

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Akut Faz Reaktanları ve Retinol Bağlayıcı Protein Düzeyleri

Dr. Uğur YILMAZ, Uzm. Dr. Selime AYAZ, Dr. Ülkü SARITAŞ, Dr. Çağlar BAYSAL,
Dr. Bülent YILDIRIM, Dr. Aysel ÜLKER, Dr. Burhan ŞAHİN

Özet: İnflamatuvar barsak hastalığında (İBH) retinol bağlayıcı protein'in (RBP) aktiviteyi göstermede tanı değerini araştırmak ve akut faz reaktanları ile karşılaştırmak amacıyla prospektif çalışma yapıldı. RBP değerleri ülseratif kolit grubunda (n=35) 27,34 mg/L, Crohn grubunda (n=11) 27.09 mg/L, kontrol grubunda (n=16) 40,06 mg/L bulundu. RBP düzeyleri İBH gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Klinik ve endoskopik aktivite indeksi ile de RBP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). RBP düzeylerindeki düşüklüğün absorpsiyon bozukluğuna bağlı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı, retinol bağlayıcı protein

İnflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) hastalık aktivitesinin tayini hasta takibi açısından önemli bir sorundur. Çeşitli tedavi rejimlerinin etkisini sınamada, prognoz tayininde hastalık aktivitesinin objektif kriterlerle değerlendirilmesi önem taşır. Bu güne kadar ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığında (CH) aktiviteyi değerlendirmek için çeşitli klinik indeksler kullanılmıştır (1). Bu indekslerden başlıcaları ÜK için Truelove & Wilts klinik indeksi, Powell-Tuck, Danovitch, Mitsuru tarafından önerilen indeksler, CH için NCCDS (Ulusal Crohn Hastalığı Çalışma Grubu)'nun önerdiği CDAI (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi), Van Hees indeksi, present skor olarak sayılabilir. Yapılan çalışmalarda aktivite indeksleri ile endoskopik bulguların korele olmadığı gösterilmiştir (2). Hastaya ait subjektif semptomların değerlendirilmesindeki hataların giderilmesi amacıyla aktiviteyi yansıtabilecek objektif kriterler aranmıştır. Bunlardan en iyi

Summary: ACUTE PHASE REACTANTS AND RETINOL BINDING PROTEIN LEVELS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

The diagnostic value of retinal binding protein (RBP) was evaluated by a prognostic study in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and controls. RBP levels were found in ulcerative colitis group (n = 35), in Crohn's disease group (n = 11) and in controls (n=16) respectively 27,34 mg/L, 27,09 mg/l and 40,06 mg/L. RBP levels were found lower in IBD groups than controls ($p<0,001$). Significant correlation wasn't found among the groups ($p>0,05$). It was concluded that the lower levels of RBP in IBD have been due to reduced absorption of retinoic acid in this disease.

Key Words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, crohn's disease, retinol binding protein

bilinenleri akut faz reaktanlarıdır. Retinol bağlayıcı protein (RBP) vitamin A'nın moleküler formu olan retinolü taşıyan 21000 D molekül ağırlıkta alfa-1 globulin yapısında tek zincirli bir proteindir (3). Serum konsantrasyon değişiklikleri daha çok vitamin A metabolizması ile ilgilidir. Karaciğer ve böbrek parankim hastalığında, kronik inflamatuvar olaylarda, absorpsiyon bozukluğunda özellikle estrogen, glukokortikoidler, tiroid hormonları, ateşli hastalıklarda serum konsantrasyonu depolanma, sekresyon değişikliklerine bağlı olarak değişir. İBH'da absorpsiyon bozulmasına bağlı olarak serum düzeyleri değişir (4). İBH'da RBP'nin hastalık aktiviteleri ile ilişkisini araştırmak ve akut faz reaktanları ile karşılaştırmak amacıyla prospektif çalışma planlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma 35 ÜK, 11 Crohn hastalığı, 16 kontrol olgusunda yapıldı. ÜK hastalarında kan örnek-

T. Y. I. H. Hematoloji Laboratuvarı, Gastroenteroloji Kl.

Tablo I: Olgularda yaş ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar	Yaş		Toplam
	Kadın	Erkek	
Ülseratif Kolit	37.28 ± 9.13 (n=17)	39.02 ± 12.10 (n=18)	38.41 ± 11.1 (n=35)
Crohn Hastalığı	39.23 ± 11.01 (n=5)	37.01 ± 15.02 (n=6)	38.18 ± 14.17 (n=11)
Kontrol	38.01 ± 10.36 (n=8)	38.20 ± 12.21 (n=8)	38.10 ± 11.25 (n=16)

leri alınmadan önce rektoskopi veya kolonoskopi yapılarak bulgulara göre endoskopik aktivite indeksi belirlendi (5). ÜK hastalarında ayrıca laboratuvar parametreleri ve hastaların semptomları değerlendirilerek aktivite indeksi hesaplandı (6). Crohn hastalarında Van Hees indeksi hesaplandı (7). Tüm olgularda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, haptaglobulin, C-reaktif protein (CRP), C_{4b}-bağlayıcı protein (C_{4b}-BP), retinol-bağlayıcı protein (RBP) düzeyleri kantitatif olarak belirlendi. Bulgular Mann Whitney-U testi, Spearman Rank korelasyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Gruplarda yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. 3 grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Endoskopik aktivite indeksi ÜK grubunda 1-10 arası, ortalama 4.75 ± 2.83 bulundu. Aktivite sınırı olarak kabul edilen 6'nın üzerinde 15 olgu vardı. Klinik aktivite indeksi ÜK grubunda ortalama 142.3556 bulundu. Bu indekse göre aktivite dağılımı şöyleydi: Remisyon= 10, hafif şiddetli= 11, orta şiddetli= 12, şiddetli= 2. ÜK grubunda endoskopik aktivite ile klinik aktivite indeksi arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.01$). CH grubunda Van Hees indeksi ortalama 129.2818 ± 55.60 olarak bulundu. 6 olguda hafif, 4 olguda orta derecede, 1 olguda şiddetli inflamatuvar aktivite belirlendi.

Olgularda akut faz reaktanları ve RBP değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

ESR, fibrinojen, haptoglobulin ÜK ve CH grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek

Tablo II: Olgularda Akut Faz Reaktanları ve RBP.

Gruplar	ESH (mm/h)	CRP (mg/L)	Fbr (g/L)	Hpg (g/L)	C4b-BP (%)	RBP (mg/L)
Ü. Kolit	24.97	5.65	4.50	1.93	114.61	27.34
Crohn	36.45	21.66	5.22	4.81	126.72	27.09
Kontrol	8.87	4.25	3.69	1.83	111.68	40.06

(*) ESH= Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP= C-reaktif protein, Fbr= Fibrinojen, Hpg= Haptoglobulin, RBP= Retinol bağlayıcı protein, C_{4b}-BP= C_{4b} bağlayıcı protein.

bulundu ($p < 0.01$, $p < 0.05$). CRP, CH grubunda ÜK ve kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti. ($p < 0.0001$). ÜK ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. RBP her iki hastalık grubunda da kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.001$). C_{4b}-BP gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Klinik ve endoskopik index ile yalnızca CRP arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.05$).

İBH'da hastalık aktivitelerini belirlemede objektif kriterler olarak benzer biyokimyasal belirleyiciler denenmiştir. Bunlar 1) Akut faz reaktanları (ESR, lokosit, trombosit, prealbumin, CRP, orosomucoid, serum amyloid A, kompleksmanlar, serum pıhtılaşma faktörleri) [8]. Bunlardan aktiviteyi en iyi yansıttığına inanılanlar sırasıyla; orosomucoid, ESR ve CRP'dir. Ancak herbirinin yarılanma ömrü aktivasyon yanıt hızı gibi değişik özellikler nedeniyle üstünlükleri ve dezavantajları vardır. 2) lokositle ilgili belirleyiciler (lökosit elastase, laktoferrin, neopterin). 3) Sitokinler (sIL-2R, IL-2). 4) fibrinopeptid A (FPA), diamino oksidaz 5) Eicosanoidler (LTS₄, PGE₂, PGF₂ alfa, tromboxan B₂) 6) intestinal protein kaybı, barsak permabilitesi 7) Radyoaktif işaretli lokositler (1). Tüm bu biyokimyasal belirleyiciler belli ölçülerde aktiviteyi yansıtmaktadır. Bir kısmı elde edilen bilgiye göre pahalıya malolmaktadır.

Çalışmamızda araştırdığımız parametrelerin hepsi de inflamatuvar grupta kontrollere göre anlamlı olarak yüksek (veya düşük) bulunmuştur. Hastalık aktivitesi ile yalnızca CRP arasında anlamlı korelasyon vardır. RBP her iki grupta da çok anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak aktivite ile korelasyon bulunamamıştır. RBP düşüklüğü büyük ölçüde intestinal inflamasyo-

na bağlı vitamin A absorpsiyonunun bozulmasına bağlıdır. Ancak özellikle Crohn hastalığında daha önce aktif olmasa da absorpsiyon bozulduğu için RBP'nin düşmesi beklenir. Nitekim çalışmamızda RBP CH grubunda diğer grublara göre çok daha fazla düşmüştür.

Sonuç olarak İBH'da hastalık aktivitesi hakkında akut faz reaktanlarına bakılarak bilgi edinilebileceği, CRP'nin aktivite şiddetini göstermede iyi bir parametre olduğu RBP düşüklüğünün aktivite derecesi ile ilgili olmadığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kjeldsen J. Assesment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroentero* 1993; 28: 1-9.
2. Gomes p, Boulay CD, Smith CL, Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 92-95.
3. Goodman DS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Eng J Med* 1984; 310: 1024-25.
4. Chytil F. Liver and cellular vitamin A binding proteins. *Hepatology* 1982; 2: 232-33.
5. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. *BMJ* 1989, 82-86.
6. Mitsuru S, Okada M, Yao T, Ueki M. An indeks of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroantero* 1992; 87: 921-76.
7. Van Hees PAM, Van Eltern PH, Van Lier HJ. An indeks of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.
8. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. *BMJ* 1989, 82-86.