arasında anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (93).

Bizim çalışmamızda tüm AÜK hasta grubu ile RÜK ve SKH grubu hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, AÜK grubunda hepsidin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (tablo 5). Ayrıca tüm ülseratif kolit hasta grubu (AÜK hasta grubu ve RÜK hasta grubu) ile SKH grubunu hepsidin düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda da tüm ÜK hasta grubunda hepsidin düzeyini SKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık (tablo 6). Ancak tüm çalışma grubunda, tüm ÜK hasta grubunda ve aktif ÜK grubunda yapılan korelasyon analizlerinde ESH ve CRP değerleri ile hepsidin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptamadık. Bu sonuç bize hepsidin düzeylerinin ÜK hastalarında CRP ve ESH düzeyleri gibi inflamasyonla birlikte arttığını ancak bu artışın ESH ve CRP artışından bağımsız olduğunu düşündürdü. Hepsidin düzeyi ölçümünün CRP ve ESH düzeylerinden bağımsız olarak inflamasyonu gösterdiği ve ÜK hastalarında aktivasyonu göstermede daha etkin bir molekül olabileceği düşüncemizi güçlendirdi. Bu bulgular ile AÜK hastalarında aktivasyonu ESH ve CRP ye bakarak değerlendirmenin eksik olacağı, aktivasyonun ESH ve CRP ile değerlendirilemediği durumlarda hepsidin düzeyi ölçümünün faydalı olabileceği düşünüldü.

Aktif ÜK hastalarında kanama ve kronik inflamasyona sekonder anemi ve lökositoz beklenebilecek bulgulardır. Ousta Manolakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan bireyler değerlendirilmiş ve hepsidin düzeylerinde belirgin artışlar saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların %42'sinde anemi olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizler sonucunda serum hepsidin düzeylerinin ferritin ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu ve anemi ile korelasyon bulunmadığı gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hasta grubunda hepsidin düzeylerinin anemi durumundan bağımsız olarak düşük olduğu da saptanmıştır (94).

Arnold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı popülasyonla karşılaştırılan inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve normal veya düşük serum demir düzeyine sahip hastalar karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda serum hepsidin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Arnold ve arkadaşları bu durumun nedeni olarak azalmış doğal immünite, intestinal epitelyal hasar ve Paneth hücre kaybını göstermiştir (95).

Bizim çalışmamızda AÜK grubunda ve tüm ÜK grubunda hepsidin düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızda AÜK grubunda ve tüm ÜK grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir lökositoz bulgusu saptanmadı. AÜK grubunda Hb düzeyleri diğer iki gruba göre daha düşük olarak saptansada bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte tüm ÜK grubu ile SK grubu karşılaştırıldığında Hb düzeyi tüm ÜK grubunda anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (tablo 6). Bu da bize AÜK hastalarının sadece WBC ve Hb düzeylerine bakılarak değerlendirme yapılamayacağını gösterdi. Ayrıca yapılan korelasyon analizlerinde gerek tüm çalışma grubunda gerek tüm ÜK ve aktif ÜK grubunda hepsidin ile Hb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Buda göstermektedir ki; ÜK hastalarında hepsidin düzeyleri anemiden çok inflamasyondan etkilenmektedir.

ÜK hastalığının kronik tekrarlayıcı inflamasyon ve kanama ile seyretmesine rağmen hastalık aktivasyonunu tek başına gösterebilecek bir laboratuvar parametresi

henüz bulunamamıştır. Bu nedenle ÜK hastalığının aktivasyonunu değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Biz de çalışmamızda hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için Truelove-Witts skorlaması sistemini ve Mayo endoskopik aktivasyon skorlamasını kullandık.

Biz çalışmamızda hepsidin düzeyi ile hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için kullandığımız Truelove-Witts skoru ve Mayo endoskopi skoru arasında pozitif korelasyon saptadık (tablo 8). Ayrıca AÜK grubunda yaptığımız regresyon analizinde hepsidin düzeyi ile Truelove-Witts skorlama sistemi arasında anlamlı ilişki bulunması çalışmamızda elde edilen en önemli sonuçlardandır (tablo 9). İnflamatuar 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 bulunabilmesi bu parametreleri 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 beklense de tamamen normal de olabilirler. Bu duruma bakıldığında çalışmamızdan çıkan sonuca göre hepsidin diğer laboratuvar parametrelerinin yapamadığı tek başına hastalık aktivasyonunu yansıtmada diğer parametrelere göre üstün bulunmuştur. Çünkü AÜK grubunda aktivasyonu değerlendirmede ESH, CRP düzeylerinin yetersiz kalması ve hepsidin düzeyinin AÜK grubunda diğer gruplara göre daha yüksek saptanmasının yanında skorlama sistemleri ile arasında anlamlı ilişki bulunması serum hepsidin düzeyinin AÜK hastalarında skorlama yerine kullanılabilir bir serum markerı olabileceğini düşündürmektedir Çalışmamız da AÜK hasta grubunda Hepsidin ile ESH ve CRP arasında korelasyon saptanmadı (tablo 8), bunun nedeninin çalışmaya aldığımız AÜK grubundaki hastaların bir kısmının ESH ve CRP değerlerinin normal olmasına bağlandı. Hasta grupları genişletilerek yapılacak ileri çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi edinmemizi sağlayacaktır. Ayrıca Aktif hastaların tedavi sonrası remisyon halinde hepsidin

düzeylerinin değerlendirildiği ve aktif ve remisyonda ÜK hastalarında hepsidin düzeylerinde düşüşün gösterildiği, kontrollü çalışmalar bu konuda daha faydalı bilgiler sağlayabilir.

Hepcidin düzeylerinin çalışmalar arası bu kadar farklı olmasının nedeni hepcidin regülasyonunda görev alan kompleks patofizyolojik mekanizmalar olabilir. Çünkü hepsidin düzeyi vücuttaki demir deposu, hipoksi ve inflamasyon gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda serum hepsidin düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasında pozitif korelasyon saptanmamasına rağmen serum hepsidin düzeyi Ülseratif kolit hastalığında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca serum hepsidin düzeyi aktif hastalarda remisyondaki hastalara göre de yüksek bulundu. Bu sonuç serum hepcidin düzeyinin ülseratif kolit hastalığının aktivasyonunu değerlendirmede bir serum markerı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak korelasyon analizinde AÜK hastalarında serum hepcidin düzeyinin hastalık aktivasyonunu değerlendirmede kullanılan Truelove-Witts skorlama sistemi ve Mayo endoskopik aktivasyon skorlama sistemi ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca AÜK grubunda yapılan regresyon analizinde hepsidin düzeyi ile Truelove-Witts skorlama sistemi arasında anlamlı ilişki bulunması çalışmamızda elde edilen en önemli sonuçlardan biridir. Bu sonuçlar serum hepcidin düzeyinin sadece hastalık aktivasyonunu değil, aktivasyon şiddetinde değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir marker olarak klinik kullanıma girebileceğini düşündürmektedir. Aktif ÜK hastalarında tedavi ile hepsidin düzeylerinde düşüşün gösterilebileceği kontrollü çalışmalar ise Hepsidin ölçümünün tedavi yanıtının takibinde yararlı bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda faydalı bilgiler sağlayabilir.

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. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:940–59.
13. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811–9.
14. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037–44.
15. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461-3.
16. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:262–8.
17. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504.
18. 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.
19. 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.

20. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9.
21. 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.
22. Dağlı Ü. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genetik. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 1-6.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Price WH. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1979; 16:263.
27. 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.
28. 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.

29. Kirsner JB, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease *Bockus Gastroenterology* 1995: 1293- 317.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Peppercorn, M. A., & Cheifetz, A. S. (2015). Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. *UptoDate*

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002; 21:51.

39. Hermon-Tylor J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 755-7.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 143:1199.

44. Bankar RN, Dafe CO, Köhnke A, Babu PS. Ulcerative colitis probably associated with isotretinoin. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25:171.

45. 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.

46. 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.

47. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369(9573): 1627-40.

48. 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.

49. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 448(7152): 427-34.

50. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 390-400.

51. Nak SG. Ülseratif Kolitin Klinik Özellikleri, Doğal Seyir ve Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 13-21.

52. Monsén U, Sorstad J, Hellers G. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 711-6.

53. 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.

54. 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).

55. 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.

56. Sandborn, W. J., Travis, S., Moro, L., Jones, R., Gaultier, 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.

57. TRUELOVE SC, WATKINSON G, DRAPER G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962; 2:1708.

58. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD000544.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101:2461.

63. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012; 338:768.

64. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806–10.

64. Pandur E, Nagy J, Poor VS, Sarnyai A, Huszar A, Miseta A, et al. Alpha-1 antitrypsin binds preprohepcidin intracellularly and prohepcidin in the serum. *FEBS J* 2009;276:2012–21.

66. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its

internalization. *Science* 2004;306: 2090–3.

67. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood* 2011; 117:2953.

68. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011; 117:e218.

69. Traglia M, Girelli D, Biino G, et al. Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. *J Med Genet* 2011; 48:629.

70. Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112:4292.

71. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51:845.

72. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002; 123:835.

73. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110:1037.

74. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, et al. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005; 105:1803.

75. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106:3710.

76. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:262–8.
77. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:458.
78. 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.
79. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:940–59.
80. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, Urawa N, Mifuji R, Tanaka H, et al. Hepcidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med* 2007;13:97–104.
81. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006;81: 832–7.
82. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:425–9. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, Basseri B, Enayati P, Shaye O, et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:e286–91. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Biophys Acta* 2009;1790:682–93.
83. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A *Hepatol* 2011;23:262–8. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim, Ganz T.* Hepcidin, a putative mediator of anaemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood* 2003; 101:2461–2463.
84. Wang L, Trebicka E, Fu Y, Ellenbogen S, Hong CC, Babitt JL, et al. The bone

morphogenetic protein-hepcidin axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;18: 112–9. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006;108:3204–9

85. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; 146:1581.

86. 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

87. 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

88. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:91.

89. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, et al. Heparin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:335–339. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1101–1106. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, et al. Heparin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7: e286–e291

90. Mecklenburg I, Reznik D, Fasler-Kan E, Drewe J, Beglinger C, Hruz P. Serum hepcidin concentrations correlate with ferritin in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1392-7.

91. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1101–6.

92. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1101–1106.
93. Paköz ZB, Çekiç C, Arabul M, Saritaş Yüksel E, İpek S, Vatansever S, Ünsal B. Anevaluationthe Correlation between Hepcidin Serum Levels and Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:810942.
94. Oustamanolakis P, Koutroubas IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:262–8.
95. (J. Arnold, A. Sangwaiya, B. Bhatkal, F. Geoghegan, and M. Busbridge, "Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homoeostasis," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 21, no. 4, pp. 425–429, 2009.