

Apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu etkisi: Tek merkezli vaka kontrol çalışması

Protective effect of appendectomy against the development of ulcerative colitis

Özlen ATUĞ¹, Arzu TIFTİKÇİ², Aysun BOZBAŞ³, Gülgün TAHAN⁴, Şafak KIZILTAŞ⁵, Hülya Över HAMZAOĞLU¹, Nurdan TÖZÜN²

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Anadolu Sağlık Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü³, Marmara Üniversitesi, Gastroenteroloji Enstitüsü⁴, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü⁵, İstanbul

Giriş ve Amaç: Ülseratif kolitin patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi rol oynayabilir. Apendektominin ülseratif kolit gelişiminde koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak mekanizması bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre 20 yaşın altında yapılan apendektomi ülseratif kolit gelişme riskini azaltmaktadır. Bu çalışmanın amacı ülseratif kolit'li hastalarda apendektomi sıklığını belirlemek ve ülseratif kolit gelişimi ile apendektomi yaşı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Ülseratif kolit'li 258 hastanın dosyası retrospektif olarak apendektomi varlığı ve apendektomi sırasındaki yaş açısından incelendi. Sonuçlar yaş ve cins açısından benzerlik gösteren 314 sağlıklı kontrol olgusunun sonuçları ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Apendektomi oranı ülseratif kolit'te %4.2 (11/258), kontrol grubunda ise %10.2 (32/314) olarak saptandı. Ülseratif kolit'te apendektomi oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). Apendektomi sırasındaki ortalama yaş ülseratif kolit grubunda 25.6 ± 10.7 yıl, kontrol grubunda ise 20.6 ± 8.6 yıl olarak saptandı. Ülseratif kolit grubunda apendektomi sırasındaki yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). **Sonuç:** Apendektomi ile ülseratif kolit gelişimi arasında negatif bir ilişki vardır. Elde ettiğimiz sonuçlar apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu olabileceğini destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, apendektomi

Background and Aims: The pathogenesis of ulcerative colitis probably involves an interaction between genetic and environmental factors. Appendectomy is considered a protective factor for subsequent ulcerative colitis. The underlying mechanism of this effect is unknown. According to the recent epidemiological data, appendectomy under the age of 20 years was associated with a significantly reduced subsequent risk of ulcerative colitis. The aim of this study was to define the appendectomy rates in patients with ulcerative colitis and to assess the relationship between age at appendectomy and ulcerative colitis development. **Materials and Methods:** Two hundred fifty-eight consecutive adult patients with ulcerative colitis were retrospectively evaluated for history of appendectomy and compared with 314 healthy subjects. **Results:** Appendectomy rate was 4.2% (11/258) in ulcerative colitis and 10.2% (32/314) in the control group. The frequency of appendectomy in ulcerative colitis was significantly less than in controls ($p<0.001$). The mean age of the patient at the time of appendectomy was 25.6 ± 10.7 years in the ulcerative colitis group and 20.6 ± 8.6 years in the control group. The mean age at the time of appendectomy was significantly higher in the ulcerative colitis group than in the control group ($p<0.05$). **Conclusions:** Appendectomy has a negative association with the development of ulcerative colitis. Our results confirm that appendectomy might be protective in ulcerative colitis.

Key words: Ulcerative colitis, appendectomy

GİRİŞ ve AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK), nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamış, etyolojisinde immunolojik, genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu tutulduğu kronik inflamatuvar bir kolon hastalığıdır (1).

Çevresel faktörlerin ÜK'in oluşumuna ve seyrine etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ÜK'in genetik olarak duyarlı kişide değişik antijenler ya da çevresel faktörlere maruz kalma ile gelişebileceği, alevlen-

me ve remisyonların da bu faktörlerle ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir. Prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı infeksiyonları, mikrobiyal ajanlar, sigara içimi, oral kontraseptifler, diyet, hijyen, meslek, eğitim, iklim, stres, psikolojik faktörler, apendektomi, tonsillektomi, kan transfüzyonu, hayvanlarla temas ve fiziksel aktivite çevresel faktörler olarak sayılabilir (2). Bu çevresel faktörler arasından sadece sigara içimi-

nin ÜK gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3). Sigara içiminin ÜK gelişiminde koruyucu bir etkisi vardır ve klinik olarak hafif ÜK tedavisinde nikotin bantları kullanılmıştır (4). Çevresel faktörlerin etkisi ve birbirleriyle etkileşimi değişik toplumlarda farklılıklar gösterebilir.

Yapılan çalışmalarda ÜK'li hastalarda apendektomi prevalansının düşük olduğu tespit edilmiştir. Apendektominin ÜK gelişmesine karşı koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Yirmi yaş öncesinde apendektomi geçirenlerde ÜK gelişim riskinin azaldığı, 20 yaş sonrası apendektomi geçirenlerde ise riskin azalmadığı saptanmıştır (5–8). Ancak ÜK ile apendektomi arasındaki bu ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Bu çalışmanın amacı ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığını saptamak ve apendektomi yaşı ile ÜK gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu: çalışmada, 1998–2008 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na ve Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'ne başvurarak klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik kriterlere göre ÜK tanısı almış 258 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Kontrol grubu 314 kişi olup yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Gruplar apendektomi sıklığı ve apendektomi sırasındaki yaş ortalaması açısından değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli veriler t testi, süreksiz veriler Chi-square test kullanılarak karşılaştırıldı. $P < 0.05$ ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

ÜK grubundaki 258 hastanın yaş ortalaması 42.1 ± 16.2 yıl, erkek/kadın oranı 146/112 olarak saptanırken kontrol grubunda yaş ortalaması

39.98 ± 15.7 yıl, erkek/kadın oranı 179/135 olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından bir fark yoktu. ÜK grubunda 11 hastada (%4.2) apendektomi öyküsü var iken bu oran kontrol grubunda %10.2 (32/314) idi. ÜK'te apendektomi oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

Apendektomi sırasındaki ortalama yaş ÜK grubunda 25.6 ± 10.7 yıl, kontrol grubunda ise 20.6 ± 8.6 yıl olarak saptandı. ÜK grubunda apendektomi sırasındaki yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Ülseratif kolit, etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış ve immun aktivasyon kaynaklı doku hasarı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK'te hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar çok değişken ve nonspesifiktir. İnfeksiyöz ajanlar ve luminal toksinler genetik olarak hassas bir kişide mukozal bariyeri geçerek lokal doku inflamasyonunu başlatırlar. Çoğu zaman bu hasar inflamatuvar cevapla önlenir ve mukozal hasar iyileşir. Ancak genetik yatkınlığı olan kişilerde supresyon olmaz ve inflamatuvar yanıt artar. İmmun zincir aktive olur, sürekli lümen bileşenlerine maruz kalan mukozada olay süregenleşir; kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis oluşur. Altta yatan neden ne olursa olsun ortaya çıkan kolonik hasarda organın yanıtı hemen hemen aynı şekilde olmaktadır. Yapılan çalışmalarda intestinal floranın ÜK gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (9, 10). Apendiks ve çekum da intestinal flora bakımından zengin bölgelerdir. Apendiksteki inflamasyon mukozal immun yanıtın tetiğini çekerek ÜK gelişimine zemin hazırlayabilir. Nitekim bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda da gösterilmiştir ki ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığı son derece düşüktür (5–8). Başka bir deyişle apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu bir etkisi vardır. An-

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Ülseratif kolit	Kontrol	p
Hasta sayısı (n)	258	314	-
Yaş (ortalama \pm SD) yıl	42.1 ± 16.2	39.98 ± 15.7	NS
Cinsiyet E/K	146/112	179/135	NS
Apendektomi oranı (%)	4.2	10.2	<0.001
Apendektomi esnasındaki yaş (ortalama \pm SD) yıl	25.6 ± 10.7	20.6 ± 8.6	<0.05

NS= $p \geq 0.05$

çak bugün için ÜK ve apendektomi arasındaki bu negatif ilişkinin mekanizması aydınlatılabilmemiş değildir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığı anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca apendektomi sırasındaki yaş ortalaması kontrol grubundan yüksek bulunarak elde ettiğimiz sonuç 20 yaş öncesi yapılan apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu etkisinin olduğu yönündeki literatür bilgisini desteklemektedir. Mizoguchi ve arkadaşları ÜK'in hayvan modelinde doğumdan 3-5 hafta gibi kısa bir süre sonra yapılan apendektominin doku inflamasyonunu önlediğini göstererek insan çalışmalarına ait bu bilgiyi desteklemişlerdir (11).

Ülseratif kolit tanısı aldıktan sonra yapılan apendektominin hastalık seyri ve aktivitesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (12-16). Hallas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ÜK tanısı aldıktan sonra apendektomi yapılan hastaların hastalıkları sebebiyle hastaneye başvuru oranları apendektomi öncesi dönem ile karşılaştırılmış ve bir fark bulunmamıştır (16). Radford-Smith ve arkadaşları ise apendektominin ÜK'in klinik aktivitesi üzerinde hafifletici bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir (12).

Ülseratif kolit'te anormal mukozal immün yanıt hastalığın oluşumunda ve patofizyolojisinde major rol oynar. ÜK'te CD4+ T hücrelerinin aktivasyonunda abartılı bir artış, artmış sitotoksik aktivite, proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokinler arasında proinflamatuvar sitokinler lehine bir dengesizlik ve bunların sonucunda gelişen doku hasarı söz konusudur. Apendiks barsakla ilişkili lenfoid dokunun bir parçasıdır ve mukozal immün yanıtın gelişiminde ve idamesinde ro-

lü vardır. Apendiks dokusundaki lenfositlerin büyük bir çoğunluğu B hücreli lenfositlerden, az bir kısmı ise CD4+ T hücrelerinden oluşmaktadır (17). Hipotetik olarak apendiksin inflamasyonu anormal mukozal immün yanıtın tetiğini çekebilir. ÜK ile apendiks inflamasyonu arasında bir sebep sonuç ilişkisinden ziyade hipotetik olarak anormal mukozal immün yanıtın tetiğinin çekilmesine katkıda bulunma şeklinde bir ilişkinin varlığından söz edilebilir. Andersson ve arkadaşları 20 yaş öncesinde iltihabi nedenlerden dolayı apendektomi geçirenlerde ÜK gelişim riskinin azaldığını, iltihabi olmayan nedenlerden dolayı apendektomi geçirenlerde ise riskin azalmadığını saptadılar (8). Matsushita ve arkadaşları da ÜK gelişiminde apendiksin rolünü araştırdılar (18). Bu çalışmada ÜK'li hastaların kolonik biyopsi örneklerinde ve apendikte CD4/CD8 oranında anlamlı bir artış tespit ettiler. CD4/CD8 oranındaki artış mukozal inflamasyonun şiddetini yansıtmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda rektum ayrı tutulduğunda apendiksin ÜK'in başlangıç yeri olabileceğini ve apendiks ile rektum arasında immünolojik bir haberleşmenin söz konusu olduğunu ileri sürdüler.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceğini destekler niteliktedir. ÜK'li hastalarda apendektomi sıklığı anlamlı olarak düşüktür. Apendektominin ÜK gelişimine karşı mekanizması henüz bilinmeyen koruyucu bir etkisi vardır. Bu etki muhtemelen kolonda mukozal immün sistemin modülasyonunda rol oynayan lenfoid bir doku olan apendiksin vücuttan uzaklaştırılmış olması ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2007;42:16-25.
2. Bernstein CN. Assessing environmental risk factors affecting the inflammatory bowel diseases: a joint workshop of the Crohn's & Colitis Foundations of Canada and the USA. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1139-46.
3. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, et al. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987;93:316-21.
4. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994;330:811-15.
5. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is far more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis; a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:829-32.
6. Frisch M, Johansen C, Mellekjaer L, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130:36-43.
7. Naganuma M, Iizuka B, Torii A, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence; results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-6.
8. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344:808-14.
9. Sadlack B, Merz H, Schrole H, et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993;75:253-61.
10. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germ free state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359-64.

Apendektomi ülseratif kolit ilişkisi

11. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, et al. Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-a mutant mice. *J Exp Med* 1996;184:707-15.
12. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13.
13. Selby WS, Griffin S, Abraham N, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2834-8.
14. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
15. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000;119:502-6.
16. Hallas J, Gaist D, Vach W, et al. Appendectomy has no beneficial effect on admission rates in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:351-4.
17. Matsushita M, Uchida K, Okazaki K. Role of the appendix in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Inflammopharmacology* 2007;15:154-7.
18. Matsushita M, Takakuwa H, Matsubayashi Y, et al. Appendix is a priming site in the development of ulcerative colitis *World J Gastroenterol* 2005;11:4869-74.