

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMLU (İBS)  
HASTALARDA SERUM YKL-40 VE NETRİN-1  
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ahsen YILMAZ  
1118203151**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ**

**Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
tarafından NKUBAP.00.20.YL.13.01 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2014/07**

**2014-TEKİRDAĞ**

**KABUL ve ONAY**

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde Doç. Dr. FETİ TÖLÖBAŞ danışmanlığında yürütölmüş  
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

11/12/2014

Prof. Dr. Ahmet GÖREL  
Namık Kemal Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Feti TÖLÖBAŞ  
Namık Kemal Üniversitesi  
Üye

Doç. Dr. Rafet METE  
Namık Kemal Üniversitesi  
Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ahsen YILMAZ'ın "İrritabl Bağırsak Sendromlu (İBS) Hastalarda Serum YKL-40 ve Netrin-1 Seviyelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 10 Aralık Çarşamba günü saat 09:30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği' nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bozkurt GÖLEK  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasındaki rehberlik ve yardımlarından dolayı danışman hocam Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Feti TLBAŐ' a; bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet GÜREL' e; hasta toplamamdaki katkılarından dolayı Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Rafet Mete' ye ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa ORAN' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' ndaki arkadaşlarıma ve çalışmaya katılan tüm kişilere teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana her konuda maddi ve manevi destek olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

AHSEN YILMAZ

Bu alışma Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (NKUBAP.00.20.YL.13.01).

## ÖZET

**Yılmaz, A. İrritabl Bağırsak Sendromlu (İBS) Hastalarda Serum YKL-40 ve Netrin-1 Seviyelerinin Değerlendirilmesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2014.** Dünyada yaygın görülen fonksiyonel gastrointestinal bir bozukluk olan İBS, yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve yüksek oranda sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalıkla ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada düşük düzeydeki mukozal inflamasyon ve immün sistem disfonksiyonun İBS patofizyolojisindeki rolü vurgulanmaktadır. İBS hastalarında pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerde dengesizlik olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon ve enfeksiyona katılan çeşitli hücrelerden sekrete edilen YKL-40 proteininin immün regülasyonda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Netrin-1' in inflamasyon aracılı doku hasarını azalttığı ve anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda immün aktivasyon ve inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen YKL-40 ve netrin-1 seviyelerinin İBS patofizyolojisindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve Roma III kriterlerine göre İBS tanısı konulmuş 54 hasta ile 34 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda YKL-40 ve netrin-1 seviyeleri ELISA (Enzime Bağlı İmmunosorbent Analizi) yöntemiyle ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizi için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı.

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İBS hastalarında YKL-40 seviyelerinin anlamlı olarak değişmediğini bulduk. Netrin-1 seviyeleri ise kontrol grubuna göre İBS hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ( $p < 0,001$ ).

Bulgularımız İBS hastalığının teşhis ve tedavisinde netrin-1' in iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini YKL-40' ın ise iyi bir belirteç olmadığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** İrritabl Bağırsak Sendromu, YKL-40, Netrin-1

Destekleyen Kurumlar: Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

## ABSTRACT

**Yılmaz, A. The Evaluation of Serum YKL-40 and Netrin-1 in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Postgraduate Thesis, Tekirdağ, 2013.** Irritable bowel syndrome is a common functional gastrointestinal disorder and adversely affects quality of life and leads to high health care costs. Pathophysiology of this disease is not known exactly but various hypotheses have been proposed. In many studies conducted recently, the role of low-level mucosal inflammation and immune system dysfunction in the pathophysiology of IBS have been emphasized. It has been demonstrated that there is an imbalance in pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in IBS patients. It has been suggested that YKL-40 protein which is secreted from various cells contributing inflammation and infection plays a role in immun regulation. Netrin-1 is a protein that has been shown to reduce inflammation mediated tissue injury and have anti-inflammatory effects. YKL-40 and netrin-1 have been thought to be associated with immun activation and inflammation and we aimed to investigate the role of YKL-40 and netrin-1 levels in IBS pathophysiology in our study.

54 patients who admitted to gastroenterology polyclinic and diagnosed as IBS according to Roma III criteria and 34 healthy individuals were included in the study. In our study, YKL-40 and netrin-1 levels were measured with ELISA. Independent samples t-test was used for statistical analysis.

In our study, we found that YKL-40 levels in IBS patients did not change significantly compared to control group. Netrin-1 levels were found to be significantly lower in IBS patients compared to control group ( $p < 0,001$ ).

Our findings demonstrate that YKL-40 is not a good marker to be used in diagnosis and treatment of IBS, however, netrin-1 is a good marker for this purpose.

**Keywords:** Irritable Bowel Syndrome, YKL-40, Netrin-1

Supporting institution: Namık Kemal University Scientific Research Projects Commission

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
DIŞ KAPAK ALT SAYFASI	ii
İÇ KAPAK SAYFASI	iii
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İrritabl Bağırsak Sendromu	2
2.1.1. Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Semptomları ve Tanı Kriterleri	3
2.1.3. Patofizyolojisi	7
2.1.3.1. Anormal Gastrointestinal Motilite	7
2.1.3.2. Visseral Hipersensitivite	7
2.1.3.3. İntestinal inflamasyon ve İmmun Aktivasyon	8
2.1.3.4. Beyin-Bağırsak Etkileşimi	9
2.1.3.5. Genetik Faktörler	10
2.1.3.6. Psikolojik Faktörler	10
2.2. YKL-40	12
2.2.1. Yapısı	12
2.2.2. Fonksiyonu ve Hastalıkla İlişkisi	13
2.3. Netrin-1	15
2.3.1. Yapısı ve Reseptörleri	15
2.3.2. Fonksiyonu ve Hastalıkla İlişkisi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Seçimi	18

3.2. Biyokimyasal Testler	18
3.2.1. Glikoz, Lipit ve Protein Seviyelerinin Ölçümü	18
3.2.2. YKL-40 Seviyelerinin Ölçümü	19
3.2.3. Netrin-1 Seviyelerinin Ölçümü	19
3.3. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
7. KAYNAKLAR	30
EKLER	
EK 1- Etik Kurul Onayı	
EK 2- Anket Formu	
BOŞ SAYFA	

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CRP	C-Reaktif Protein
COX-2	Siklooksijenaz-2
DCC	Kolorektal Kanserde Kaybolan Netrin-1 Reseptörü
dL	Desilitre
E	Erkek
ELISA	Enzime Bağlı İmmunosorbent Analizi
Gİ	Gastrointestinal
gr	Gram
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
5-HT	Serotonin
5-HT <sub>3</sub>	Serotonin Reseptörü-3
5-HT <sub>4</sub>	Serotonin Reseptörü-4
IL-1 $\beta$	İnterlökin-1 Beta
IL-4	İnterlökin-4
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
IL-17	İnterlökin-17
INF- $\gamma$	İnterferon-Gama
İBD	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
İBS-C	Konstipasyon Baskın İrritabl Bağırsak Sendromu
İBS-D	Diyare Baskın İrritabl Bağırsak Sendromu
İBS-M	Karışık Tip İrritabl Bağırsak Sendromu
K	Kadın
kg	Kilogram



kDa	Kilodalton
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
m <sup>2</sup>	Metrekare
mg	Miligram
m-RNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa-Beta
nm	Nanometre
ort±sd	Ortalaması ± Standart Sapması
pg	Pikogram
Pİ-İBS	Post Enfeksiyöz İrritabl Bağırsak Sendromu
SSS	Santral Sinir Sistemi
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
UNC5	Koordinasyonsuz- 5 Homolog Netrin-1 Reseptörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YKL-40	Kitinaz Benzeri Protein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 4.1. Kontrol ve İBS Gruplarına Ait YKL-40 Seviyeleri	22
Şekil 4.2. Kontrol ve İBS Gruplarına Ait Netrin-1 Seviyeleri	23

## TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. İBS' de Dışlanan Alarm Bulgular	4
Tablo 2.2. Manning Kriterleri	4
Tablo 2.3. Roma I Kriterleri	5
Tablo 2.4. Roma II Kriterleri	5
Tablo 2.5. Roma III Kriterleri	6
Tablo 2.6. Baskın Defekasyon Düzenine Göre İBS Alt Türlerinin Belirlenmesi	6
Tablo 4.1. Hasta Ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik, Metabolik Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler (ort±s.d.)	21

## 1.GİRİŞ

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), abdominal ağrı ve değişmiş bağırsak alışkanlıkları ile karakterize edilen ve toplumlarda yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Son yıllarda görülme sıklığında hızlı bir artış olan bu hastalık (Jha ve diğ. 2010) yaşamı tehdit etmemekte; ancak hastanın günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir (Hahn ve diğ. 1999). Ayrıca İBS, sağlık harcamaları ve işgücü kaybına bağlı olarak önemli mali kayıplara neden olmakta (Jamali ve diğ. 2012) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde yaygın görülen hastalıklar arasında yer almaktadır (Sandler ve diğ. 2002).

Bağırsaktaki fonksiyonel anormalliklerin başlamasında mukozal inflamasyon ve immün aktivasyonun önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (Yen ve diğ. 2014). İBS patofizyolojisinin birçok faktörle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mekanizmalardaki dengesizliğin İBS patofizyolojisinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Hua ve diğ. 2011).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda YKL-40 proteininin inflamatuvar süreçte rol oynadığı ve bundan dolayı inflamatuvar bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmektedir (Prakash ve diğ. 2013). YKL-40 sekresyonundaki artışın bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonundaki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Chen ve diğ. 2011).

Netrin-1' in pro-inflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak inflamasyonu regüle etmede koruyucu etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Chen ve diğ. 2012).

İBS ile ilgili yapılan çalışmalarda bu hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilecek biyokimyasal değeri yüksek bir belirteç bulunmadığı görülmektedir. Bundan dolayı çalışmamızda YKL-40 ve netrin-1 seviyelerinin İBS tanı ve takibi için prognostik bir değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS)

İBS, organik bir lezyon olmadan karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissi ile birlikte defekasyon değişikliklerinin ön planda olduğu en sık görülen gastrointestinal (Gİ) hastalıklardan biridir (Pektaş ve diğ. 2014). İlk olarak 1892 yılında William Osler tarafından mukuslu kolitis olarak tanımlanan İBS' ye (Osler 1892) 1929 yılında Jordan ve Kiefer tarafından irritabl kolon ismi verilmiştir (Jordan ve Kiefer 1929). Bu isimlerin dışında İBS' ye irritabl kolon sendromu, spastik bağırsak sendromu, spastik kolit, fonksiyonel bağırsak hastalığı ve huysuz bağırsak gibi isimlerde verilmiştir (Avunduk 2002).

Dünyada yaygın görülen İBS' nin yaşamı tehdit edici bir yanı yoktur (Hahn ve diğ. 1999). Ancak İBS yüksek ekonomik giderlerine ve iş gücü kayıplarına sebep olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak nitelendirilmektedir (Jha ve diğ. 2010).

#### 2.1.1. Epidemiyolojisi

İBS, en sık karşılaşılan fonksiyonel sindirim sistemi hastalığıdır ve birinci basamak sağlık hizmeti sunan doktor tanılarının % 12' sini oluşturmaktadır. Gastroenterologlara yönlendirilen hastaların % 25-50' sini, gastroenterologların koydukları tanılarının da % 28-36' sını İBS oluşturmaktadır (Özden ve diğ. 2006). İBS epidemiyoloji çalışmaları, ülkeye ve kullanılan tanı kriterine göre farklı sonuçlar vermektedir. Ayrıca hastaların büyük bir kısmının medikal destek almaması nedeniyle bu çalışmalar gerçeği tam olarak yansıtmamaktadır (Wilson ve diğ. 2004). Dünya genelinde İBS görülme oranının % 4-35 olduğu bildirilmiştir. Türkiye' de Roma-II kriterlerine göre yapılan bir populasyon çalışmasında İBS görülme oranı % 19 bulunmuştur (Mumcuoğlu ve diğ. 2013). ABD' nde bu oranın % 22 ve Asya Ülkelerinde ise % 5-10 olduğu bildirilmiştir. İBS gelişmemiş ülkelere göre gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir. Bu durum, stresin İBS patogenezinde rol oynamasına bağlanmaktadır (Liu ve Hou 2011).

İBS' nin erkeklere oranla kadınlarda 2 kat daha fazla görüldüğü ve hatta bazı çalışmalarda bu oranın 3 ila 5 kata kadar arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte cinsiyetler arası fark görülmeyen çalışmalar da mevcuttur (Mulak ve diğ. 2014). İBS' nin erkeklere nazaran kadınlarda daha sık görülmesinin nedenleri ile ilgili olarak kadınların doktora daha sık başvurmaları, psikolojik strese daha duyarlı olmaları, kadın steroidlerinin visseral duyarlılığı etkilemesi ve ağrı eşiğini azaltması gibi faktörler ileri sürülmüştür (De Giorgio ve diğ. 2004). İBS semptomlarında da cinsiyetler arası farklılıklar gözlenmektedir. Kadınlarda özellikle gaz, karında şişkinlik ve gerginlikle seyreden kabızlığın sık görüldüğü İBS-C (konstipasyon baskın irritabl bağırsak sendromu) formu, erkeklerde ise sık ve sulu dışkılamanın olduğu İBS-D (diyare baskın irritabl bağırsak sendromu) formu daha sık görülmektedir (Varlı 2012).

İBS çocukluk dönemi dahil tüm yaşlarda görülebilir. Ancak hastalığın tanısı hasta tarafından belirtilen semptomlara göre konduğu için, belli yaş gruplarının altında İBS teşhisi konulamamaktadır (Kutlu 2007). İBS için tedavi başvurusu genelde 30 ile 50 yaşları arasında olmakla beraber, hastalık genelde genç yaşlarda başlamaktadır (Taymur ve diğ. 2007). 60 yaşından büyük olmak ise İBS hastalık riskini düşürmektedir. Bunun nedeni yaşlılarda rektal mukozadaki immünoisitinin daha az olmasıyla açıklanmaktadır (Dunlop ve diğ. 2004).

### **2.1.2. Semptomları ve Tanı Kriterleri**

İBS' nin en önemli iki semptomu karın ağrısı ve defekasyon düzenindeki değişikliklerdir. Hastaların çoğunda yemek sonrası karın gerginliği, karın şişkinliği, gaz, hazımsızlık gibi dispeptik yakınmalar sık görülmektedir. İBS' de Gİ semptomların yanı sıra halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, nefes darlığı, anksiyete ve depresyon gibi Gİ sistem dışı semptomlar da bulunmaktadır (Yurdakul 2001).

Toplumdaki yüksek prevalansı, tanı ve tedavi maliyetinin yüksek oluşu, hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve ciddi iş gücü kayıplarına yol açması nedeniyle İBS tanısının kesinleştirilmesi büyük öneme sahiptir (Sezer ve Saka 2014).

İBS tanısı pek çok tetkik sayesinde diğer hastalıkların dışlanmasıyla sonradan konulabilmektedir. İBS hastalarında gözlenmeyen alarm bulgular Tablo 2.1’de gösterilmiştir (Brandt ve diğ. 2009).

**Tablo 2.1.** İBS tanısı için dışlanan alarm bulgular

- Rektal kanama
- Kilo kaybı
- Demir eksikliği anemisi
- Nokturnal semptom: Abdominal ağrı
- Ailedeki organik hastalık öyküsü: Kolorektal kanser ...

İBS teşhisinde kullanılacak bir biyokimyasal belirteç bulunmadığından tanı kriterleri klinisyene yardımcı olmaktadır (Topal ve diğ. 2012).

İlk kez 1978 yılında ‘Manning Kriterleri’ ni geliştiren Manning ve ark., İBS’yi organik hastalıklardan ayırmayı amaçlamışlardır. Tablo 2.2’de Manning Kriterleri gösterilmiştir (Manning ve diğ. 1978).

**Tablo 2.2.** Manning Kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3 tanesinin varlığı;

- Defekasyonla hafifleyen abdominal ağrı
- Sulu/gevşek gaita ile ilişkili abdominal ağrı
- Bağırsak hareketlerinin sıklığında artma ile ilişkili abdominal ağrı
- Abdominal distansiyon
- Rektumdan mukus gelmesi
- Defekasyondan sonra tam boşalamama hissi

1992 yılında Roma’da uluslararası bir çalışma grubu, hastalığın tanısında daha iyi bir standardizasyon sağlamak amacıyla Roma I Kriterleri’ni oluşturmuşlardır. Roma I Kriterleri Tablo 2.3’de gösterilmiştir (Thompson ve diğ. 1992).

**Tablo 2.3.** Roma I Kriterleri

<p>İBS tanısı için aşağıdaki semptomların en az 3 ay sürmesi gereklidir:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Karında ağrı ve rahatsızlık hissinin defekasyon ile azalması ve gaita yapısının değişmesi</li> <li>2. Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının hastanın günlük yaşamının en az <math>\frac{1}{4}</math> 'ünde olması: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Değişen defekasyon sıklığı</li> <li>• Gaita şeklinde değişiklik</li> <li>• Defekasyon değişiklikleri (acil defekasyon ve boşalamama hissi)</li> <li>• Gaz hissi ve karında gerginlik</li> </ul> </li> </ol>
--

1998 yılında Roma I kriterleri tekrar gözden geçirilerek Roma II kriterleri geliştirilmiştir. Roma II kriterleri, Tablo 2.4' de gösterilmiştir. Roma I kriterine göre İBS tanısı konulan hastaların % 30,8' nin Roma II kriterlerini karşıladığı, kalan kısmının ise diğer fonksiyonel bağırsak hastalıkları sınıfına girdiği görülmüştür (Talley ve diğ. 1998)

**Tablo 2.4.** Roma II Kriterleri

<p>İBS tanısı koyabilmek için aşağıdaki 4 kriterin tamamının olması gerekmektedir:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Semptomların 3 ay ya da daha uzun süre devam etmesi ya da daha aralıklarla devam etmesi</li> <li>2. Başka bir GI rahatsızlığa bağlanamayan semptomlar olması</li> <li>3. Defekasyonla geçen, defekasyon sıklığı ve gaita formuyla birlikte olan karın ağrısı ve karında rahatsızlık hissi</li> <li>4. Aşağıdaki semptomların 2 veya daha fazlasının varlığı <ul style="list-style-type: none"> <li>• Değişen defekasyon sıklığı</li> <li>• Değişen gaita kıvamı ve defekasyon şekli</li> <li>• Mukore</li> <li>• Karında şişkinlik ve gerginlik</li> </ul> </li> </ol>
---



Birden fazla kriterin kullanıldığı Roma II kriterleri karışıktır ve bu kriterlerin pratikte kullanımı zordur. Bu nedenle daha güvenilir kriter olan gaita formu kullanılarak tanı kriterleri basitleştirilmiş ve 2006 yılında Los Angeles' ta yapılan bir toplantıda tanı kriterlerinin son şekli olan Roma III Kriterleri geliştirilmiştir. Roma III kriterleri Tablo 2.5' te gösterilmiştir (Longstreth ve diğ. 2006).

**Tablo 2.5.** Roma III Kriterleri

<p>En az son 3 aydır devam eden ve her ay en az 3 kez karın ağrısı atakları ile birlikte aşağıda belirtilen maddelerden en az ikisinin olması;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defekasyon ile rahatlama</li> <li>• Defekasyon sıklığında değişimin olması</li> <li>• Gaita formunda değişiklik olması</li> </ul>
---

İBS' nin alt gruplara ayrılmasında, gaita şeklinin defekasyon sıklığından daha güvenilir bir kriter olduğu kabul edilmektedir (Tillisch ve diğ. 2005). İBS, semptomları esas alınarak yapılan sınıflandırmaya göre İBS-C, İBS-D, karışık tip İBS (İBS-M) ve sınıflandırılmayan tip olmak üzere 4 alt tipe ayrılmaktadır. İBS alt tipleri Tablo 2.6' da gösterilmiştir (Longstreth ve diğ. 2006).

**Tablo 2.6.** Baskın Defekasyon Düzenine Göre İBS Alt Türlerinin Belirlenmesi

İBS ALT TİPİLERİ	ÖZELLİĞİ
İBS-C	$\geq$ %25 sert ya da topak topak defekasyon ve $<$ %25 yumuşak ya da sulu defekasyon
İBS-D	$\geq$ %25 yumuşak ya da sulu defekasyon ve $<$ %25 sert ya da topak topak defekasyon
İBS-M	$\geq$ %25 sert ya da topak topak defekasyon ve $\geq$ %25 yumuşak ya da sulu defekasyon
Alt türe ayrılmamış tip	Gaita kıvamında, İBS-C, D ya da M kriterlerini karşılayacak düzeyde anormallik olmaması durumu

### 2.1.3. Patofizyolojisi

Multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülen İBS' nin (Aragon ve diğ. 2010) patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak konuyla ilgili Gİ motilite bozukluğu, viseral hipersensitivite, değişmiş beyin-bağırsak etkileşimi ve psikolojik faktörlerdeki değişimler gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Ayrıca bu hastalığın patofizyolojisi düşük düzeydeki inflamasyonla da ilişkilendirilmiştir (Schmulson ve diğ. 2014).

**2.1.3.1. Anormal Gİ Motilite:** İBS hastalarındaki Gİ motilitenin sağlıklı bireylerden farklı olması nedeniyle motilite bozukluğunun İBS patofizyolojisinde rol oynayabileceği sıklıkla bildirilmektedir (Spiller ve diğ. 2007). Yapılan çalışmalarda İBS' li hastaların % 25-75 'inde motilite anomalilerinin olduğu; ancak tanımlanan motilite parametrelerinin tanısız belirteç olarak kullanılmadığı rapor edilmiştir (AGA 2002). İBS' li hastalardaki motilite anomalileri: gecikmiş gastrik boşalma, bağırsak motilitesinin artışı ve diyaredir (Sezer ve Saka 2014).

Klinik araştırmalarda farklı İBS alt tiplerinin bağırsak alışkanlığı ile Gİ motilite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Genelde İBS-D hastalarında motilitenin artması, İBS-C hastalarında ise motilitenin azalması söz konusudur (Zhong ve Hou 2012). İBS' de bazal kolon motilitesi normaldir; fakat bu hastalarda yiyeceklere, ilaçlara, bağırsak hormonlarına (örn; kolesistokinin) ve strese karşı anormal bir yanıt vardır (Talley ve Spiller 2002).

**2.1.3.2. Viseral Hipersensitivite:** İBS hastalarının % 90-94' ünde gözlenen ve viseral distansiyona tepki olan viseral hipersensitivitenin, hastalığın patolojisinde oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (Schwetz ve diğ. 2003).

İBS hastalarının sindirim esnasında bağırsaktan kaynaklanan normal fizyolojik uyarılara bile anormal şekilde duyarlı oldukları gösterilmiştir (Whitehead ve diğ. 1990). Kolonda tekrarlayan balon distansiyonlarının, kontrol grubuna göre İBS hastalarında daha uzun süreli ve daha şiddetli ağrıya yol açtığı gösterilmiştir (Munakata ve diğ. 1997).

Tüm Gİ kanal boyunca yaygın olarak dağılmış olan mast hücrelerinin, viseral hipersensitivitede önemli rolleri bulunmaktadır. Allerjenler, nöropeptidler ve stres gibi bazı uyarılar, mast hücre aktivasyonuna ve bunun sonucunda histamin, triptaz ve prostanoidler gibi mediyatörlerin salınmasına sebep olurlar (Göksu Erol ve Özdemir 2011). Bu mediyatörlerin intestinal sinir sistemini etkileyerek duyuşal nöronlar aracılığıyla viseral hipersensitiviteye neden olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle mast hücrelerinin fonksiyonlarındaki inhibisyonunun İBS semptomlarını düzeltebileceği ileri sürölmektedir (Barbara ve diğ. 2006).

**2.1.3.3. İntestinal İnflamasyon ve İmmun Aktivasyon:** İBS hastalarının % 6-17' sinde semptomların enfeksiyon sonrasında başladığı düşünölmektedir. Campylobacter, Salmonella, Escherichia coli ve Shigella'ya bağlı enfeksiyonlar sonrasında Pİ-İBS (Post Enfeksiyöz İrritable Bağırsak Sendromu) vakaları rapor edilmiştir (Bayrakçı ve Özütemiz 2009).

İBS hastalarının ince bağırsak ve kolon dokularına ait mukozal flolarının değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. Değişken enterik floranın, anormal immün ve inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu düşünölmektedir (Bradesi ve diğ. 2003).

İBS hastalarının çoğunun mukozasında aktive olmuş bağışıklık sistemi hücre sayısında artış olduğu ve düşük düzeyde de olsa inflamasyonun İBS' ye eşlik ettiği bilinmektedir (Eker ve Eker 2009). Lamina propria dokusundaki intraepitel lenfosit, nötrofil ve mast hücrelerinde artış görölmesi, immün aktivasyonun İBS' de rol oynadığını desteklemektedir (Chadwick ve diğ. 2002).

İBS' li hastaların kolon biyopsilerinde inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBD)' na benzer şekilde İBS' de periferik sitokin profillerinde de değişim söz konusudur. Yapılan bir çalışmada İBS hastalarında IL-10 (interlökin-10)/IL-12 (interlökin-12) oranının anormal olduğu gösterilmiştir ki bu bulgu, pro-inflamatuvar bir duruma işaret etmektedir (O'Mahony ve diğ. 2005). Sağlıklı kişilere göre İBS' li hastalarda plazma pro-inflamatuvar interlökinlerin daha yüksek seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı kişilere göre İBS hastalarının periferik mononökleer kan hücrelerinin daha fazla miktarda tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ürettiği gösterilmiştir (Liebregts ve diğ. 2007).

İnterlökkinler ve histamin gibi inflamasyon biyobelirteçlerinin salınması enterik sinirleri uyarabilir, bağırsak fonksiyonunu bozabilir ve duyuşsal algıyı değiştirerek İBS semptomlarına neden olabilir (Aragon ve diğ. 2010).

**2.1.3.4. Beyin-Bağırsak Etkileşimi:** Hem sağlıklı hem de hasta bireylerde beyin-bağırsak etkileşimleri bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Beyinden bağırsağa doğru olan sinyaller uyku, uyanıklık ve stres gibi bütün durumlarda organizmanın sindirim fonksiyonlarını düzenler. Bunun tersine bağırsaktan beyine doğru olan sinyaller, refleks regülasyonunda rol oynamaktadır (Gülşen 2007). Santral sinir sistemi (SSS), bağırsakta oluşan olayların algılanmasında esas rol oynar. Beyin-bağırsak arasındaki bu iki yönlü iletişim önemli oranda şuurulu olarak algılanmaz. SSS, periferik afferent sinyallerin algılanmasında bir filtre olarak fonksiyon görür ve algılama eşiği şahsın emosyonel durumuna göre değişebilir (Drossman ve diğ. 2002). Stres, anksiyete veya nahoş olayların çağrışımlı ağrının algılanmasını artırabilmektedir (Keogh ve diğ. 2001).

Vücuttaki nörotransmitter maddelerden biri olan serotonin (5-HT)' in % 95' i bağırsakta bulunur ki bunun da % 90' ı mide-bağırsak mukozasının enterokromafin hücrelerinde ve % 10' u da enterik nöronlar içerisinde yer almaktadır. 5-HT bağırsak motilitesinin önemli bir güçlendiricisidir (Gershon 2003) ve enterik sinir sistemi ve SSS' ni etkilemektedir. Ayrıca serotonerjik sistemdeki disfonksiyonun İBS patofizyolojisinde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Enterokromafin hücrelerinden salınan 5-HT sindirim sistemindeki algı, motor ve salgı fonksiyonlarını farklı reseptör tipleriyle etkileşime geçerek yapmaktadır. Farklı serotonerjik reseptör tipleri SSS, enterik nöron, Gİ düz kas ve sekresyon yapan epitel hücrelerde lokalizedir. Bu reseptörler (5-HT 1-7) yapılarına, farmakolojik profillerine ve sinyal mekanizmalarına göre 7 alt gruba ayrılmaktadır (Stasi ve diğ. 2013). 5-HT-3 ve 5-HT-4 reseptörleri sayesinde 5-HT' nin Gİ motilite, algılama ve sekresyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Spiller ve diğ. 2007). 5-HT-3 reseptör antagonistleri, hem sağlıklı hem de İBS-D hasta grubunda kolonik transit geçişini azaltabileceğinden İBS-D hastalarda tedavi amaçlı kullanılabilir (Viramontes ve diğ. 2001). 5-HT-4 reseptör agonistleri ise İBS-C hastalarda tedavi amaçlı kullanılabilir (Müller-Lissner ve diğ. 2001).

5-HT miktarındaki artışın D-İBS' ye yetersizliğinin ise C-İBS' ye neden olduğu ileri sürülmüştür (Dunlop ve diğ. 2005). Enteroendokrin hücrelerden salınan 5-HT, Gİ kanalın salgı sekresyonunu uyararak ve afferent sinirleri etkinleştirerek peristaltik reflekslerde önemli rol oynamaktadır. Pİ-İBS hastalarının enteroendokrin hücrelerinde 5-HT konsantrasyonunda artış görüldüğü rapor edilmiştir (Talley ve Spiller 2002).

**2.1.3.5. Genetik Faktörler:** Hem ailesel kümelenme hem de ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin İBS patofizyolojisini etkilediği ileri sürülse de bu burum biraz tartışmalıdır. İBS hastalarının 5-HT, inflamasyon, mukozal bariyer, psikolojik ve adrenerjik ile ilişkili genleri üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre genetik değişimlerin, İBS hastalarında inflamatuvar sitokin seviyelerinin değişmesine katkı sağlayabildiği ve bu hastaların inflamatuvar durumlarını etkileyebildiği bildirilmiştir (Zhong ve Hou 2012).

5-HT geri alım taşıyıcı proteinleri, ekstrasellüler boşluktaki serotonin miktarını düzenlemektedir. Bu proteinlere ait gen polimorfizmi her bireyde genetik olarak önceden belirlenmektedir (Harris ve Chang 2006). Taşıyıcı proteinin genindeki değişikliğe bağlı olarak taşıyıcı protein sayısındaki artma veya azalmanın 5-HT geri alımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalarda anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10' a ait gen polimorfizminin kontrol grubuna göre İBS hastalarında daha düşük bulunması genetik faktörlerin İBS patofizyolojisini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Baykan ve diğ. 2012 )

**2.1.3.6. Psikolojik Faktörler:** Psikolojik anormallikler, İBS' nin hem patogenezinde hem de klinik seyrinde önemli olan faktörlerdir. Vücudun strese karşı verdiği tepkinin, beyin-bağırsak etkileşimin neden olduğu motilite ve viseral algıyı değiştirebildiği ileri sürülmektedir (Stasi ve diğ. 2013).

Stres, beyin-bağırsak arası etkileşiminin değişmesine bağlı olarak İBS semptomlarının gelişmesine veya artışına neden olabilir. Stres, hem sağlıklı kişilerde hem de İBS olan hastalarda bağırsağı etkilemektedir. Yeni kanıtlar stresin major mediatörü olan kortikotropin-serbestleştirici faktörün beyin-bağırsak etkileşiminde büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Harris ve Chang 2006).

Psikolojik ve psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, fobi ve somatizasyon) İBS' li hastalarda oldukça sık görülmektedir (Drossman ve diğ. 2002). İBS ile psikiyatrik hastalıkların birlikteliğini ele alan çalışmalarda, anksiyetenin % 31, somatizasyonun % 29 ve depresyonun ise % 26 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (Ebling ve diğ. 2011).

## 2.2. YKL-40

YKL-40, kitinaz aktivitesi göstermeyen ancak kitinaz protein ailesine ait son zamanlarda keşfedilmiş bir glikoproteindir. YKL-40 adını, N-terminalinde bulunan aminoasitlerin baş harflerinden (Tirozin-Y, Lizin-K, Lösin-L) ve molekül ağırlığından almaktadır (Johansen ve diğ. 1996). YKL-40' a zamanla farklı isimler de verilmiştir. 1992' de Johansen ve ark. tarafından YKL-40 olarak tanımlanan bu proteini 1993' te Hakala ve ark. human kartilaj glikoproteini; 1995' te Shackelton ve ark. heparin bağlı glikoprotein; 1997' de Rehli ve ark. kitinaz benzeri protein; 1998' de Harvey ve ark. kondreks olarak da isimlendirmişlerdir (Johansen 2006).

### 2.2.1. Yapısı

İnsan YKL-40 proteinin geni kromozom 1q31-q32' de bulunmaktadır. Bu proteine ait amino asit dizisi, YKL-40' ın glikozil hidrolaz 18 familyasına ait olduğunu göstermiştir (Johansen ve diğ. 2006). 1993' te Hakala ve ark. tarafından YKL-40' ın amino asit dizisi ve DNA sekansı yayınlanmıştır. İnsan YKL-40 proteini, tek polipeptid zincirinden oluşur ve bu zincirde 383 amino asit bulunmaktadır. YKL-40' ın molekül ağırlığı 40,476 kDa (kilodalton) dur (Hakala ve diğ. 1993).

Varsayılan YKL-40 ligandlarının, karbonhidrat yapılı olduğu düşünülmektedir; çünkü kitin, kitooligosakkarit ve heparin bağlama kabiliyetleri vardır (Prakash ve diğ. 2013) YKL-40 heparin bağlı bir glikoprotein olarak keşfedilmiştir; ayrıca kitin benzeri oligosakkaritlere de bağlanabilmektedir. Yapılan amino asit sekans analiz çalışmalarında YKL-40' ın katlanmış dış yüzeyinde bir tane heparin ve iki tane hiyaluronik asit bağlayabilen bölgelerin olduğu açığa çıkarılmıştır (Fusetti ve diğ. 2003).

Kitinaz benzeri bir protein olan YKL-40 kitin bağlama bölgelerine sahip olmasına rağmen, kitinaz aktivitesi göstermemektedir. Kitinazlarda katalitik aktivite için gerekli temel amino asitler aspartik asit ve glutamik asit dir. İnsan YKL-40 proteininin katalitik bölgesindeki glutamik asidin lösine mutasyonu kitinaz aktivitesini önlemektedir (Johansen ve diğ. 2006). Ayrıca YKL-40' ın herhangi bir

enzim aktivitesi veya fonksiyonuna sahip olduğu belirlenememiştir (Dupont ve diğ. 2004).

YKL- 40' in kristalografik yapısı bilinmesine rağmen (Ringsholt ve diğ. 2007), spesifik hücre yüzeyi, biyolojik aktivitelerine aracılık eden reseptörleri veya ligandı henüz kesin olarak tanımlanmamıştır (Catalan ve diğ. 2011).

### 2.2.2. Fonksiyonu ve Hastalıklarla İlişkisi

YKL-40 proteinin fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır; ancak hem normal hücre fonksiyonlarında hem de inflamatuvar ve neoplastik süreç gibi patolojik koşullarda YKL-40' in bir rolü olabileceği ileri sürülmektedir. İmmunhistokimyasal çalışmalarda özellikle yüksek derecede hücresel aktivite gösteren çeşitli normal insan dokularında YKL-40' in fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (Ringsholt ve diğ. 2007).

YKL-40, inflamasyon ve enfeksiyona katılan çeşitli hücrelerden sekrete edilmektedir (Rathcke ve diğ. 2006). Makrofajlar, nötrofil granülositleri, kondrositler, fibroblast benzeri sinovyal hücreleri, kemik hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, karaciğer hücreleri ve memeli epitel hücreleri, YKL-40 ekspresyonunun yapıldığı malign olmayan hücrelerdir. Sitokinlerin YKL-40 ekspresyonunu regüle ettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. YKL-40 sekresyonu, IL-1 $\beta$  (interlökin-1beta), IL-6 (interlökin-6), IL-17 (interlökin-17) (Johansen 2006) ve INF- $\gamma$  (interferon-gama) ile uyarılmaktadır (Kornblit ve diğ.2013). Monositlerdeki YKL-40 mRNA (mesajcı ribonükleik asit)' nin ekspresyonu INF- $\gamma$  ile uyarılırken, IL-4 (interlökin-4) ile inhibe edilmektedir (Kzhyshkowska ve diğ. 2007)

Dokunun yeniden yapılanmasında ve immun regülasyonda rol oynayan YKL-40 (Hoover ve diğ. 2013), monositin makrofaja dönüşümünü indükler ve aktive makrofajlardan sekrete edilir. YKL-40'ın vasküler hücreler için bir adezyon ve migrasyon faktörü olduğu gösterilmiştir (Rathcke ve Vestergaard 2009). Ayrıca YKL-40' in fibroblast, kondrosit ve sinovyal hücreler için büyüme faktörü olduğu da bildirilmiştir (Dehn ve diğ. 2003).

Plazma YKL-40 seviyelerinin cinsiyetler arası farklılık göstermediği; ancak her iki cinsiyette de yaşla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. YKL-40' ın, düşük



dereceli inflamasyonun dahil olduğu kronik ve akut inflamasyonun bir belirtici olduğu vurgulanmaktadır (Schultz ve Johansen 2010). Ayrıca YKL-40 üzerinde yapılan birçok çalışmada bu proteinin hastalık başlangıcını ve progresyonunu belirlemede önemli bir parametre olabileceği yansıtılmaktadır. Bu çalışmalarda aşırı YKL-40 ekspresyonunun artmış mortalite ile ilişkili olduğu da vurgulanmıştır (Prakash ve diğ. 2013).

İnflamasyonla karakterize edilen birçok hastalıkta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda YKL-40 seviyelerinin yükseldiği sıklıkla rapor edilmiştir (Koç ve diğ. 2010). Tip 2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı (Keles ve diğ. 2014), İBD ve karaciğer fibrozisi gibi inflamatuvar hastalıklarda yüksek plazma YKL-40 seviyelerine rastlanmıştır (Ringsholt ve diğ. 2007). Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek serum YKL-40 ile serum IL-6 ve CRP (C-Reaktif Protein) seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Matsumoto ve Tsurumoto 2001).

YKL-40 kolon, göğüs, over, uterus, prostat, böbrek, akciğer ve germ hücre tümörleri gibi bazı kanser hücrelerinden ekprese edilmektedir (Dehn ve diğ. 2003). YKL-40' ın kanserdeki biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir; ancak in vivo da malign hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasında görev aldığı, kanser hücrelerinde apoptozisi engellediği, anjiyogenezi uyardığı, hücre dışı doku yapılımasını etkilediği ve tümör etrafındaki fibroblastları uyardığı düşünülmektedir (Johansen ve diğ. 2006).

Birçok kanser türünde yüksek oranda YKL-40 ekspresyonunun yapıldığı bulunmuştur. Bazı kanser türlerinde yüksek serum YKL-40 seviyeleri ile hastalık şiddeti ve erken ölüm arasında korelasyon olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca YKL-40' ın kanserli hastaların cerrahi operasyon sonrası, hastalığın kötüye gidip gitmediğini izlemek amaçlı kullanılan bir belirteç olabileceği rapor edilmiştir (Harving ve diğ. 2014).

Endometriyal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada operasyon öncesi YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olduğu ve YKL-40 düzeylerindeki artışın tümör aşamalarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha yüksek YKL-40 seviyelerine sahip kadınların hayatta kalma sürelerinin de daha kısa olduğu gözlenmiştir (Fan ve diğ. 2013)

### 2.3. Netrin-1

Netrinler, embriyogenezde hücre yönlendirmesi ve akson migrasyonunda rol oynayan ekstraselüler proteinlerin bir familyasıdır (Rajasekharan ve Kennedy 2009). Filogenetik olarak korunmuş olan netrinler, değişik hayvan türlerinde yaygın olarak tanımlanmıştır (Xiangli ve Lıfang 2009). Yapılan bir çalışmada fare ve tavukların gelişmekte olan pankreas ve bağırsaklarından netrin ve reseptörlerinin eksprese edildiği bulunmuştur (Jiang ve diğ. 2003).

Memelilerde tanımlanmış netrin familyasının alt grupları vardır: Netrin-1, netrin-3, netrin-4/ $\beta$  ve netrin-G. Bu familyada üzerinde en fazla çalışma yapılan grup netrin-1' dir (Barallobre ve diğ. 2005).

#### 2.3.1. Yapısı ve Reseptörleri

Netrin-1, yaklaşık olarak 600 amino asitten oluşan 70 kDa ağırlığında bir proteindir (Ranganathan ve diğ. 2014).

Netrin-1 biyolojik fonksiyonunu başlıca DCC (kolorektal kanserde silinen) ve UNC5 (koordine edilmemiş 5 homolog) bağımlı reseptörleriyle etkileşime geçerek yapmaktadır (Paradisi ve Mehlen 2010). DCC reseptör familyasının reseptörleri: DCC ve neogenindir. UNC5 familyasının reseptörleri ise UNC5A, UNC5B, UNC5C ve UNC5D' dir. UNC5B reseptörünün monosit, granülosit ve lenfositlerde yüksek oranda eksprese edildiği ve inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Tadagavadi ve diğ. 2010).

Bir rehber molekül olarak nitelendirilen netrin-1, reseptörlerine bağlanıp uzaklaştırıcı veya yakınlaştırıcı özelliği sayesinde hücrenin migrasyon yönünü değiştirebilir. Netrin-1, DCC reseptörüne bağlandığında hücrenin yaklaşmasını uyarırken UNC5 reseptörüne bağlandığında hücrenin uzaklaşmasını uyarılmaktadır (Ko ve diğ. 2014).

DCC netrin-1 reseptörü olarak tanımlanmadan önce DCC geninin tümör supresör geni olduğu bilinmekteydi. Çünkü DCC alleli, kolorektal kanserlerin % 70' inde silinmiştir ve bu genin ekspresyonu, kolorektal kanser dokularında ya azalmıştır ya da hiç yapılmamaktadır (Mehlen ve Mazelin 2003). Ayrıca UNC5C reseptörünün

de kolorektal kanserde yetersiz regüle edildiği sıklıkla görülmüştür. Kolorektal karsinogenezis oluşumunda bu reseptörlerin inaktivasyonunun gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Shin ve diğ. 2007).

Netrin-1' in bağımlı reseptörler olarak tanımlanan DCC ve UNC5 reseptörleri, kolon ve diğer dokularda fonksiyon göstermektedir. Bu reseptörler ligandına bağlanmadığında apoptozisi uyarırken, ligandına bağlandığında poliferasyonu, farklılaşmayı ve migrasyonu uyarmaktadır (Shin ve diğ. 2007).

### 2.3.2. Fonksiyonu ve Hastalıkla İlişkisi

Netrin-1' in reseptör etkileşimiyle sinir sisteminin gelişimi sırasındaki nöron navigasyonunun kontrolünde major rol oynadığı bilinmektedir. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda netrin-1' in, hücre sağkalımını regüle eden farklı bir molekül olduğu açığa çıkarılmıştır (Fitamant ve diğ. 2008).

Netrin-1, hücre farklılaşması ve poliferasyonunu da içeren farklı süreçleri regüle ederek pankreas ve akciğer gibi gelişen epitel dokuların şekillenmesine katkı sağlamaktadır (Ramesh ve diğ. 2011).

Netrin-1' in hücre migrasyonu sırasında hücrenin yönünü değiştirebildiği (Aherne ve diğ. 2013), bununla birlikte lökosit migrasyonunu inhibe ettiği ve inflamasyon aracılı doku hasarını azalttığı da bildirilmiştir (Tadagavadi ve diğ. 2010). Son yıllarda yapılan çalışmalarda böbrek iskemik reperfüzyon hasarı, akut akciğer hasarı, peritonitis ve İBD gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda netrin-1' in potansiyel anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı bölgesel inflamatuvar doku hasarında netrin-1 seviyesi azalabilmektedir (Chen ve diğ. 2012).

Anjiyogenezin yanında apoptozisi de regüle ettiği bilinen netrin-1 sentezinin zarar görmüş epitel hücrelerde ve bazı hastalıklarda uyarıldığı bildirilmiştir (Ramesh ve diğ. 2011). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Gİ sistemdeki hem UNC5 reseptör inaktivasyonu hem de netrin-1' in aşırı ekspresyonu intestinal tümör süreciyle ilişkilendirilmiştir (Fitamant ve diğ. 2008). Kanser türleri üzerinde yapılan bir çalışmada, böbrek, karaciğer, prostat, göğüs, glioblastoma, beyin meningioma kanser türlerinde netrin-1' in fazla eksprese edildiğini; ancak kolon, pankreatik,

akciğer adenokarsinomunda ise normal eksprese edildiği gösterilmiştir (Ramesh ve diğ. 2011).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Eylül 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine abdominal şişkinlik, kabızlık, ishal, vb. bağırsak şikayetleriyle başvurup muayene sonucunda İBS tanısı konmuş 18 yaşından büyük 54 hasta birey ile yaş ve cinsiyet olarak benzer İBS olmayan 18 yaşından büyük 34 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her hastaya, çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın rızasının alındığını belgeleyen Bilgilendirilmiş Olur Formu imzalatıldı. Yapılan çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Tıp fakültesi Dekanlığı, 2013/22/01/22 prototol numaralı Etik Kuruluyula onaylandı.

#### 3.2. Biyokimyasal Testler

Çalışmaya dahil olan hastalardan 12 saatlik açlık sonrası (sabah) 10 ml. venöz kan, jelli biyokimya tüplerine alınarak yarım saat oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri polipropilen ependorf tüplere ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80 °C de saklandı. Gerekli hasta sayısı tamamlandıktan sonra çalışma günü saklanan serum örnekleri -80 °C den çıkartılıp oda ısısına getirildi.

##### 3.2.1. Glikoz, Lipit ve Protein Seviyelerinin Ölçümleri

Beckman Coulter AU680 biyokimya otoanalizörü kullanılarak serumlardaki glikoz seviyeleri hekzokinaz; total protein seviyeleri biüret; kolesterol, trigliserit, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL (düşük dansiteli lipoprotein) seviyeleri gliserol fosfat oksidaz yöntemiyle ölçüldü.

### **3.2.2. YKL-40 Seviyelerinin Ölçümü**

YKL-40 kitinin belirttiği şartlara göre hasta ve sağlıklı bireylerin serum YKL-40 seviyeleri, ticari hazır ELISA kiti (OmniKine USA) kullanılarak ölçüldü. ELISA ölçümü için Biotek marka yıkayıcı ve okuyucu kullanıldı. Bütün kitler ve numuneler oda ısısına getirildikten sonra kullanıldı ve 450 nm (nanometre)' de ölçüm yapıldı.

### **3.2.3. Netrin-1 Seviyelerinin Ölçümü**

Netrin-1 kitinin belirttiği şartlara göre hasta ve sağlıklı bireylerin serum netrin-1 seviyeleri, ticari hazır ELISA kiti (Wuhan EIAab CHINA) kullanılarak ölçüldü. ELISA ölçümü için Biotek marka yıkayıcı ve okuyucu kullanıldı. Bütün kitler ve numuneler oda ısısına getirildikten sonra kullanıldı ve 450 nm' de ölçüm yapıldı.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Değişkenlere ait verilerin istatistiksel analizi için SPSS statistics 17.0 Windows paket programı kullanılmıştır. Çalışmamızda oluşturulan grupların normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov Testi ile homojenliği ise Oneway Anova testi ile analiz edildi. Elde edilen sonuçlara göre gruplar arasındaki farklılıklar Bağımsız Örneklem t-Testi ile analiz edilerek sonuçlar grupların  $\text{ort} \pm \text{s.d.}$  (ortalama  $\pm$  standart sapma) şeklinde verildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda İBS ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet, serum glikoz, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve protein seviyelerinin ort±s.d. değerleri hesaplanarak Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Serumdaki glikoz, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve protein seviyelerinin ortalamaları dikkate alındığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İBS grubunun yaş ortalamasındaki düşüklük anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

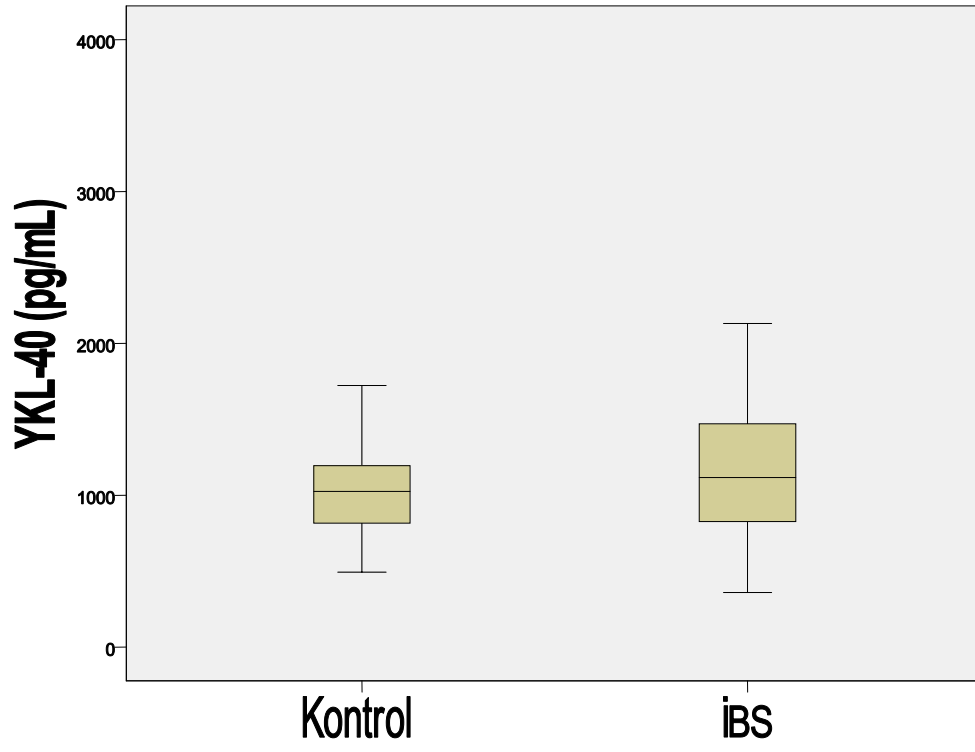
**Tablo 4.1.** Hasta Ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik, Metabolik Biyokimyasal Parametreler (ort±s.d)

	<b>Kontrol (ort±s.d.)</b>	<b>İBS(ort±s.d.)</b>	<b>p</b>
Cinsiyet (E/K)	21K/ 13E	43 K/ 11E	
Yaş (yıl)	53,65±12,83	44,66±10,48	0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,76±4,95	28,79±8,5	0,572
Glikoz (mg/dL)	95,66±8,77	95,07±12,06	0,811
Kolesterol (mg/dL)	183,00±51,81	204,43±44,50	0,053
Trigliserid (mg/dL)	118,09±41,04	124,32±49,08	0,552
HDL (mg/dL)	47,50±7,77	48,69±10,60	0,597
LDL (mg/dL)	120,47±36,25	130,8±37,01	0,240
Protein (gr/dL)	7,43±0,61	7,33±0,49	0,417

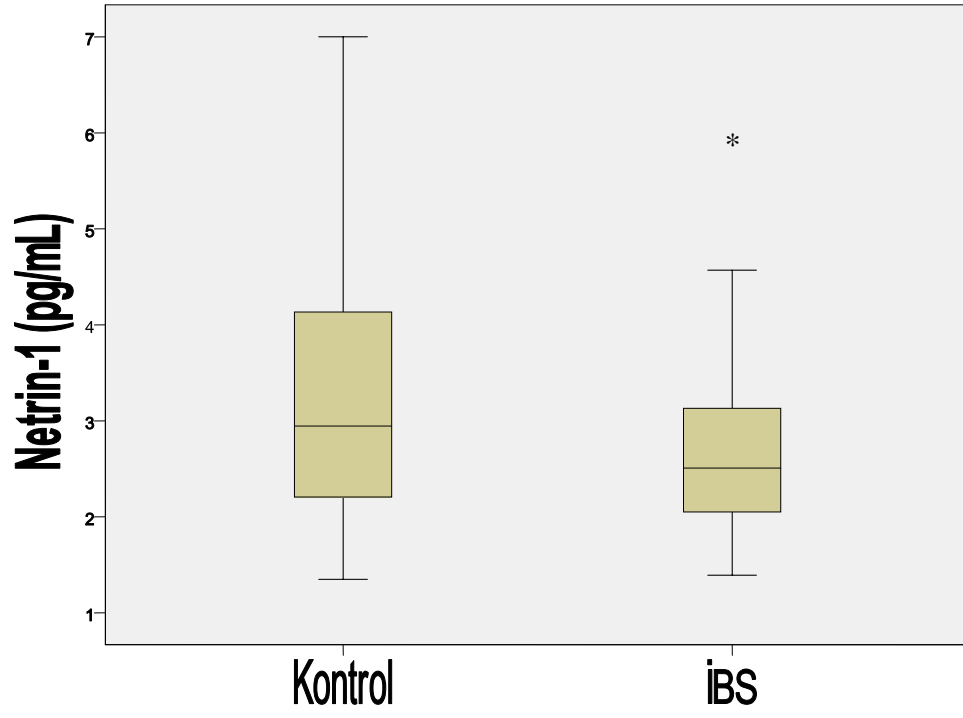
Ölçülen ortalama YKL-40 seviyesi kontrol grubunda 1075,37±418,93 pg/mL (pikogram/mililitre), İBS grubunda ise 1208,4± 641,26 pg/mL' dir. YKL-40 için, gruplar arası farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur (Şekil 4.1).

Ortalama netrin-1 seviyesi ise, kontrol grubunda 3,32±1,40 pg/mL, İBS grubunda ise 2,65±0,80 pg/mL' dir. İBS grubundaki netrin-1 seviyesindeki düşüşün anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,001) (Şekil 4.2).





Şekil 4.1. Kontrol ve İBS gruplarına ait YKL-40 seviyeleri



\*  $p < 0.001$  İBS ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 4.2. Kontrol ve İBS gruplarına ait netrin-1 seviyeleri

## 5. TARTIŞMA

İBS, yapısal bir anormallik olmaksızın abdominal rahatsızlık ve anormal bağırsak alışkanlığı ile karakterize edilen ve genel popülasyonda yaygın görülen fonksiyonel bir Gİ hastalığıdır. Yaşam kalitesini düşüren bu hastalığın patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır. Tanı biyo belirteçlerinin eksikliği nedeniyle İBS hastalığına ait farmakolojik stratejiler fazla geliştirilememiştir. Dolayısıyla hastalık yüksek tedavi masraflarına ve ekonomik giderlere sebep olmaktadır (Bashashati ve diğ. 2014). Ayrıca İBS işgücü kaybına bağlı mali kayıplara da neden olmaktadır. ABD' de üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra işgücü kaybına neden olan en önemli hastalığın İBS olduğu bildirilmiştir (Ünal 2012).

İBS patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır; ancak konuyla ilgili Gİ motilite bozukluğu, viseral hipersensitivite, anormal beyin-bağırsak etkileşimi ve genetik faktörlerdeki değişimler gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Ayrıca bu hastalığın patofizyolojisi intestinal mukozadaki intraepitel lenfosit, mast hücreleri ve enterokromafin hücrelerin artmasından kaynaklanan düşük düzeydeki inflamasyonla da ilişkilendirilmiştir (Schmulson ve diğ. 2014).

Barbara ve diğ. (2004), yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre İBS' li hastaların kolon biyopsilerindeki mast hücre sayısının artışı, mast hücrelerinden sentezlenen histamin-triptaz seviyesinin artışı ve mast hücresiyle sinir hücresi arasındaki mesafenin ise azalışını anlamlı bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda mukozal mast hücrelerinin sinir hücreleri ile olan etkileşimlerinin abdominal rahatsızlığa neden olabileceği öne sürülmüştür.

Mast hücrelerinden salgılanan bazı mediatörlerin sinir ve kas işlevlerini değiştirebilmesi nedeniyle bu hücreler İBS patofizyolojisinde önemli faktörler arasında yer almaktadır (Eker ve Eker 2009).

İmmün yetmezlik ve inflamasyonun İBS patogenezinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Sitokinler, epitel hücrelerini, düz kasları ve enterik sinir sistemini etkileyerek bağırsaktaki motilite, permeabilite ve sekresyona neden olabilirler. Bu durum İBS semptomlarının gelişmesine yol açabilir (Karlsson ve diğ. 2004). Bağırsaktaki post inflamatuvar değişimler immün sistemin değişmesine neden olur. İBS hastalarında sitokin profillerininin değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Bashashati ve diğ. 2012).

Long ve diğ. (2012), yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre İBS hastalarından alınan biyopsi örneklerinde immun sistem hücrelerinin arttığını ve mukozal immun sistemin aktiflendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada İBS hastalardaki pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri artarken anti-inflamatuvar sitokin seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir.

Hua ve diğ. (2011), İBS' li çocuklarda yapmış oldukları bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubundaki intestinal mukozadaki immun hücre infiltrasyonunu, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki artışı ve IL-10/IL-12 oranındaki düşüklüğü göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonunda araştırmacılar, immun ve inflamatuvar cevabın regülasyonunda gerekli anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10' un düşük miktarda üretilmesinin, İBS semptomlarının gelişiminde yüksek risk faktörü olabileceğini savunmuşlardır.

Matricon ve diğ. (2012), yaptıkları bir araştırmada ise kontrol grubuna göre İBS hastalarındaki IL-10 anti-inflamatuvar sitokin seviyelerinin azaldığını; ancak pro-inflamatuvar sitokin seviyesindeki değişimin belirsiz olduğunu ileri sürmüşlerdir.

YKL-40, inflamatuvar ve dokunun yeniden yapılanması durumlarında doğal immun yanıtı düzenleyen kitinaz benzeri serum proteindir. YKL-40' ın inflamasyon bölgesindeki granülosit fonksiyonu ve makrofaj aktivasyonunun spesifik bir göstergesi olabileceği ve IL-13 yolağını aktiflediği rapor edilmiştir (Saba ve diğ. 2014).

Vind ve diğ. (2003), yaptıkları bir çalışmada YKL-40 ve İBD hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada hem ülseratif kolit hem de Crohn's hastalığındaki yüksek serum YKL-40 seviyelerinin hastalık aktivitesini değerlendirmede inflamatuvar bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür.

Aomatsu ve diğ. (2011), yapmış oldukları bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında pediatrik İBD' li hastalarda daha fazla regüle edilmesi nedeniyle fekal YKL-40' ın hastalık aktivitesi ve şiddetinin güvenli bir belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada mukozal inflamasyonun belirteci olarak kullanılan fekal kalprotektin seviyeleri, fekal YKL-40 seviyeleri ile korele bulunmuştur.

Kolonik epitel hücrelerdeki TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin uyarılması sonrasında YKL-40 mRNA' sının önemli ölçüde daha fazla regüle edildiği rapor edildi (Kamba ve diğ.2013).

Okyay ve diğ. (2013), kronik renal yetmezliği olan diyaliz hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubundaki serum YKL-40 konsantrasyonunun arttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada araştırmacılar, YKL-40 konsantrasyonu ile IL-6 ve yüksek duyarlı CRP seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır.

Väänänen ve diğ. (2014), osteoartritik eklemler üzerinde yaptıkları bir çalışmada YKL-40' ın osteoartrit hastalık patogeneziyle ilişkili mediyatörlerle bağlantısını belirlemeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada YKL-40' ın eklem kondrositlerinde üretildiğini ve bu üretimin IL-6 ve IL-17 inflamatuvar sitokinlerle arttığı bulunmuştur.

Chen ve diğ. (2011), yaptıkları bir çalışmada kolit ilişkili neoplazi gelişimi sırasında kolonik epitel hücrelerdeki YKL-40' ın rolünü araştırmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmanın sonunda kolon kanser hücrelerindeki YKL-40' ın NF- $\kappa$ B sinyal yolağını etkili bir şekilde aktiflediği ve sonuç olarak IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuvar sitokin sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür.

Chen ve diğ. (2011), yaptıkları başka bir çalışmada YKL-40' ın karbonhidrat bağlama motifinin biyolojik önemini test etmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada YKL-40' ın karbonhidrat bağlama motiflerinin Akt-sinyal yolağının aktiflenmesine ve bunu takiben kolonik epitel hücrelerde IL-8 üretimine neden olduğu bulunmuştur. Kolonik epitel hücrelerdeki YKL-40 ekspresyonunun spesifik inhibisyonunun Akt-sinyal yolağının aktivasyonunu inhibe edebileceği ve kolondaki kronik inflamasyonu regüle edebileceği ileri sürülmüştür. Çalışmanın sonunda araştırmacılar, bu bulgunun inflamatuvar koşullarda epitel hücrelerin çoğalması ve aktivasyonunu engellemek için yapılan terapotik stratejileri geliştirmede kullanılabileceğini vurgulamışlardır.

Netrin-1, başlangıçta nöronal gelişim için gerekli sekrete protein olarak tanımlanmıştır. Yeni çalışmalar ise netrin-1' in periferal organlardaki inflamatuvar cevabı azaltmada rol oynadığını düşündürmektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalar netrin-1' in akut kolitteki inflamasyonu bastırmak için bağırsaktan salınan endojen bir mediyatör olduğunu göstermektedir. Akut inflamasyonda lökosit migrasyonunu

inhibe ettiği düşünölen netrin-1' in periferel inflamasyon modellerinde doku inflamasyonu ve hasarını önemli ölçüde azaltmak için makrofaj ve nötrofil migrasyonunu da inhibe edebileceği öne sürölmektedir (Aherne ve diğ. 2013).

Aherne ve diğ. (2012), yaptıkları bir çalışmada İBD hayvan modellerinde netrin-1' in inflamatuvar hücre migrasyonunu zayıflatarak anti-inflamatuvar etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada deneysel yolla oluşturulan kolit hayvan modellerindeki netrin-1 yetersizliği artmış kolonik inflamasyonla sonuçlanmıştır. Ayrıca ekzojen netrin-1 desteğinin intestinal inflamasyonu bastırđı da gösterilmiştir.

Mirakaj ve diğ. (2011), inflamatuvar peritonitli hayvanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada akut peritonitte netrin-1' in rolünü araştırmışlardır. Netrin-1' in intestinal organlarda eksprese edildiği ve akut periton inflamasyonunda bu ekspresyonun azaldığı rapor edildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, netrin-1' in endojen olarak baskılandığı hayvanların peritonlarında sitokin sayısının arttığı gösterilmiştir.

Tadagavadi ve diğ. (2010), yapmış oldukları bir çalışmada netrin-1' in sitokin üretimini etkilediğini göstermişlerdir. IL-17 ve IFN- $\gamma$  iskemik reperfüzyon hasarından sonra nötrofillerin ürettiği sitokinlerdir. Bu çalışmanın sonunda netrin-1' in lökosit kaynaklı pro-inflamatuvar mediyatör üretimini inhibe etmekle koruyucu bir rol oynayabileceği desteklenmiştir.

Chen ve diğ. (2012), inflamatuvar bir hastalık olan akut pankreatit deneysel hayvan modellerinde, netrin-1' in düşük eksprese edildiğini göstermişlerdir. Temelde nötrofilardan oluşan lökosit infiltrasyonu, çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine sebep olduğundan akut pankreatit patogenezinde rol oynamaktadır. Daha önceki deneysel pankreatit çalışmalarında TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur. Netrin-1 uygulamasının yapıldığı bu çalışmada plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerindeki azalış, plazma IL-10 seviyesindeki artış anlamlı bulunmuş. Bundan dolayı akut pankreatitte netrin-1' in inflamatuvar sitokinleri regüle ettiği ve pro-inflamatuvar yanıtı baskıladığı yorumu yapılmıştır.

NF- $\kappa$ B (Nükleer faktör-kappa beta), inflamatuvar ve immün yanıtın merkezi bir düzenleyicisidir ve birçok hastalığın patofizyolojisinde kilit rol oynamaktadır. Bağırsak epitel hücrelerindeki NF- $\kappa$ B' nin makrofaj ve T hücrelerindeki pro-

inflamatuvar fonksiyonları ile kronik intestinal inflamasyonu yönettiği bildirilmiştir (Spehlmann ve Eckmn 2003). İntestinal inflamasyonda, mukozadaki immun hücre ve epitel hücrelerde NF-κB aktiflenmektedir. İmmun hücrelerdeki NF-κB aktivasyonu TNF-α ve IL-1β gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin genlerini upregüle etmektedir (Ko ve diğ. 2014).

Ranganathan ve diğ. (2013), iskemik akut böbrek hasarı olan fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada netrin-1 uygulamasının inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve inflamasyonu baskılayarak böbreği iskemi reperfüzyon hasarından koruduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada netrin-1' in COX-2 (siklooksijenaz-2) aracılı prostaglandin E-2 üretimini baskılayarak nötrofil fonksiyonunu ve aktivasyonunu regüle ettiği ve dolayısıyla inflamatuvar sitokin üretimini baskıladığı ileri sürülmüştür. İnflamasyondan sonra yüksek oranda uyarılan COX-2 geninin transkripsiyonundaki artış NF-κB transkripsiyon faktörü sayesinde gerçekleşmektedir. Bu çalışmanın sonunda netrin-1' in immun hücrelerde NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek COX-2 ekspresyonunu regüle ettiği yorumu yapılmıştır.

Çalışmamızda İBS' li hasta ve kontrol grubundaki YKL-40 ve netrin-1 seviyelerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın sonunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İBS hasta grubundaki netrin-1 seviyesini anlamlı olarak düşük bulduk. Bu nedenle İBS hastalığında anti-inflamatuvar mekanizmaların azalmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte İBS hastalarının YKL-40 seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına karşın bu artışın anlamlı olmadığını bulduk. Bu durum İBS hastalığındaki pro-inflamatuvar mekanizmaların YKL-40 seviyesini değiştirebilecek boyutta olmadığını göstermektedir. Ayrıca sonuçlarımız İBS patofizyolojinde düşük düzeyde inflamasyonun var olduğu görüşünü desteklemektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, İBS hastalığının teşhisinde netrin-1' in iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Yine bu çalışmada YKL-40' ın İBS için prognostik bir değerinin olmadığını bulduk. Bundan dolayı bu çalışma hem İBS hastalığının güvenilir bir şekilde teşhis edilmesinde hem de muhtemel tedavi alternatiflerinin seçiminde yarar sağlayacaktır. Bulgularımızı tam olarak desteklemek için konu ile ilgili farklı ve geniş kapsamlı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

- AGA. 2002. Technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 123 (6): 2108-2131
- ARAGON, G., GRAHAM, D.B., BORUM, M., DOMAN, D.B. 2010. Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*. 6(1): 39-44
- AHERNE, C.M., COLLINS, C.B., ELTZSCHIG, H.,K. 2013. Netrin-1 guides inflammatory cell migration to control mucosal immune responses during intestinal inflammation. *Tissue Barriers*. 1e24957-1-6
- AHERNE, C.M., COLLINS, C.B., MASTERSON, J.C., TIZZANO, M., BOYLE, T.A., WESTRICH, J.A, PARNES, J.A., FURUTA, G.T.,RIVERA-NIEVES, J., ELTZSCHIG, H.K. 2012. Neuronal guidance molecule netrin-1 attenuates inflammatory cell trafficking during acute experimental colitis. *Gut*. 61: 695-705
- AOMATSU, T., IMAEDA, H., MATSUMOTO, K., KIMURA, E., YODEN, A., TAMAI, H., FUJIYAMA, Y., MIZOGUCHI, E., ANDOH, A. 2011. Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 34: 941–948
- AVUNDUK, C. 2002. Irritable bowel syndrome. *Manual of gastroenterology: diagnosis and therapy*. 33: 227-235
- BARALLOBRE, M.J., PASCUAL, M., DEL RÍO, J.A., SORIANO, E. 2005. The Netrin family of guidance factors: emphasis on Netrin-1 signalling. *Brain Research Review*. 49: 22–47
- BARBARA, G., STANGELLINI, V., DE GIORGIO, R., CREMON, C., COTTREL, G.S., SANTINI, D., PASQUINELLI, G., MORSELLI-LABATE, A.M., GRADY, E.F., BUNNETT, N.W. 2004. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in Irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 126 (3): 693-702
- BARBARA, G., STANGHELLINI, V., DE GIORGIO, R., CORINALDESI, R. 2006. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil*. 18: 6–17
- BASHASHATI, M., REZAEI, N., SHAFIEYOUN, A., MCKERNAN, D.P., CHANG, L., ÖHMAN, L., QUIGLEY, E.M., SCHMULSON, M., SHARKEYM, K.A., SIMRÉN, M. 2014. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 26: 1036–1048
- BAYKAN, A.R., KASAP, E., GERÇEKER, E., YÜCEYAR, H. 2012. İrritabl barsak sendromu ve genetik. *Güncel Gastroenteroloji*. 16/1: 53-55
- BAYRAKÇI, B., ÖZÜTEMİZ, A.Ö. 2009. Postinfeksiyöz İrritabl Barsak Sendromu. *Güncel gastroenteroloji*.13/3: 153-157
- BRADESI, S., MCROBERTS, J.A., ANTON, P.A., MAYER, E.A. 2003 A. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: Separate or Unified? *Curr Opin Gastroenterol*. 19(4): 336-342
- BRANDT, L.J., CHEY, W.D., FOXX-ORENSTEIN, A.E., SCHILLER, L.R., SCHOENFELD, P.S., SPIEGEL, B.M., TALLEY, N.J., QUIGLEY, E.M. 2009. An Evidence-Based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterology*.104 (Suppl-1): 1–35.
- CHADWICK, V.S., CHEN, W., SHU, D., PAULUS, B., BETHWAITE, P., TIE, A., WILSON, I. 2002. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome.

*Gastroenterology*. 122: 1778-83

- CATALAN, V., GOMEZ-AMBROSI, J., RODRIGUEZ, A., RAMIREZ, B., ROTELLAR, F., VALENTI, V., SILVA, C., GIL, M.J., SALVADOR, J., FRÜHBECK, G. 2011. Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: Impact of conventional weight loss and gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*, January. 96(1): 200–209
- CHEN, C-C., PEKOW, J., LLADO, V., KANNEGANTI, M., LAU, C.W., MIZOGUCHI, A., MINO-KENUDSON, M., BISSONNETTE, M., MIZOGUCHI, E. 2011. Chitinase 3-like-1 expression in colonic epithelial cells as a potentially novel marker for colitis-associated neoplasia. *Am J Pathol*. 179: 1494–1503
- CHEN, C-C., LLADO, V., EURICH, K., TRAN, H.T., MIZOGUCHI, E. 2011. Carbohydrate-binding motif in chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40) specifically activates Akt signaling pathway in colonic epithelial cells. *Clinical Immunology*. 140: 268–275
- CHEN, G., YANG, T., GU, Q., NI, X-H., ZHAO, Z-H., YE, J., MENG, X-M, LIU, Z-H., HE, J-G., XIONG, C-M. 2014. Elevated plasma YKL-40 as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 19: 608–615
- CHEN, J., CAI, Q-P., SHEN, P-J., YAN, R-I., WANG, C-M., YANG, D-J., FU, H-B., CHEN, X-Y. 2012. Netrin-1 protects against L-arginine-induced acute pancreatitis in mice. *PLOS ONE*. 7(9): e46201
- DEHN, H., HØGDALL, E.V.S., JOHANSEN, J.S., JØRGENSEN, M., PRICE, P.A., ENGELHOLM, S.A.A., HØGDALL, C.K. 2003. Plasma YKL-40, as a prognostic tumor marker in recurrent ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 82: 287-293
- DE GIORGIO, R., BARBARA, G., STANGHELLINI, V., CREMON, C. SALVIOLI, B., DE PONTI, F., CORINALDESI, R. 2004. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Phramacol Ther*. 2: 10-22
- DROSSMAN, D.A., CAMILLERI, M., MAYER, E.A., WHITEHEAD, W.E. 2002. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 123: 2108-2131
- DUNLOP, S.P., JENKINS, D., SPILLER, R.C. 2004. Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 16: 1011-1015
- DUNLOP, S.P., COLEMAN, N.S., BLACKSHAW, E., PERKINS, A.C., SINGH, G., MARSDEN, C.A., SPILLER, R.C. 2005. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 3(4): 349-357
- DUPONT, J., TANWAR, M.K., THALER, H.T., FLEISHER, M., KAUFF, N., HENSLEY, M.L., SABBATINI, P., ANDERSON, S., AGHAJANIAN, C., HOLLAND, E.C., SPRIGGS D.R. 2004. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL- 40. *Journal of Clinical Oncology*. 22: 3330-3339
- EBLING, B., JURCIC, D., GMAJNIC, R., VCEV, A., BILIC, A., PRIBIC, S. 2011. Anthropological, demographic and socioeconomic characteristics of irritable bowel syndrome. *Coll Antropol*. 35(2): 513-521
- EKER, M.Ç., EKER, E.D. 2009. Depresyon ve irritable barsak sendromu birlikteliğinin nörobiyolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 1: 120-131
- FAN, J-t., SI, X-h., LIAO, Y., SHEN, P. 2013. The diagnostic and prognostic value of serum YKL-40 in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 287: 111–115

- FITAMANT, J., GUENEBEAUD, C., COISSIEUX, M-M., GUIX, C., TREILLEUX, I., SCOAZEC, J-Y., BACHELOT, T., BERNET, A., MEHLEN, P. 2008. Netrin-1 expression confers a selective advantage for tumor cell survival in metastatic breast cancer. *PNAS*. 105: 4850-4855
- FUSETTI, F., PIJNING, T., KALK, K.H., BOS, E., DIJKSTRA, B.W. 2003. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J. Biol. Chem.* 278: 37753 – 37760
- GERSHON, M.D. 2003. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord.* 3: 25-34.
- GÖKSU EROL, Y., ÖZDEMİR, Ö. 2011. Mast hücrelerinin cerrahi hastalıklar ve cerrahi tümörlerdeki yeni tanımlanan rolleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 31(4): 969-975
- GÜLŞEN, M. 2007. İritabl bağırsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji.* 11/2: 98-121
- HAHN, B.A., YAN, S., STRASSELS, S. 1999. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion.* 60(1): 77-81
- HAKALA, B.E., WHITE, C., RECKLIES, A.D. 1993. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, Is a mammalian member of a chitinase protein family. *The Journal of Biological Chemistry.* 268 (34): 25803-25810
- HARRIS A.L., CHANG L. 2006. İritabl bağırsak sendromu: yeni ve gelecekteki tedaviler. *Current Opinion in Gastroenterology Turkish Edition.* 1(2): 104-113
- HARVING, M.L., CHRISTENSEN, L.H., RINGSHOLT, M., LAUSTEN, G.S., PETERSEN, M.M. 2014. YKL-40 expression in soft-tissue sarcomas and atypical lipomatous tumors an immunohistochemical study of 49 tumors. *Acta Orthopaedica .* 85 (2): 195–200 195
- HOOVER, D.J., ZHU, V., CHEN, R., BRILEY, K., RAMESHWAR, P., COHEN, S., COFFMAN, F.D. 2013. Expression of the chitinase family glycoprotein YKL-40 in undifferentiated, differentiated and trans-differentiated mesenchymal stem cells. *Plos One Volume.* 8(5): 62491
- HUA, M.C., LAİ, M.W., KUO, M.L., YAO, T.C., HUANG, J.L., CHEN, S.M. 2011. Decreased interleukin-10 secretion by peripheral blood mononuclear cells in children with irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 52: 376–381
- JAMALI, R., JAMALI, A., POORRAHNAMA, M., OMIDI, A., JAMALI, B., MOSLEMI, N., ANSARI, R., DOLATSHAHI, S., DARYANI, N.E. 2012. Evaluation of health related quality of life in irritable bowel syndrome patients. *Health and Quality of Life Outcomes.* 10: 12
- JIANG, Y., LIU, M., GERSHON, M.D. 2003. Netrins and DCC in the guidance of migrating neural crest- derived cells in the developing bowel and pancreas. *Developmental Biology.* 258: 364–384.
- JHA, R.K., ZOU, Y., LI, J., XIA, B. 2010. Irritabl bowel syndrome at a glance. *British Journal of Medical Practitioners.* 3(4): 24-30
- JOHANSEN, J.S. 2006. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Danish Medical Bulletin.* 53: 172-209
- JOHANSEN, J.S., JENSEN, V.B., ROSLIND, A., NIELSEN, D., PRICE, P.A. 2006. Serum YKL-40, A New Prognostic Biomarker in Cancer Patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention.* 15: 194-202
- JOHANSEN, J.S., HVOLRIS, J., HANSEN, M., BACKER, V., LORENZEN, I., PRICE, P.A. 1996.

Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *British Journal of Rheumatology*. 35: 553-559

- JORDAN, S.M., KIEFER, E.D. 1929. The irritable colon. *JAMA*. 93: 592-595
- KARLSSON, H., LARSSON, P., WOLD, A.E., RUDIN, A. 2004. Pattern of cytokine responses to gram-positive and gram-negative commensal bacteria is profoundly changed when monocytes differentiate into dendritic cells. *Infect Immun*. 72: 2671–2678
- KAMBA, A., LEE, I-A., MIZOGUCHI, E. 2013. Potential association between TLR4 and chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40) signaling on colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Curr Mol Med*. 13(7): 1110–1121
- KELES, Z.P., KELES, G.C., AVCI, B., CETINKAYA B.O., EMINGIL, G. 2014. Analysis of YKL-40 acute-phase protein and interleukin-6 levels in periodontal disease. *J Periodontol*. 85(9): 1240-6
- KEOGH, E., ELLERY, D., HUNT, C., HANNENT, I. 2001. Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain*. 91(1-2): 91-100
- KO, S., BLATCH, G., DASS, C. 2014. Netrin-1 as a potential target for metastatic cancer: focus on colorectal cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 33 (1): 101-113
- KOC, M., ZULFIKAROGLU, B., KEMAL ISMAN, F., OZALP, N., ACAR, A., KUCUR, M. 2010. Serum YKL-40 levels in acute appendicitis. *Bratisl Lek Listy*. 111(2): 656-658
- KORNBLIT, B., HELLEMAN, D., MUNTHER-FOG, L., BONDE, J., STROM, J.J., MADSEN, H.O., JOHANSEN, J.S., GARRED, P. 2013. Plasma YKL-40 and CHI3L1 in systemic inflammation and sepsis—Experience from two prospective cohorts. *Immunobiology*. 218: 1227– 1234
- KUTLU, T. 2007. Fonksiyonel bağırsak hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 3: 1-9
- KZHYSKOWSKA, J., GRATCHEV, A., GOERDT. 2007. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomarker Insights*. 2: 128–146
- LIEBREGTS, T., ADAM, B., BREDACK, C., ROTH, A., HEINZEL, S., LESTER, S., DOWNIE-DOYLE, S., SMITH, E., DREW, P., TALLEY, N.J., HOLTMANN, G. 2007. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 132(3): 913-920
- LIU, J., HOU, X. 2011. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 26. Suppl. 3: 88–93
- LONG, Y., WANG, W., WANG, H., HAO, L., QIAN, W., HOU, X. 2012. Characteristics of intestinal lamina propria dendritic cells in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Gastroent Hepatol*. 27: 935–944
- LONGSTRETH, G.F., THOMPSON, W.G., CHEY, W.D., HOUGHTON, L.A, MEARIN, F., SPILLER, R.C. 2006. *Gastroenterology Türkçe Baskı*. 179-193
- MANNING, A.P., THOMPSON, W.G., HEATON, K.W., MORRIS A.F. 1978. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *British Medical Journal*. 2: 653-654
- MATSUMOTO, T., TSURUMOTO, T. 2001. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: correlations between clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumat*. 19(6): 655–660

- MEHLEN, P., MAZELIN, L. 2003. The dependence receptors DCC and UNC5H as a link between neuronal guidance and survival. *Bio Cell*. 95(7): 425–436
- MIRAKAJ, V., GATIDOU, D., POTZSCH, C., KONIG, K., ROSENBERGER, P. 2011. Netrin-1 signaling Dampens Inflammatory Peritonitis. *J Immunol*: 186: 549-555
- MULAK, A., TACHE, Y., LARAUCHE, M. 2014. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome *World J Gastroenterol*. 20(10): 2433-2448
- MUMCUOĞLU, İ., COŞKUN, A F., AKSU, N., PÜRNAK, T., GÜNGÖR, Ç. 2013. İrrite Bağırsak Sendromunda *Dientamoeba fragilis* ve *Blastocystis* spp. Rolü. *Türkiye Parazitoloj Derg*: 37: 73-7
- MUNAKATA, J., NALIBOFF, F., HARRAF, F., KODNER, A., LEMBO, T., CHANG, L., SILVERMAN, D.H., MAYR, E.A. 1997. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with IBS. *Gastroenterology*. 112(1): 55-63
- MÜLLER-LISSNER, S. A., FUMAGALLI, I., BARDAHAN, K.D., PACE, F., PECHER, E., NAULT, B., RÜEGG, P. 2001. Tegaserod, a 5-HT4 receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 15: 1655-1666
- OKYAY, G.U., ER, R.E., TEKBUĞAK, M.Y., PAŞAOĞLU, Ö., İNAL, S., ÖNEÇ, K., PAŞAOĞLU, H., ALTOK, K., DERİCİ, Ü., ERTEN, Y. 2013. Novel inflammatory marker in dialysis patients: YKL-40. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 17(2): 193–201
- O'MAHONY, L., MCCARTHY, J., KELLY, D., HURLEY, G., LUO, F., CHEN, K., O'SULLIVAN G.C., KIELY, B., COLLINS, J.K., SHANAHAN, F., QUIGLEY, E.M. 2005. Lactobacillus and bifidobacterium in IBS: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 128(3): 541-551
- OSLER, W. Principles and Practices of Medicine. 1st ed. 1892. pp. 388
- ÖZDEN, A., KÖKSAL, A.Ş, OĞUZ, D., ÇİÇEK, B., YILMAZ, U., DAĞLI, Ü., PARLAK, E., BAHAR, K., ŞAHİN, B., ÖZLER, J., ÖZDEN, A. 2006. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarında iritabl barsak sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 5(1): 4-15
- PARADISI, A., MEHLEN, P. 2010. Netrin-1, a missing link between chronic inflammation and tumor progression. *Cell Cycle*. 9: 7:1253-1262
- PEKTAŞ, B., YILDIRIM, A., AKSOY GÖKMEN, A., UZUN, B., GÜNGÖR, S., PEKER, B.O. 2014. İritabl barsak sendromlu hastalarda *blastocystis hominis* sıklığının araştırılması. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 5 (2): 242-245
- PRAKASH, M., BODAS, M., PRAKASH, D., NAWANI, N., KHETMALAS, M., MANDAL, A., ERIKSSON, C. 2013. Diverse pathological implications of YKL-40: Answers may lie in 'outside- in' signaling. *Cellular Signalling*. 25: 1567–1573
- RAMESH, G., BERG, A., JAYAKUMAR, C. 2011. Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers. *Biomarkers*. 16(2): 172–180
- RANGANATHAN, P., MOHAMED, R., JAYAKUMAR, C., RAMESH, G. 2014. Guidance cue netrin-1 and the regulation of inflammation in acute and chronic kidney disease. *Mediators of Inflammation*. Article ID 525891, 13 pages
- RANGANATHAN, P.V., JAYAKUMAR, C., MOHAMED, R., DONG, Z., RAMESH, G. 2013.

- Netrin-1 regulates the inflammatory response of neutrophils and macrophages, and suppresses ischemic acute kidney injury by inhibiting COX-2 mediated PGE2 production. *Kidney Int.* 83(6): 1087–1098
- RAJASEKHARAN, S., KENNEDY, T. 2009. The netrin protein family. *Genome Biology.* 10: 239
- RATHCKE, C.N., VESTERGAARD, H. 2009. YKL-40 - an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovascular Diabetology.* 8: 61
- RATHCKE, C.N., JOHANSEN, J.S., VESTERGAARD, H. 2006. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflamm. res.* 55: 53–59
- RINGSHOLT, M., HØGDALL, E.V.S., JOHANSEN, J.S., PRICE, A.P., CHRISTENSEN, L.H. 2007. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues – an immunohistochemical study. *J Mol Hist.* 38: 33–43
- SABA, M., SHARIF, M.R., AKBARI, H., NIKOUEINEJAD, H., JOLFAÏI, M.R. 2014. YKL-40 in asthma and its correlation with different clinical parameters. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 13(4): 271-277
- SANDLER, R.S., EVERHART, J.E., DONOWITZ, M., ADAMS, E., CRONIN, K., GOODMAN, C., GEMMEN, E., SHAH, S., AVDIC, A., RUBIN, R. 2002. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology.* 122(5): 1500-1511
- SCHMULSON, M., BIELSA, M.V., CARMONA-SÁNCHEZ, R., HERNÁNDEZ, A., LÓPEZ-COLOMBO, A., VIDAL, Y.L., PELÁEZ-LUNA, M., REMES-TROCHE, J.M., TAMAYO, J.L., VALDOVINOS, M.A. 2014. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome (IBS): an evidence-based review. *Revista de Gastroenterología de México.* 79(2): 96-134
- SCHULTZ, N.A., JOHANSEN J.S. 2010. YKL-40—a protein in the field of translational medicine: A role as a biomarker in cancer patients? *Cancers.* 2: 1453-1491
- SCHWETZ, I., BRADESI, S., MAYER, E.A. 2003. Current Insights into the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Current Gastroenterology Reports.* 5: 331–336
- SEZER, E., SAKA, M. 2014. İrritabl bağırsak sendromunun tedavisinde prebiyotik ve probiyotik kullanımı. *Güncel gastroenteroloji* 18/2: 174-179
- SHIN, S.K., NAGASAKA, T., JUNG, B.H., MATSUBARA, N., KIM, W.H., CARETHERS, J.M., BOLAND, C.R., GOEL, A. 2007. Epigenetic and genetic alterations in netrin-1 receptors UNC5C and DCC in human colon cancer. *Gastroenterology.* 133: 1849–1857
- SPEHLMANN, M.E. ve ECKMANN, L. 2009. Bağırsak korunmasında ve hasarında nükleer faktör-kappa B. *Current Opinion in Gastroenterology Türkçe Baskı.* 2 (3): 138-146
- SPILLER, R., AZIZ, Q., CREED, F., EMMANUEL, A., HOUGHTON, L., HUNGIN, P., JONES, R., KUMAR, D., RUBIN, G., TRUDGILL, N., WHORWELL. 2007. Guidelines on the irritable Bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* 56: 1770-1798
- TADAGAVADI, R.K., WANG, W., RAMESH, G. 2010. Netrin-1 Regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production and inflammation through UNC5B receptor and protects kidney against ischemia–reperfusion injury. *The Journal of Immunology.* 185: 3750–3758
- TALLEY, N.J., BOYCE, P.M., JONES, M. 1998. Is the association between irritable bowel syndrome and abuse explained by neuroticism? A population based study. *Gut.* 42: 47-53

- TALLEY, N.J., SPILLER, R. 2002. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet*. 360: 555-564
- TAYMUR, İ., ERBERK-ÖZEN, N., BORATAV, C., GÜLİTER, S. 2007. İritabl barsak sendromlu hastaların aleksitimi, mizaç, karakter özellikleri ve psikiyatrik tanı açısından değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 17: 186-194
- THOMPSON, W.G., CREED, F.H., DROSSMAN, D.A., HEATON, K.W., MAZZACCA, G. 1992. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gastroenterol Int*. 5: 75-91
- TILLISCH, K., LABUS, J.S., NALIDOFF, B.D., BOLUS, R., SHETZLINE, M., MAYER, E.A., CHANG, L. 2005. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*. 100: 896-904
- TOPAL, F., TOPAL, F.E., AKBULUT, S. 2012. Ailesel akdeniz ateşi ve iritabl barsak sendromunun ayırıcı tanısında ortalama platelet hacminin rolü. *Sakaryamj*. 2(4): 186-189
- ÜNAL, H.Ü. 2012. İritabl barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji*. 16/3: 213-217
- WILSON, S., ROBERTS, L., ROALFE, A., BRIDGE, P., SINGH, S. 2004. Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey. *British Journal of General Practice*. 54: 495-502
- XIANGLI, Y., LIFANG, L. 2009. Cloning and characterization of a human novel gene netrin-G2. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]*. 26(4): 450-462
- WHITEHEAD, W.E., HOLTKOTTER, B., ENCK, P., HOELZL, R., HOLMES, K.D., ANTHONY, J., SHABSIN, H.S., SCHUSTER, M.M. 1990. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 98: 1187-1192.
- VARLI, M. 2012. Yaşlıda sık görülen gastrointestinal problemler. *Klinik Gelişim*. 25: 56-65
- VÄÄNÄNEN, T., KOSKINEN, A., PAUKKERI, E-L, HAMALAINEN, M., MOILANEN, T., MOILANEN, E., VUOLTEENAHO, K. 2014. YKL-40 as a novel factor associated with inflammation and catabolic mechanisms in osteoarthritic joints. *Mediators of Inflammation*. Article ID 215140, 7 pages
- VIND, I., JOHANSEN, J.S., PRICE, P.A., MUNKHOLM, P. 2003. Serum YKL-40, a potential new marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 38: 599-605
- VIRAMONTES, B.E., CAMILLERI, M., MCKINZIE, S., PARDI, D.S., BURTON, D., THOMFORDE, G.E. (2001). Genderrelated differences in slowing colonic transit by a 5-HT<sub>3</sub> antagonist in subjects with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 96: 2671- 2676
- YEN, C-M., MUO, C-H., LIN, M-C., CHANG, S-N., CHANG, Y-J., KAO, C-H. 2014. A nationwide population cohort study: Irritable bowel syndrome is a risk factor of osteoporosis. *European Journal of Internal Medicine*. 25: 87-91
- YURDAKUL, İ. 2001. İritabl barsak sendromu. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu*. 83-92
- ZHONG, L., HOU, X. 2012. Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome in China. *J Neurogastroenterol Motil*. 18: 19-33