T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT AKTİVASYONU İLE SERUM LÖSİNDEN ZENGİN ALFA 2 GLİKOPROTEİN1 (LRG1) DÜZEYİNİN KORELASYONU

Dr. Serhat KURA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat İSPİROĞLU

KAHRAMANMARAŞ-2023

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT AKTİVASYONU İLE SERUM LÖSİNDEN ZENGİN ALFA 2 GLİKOPROTEİN1 (LRG1) DÜZEYİNİN KORELASYONU

Dr. Serhat KURA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat İSPİROĞLU

KAHRAMANMARAŞ-2023

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, mesleki gelişimime katkı sağlayan ve insan ilişkilerinde rehberlik eden değerli Bölüm Başkanım Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN'e,

Sürekli desteği ve yardımıyla yanımda olan danışman hocam Doç. Dr. Murat İSPİROĞLU'na,

Bilgi ve deneyimlerinizi paylaşarak mesleki gelişimime katkıda bulunan, zorluklarla karşılaştığımda bana yol gösteren ve başarılarımı destekleyen; ayrıca tıbbi bilgi ve becerilerimi artırmama yardımcı olarak beni daha iyi bir hekim olmamı sağlayan değerli hocalarım Prof.Dr. Kamile GÜL, Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR, Prof. Dr. Orçun ALTUNÖREN, Prof. Dr. Dilek TÜZÜN, Prof.Dr. Ayten OĞUZ, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Doç. Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi Kadir GİŞİ, Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ÇİFTÇİOĞLU'na,

Tıbbi onkoloji eğitimim boyunca bilgi ve yaklaşımı ile her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Gökmen AKTAŞ'a, rotasyon yaptığım süre zarfında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Uzm.Dr Mustafa Serhan ERAYMAN, Arş.Gör.Dr.Nuri KOLLU'ya ,

Kliniğimizde görev yapmakta olan hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren desteğini her zaman hissettiğim, yoğun çalışma temposunda ve zor zamanlarımda hep yanımda olan çok sevdiğim yol arkadaşım Dr.Aksa KAYA'ya,

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan, her daim yanımda olan, mutluluğuma ortak, dertlerime derman olan değerli aileme; sevgili babam Mehmet KURA, sevgili

annem Elif KURA, sevgili kardeşlerim Melike Cansu Bedir ve Yunus Emre Bedir'e teşekkürlerimi sunarım.

Kahramanmaraş'ta meydana gelen ve 50.000'i aşkın insanımızın hayatını kaybettiği büyük depremde, aralarında çalışma arkadaşımız Arş.Gör.Dr.Ali KAHYA ve ailesi, Murat İSPİROĞLU hocamın anne ve babası, değerli kuzenim Sinanaz KURA, diğer çalışma arkadaşlarımız ve yakınlarının da bulunduğu tüm kaybettiklerimizi saygı ve üzüntüyle anıyorum.

ÜLSERATİF KOLİT AKTİVASYONU İLE SERUM LÖSİNDEN ZENGİN ALFA 2 GLİKOPROTEİN1 (LRG1) DÜZEYİNİN KORELASYONU

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Serhat KURA

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NİSAN-2023

ÖZET

Giriş: Ülseratif kolit (ÜK) kolon ve rektumda sürekli olarak devam eden bir kronik hastalıktır. Vakaların çoğunda rektum tutulmuş olur ve inflamasyon bu bölgeden proksimale doğru yayılır. ÜK hastaları genellikle kanlı diyare ile başvururlar. Rektal inflamasyon nedeniyle bağırsak hareketleri sık ve hacim olarak azdır. İlişkili semptomlar arasında karın ağrısı, sıkışma hissi, tenesmus ve gaita inkontinansı yer alır. Distal hastalıkta olan hastalarda ise kabızlık sık sık kan ve mukus akıntısı ile görülür. ÜK'nin aktivite ve remisyonunun değerlendirilmesinde kolonoskopi altın standarttır, ancak günümüzde invaziv olmayan belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, aktif ÜK, remisyon ÜK ve kontrol grubunda serum Lösinden Zengin Alfa 2 Glikoprotein1 (LRG1) düzeylerini saptamak ve bu gruplar arasında LRG1 düzeylerini karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 54 ÜK tanılı hasta ve 26 kontrol grubu dahil edildi. Hastalar Truelove Witts kriterleri ve Seo klinik indeksine göre aktif ve remisyon gruplarına ayrıldı. ÜK hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri, laboratuvar verileri ve serum LRG1 düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmada, True-Love Wittz indeksi ve Seo klinik indeksine göre beyaz küre, nötrofil, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) ve serum LRG1 düzeyleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Aktif hasta grubunda her iki klinik

indekse göre de NLO, PLO, CRP, ESH ve serum LRG1 düzeyleri remisyon ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek çıkmıştır. SEO klinik indeksine göre aktif hastalığı tahmin etmede serum LRG1 düzeyi tanısal performans gösterse de hastalık şiddeti ile LRG1 arasında anlamlı bir korelasyon çıkmadı.

Sonuç: Bu sonuçlara göre ÜK hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için serum LRG1 seviyelerinin izlenmesinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Ancak, daha fazla çalışma gerekli olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: NLO, PLO, Truelove Witts, Ülseratif kolit, SEO , LRG1

Sayfa adedi: 78

Danışman: Doç. Dr. Murat İSPİROĞLU

CORRELATION OF ALFA 2 GLYCOPROTEIN1 (LRG1) LEVELS RICH IN SERUM LEUCINE WITH ACTIVATION OF ULCERATIVE COLITIS

(Specialization Thesis)

MD, Serhat KURA

KAHRAMANMARAŞ SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

APRIL-2023

SUMMARY

Introduction: Ulcerative colitis (UC) is a chronic disease that continues in the colon and rectum with attacks and remissions. In almost all cases, the rectum is affected and the inflammation spreads proximally from this area. Patients with UC usually present with bloody diarrhea. Due to rectal inflammation, bowel movements are frequent and small in volume. Associated symptoms include abdominal pain, a feeling of constriction, tenesmus and fecal incontinence. In patients with distal disease, constipation may often be accompanied by blood and mucus discharge. Colonoscopy is the gold standard for evaluating activity and remission in UC, but today there is a need for non-invasive markers.

Aim: In this study, we aimed to determine the levels of serum Leucine-Rich Alpha-2-Glycoprotein 1 (LRG1) in active UC, remission UC and control groups and to compare LRG1 levels between these groups.

Materials and Methods: In our study, 54 UC patients and 26 control group patients who applied to the Gastroenterology clinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Hospital were included. Patients were divided into active and remission groups according to Truelove Witts criteria and Seo clinical index. Demographic characteristics, laboratory data, and serum LRG1 levels of UC patients and the control group were recorded.

Findings: In the study, statistically significant differences were found between groups in terms of white blood cell count, neutrophil, erythrocyte sedimentation rate (ESH), C-reactive protein (CRP), neutrophil-lymphocyte ratio (NLO), platelet-lymphocyte ratio

(PLO) and serum LRG1 levels according to True-Love Witts index and Seo clinical index. In the active patient group, NLO, PLO, CRP, ESH and serum LRG1 levels were significantly higher than in the remission and control groups according to both clinical indexes. Although serum LRG1 level showed diagnostic performance in predicting active disease according to the SEO clinical index, there was no significant correlation between LRG1 and disease severity.

Conclusion: Based on these results, we believe that monitoring serum LRG1 levels may be useful in evaluating UC disease activity. However, more studies are needed.

Anahtar Kelimeler: NLR, PLR, Truelove Witts, Ulcerative colitis, SEO , LRG1

Sayfa adedi: 78

Danışman: Assoc. Prof. Dr. Murat İSPİROĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖN SÖZ i
ÖZET iii
SUMMARY v
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER VE KISALTMALAR ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tanım 3
2.2. Epidemiyoloji 3
2.3. Etyoloji ve Patogenez 4
2.3.1. Genetik faktörler 4
2.3.1.1. Aile öyküsü 4
2.3.1.2. Genetik mutasyonlar 4
2.3.2. Çevresel Faktörler 5
2.3.2.1. Sigara kullanımı 5
2.3.2.2. Apendektomi 5
2.3.2.3 Yaşam koşulları ve hijyen 6
2.3.2.4. Uyku düzeni 6
2.3.2.5. Diyet 6
2.3.2.6. Mikro biyom 7
2.3.2.7. İlaçlar 8
2.4. Patogenez 8
2.5. Klinik bulgular 9
2.5.1. İntestinal bulgular 9
2.5.2. Ekstra intestinal bulgular 10
2.6. Ülseratif Kolitin Tanısı 11
2.6.1. Laboratuvar İnceleme 11
2.6.2. Endoskopi ve Histoloji 11
2.6.3. Ayırıcı Tanı 12
2.6.4. Komplikasyonlar 14
2.7. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi 15

2.8. Hastalığın doğal seyri 17
2.9. Hastalık yönetimi ve tedavi 19
2.9.1. Hastalığın yönetimi 19
2.9.2. Tedavi 20
2.9.2.1. Hafif- orta şiddette hastalık tedavisi 20
2.9.2.2. Orta-ağır şiddette hastalık tedavisi 22
2.10. Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1 (LRG1) 25
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 26
3.1. İstatistiksel Değerlendirme 26
4. BULGULAR 27
4.1. Hastaların Tanıtıcı Özelliklerinin İncelenmesi 27
4.2. Truelove-Wittz İndeks Gruplarına Göre Parametreler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi 31
4.3. Seo Klinik İndeksi Gruplarına Göre Parametreler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi 33
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR 44
7. KAYNAKÇA 45
8. ŞEKİLLER DİZİNİ 66
9. TABLOLAR DİZİNİ 67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANXA 1 : Anneksin 1
ASA : Aminosalisilat
AZA : Azatiyoprinpürin
BT : Bilgisayarlı tomografi
CH : Chron hastalığı
CRP : C reaktif protein
ÇAD : Çeyreklikler arası dağılım
EAA : Eğri altındaki alan
ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HB : Hemoglobin
HLA : İnsan lökosit antijeni
HNF-4A : Hepatosit Nükleer Faktör 4 Alfa
İBH : İnflamatuar barsak hastalığı
İBS : İrritabl Barsak hastalığı
İL : İnterlökin
LRG1 : Lösinden zengin A 2 glikoprotein
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NF-kβ : Nükleer faktör-kβ
NLO : Nötrofil/lenfosit oranı
NPD : Negatif prediktif değer
PLO : Platelet/lenfosit oranı
PPAR γ : Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör γ
PSK : Primer sklerozan kolanjit
SD : Standart deviasyon
SS : Standart sapma
TNF α : Tümör nekrozis faktör α
TLR : Toll like reseptör
ÜK : Ülseratif kolit
WBC : Beyaz küre
6-MP : 6 merkaptopürin
XBP1 : X-box bağlayıcı protein 1,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), bağırsaklarda görülen tekrarlayan ve ataklar ile gidebilen kronik, inflamatuar bozukluklar ile seyreden ve insidansı sürekli olarak artan bir hastalık grubudur.İnflamatuar bağırsak hastalığı Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere temel iki ana tipe ayrılmaktadır (1).

Kolonu tutan ve morbiditeye sebep olan kronik ve idiyopatik bir inflamatuar hastalık olan ÜK, genellikle 30-40 yaş arasındaki yetişkinleri etkiler (2). Relaps ve remisyonlar ile döngü halinde olan mukozal inflamasyon ile karakterizedir ve rektumdan başlayıp kolonun proksimal segmentlerine kadar uzanabilir (3). Tedavi seçenekleri arasında, hafif ila orta dereceli ülseratif kolit için ana tedavi seçeneği olan amino salisilatlar, ülseratif kolit alevlenmelerini tedavi etmek için kullanılan topikal ve sistemik steroidler, orta ila şiddetli hastalıkta immün süpresanlar ve biyolojik ilaçlar yer alır. Asıl amaç, klinik ve endoskopik remisyonun sağlanmasıdır (2). Kolektomi, Ülseratif kolit tanılı hastaların yaklaşık %15'inde, medikal tedavilere rağmen remisyon sağlanamadığı durumlarda gereklidir (4).

Ülseratif kolit tanısı, anamnez, fizik muayene, pozitif endoskopik bulgular, histolojik incelemeler, biyokimyasal tetkikler, alternatif tanıların dışlanması ile konulur (5).

ÜK’de inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanları artışı görülür. Bunlar, trombositoz, lökositoz, C-reaktif protein (CRP) artışı ve Eritrosit sedimentasyon hızında artma olup aktivite derecesini göstermede yararlıdır, ancak spesifik bir bulgu değildir (6).

Lösinden zengin α- 2 glikoprotein 1 (LRG1) LRG1, lösin açısından zengin motifli tekrarlayan diziler içeren hepatositler, nötrofiller, makrofajlar ve bağırsak epitel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir (7).

LRG1'nin hücre bölünmesi, hücre ölümü ve yeni damar oluşumunda etkili olduğu ve IL-6'dan bağımsız olarak IL-22, TNFa ve IL-1β tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (8).

LRG1 akut faz reaktanı olarak değerlendirilebilir. İnflamasyon ile devam eden bazı hastalıklarda serum LRG1 seviyelerinin arttığı klinik araştırmalar ile gösterilmiştir.

Ülseratif kolitte hastalığın şiddeti tedavi açısından önemlidir bu nedenle daha spesifik biyolojik tetkiklere ihtiyacımız vardır. Yapılan çalışmalar ile yeni biyolojik belirteçler bulunmaktadır fakat bunlar genelde indirekt sonuçlar vermektedir.

Çalışmamızda daha önce çeşitli inflamatuar hastalıklarla anlamlı sonuçlar gösterilmiş olan serum LRG1 düzeylerinin, ÜK hastalarında hastalık aktivitesini gösteren True-Lowe Wittz ve SEO hastalık aktivite indekslerine ile ilişkili olup olmadığı ve diğer biyolojik belirteçlerle ile arasındaki üstünlük değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Rektumdan başlayıp kolonun proksimal segmentlerine kadar uzanan, kronik, relaps ve remisyonda seyreden, idiyopatik inflamatuar bir hastalık olan ülseratif kolit, rektal kanama, ishal ve karın ağrısı gibi semptomlarla karakterizedir.

Ülseratif kolitte inflamasyon, spesifik olarak mukozal yüzeyle sınırlıdır. Tutulum rektumda başlar ve genellikle proksimale doğru kesintisiz olarak tüm kolon boyunca ilerler; bununla birlikte kolondaki tutulum derecesine göre sınıflandırılır (9).

Sadece rektum tulumu olanlarda hastalarda ülseratif proktit, rektum ve sigmoid kolonun tutulumunda Ülseratif proktosigmoidit, rektum, sigmoid kolon ve splenik fleksura sol yarısına kadar olan bölgede inflamasyon olması Sol kolit ve tüm kolonun kesintisiz olarak tutulmasına ise Pankolit olarak sınıflandırılır (10). pankoliti olan hastalarda “back-wash ileit” denilen ileal bölgeye reflü ile oluşan tutulum olabilir ancak bu tutulum Crohn hastalığındaki atlamalı tutulumdan farklı olarak yaygın mukozal enflamasyon görülür (10).

2.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit, tüm dünyada insidansı ve prevalansı artmakta olan, yaşa, etnik kökene ve coğrafi lokalizasyonlara bağlı olarak farklı sıklıkta görülen global bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda cinsiyet olarak her iki cinsiyet arasında belirgin farklar gösterilememiştir (11). Hastalığın pik yaptığı dönemler ise 30 ila 40 yaş arasında olduğu görülmüştür (12).

Kolonun inflamatuar bir hastalığı olan ülseratif kolit, kuzey Avrupa'da (100.000'de 24,3), Kanada'da (100.000'de 19·2) ve Avustralya'da (100.000'de 17.4) en sık görülen insidansa sahiptir(13–15) . Türkiye’de yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmada Ülseratif kolit insidansı (100.000'de 4,4) olarak bildirilmiştir (16). Yeni yapılan araştırmalar, ülseratif kolit prevalansının Avrupa'da (100.000'de 505), Kanada'da (100.000'de 248) ve ABD'de (100.000'de 214) en yüksek olduğunu göstermektedir (15,17,18).

Ülseratif kolit Doğu ve Güney Avrupa'da daha az görülmekte ve Asya, Afrika ve Doğu popülasyonlarında ise 10 kat daha az görülmektedir (19). Ancak bu etnik

gruplar için giderek artan insidans ve prevalans da gösterilmiştir, bu da Ülseratif kolit patogenezinde çevresel ve yaşam tarzı değişikliklerinin de etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (20,21).

2.3. Etyoloji ve Patogenez

ÜK ve CH' nin etyoloji ve patogenezinde sebep tam olarak bulunamamıştır. Patogenezinde genetik, immünolojik, çevresel etmenler, enfeksiyon ve psikolojik nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

2.3.1. Genetik faktörler

2.3.1.1. Aile öyküsü

Ailede ülseratif kolit tanılı hastanın olması en yüksek risk faktörüdür. Bir hastada İBH var ise birinci derece akrabalarında görülme olasılığı genel popülasyona göre 3-20 kat daha fazla görülmektedir (22). Monozigot ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada, Chron Hastalığı %50 oranında birlikte görülürken, Ülseratif Kolit'te bu oran %19 olarak gözlemlenmiştir (23). Yahudi nüfusunda ülseratif kolit gelişme riski de diğer etnik gruplara kıyasla 3 ila 5 kat daha yüksektir (2).

2.3.1.2. Genetik mutasyonlar

Genom çapında yapılan çalışmaların sonuncunda 200 risk lokusunun hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı fenotiplerine katkıda bulunduğu tanımlamıştır (24). Belirlenmiş varsayımsal genlerin çoğu, bağırsak mukozal bariyer işlevi, otofaji, epitelyal restitüsyon ve mikrobiyal savunma gibi bağırsak bağışıklığına ilişkin farklı yönlerin yanı sıra adaptif bağışıklığın düzenlenmesiyle de ilgilidir (25,26). Diğer immünolojik hastalıklarla da bağlantılı olan İBH ile ilişkili genlerin yaklaşık yarısı, sedef hastalığı ve ankilozan spondilit gibi diğer immünolojik hastalıklarla bağlantılıdır (27,28). Artan ülseratif kolit duyarlılığı ile bağlantılı lokus örnekleri arasında HLA ve HNF4A gibi bariyer fonksiyonu ile bağlantılı genler yer alır (27,29). Böylece, genetik faktörlerin sadece hastalık değişkenliğinin yaklaşık %7,5'ini açıkladığı göz önünde

bulundurulmalıdır. Bu durum, fenotipin tahmin edilmesinde çok düşük bir kapasiteye işaret eder ve şimdilik klinik uygulamalarda sınırlı değere sahiptir (27,29).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Ülseratif Kolit'in patogenezi çevresel faktörlerden etkilenir ve sigara kullanımı, beslenme, uyku düzeni, ilaç kullanımı ve psikolojik faktörler bu faktörlerden bazılarıdır.

2.3.2.1. Sigara kullanımı

Sigara kullanımının, Ülseratif Kolit gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmediği, hatta bazı yayınlarda sigara kullanımının Ülseratif Kolit gelişimini azaltabileceği gösterildiği bilinmektedir. Bir meta-analizde sigara içmeyenlere kıyasla, sigaranın hastalığın gelişimine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (30). Bununla birlikte, mevcut sigara kullanımını bırakmak ÜK karşı koruyucu görünse de sigarayı bırakmak insidans ve hastalık şiddetinde artış göstermektedir (31,32). Bu durum sigara dumanının oksidatif stres üzerindeki etkisi ve/veya mikro biyomdaki bazı değişikliklerin altta yatan sebep olduğunu öne sürülse de bu birliktelik yine de net olarak gösterilmemektedir (33)

2.3.2.2. Apendektomi

Apendektomi, özellikle genç hastalarda akut apandisit yapıldığında ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu bir etki sağlıyor gibi görünmektedir (34). 50 yaşından önce apendektomi yapılan 212,936 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, apandisit veya mezenterik lenfadenit öyküsü olan hastalarda ÜK insidansı, spesifik olmayan karın ağrısı nedeniyle cerrahi geçirenlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olarak bulunmuştur (35). Bununla birlikte, apendektominin kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ayrıca ÜK'yi takiben apendektominin etkisi şu an için belirsizliğini korumaktadır.

2.3.2.3 Yaşam koşulları ve hijyen

Hijyen ve yaşam şartlarının ülseratif kolit (ÜK) gelişim riski üzerindeki rolü bir süredir incelenmektedir. Erken çocukluk döneminde bu tür maruziyetlerin, bağırsak mikrobiyom çeşitliliğini teşvik ederek ve bağırsak bağışıklık sisteminin maturasyonuna yardımcı olarak etkili olduğu düşünülmektedir (36). Çeşitli meta analizlerin tekrar değerlendirilmesi sonucu, çiftlik hayvanları ile bir arada yaşama, ortak yatak kullanma, bireysel tuvalet imkanlarına ulaşma, sıcak suya erişim ve evcil hayvan besleme gibi faktörlerin, ülseratif kolit (ÜK) karşısında koruyucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (37).

2.3.2.4. Uyku düzeni

Uyku süresinin azaltılması, Ülseratif Kolit ve hastalık alevlenmeleri ile bağlantılıdır. Kadınlarda yapılan bir çalışmada, günde 7-8 saat uyuyan kadınlarla karşılaştırıldığında, uyku süresi 6 saatten az veya 9 saatten fazla olan kadınlarda Ülseratif Kolit sıklığının arttığı gösterilmiştir (38).

2.3.2.5. Diyet

ÜK tedavisine yardımcı olduğu düşünülen spesifik bir diyet olmamasına rağmen, bazı besin ürünlerinin yüksek tüketimi ile ÜK gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu öne süren bazı çalışmalar vardır.

Lif zengini besinler, ince bağırsak boyunca sindirilmeksizin ilerler ve büyük oranda kolon bölgesindeki bakteri enzimleri tarafından fermantasyona uğrar. Bu durum, enerji ve karbon kaynağı olarak kolon mukozası tarafından kullanılabilen kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumuna imkan tanır. Bazı lif türlerinin bakterilerin yapışmasını ve yer değiştirmesini engellediği düşünülürken, düşük lifli diyetlerin inflamasyon riskini artırarak, koruma sağlayan kolonik mukusun bakteriler tarafından daha fazla tüketilmesine yol açabileceği önerilmektedir (33). Ancak yüksek lif alımının CH riskini azalttığını öne süren çalışmalar olmasına rağmen, ÜK'de tutarlı benzer sonuçlar bulunamamıştır (39–41).

Ayrıca bazı çalışmalarda Diyetteki kırmızı etin farelerde dekstran sodyum sülfatın neden olduğu koliti alevlendirdiğini gösteren yayınlanmış bazı veriler vardır;

bununla birlikte, insan çalışmalarında destekleyici veriler daha zayıftır (42). Sistematik bir incelemede, 7 çalışmanın 5'i (ancak sadece 2' si istatistiksel olarak anlamlılık gösteren) kırmızı et alımı ile ÜK insidansı arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. Yine deniz ürünleri ve aşırı balık tüketiminin ÜK riski ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır fakat bunlardan çoğu anlamlı olarak kabul edilmemiştir (43).

Yağ tüketimi, özellikle trans doymamış yağlar ve Omega-6 yağ asitleri, ÜK gelişimi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (44,45). Ülseratif kolit gelişme riskini azalttığı gösterilen bir diyet, omega-3 yağ asitlerinden zengin olan diyetlerdir (46).

Son birkaç yılda artan yapay tatlandırıcı tüketiminin ÜK vakalarını arttırdığı gösterilmiş olup yapılan İki vaka kontrol çalışması, besinlere eklenen tatlandırıcılar ve şekerleri ile ÜK gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulmuştur (47–49).

Bağışıklık aracılı hastalıkların gelişimiyle ilgili olarak, anne sütünün erken dönemlerde alınması, bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunması ve immünolojik avantajların sağlanması nedeniyle immün aracılı hastalıkların gelişimine karşı koruyucu bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (50–52).

2.3.2.6. Mikro biyom

Bağırsak mikrobiyotası, vücudun en büyük bakteri koleksiyonunu oluşturan 35.000'den fazla bakteri türü içerir. Son yıllarda, DNA dizileme ve diğer teknolojilerdeki önemli gelişmeler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini daha iyi karakterize etmek için yollar sunarak, ÜK hastalarında normal insanlardan önemli ölçüde farklı olduğunu keşfetmeye yardımcı olmuştur (53). Erken bağırsak mikrobiyal kolonizasyonun oluşması, insan savunma ve tolerans mekanizmaları arasında sinerjik bir ilişki sağlayıp, bağışıklık sisteminin ve bağırsak homeostazının gelişiminin ayrılmaz bir parçasını oluşturmuştur (54).

ÜK'li hastalarda Firmicutes ve Bacteroides bakterileri düşük miktarda saptanıp ayrıca yüksek oranda Enterobakteri ailesi mevcut olması sonucunda bakteri çeşitliliğinde azalma ile "intestinal disbiyoz" olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyotalarının bileşiminde oluşan rahatsızlıklara sebep olmuştur (33).

Bakteri çeşitliliği ile ilişkili diğer değişiklikler arasında, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae ve Faecalibacterium gibi bütirat üreten bakterilerin sayısında azalma da vardır. Bu bakteriler, kolon hücrelerinin enerji kaynağı olarak hizmet eder ve ayrıca

anti-inflamatuar özelliklere sahip olan kısa zincirli yağ asitleri üretirler. Azalmış kısa zincirli yağ asitlerinin artmış inflamatuar yanıtlara ve epitelyal besin eksikliğine neden olabileceği düşünülmektedir (55). Yine de bu disbiyozun birincil bir sebep mi yoksa ikincil bir fenomen mi olduğu sorusu hala sorulmaktadır ve bu konu hakkında araştırmalar devam etmektedir.

2.3.2.7. İlaçlar

Doğum kontrol hapları, hormon tedavisi ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar gibi çeşitli ilaçların kullanılması, ülseratif kolit gelişme riskinde artışla ilişkilendirilmişken, antibiyotiklere maruz kalmanın bu riskle anlamlı bir bağlantısı bulunamamıştır (2).

2.4. Patogenez

Ülseratif kolitte inflamasyon, spesifik olarak mukozal yüzeyle sınırlıdır. Tutulum rektumda başlar ve genellikle proksimale doğru kesintisiz olarak tüm kolon boyunca ilerler (9). Ülseratif kolitin patogenezinde sorumlu tutulan unsurlar kolonik epitel hücrelerinde (kolonositler) differasyon ve apoptosis, mukoza bariyerinde inflamasyon ve epitel bariyer kusurlarıdır (2).

İnflamatuar yolakta görev alan Nükleer Faktör kappa B'nin (NF-κB) negatif düzenleyicisi olan PPAR-γ ekspresyonu, ülseratif kolitli hastaların kolonositlerinde azalır bu da kolonositlerde düzensiz bir inflamasyona yol açtığı düşülmektedir (2). Mevcut PPAR-γ agonistleri, kardiyak ve metabolik toksisite etkileri nedeniyle tedavide kullanımı sınırlıdır.

Ülseratif kolitte kolonosit hücrelerinde bulunan endoplazmik retikulum stres yanıt yolunun önemli bir bileşeni olan XBP1' de önemli kusurlar olması sonuncunda stres yanıtı bozulmakta ve kolonosit hücrelerinin yıkımı ve inflamasyon oluşmasına sebep olduğu düşünülmektedir (56).

Ülseratif kolitli hastalarda Mukoza hasarına yanıt olarak üretilen ve mukozal bariyerin bütünlüğüne katkıda bulunan bir goblet hücresinden türetilmiş protein ailesi olan trefoil faktörlerindeki değişiklikler gösterilmiştir (2).

Bağırsak florasının dengesizliği, yani disbiyoz, ülseratif kolitli hastalarda da gözlemlenir, ancak Crohn hastalığına sahip olanlardan daha düşük bir düzeyde gerçekleşir (57). Gösterilmiştir ki, Ülseratif kolitli hastalarda biyoçeşitlilik azalmakta

ve daha düşük Firmicutes oranı ile artan Gamma-proteobacteria ve Enterobacteriaceae gözlemlenmektedir (53). Artmış sülfit azaltan Deltaproteobakteriler ülseratif kolit tanılı hastalarda kolonda bulunmaktadır (58)Bağırsak mikrobiyotasının rolü hala tam olarak anlaşılamamıştır ve disbiyozun ülseratif kolit patogenezindeki neden ve sonuç ilişkisi net değildir.

Henüz tam olarak anlaşılamayan bir konu olmakla birlikte, aktif Ülseratif Kolit'te TLR2 ve TLR4 ekspresyon seviyelerindeki artışın mukozal inflamasyonu tetikleyici bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu araştırılmaktadır (59). Benzer şekilde, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan hastalarda TLR4 polimorfizmleri gösterilmiştir, ancak bunların hastalık patogenezindeki etkileri şu an için belirsizdir (60).

Aktif nötrofiller, aktif ülseratif koliti olan hastaların kanında ve kolon dokusunda artmış olarak görülür (61). Ülseratif kolitli hastalardaki dentritik hücreler, kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu arttırmıştır ve bariyer bütünlüğünde bir ihlal durumunda ilk yanıtı vermektedir (62). ÜK tanılı hastalarda intestinal epitel hücrelerinden artmış TLR9 ekspresyonu gösterilmiştir, normalde bakteri DNA’sı ile aktive olan bu reseptör ve IL-8 ekspresyonuna sebep olur. IL-8 nötrofiller için kemotaktik olarak kabul edilmektedir (1).

Doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC'ler), inflamatuar bağırsak hastalığının patogenezinde merkezi noktalarından birisi olduğu düşülmektedir. ILC3, kronik bağırsak iltihabının başlıca aracılarıdır (63). Aktif ülseratif kolit hastalarında, izole edilen ILC'lerde temel ILC3 sitokinleri (örneğin IL17A ve IL22), transkripsiyon faktörleri (RORC ve AHR) ve sitokin reseptörleri (IL23R dahil) seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (64).

2.5. Klinik bulgular

2.5.1. İntestinal bulgular

Kolon mukozasını etkileyen kronik bir hastalık olan ülseratif kolit, genellikle dışkıda mukuslu veya mukussuz kanlı ishal ile kendini gösteren bir hastalıktır. Başvuran hastaların yaklaşık %15'inde hastalık başlangıcında şiddetli seyredebilir. Bu semptomlara urgency, idrar inkontinansı, bağırsak hareketlerinde artış ve kramplar

eşlik edebilir. Karın ağrısı CH ‘a göre daha az görülse de oluşabilir. Hastalığın şiddetli formunda Ateş ve kilo kaybı da mevcut olabilir.

Ülseratif kolit, kolon tutulumunun derecesine göre sınıflandırılır ve hastalığın tutulumuna göre klinik bulgular değişebilir

Proktit: bu sınıflamada sadece rektum tutulumu olmaktadır.hastaların %30-60 arasını oluşturur ve hastalarda baskın olarak rektal kanama , tenesmus urgency , gaita inkontinansı görülür

Proktosigmoidit: rektum ve sigmoid kolono kadar olan tutulumu gösterir.

Sol taraflı kolit: rektum, sigmoid kolon ve splenik fleksura sol yarısına kadar olan bölgede inflamasyon olması durumunda görülmektedir proktolit bulgularına ek diyare ve abdominal kramlar görülebilir. Sadece bu hastaların %10 kadarında paradoksal kabızlık görüldüğü bazı vakalar belirtilmiştir.

Pankolit: tüm kolon tabakasının kesintisiz olarak tutulmasına durumunda verilen sınıflamadır.Bu tipde ek olarak kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin olabilir.Ayrıca pankoliti olan hastalarda “back-wash ileit” denilen ileal bölgeye reflü ile oluşan tutulum olabilir ancak bu tutulum Crohn hastalığındaki atlamalı tutulumdan farklı olarak yaygın mukozal enflamasyon görülür (10).

2.5.2. Ekstra intestinal bulgular

Ülseratif kolitli hastaların tanısından önce dörtte birinde tanısından sonra da yaklaşık üçte birinde ekstraintestinal belirtiler ortaya çıkabilir.

Periferik artrit en yaygın ekstraintestinal tutulum olarak görülür. Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi inflamatuar bağırsak hastalıklarının diğer bir formudur ve pyoderma gangrenozum ve primer sklerozan kolanjit gibi komplikasyonların ülseratif kolit kadar yaygın olmasa da daha sık görüldüğü bilinmektedir. Antikoagülan tedavinin, inflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda tromboembolik olayların engellenmesi için etkili bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hastanede ÜK alevlenmesi ile yatmakta olan hastalarda antikoagülan tedavi düşünülmelidir, özellikle de kortikosteroid tedavisi sırasında ve hastalık alevlenme dönemlerinde tromboembolik olay riski arttığından dolayı düşünülmelidir (2).

2.6. Ülseratif Kolitin Tanısı

Alternatif tanıların olmamasıyla birlikte, semptomlar, histolojik değerlendirmeler ve endoskopik bulguların kombinasyonu temelinde ülseratif kolit tanısı konulmaktadır.

Muhtemel ülseratif koliti olan tüm hastalarda enfeksiyonların yanı sıra diğer bağırsak hastalıklarını da ekarte etmek için dışkı değerlendirmeleri (dışkı kültürü, Clostridium difficile testi, parazit incelemesi vb.) yapılması önerilir. Bu sayede tanı doğruluğu artar ve yanlış tedaviler önlenir.

2.6.1. Laboratuvar İnceleme

Hastalarda anemi, demir eksikliği, lökositoz veya trombositoz olabilir. Hipoalbüminemin olması hastalığın şiddetli gidebileceğine bir işarettir ve kolektominin bir öngörücüsü olduğu ve biyolojik ilaçlar ile tedaviye hastanın zayıf yanıt vereceğini göstermektedir (65).

Şiddetli ülseratif kolit hastalarında, ESH ve C-reaktif protein gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksek seviyelerde ölçülebildiği gözlenirken, hafif veya orta şiddetli hastalarda bu belirteçler normal seviyelerde ölçülebilir.

Fekal kalprotektin Bağırsakta artan nötrofillerle ilişkili ve dışkıda saptanabilen bir protein türüdür ve düşük fekal kalprotektin seviyesine sahip olan hastaların

inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip olma şansı %1'den az olduğu görülmüştür, bununla birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığını ekarte etmede yardımcı olabilir (66). Kesin bir teşhis aracı olarak kullanılamayan fekal kalprotektin, bağırsak inflamasyonunun çeşitli nedenleri arasında ayrım yapamamaktadır. Bu nedenle, ülseratif kolit için kesin bir teşhis yöntemi olarak kabul edilemez (67).

2.6.2. Endoskopi ve Histoloji

Terminal ileumun incelenmesi, inflamatuvar barsak hastalığı şüphesi olan hastalar için kolonoskopinin önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte, ülseratif kolit teşhisi sadece endoskopi eşliğinde yapılan biyopsi yöntemiyle konulabilir.

Endoskopik muayene sırasında görülen klasik bulgular arasında ülseratif kolit hastalarında eritem, normal vasküler paternin kaybı, granülasyon dokusunun görünümü, erozyonlar, kırılganlık, kanama ve ülserasyonlar yer alır (5).

Hastalık genellikle rektumda başlar, proksimale kesintisiz, çevresel bir paternle devam eder. Rektumun korunmuş olması veya yamalı şeklinde ilerleme, topikal veya sistemik ilaçların sonucu olabilir bu nedenle Crohn hastalığı ile karışabilmektedir.

Ülseratif kolitteki görülen ülserlerin çevresinde Crohn hastalığının aksine her zaman mukozal iltihaplanma görülmektedir (67).

Ülseratif koliti olan ve distal tulumu olan hastaların %75 'inde apendiks ağzı çevresinde genellikle çekal yama olarak bilinen izole bir inflamasyon alanı görülmektedir.Ayrıca pankoliti olan hastalarda "back-wash ileit" denilen ileal bölgeye reflü ile oluşan tutulum olabilir ancak bu tutulum Crohn hastalığındaki atlamalı tutulumdan farklı olarak yaygın mukozal enflamasyon görülür (10).

Ülseratif kolit tanısı koymak için en az iki biyopsi alınması gereken altı farklı kolon bölgesi vardır, bunlar sırasıyla terminal ileum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdur. Biyopsiler, normal görünüm dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme yöntemleriyle belirlenmiş bölgelerden alınmalıdır (68).

Histolojik olarak Enflamatuar değişiklikler, kript mimarisinde bozulma, kript kısalması, artmış lenfositler ve lamina propriadaki plazma hücreleri (bazal plazmasitoz), müsin tükenmesi ve paneth hücre metaplazisi gibi bulgular görülmesi tanı koydurmaktadır (5).

Ülseratif kolit tanısı için en güvenilir yöntem, endoskopi sırasında alınan biyopsilerdir. Bununla birlikte, bazı durumlarda görüntüleme çalışmaları da tanıya yardımcı olabilir. Ancak genel olarak, görüntüleme çalışmalarının tanıda kullanımı kısıtlıdır.

Akut ve şiddetli ülseratif kolit vakalarında, toksik megakolon oluşumu açısından düz bir karın filmiyle değerlendirme yapılması büyük önem taşır. BT ve MRG incelemeleri, kalınlaşmış ve ahausral bir kolonun varlığına işaret edebilir, ancak bu yöntemler, yeterince hassas veya spesifik teşhis araçları değillerdir (2).

2.6.3. Ayırıcı Tanı

Ülseratif kolitte ayırıcı tanısını yaparken diğer kronik diyare ve inflamatuar sebepler araştırmalıdır.

Crohn hastalığı, ağızdan rektuma kadar her yeri yama şeklinde atlayarak ve transmural olarak tutan inflamatuar bir hastalıktır (69)

Tablo 1: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı arasındaki farklılıklar

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Patoloji- Endoskopi	Genellikle proktit görülür Kesintisiz tutulum Ülserasyon yüzeyel Psödopolipler görülebilir	Proktit görülmez Atlamalı tutulum Aftöz ülserler ve lineer fissürler Bağırsak duvarında kalınlaşma
Histolojik Bulgular	İnflamasyon mukozayla sınırlı	İnflamasyon tüm katmanlarda
Radyolojik Bulgular	Haustrasyon kaybı Kurşun boru görünümü	Aftöz ülserler İp işareti bulgusu
Klinik	Kalın bağırsak tipi diyare Makroskopik kanama sık	İnce bağırsak tipi diyare Makroskopik kanama nadir
Hastalığın seyri	Atak ve remisyonlarla ile seyreder her atakta mortalite riski vardır	Nüks görülür
Medikal tedaviye cebap	%85 iyi cevap görülür	Net olarak değerlendirmek zor
Cerrahiye cevap	Nüks görülmez	Nüks sıklıkla görülür

Malignite tedavisi için uygulanan bölgesel radyoterapinin ardından 6 ay ila 5 yıl içinde ortaya çıkabilen bir komplikasyon olan radyasyon koliti, radyoterapinin kolon ve ince bağırsak üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanır (70).

Radyasyon kolitinin karakteristik histolojik özelliği, epitelyal atrofiye ve kronik mukozal iskemiye neden olan müteakip ilerleyici fibrozis ile stromal hasardır (71).

Enfeksiyöz kolit: ülseratif kolit gibi semptomlar ve kolonoskopik görünümde olabilir. Fakat gaita kültürü ve biyopsiler ile dışlanabilir.

2.6.4. komplikasyonlar

Kolorektal kanserler

Proktit veya proktosigmoidit gibi sınırlı ÜK formu olan hastalarda, genel popülasyona kıyasla kolorektal kanser oranı artmamıştır. Ancak, sol taraflı kolit ve pankoliti olan hastalarda, kolorektal kanser riski artmıştır. Bu nedenle, bu hastalar için kolonoskopi, PSC teşhisi konulduktan hemen sonra veya hastalığın başlangıcından 8 yıl sonra kolorektal kanser için önemli bir tarama yöntemidir (72). Kolorektal kanser insidansı, klasik olarak bildirildiği şekilde, 20 yıllık bir süre içinde %5 ila %10 arasında artış gösterirken, 30 ila 35 yıllık bir sürecin ardından %12 ila %30'a kadar yükselir (73).

Kolorektal kanser oluşumunda risk faktörleri arasında En önemlisi primer sklerozan kolanjit ile birliktelik olmasıdır. Kolorektal kanser gelişme riski, ülseratif kolit teşhisi 15 yaşından önce konan hastalar, hastalık süresi ve kolitin yaygınlığı gibi faktörler tarafından artırılmaktadır. Bunun yanı sıra, aile öyküsünde kolorektal kanser vakalarının bulunması da riski 2-3 kat artırabilmektedir. Diğer risk faktörleri arasında çok sayıda psödopolip, devam eden iltihaplanma, erkek cinsiyet, kısaltılmış kolon ve darlıklar yer alır (73).

Toksik megakolon:

Ülseratif kolitin nadir fakat ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonu olan "toksik megakolon" terimi, başlıca olarak >6 cm'lik total veya segmental kolon distansiyonunun radyografik kanıtlarını belirtir (74).

Toksik megakolon, Ogilvie sendromu veya Hirschsprung hastalığı gibi diğer kolonik dilatasyon türlerinin ve nedenlerinin dışında, sistemik toksisitenin eşlik ettiği inflamatuar veya enfeksiyöz kökenli altta yatan hastalık ile birlikte görülebilen bir durumdur.

Toksik megakolonun tanısı için görünteleme ile dilatasyonun sağlanmasına ek olarak ana kritelerden en az üçü ve minör kriterlerden birisinin olması gerekmektedir.

Tablo 2: Toksik megakolon tanı kriterleri

Ana kriterler (aşağıdakilerden en az üçü sağlanmalı)
Ateş (> 38.6C)
Taşikardi (>120/dk)
Lökositoz (>10,5 x 109/l)
Anemi
Ayrıca aşağıdakilerden en az biri olmalı
Dehidrasyon
Değişen bilinç düzeyi
Elektrolit dengesizlikleri
Hipotansiyon

Tedavisinde hastanın orali kapatılmalı NG sonda ile GİS yükü azaltılmalı.enfeksiyona yönelik ampirik , geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanılmalıdır. Cerrahi mortaliteyi arttığı için önerilmemektedir (74). Yine perforasyon toksik megakolonun bir komplikasyonudur ve dolayısıyla ÜK kolitte de perforasyon görülebilmektedir.

2.7. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Ülseratif kolitin şiddetini ve yaygınlığını belirlemek, en uygun tedaviyi seçmek için önemlidir.

ÜK'de inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanları artar. Bu belirteçler hastalığın aktivitesini göstermede yararlı olsa da spesifik bir tanı vermezler (6). Hastalığın şiddetini belirlemede kullanılan klinik aktive indeksleri, önemli bir araçtır. Bu nedenle, bu indekslerin kullanımı, hastalığın doğru bir şekilde değerlendirilmesinde büyük önem taşır. Günümüzde kullanılan birçok sınıflandırma mevcuttur. Bu aktivite indeksleri arasında Truelove-Witts indeksi ve Seo indeksi sayılabilir. Bu indekslerin ortak noktası tek bir zaman noktasındaki hastalık aktivitesini hesaba katar ve ülseratif kolit etkisinin tamamını hesaba katmamaktadır.

Bu nedenle, aşağıdakileri içeren bileşik kriterleri kullanarak hastalık şiddetini yeniden tanımlamaya yönelik yeni araştırmalar sürmektedir.

(1) hasta semptomların, yaşam kalitesi ve morbidite üzerine etkisi;

(2) hastalık aktivitesinin ve kapsamının objektif ölçülebilir belirteçler kullanılarak değerlendirilmesi.

(3) yapısal hasar, alevlenme sayısı ve ekstraintestinal belirtiler dahil hastalık seyrinin değerlendirilmesi.

Truelove-Witts sınıflaması, pratikte güvenilir ve basit bir hastalık sınıflandırmasıdır. Bu sınıflama, geniş kapsamlı kolitli hastalarda kullanım için uygundur, ancak sınırlı hastalığı olanlarda hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için yetersizdir. Truelove-Witts sınıflaması, endoskopik bulguları dikkate almadan hastalık şiddetini değerlendirir (75).

Tablo 3: Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri

Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri			
	Ağır	Orta	Hafif
Dışkılama	İshal günde 6'dan daha fazla kanlı dışkılama	Aradaki bulgular	İshal günde 4'den daha az kanlı dışkılama
Ateş	37,5 dereceden yüksek		Yok
Taşikardi	Dakikada 90'dan fazla nabız sayısı		Yok
Anemi	Hgb 7,5 gr/dl'den daha az		Hafif
ESH	30 mm/saat 'ten fazla		30 mm/saat 'ten az

SEO Klinik Aktivite İndeksi, Seo (1992) tarafından geliştirilmiş ve ÜK hastalığının şiddetini belirlemek için kullanılan bir indekstir. Bu indeks, hastanın durumunu dışkıda kan varlığı, günlük dışkılama sayısı, sedimantasyon hızı, Hemoglobin (Hb) düzeyi ve albümin düzeyi gibi beş farklı faktörü değerlendirerek hesaplar. Aktivite indeksi, dışkıda kan varlığı x 60, günlük dışkılama sayısı x 13, sedimantasyon hızı x 0.5, Hb x (-4), albümin x (-15) şeklinde hesaplanır. Tüm

faktörlerin sonuçları toplandıktan sonra, sabit bir değer olan 200'e eklenerek sonuç elde edilir. Bu sonucun 150'nin altında olması hastalığın hafif, 150-220 arasında olması orta, 220'nin üzerinde olması ise ağır olduğunu gösterir. Puanın artması hastalığın şiddetinin arttığına işaret eder (76).

Tablo 4: Ülseratif kolitte Seo klinik indeksi kriterleri

Parametre	Katsayı	Ağırlık
Dışkıda kan miktarı		*60:Y1
Yok veya az	0	
Var	1	
Defekasyon sayısı/gün		*13:Y2
4'ten az	1	
5-7	2	
8'den fazla	3	
ESH		*0,5:Y3
Hemoglobin		*(-4):Y4
Albümin		*(-15):Y5
Sabit		200
Seo indeks skoru:Y1+Y2+Y3+Y4+Y5+200 150 altı: Hafif , remisyon 150-220: Orta atak 220 üstü : Ağır atak		

2.8. Hastalığın doğal seyri

Ülseratif kolitli hastaların çoğunda, periyodik alevlenmeler ile tekrarlayan ve düzelen bir hastalık seyri vardır bu tedavi yöntemleri ile modifiye edilebilmektedir (77)

Araştırmalara göre, ülseratif kolit hastalarının %30 ila 60'ında proktit, %16 ila 45'inde sol kolit ve %14 ila 35'inde yaygın pankolit görülür (4).

Ülseratif kolit, 5 yıl sonra hastaların %10-19'unda ve 10 yılda hastaların %28'inde proksimalde ilerleyebilir (4).

Ülseratif kolit alevlenmeleri ve hastalığın seyrinde proksimal tutulumu mevcut ise , hastaların immünosupresanlara, biyolojik ilaçlara veya ameliyata ihtiyacı olma olasılığı daha yüksektir (78,79)

60 yaşından sonra ülseratif kolit tanısı alan hastalar , daha genç yaşta tanı alanlara kıyasla daha hafif hastalığa sahip olma eğiliminde olduklarından, başlangıç yaşı hastalığın seyrini etkiliyor gibi görünmektedir (80)

Primer sklerozan kolanjitle ilişkili ülseratif kolit, farklı bir fenotiptir , çünkü primer sklerozan kolanjiti olmayan ülseratif kolitli hastalara kıyasla daha yaygın, daha hafif ve rektal koruyucu ve daha çok back wash ileit ile ilişkili olması daha olasıdır (81).

Başlangıçta ülseratif kolit olarak sınıflandırılan az sayıda hasta (%5-10) sonradan tanıları Crohn hastalığı olarak değiştirebildiği görülmüştür (77).

Ülseratif kolitli hastalar, hastalığın seyrinde kolonda iyi huylu darlıklar, dismotilite ve anorektal disfonksiyon gelişebilir (82).

ÜK tanılı hastalar artmış kolorektal kanser riski altındadır, ancak zamanla ve tedavi yöntemlerin gelişmesiyle bu risk azalmıştır ve genel popülasyona yaklaşmadır ; bununla birlikte, uzun süreli hastalık, primer sklerozan kolanjit ve kontrolsüz inflamasyon gibi belirli hasta grupları yüksek risk altındadır (83,84)

Ülseratif kolitte cerrahi ihtiyacı son on yılda azalmıştır, ancak 5 yılda %11,6 ve 10 yılda %15,6 ile hala önemli bir ihtiyaç olmaktadır (85).

Kolektomi için risk faktörleri ise

- Tanı anında 40 yaşından küçük,
- Yaygın hastalık,
- Sistemik steroid ihtiyacı ve
- Yüksek inflamatuar belirteçleri olmasıdır (86).

Yapılan çalışmalarda Ülseratif kolitli hastaların genel popülasyona kıyasla genel olarak daha yüksek bir mortalitesi yok gibi görünmektedir, ancak genel kanı çalışmalarını bu çalışmaların yeterince sağlıklı olmadığıdır (87,88).

2.9. Hastalık yönetimi ve tedavi

2.9.1. Hastalığın yönetimi

Ülseratif kolit hastalığının yönetiminde birincil hedef , morbiditeyi , kolektomiyi ve kolorektal kanser gelişimini önlemeye yönelik uzun vadeli hedeflerle remisyon sağlamak ve bu remisyonu sürdürmektir.

Remisyon hedefleri,

- Rektal kanamanın kesilmesi
- Bağırsak alışkanlıklarında iyileşme
- Klinik semptomların düzelmesi ve
- Endoskopik olarak iyileşmenin görülmesidir (3,89).

Hasta semptomları ve doktor değerlendirmesi, ülseratif kolitin endoskopik aktivitesi ile korelasyon göstermeyebilir (2).

Kolonoskopi ile doğrudan mukozal ve histolojik inflamasyon değerlendirilerek, hastada endoskopik iyileşme görülmesi, uzun süreli klinik remisyonu sağlama, kolektomi riskini azaltma ve kortikosteroid kullanımını sınırlandırma gibi faydalar sağlandığı için önemlidir (90).

Bağırsak inflamasyonu yakından takip edilerek, ülseratif kolit şiddeti ve tedavi yanıtına göre hızlı adımlar atılması önerilir. Bu doğrultuda, hastalığın şiddet ve kapsamı göz önünde bulundurularak uygun tıbbi tedavi planı oluşturulmalıdır.

Akut şiddetli ülseratif kolit veya steroid direnci olan ülseratif kolit hastalarında, biyolojik ilaçların erken kullanımı düşünülmelidir. Tedavi sonrası remisyon sağlandığında, remisyonun sürdürülmesi için ilaç tedavisine devam edilebilir veya yeni ilaçlar eklenmesi gerekebilir.

Proktitli hastaların yalnızca topikal tedavilere ihtiyaç duyarken, daha yaygın tutulumu olan hastaların ise sistemik tedaviden yararlandığı göz önünde bulundurularak, hastalığın tutulumu terapötik seçeneklerin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (89). Çeşitli yardımcı kılavuzların bulunması sayesinde karar verme süreci kolaylaşır ve daha etkili hale gelir.

2.9.2. tedavi

2.9.2.1. Hafif- orta şiddette hastalık tedavisi

Hafif veya orta şiddette ülseratif kolit hastalığında, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) içeren ilaçlar fitil, lavman veya oral formülasyonlar şeklinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir.

5-ASA polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların kemotaktik özelliklerini ve fagositozunu bloke ederek etki gösterir bununla birlikte proinflamatuar prostaglandin ve lökotrien oluşumunu bozma, proinflamatuar sitokinlerin IL-1, TNFalfa, IL-2, IL-8 ve NF-κB salınımınıda engeller ve bu sayede asıl etkilerini göstermektedir (91,92).

5-ASA'nın sıradan yan etkileri, paradoksal reaksiyonlarla birlikte diyarenin kötüleşmesine neden olmasının yanı sıra ilaca bağlı %0,2'lik interstisyel nefrit riskini de içerir (93). Böbrek fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi, interstisyel nefrit için tarama yapılması önerilir.

Proktitli veya şiddetli rektal semptomları olan hastalar, aciliyet ve tenesmus gibi semptomları doğrudan hedefleyen ve oral 5-ASA'dan daha etkili görünen 5-ASA fitilleri ile tedaviye başlanmalıdır (89). Sol kolit tedavisinde, splenik fleksura ulaşmak için fitiller yerine 5-ASA lavmanlarının tercih edilmesi daha uygun olabilir. Sol taraflı veya yaygın hastalığı olan hastalarda, remisyon sağlamak için oral 5-ASA'nın topikal 5-ASA ile birleştirilmesi önerilmektedir (89,94).

Daha yüksek dozda alınan oral 5-ASA (günde 2 gram veya daha fazla), remisyonu sağlamada ve sürdürmede daha düşük dozlardan daha etkili olabilir (93,95).5-ASA günde 2,0–2,4 g dozunda başlanmalı ve gerekirse 4,8 g'a kadar çıkartılmalıdır (89,95) 5-ASA'nın günde bir kez olarak verilmesi, bölünmüş dozlara benzer etkinliğe sahiptir ve uyumu artırabilir (89,95). Tedavinin başlamasından itibaren hastalarda genellikle 14 gün içinde bir cevap gözlemlenir, ancak semptomların tamamen ortadan kalkması ve remisyonun sürdürülmesi için 8 haftaya kadar devam eden bir tedavi gerekebilir (89).

Etkinliği kanıtlanmış olan 5-ASA ilaçları, remisyonda kalabilmek için kullanılabilecek bir tedavi seçeneğidir ve remisyona ulaşan hastaların aynı ilacı kullanmaya devam etmeleri önerilir (89).

5-ASA ilaçlarına cevap vermeyen veya remisyon sağlayamayan hastalarda kortikosteroidler tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Remisyon sağlamak amacıyla ikinci basamak tedavi olarak rektal kortikosteroidlerin kullanımı proktit veya sol taraflı ülseratif kolitli hastalarda tercih edilebilir. Ancak yapılan araştırmalar, remisyon sağlamada topikal kortikosteroidlere göre topikal 5-ASA'nın daha üstün olduğunu ortaya koymaktadır (89). Bu nedenle, klinik ve endoskopik iyileşme açısından daha yüksek bir başarı elde etmek için, tek başına topikal kortikosteroid kullanmak yerine rektal 5-ASA ile kombine edilmesi önerilmektedir (96). Hafif veya orta derecede hastalığı olan ve 5-ASA tedavisinden fayda görmeyen hastalarda, remisyon sağlamak için oral kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulabilir.

Minimal sistemik aktiviteye sahip oral steroidler, ülseratif kolit tedavisinde remisyonu indüklemede etkilidir. Bu ilaçlardan bazıları budesonid-multimatris ve uzun süreli salınımlı beklometazon dipropionattır (97,98).

Alternatif tedaviler, 5-ASA tedavisinin başarısız olduğu veya sistemik yan etki riski daha düşük olan hafif veya orta dereceli ülseratif kolitli hastalarda düşünülebilir. Remisyon indüksiyonu için etkili bir seçenek olan sistemik glukokortikoidler, genellikle günlük 40-60 mg prednizon veya eşdeğer bir oral steroidle başlanır (5). Steroid tedavisi sonrası yanıtın değerlendirilmesi 2 hafta içinde yapılmalı ve daha sonra steroid dozu azaltılmalıdır. Kortikosteroidler, uzun süreli kullanımında etkinlik eksikliği ve yan etki riski nedeniyle remisyonun sürdürülmesi için tercih edilmez (89). 5-ASA düşünülmesi, hafif alevlenmeleri olan ve daha önce 5-ASA kullanmamış hastalarda, kortikosteroidler kullanılarak remisyon sağlandıktan sonra, bir seçenek olarak görülebilir

Bununla birlikte, genç başlangıçlı hastalık, yaygın kolit tutulum ve derin ülser varlığı gibi kötü prognostik faktörlere sahip olan, yılda iki veya daha fazla steroid ihtiyacı olan veya steroidleri etkili bir şekilde azaltamayan hastalar, tedaviyi hızlandırmalı ve tiopurinler veya anti-TNF-α/anti-integrin tedavisi gibi biyolojik ilaçlarla tedaviye başlamalıdır. Bu tedaviler remisyonu sürdürmede daha uzun süreli etkinlik ve steroid kullanımını azaltma gibi avantajlara sahip olabilir (89).

2.9.2.2. orta-ağır şiddette hastalık tedavisi

Tedavi seçenekleri arasında tiopürinler, biyolojik ilaçlar veya her ikisi de kullanılabilir ve bu seçenekler, orta ila şiddetli kolitli hastalar için uygun bir tedavi yöntemidir.

Remisyonu sürdürmek için tiyopurinler (azatioprin ve merkaptopurin gibi) kullanılırken, remisyonun başarısı için hiçbir katkıları olmadığı gösterilmiştir (93). Tiyopurinlerin farmakolojik etkinliği yavaş olup, stabil bir duruma ulaşması genellikle 2-3 hafta sürer. Ancak, terapötik bir etki oluşması 12 hafta gibi uzun bir süre gerekmektedir. Bu nedenle, tiyopurin tedavisiyle beraber genellikle uzun süreli kortikosteroid tedavisi de verilir.

Tiopürinlerle ilişkili birçok yan etki bulunmuştur. Şiddetli lökopeni ve buna bağlı ortaya çıkan enfeksiyona bağlı nadir görülen mortalite riski göz önüne alındığında, mevcut kılavuzlar tiyopurine başlamadan önce TPMT enzimatik aktivitesinin test edilmesini önermektedir (5,99,100).

Popülasyonun %0.3 görülen enzimatik aktivite düşüklüğü veya ve enzim aktivitesi yok ise, bu sınıf ilaçlar kullanılmamalıdır. Malignite riskini artırdığı bilinen tiyopürinler, özellikle ilaç başlangıcında Epstein-Barr virüsü için negatif olan kişilerde lenfoma riskini belirgin şekilde artırır (101). Tiyopürinlerin lenfoma riskini artırması nedeniyle, bazı otoriteler ilacın kullanımına karşı tavsiyelerde bulunur. Ayrıca, 65 yaş ve üstü hastalarda lenfoma riski artar ve yaş ilerledikçe artış gösterir.

Diğer yan etkiler arasında, pankreatit dahil karın ağrısı, bulantı ve kusma yer almaktadır. Pankreatit durumunda, ilaç kesilmeli ve tekrar kullanılmamalıdır (100).

Remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi için anti-TNF ajanları kullanılabilir. Çoğu durumda, tiyopurinlere benzer şekilde, remisyon sağlamak için kortikosteroidlerle birlikte kullanılması önerilmektedir (102).Bununla birlikte, seçilmiş orta derecede şiddetli vakalarda, remisyon sağlamak için kortikosteroidler olmadan anti-TNF tedavisinin kullanılması düşünülebilir. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan 3 anti-TNF ajanı, adalimumab , infliksimab ve golimumab, orta ila şiddetli hastalarda remisyonun hem indüksiyonunda hem de sürdürülmesinde kullanılmaktadır (103–106). Infliximab, IV uygulanan kimerik(%75 insan, %25 murin) bir anti-TNF antikorudur (102).

Bununla birlikte, genel olarak, 3 anti-TNF ajanının tümü remisyonu sağlamak için etkilidir. Genel olarak, hangi anti-TNF'nin başlatılacağı seçimi, enflamasyonun

ciddiyetine bağlıdır; daha ciddi vakalarda infliksimab tercih edilmektedir ayrıca hastanın infüzyon veya kendi kendine enjeksiyon isteğine göre tedavi tercihi değişebilir.

Anti-TNF ilaçları genel olarak güvenli sayılsada kullanımı ile ilgili birtakım sınırlamalar ve ilaç kullanımın getirdiği bazı riskler vardır.

Tedavi başlangıcından önce tüm hastalarda tüberküloz ve hepatit açısından test edilmelidir.Gizli tüberküloz veya hepatit B tespit edilirse, hasta anti-TNF tedavisine başlamadan önce bir uzmana yönledirilmesi önerilmektedir.

Anti-TNF tedavisinin çok sayıda potansiyel yan etkisi vardır. Çoğu durumda hafif seyreden enfeksiyonlar (örneğin soğuk algınlığı, otitis media, sinüzit) dışında, anti-TNF ajanları kullanımının en sık görülen yan etkisi, enfeksiyon riskinde artıştır. Diğer olası riskler arasında laboratuvar testlerinde anormallikler, yüksek karaciğer fonksiyon testi sonuçları, melanom ve lenfoma gibi hematolojik kanserler yer almaktadır. Kullanılan anti-TNF ajanının türüne bağlı olarak yan etki riskleri de farklılık göstermektedir.

Anti-TNF tedavisine yanıt, ilk dozdan 3 gün sonra görülebilir ancak ilk yanıtın ve mukozal iyileşmenin sağlanması 6 ila 12 hafta kadar sürebilir.

ÜK tedavisi için, tek başına klinik remisyondan daha çok mukozal iyileşme ile hedefe yönelik bir tedavi yaklaşımı önerilmiştir.

Kolorektal kanser riskini azaltması ve daha az kortikosteroid kullanımı, daha düşük hastaneye yatış oranları ve kolektomi oranları ile ilişkilendirilmesi nedeniyle mukozal iyileşme, önemli bir hedef olarak görülmektedir. Ayrıca, mukozal iyileşme, sürekli klinik remisyonun artmasıyla ilişkili olduğu için önem arz etmektedir (72).

Tüm bu biyolojik tedaviler antikor geliştirme riski taşır ve Antikorlar geliştiğinde, ilacın etkinliği bu antikorlar tarafından azalabilir(107). Fakat Amerikan Gastroenteroloji Derneği kılavuzu, tedavi sırasında aktif hastalığın belirti veya semptomlarının belirlenmesinde yalnızca reaktif test yapılmasını önermektedir.

Bazı durumlarda, hasta anti-TNF tedavisi alırken antikor oluşumu riskini azaltmak için klinisyenler, anti-TNF tedavisini bir tiopürin veya metotreksat ile birleştirmeyi tercih edebilir (93). Tiyopurinler, anti-TNF ilaç seviyesini artırmak ve

genel immünojenisiteyi azaltmak için kullanılabilir (108,109). Bu yaklaşım ayrıca kortikosteroid kullanılmadan klinik remisyon sağlamada kullanılabilir (108).

IV kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen şiddetli tekrarlayan ülseratif kolit vakalarında, kurtarma tedavisi olarak siklosporin kullanımı infliksimaba alternatif olarak düşünülebilir. Bir çalışma, bu durumda infliksimaba eşit etkinlik gösteren siklosporinin kullanımını bildirmiştir (110).

Oral siklosporinin uzun vadeli bir çözüm olamaması nedeniyle, siklosporine iyi yanıt veren hastalar tipik olarak tiopurin veya anti-integrin içeren bir uzun vadeli tedavi planıyla oral siklosporine geçebilirler ve hastaların intravenöz siklosporin tedavisine 48 saat içinde yanıt vermeleri mümkündür (111,112).

Onaylanmış ilk anti-integrin olan Vedolizumab, orta ila şiddetli ÜK tedavisinde kullanılan bir tedavidir (113).

Adezyon molekülü a4b7-heterodimerini bloke eden tamamen insan monoklonal antikoru olan seçici bir adezyon molekülüdür. Lökositler adezyonu engellendiğinde, inflamasyon oluşamaz ve Vedolizumab, remisyon sağlamada etkili olmasına rağmen, orta ila şiddetli ÜK'de remisyonun sürdürülmesinde en etkili olan ilk anti-integrindir (114).

Başlıca yan etkisi enterik enfeksiyonlardır(115).

Jak kinaz inhibitörleri : Tofacitinib, orta ila şiddetli ÜK tedavisi için kullanılan en yeni ilaçlardan birisidir (2018'de onaylanmıştır) (116). Küçük moleküllü bir Janus kinaz inhibitörü olan ve hem anti-TNF kullanmayan hem de önceden anti-TNF maruziyeti olan hastalarda etkili olan tofacitinib, oral olarak kullanılabilen bir ilaçtır. Klinik remisyon indüksiyonunda en yüksek etkinliğe sahip olan, anti-TNF tedavisi kullanmayan ve önceden anti-TNF maruziyeti olan hastalar için uygun olan küçük moleküllü Janus kinaz inhibitörü, oral olarak kullanılabilen tofacitinib'dir. Bu sonuç, yapılan bir ağ meta-analizi tarafından ortaya konmuştur (117).

Tofacitinib ilk etkisini 6 hafta içinde gösterebilir. Tofasitinib, anti-TNF ajanlarınkine benzer yan etkilerle gösterebilir (118).

Cerrahi gerekliliği olmadığı durumlarda, tıbbi tedavilerin kullanımı remisyonu sağlayabilir veya sürdürebilir. Ancak, bazı hastaların hastalığı cerrahi müdahale gerektirecek kadar ilerleyebilir ve bu durumda kolektomi (kalın bağırsak cerrahisi)

gerekebilir. Cerrahi müdahale gerektiren hastaların yaklaşık %15'i olduğu bilinmektedir (94,119). Cerrahi endikasyonları arasında toksik megakolon, perforasyon, kontrolsüz kanama, kortikosteroid bağımlılığı veya başarısız tıbbi tedavi, unrezektable displazi veya kanser yer almaktadır. 70 yaşından küçük hastalarda tipik cerrahi tedavi, total proktokolektomi ile uç ileostomi veya ileal poş anal anastomozdur (120).Fakat Çoğu hasta ileal kese anal anastomozu tercih eder çünkü anüsten dışkı akışını korur ve kalıcı bir ostomiyi önler (94).Çoğu hasta, ameliyattan sonra genel yaşam kalitesinde çarpıcı bir iyileşme bildirir.

2.10. Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1 (LRG1)

Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1 (LRG1), lösin açısından zengin motifli tekrarlayan diziler içeren hepatositler ,nötrofiller, makrofajlar ve bağırsak epitel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir (7).

Anahtar rol oynayan, akut faz proteinleri (APP'ler) gibi CRP ve serum amiloid A (SAA) gibi indüklenmesinde hepatositleri uyararak, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanması artmaktadır inflamatuar hastalıklarda (121). Normalde inflamasyon ile ilişkili olan CRP ve SAA, ülseratif kolit gibi IL-6'dan bağımsız bir hastalıkta sıklıkla normal seviyelerde kalır. Bu nedenle, yeni bir inflamatuar belirteç keşfedilmesi ve kullanılması gerekmektedir.

LRG1'in hücre çoğalması, hücre ölümü ve yeni damar oluşumunda rol aldığı ve IL-6 ile bağımsız olarak, IL-22, TNFα ve IL-1β tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (8).

LRG1 akut faz reaktanı olarak değerlendirilebilir. Bir meta-analiz çalışması, LRG1'nin yüksek seviyelerinin aynı zamanda diğer inflamatuar hastalıklarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Romatoid artrit, kalp yetmezliği, enfeksiyonlar ve malign hastalıklar gibi birçok hastalıkta serum LRG1'sinde artış olduğu tespit edilmiştir (8,122). Yine yapılan bir çalışma göre LRG1 artışının ile geleneksel serolojik biyo belirteçlerden daha üstün bir şekilde IBD'nin klinik aktivitesini gösterdiği belirtilmiştir(8).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ÜK tanılı hastalar değerlendirilmeye alındı. Bilinen akciğer, böbrek ve romatolojik hastalık tanısı olmayan 54 hasta Truelove Witts kriterlerine göre klinik olarak atakta (dışkılama sıklığı (4‘ den fazla) dışkıda kan olup olmaması, Ateş olması (37.5 veya daha fazla) , sedimentasyon yüksekliği (> 30mm/saat), anemi (< 10 mg/dl) ve taşikardi (>90 /dk)) olan 26 ÜK ve remisyonda olan 28 ÜK hastası SEO klinik indeksine göre ise 21’inin hafif, 13’ünün orta, 20’sinin ise ağır olduğu belirlendi. Kontrol grubu olarak ÜK tanısı olmayan ve LRG1-1 yüksekliğine sebep olabilecek bilinen akciğer ve böbrek rahatsızlığı olmayan romatolojik hastalık tanısı olmayan 26 hasta değerlendirildi.

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik verileri, hastalık süreleri, tedavileri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Ayrıca, aktif veya remisyon dönemlerinde olan ülseratif kolit hastaları ile kontrol grubundaki hastaların rutin laboratuvar testlerinin yanı sıra LRG1-1 seviyelerini analiz edebilmek için venöz kan örnekleri alındı. Elde edilen örnekler, eppendorf tüplerinde santrifüj edildikten sonra -40°C'de saklanmıştırLRG1-1 seviyeleri, ticari bir kit (BT LAB,Bioassay Technology Laboratory), otomatik ELISA mikroplaka okuyucusu (BioTek 800™ TS mikroplaka okuyucu, ABD) ve bir bilgisayar programı (Gen5 Sürüm 3.11.19) kullanılarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile belirlendi. Duyarlılık 0,16 μg/mL ve saptama aralığı 0,3-90 μg/mL idi. Test içi CV <%10 ve testler arası CV <%12 idi. Sonuçlar μg/mL olarak kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada yer alan verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 yazılımı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerektiği durumlarda medyan ve minimum-maksimum) şeklinde özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher exact testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizleri için Mann Whitney U, ikiden fazla grup analizleri için ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İkiden fazla grup arasındaki farklılıkların kaynağına yönelik Post Hoc Bonferroni testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanıtıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Çalışmaya 80 hasta dahil edildi. Çalışma grubunun yaş ortalamaları 39,5±9,8 yıl iken; 35 (% 43,8)'i kadın, 45 (% 56,2)'inin ise erkek olduğu gözlendi.

Hastaların tanı süreleri ortalama 4,85±3,9 yıl olduğu gözlenirken; aktif ilaç kullanan hastalarda en sık sırasıyla 22 (% 40,7)'sinde Azatioprin+ASA, 21 (% 38,9)'inde ASA, 6 (% 11,1)'sında Adalilumab, 3 (% 5,6)'ünde Vedolizumab, 1 (% 1,9)'inde İmuran, 1 (% 1,9)'inde ise infliksimab kullanıldığı belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların demografik bulguların incelenmesi

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Cinsiyet		
Kadın	35	43,8
Erkek	45	56,2
İlaç kullanımı		
Yok	26	32,5
Var	54	67,5
İlaç kullanan (n=54)		
ASA	21	38,9
İmuran	1	1,9
Adalilumab	6	11,1
Vedolizumab	3	5,6
Azatioprin+ASA	22	40,7
İnfliksimab	1	1,9
	Ort±Ss	**Med (Min-Maks)**
Yaş	39,5±9,8	39 (21-60)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastalardan 11 (% 13,7)'inde ateş 37,8 üzeri olduğu saptanırken; 5 (% 6,2) hastada taşikardi bulgusuna rastlanıldı.

Günlük dışkılama sayısı ortalama 4,35±4,3 iken, 23 (% 28,7) hastada kanlı gaita bulgusu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Hastalara ait diğer parametrelerin incelenmesi

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Truelove-Witts İndeksine göre		
Remisyon	28	51,8
Atak	26	48,2
Seo Klinik İndeksine göre		
Hafif atak (Remisyon)	21	38,9
Orta atak	13	24,1
Ağır atak	20	37,0
Ateş (37,8 üzeri)		
Normal	69	86,3
Yüksek	11	13,7
Taşikardi (90 üzeri)		
Normal	75	93,8
Yüksek	5	6,2
Kanlı gaita		
Yok	57	71,3
Var	23	28,7
	Ort±Ss	**Med (Min-Maks)**
Günlük dışkılama	4,35±4,3	2 (1-19)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

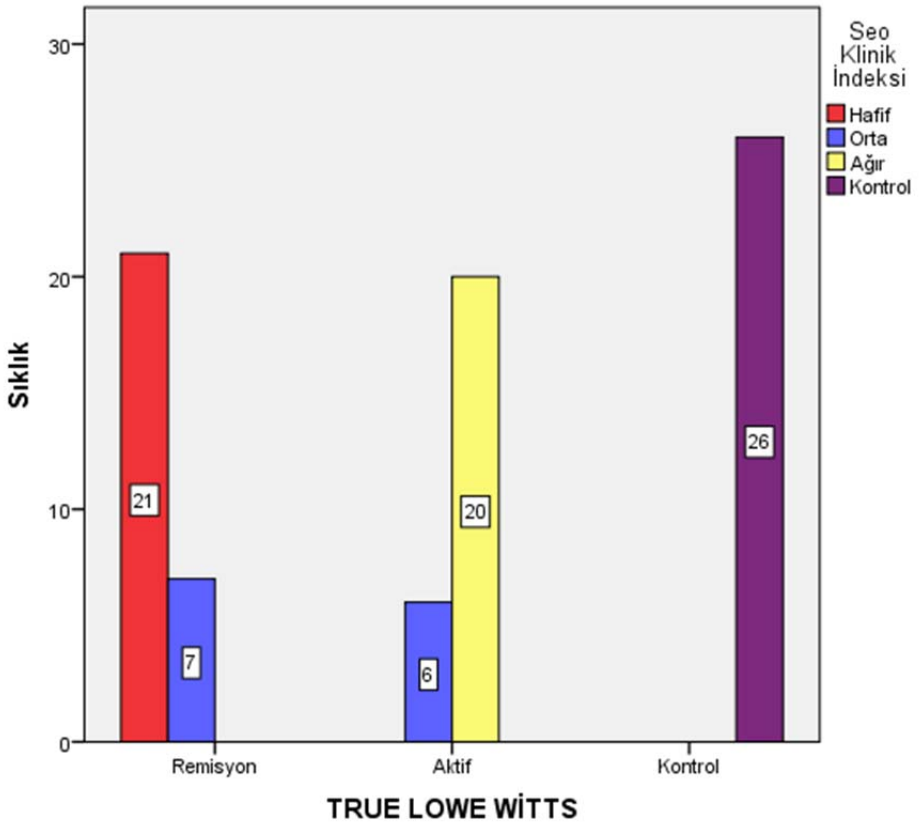
Tablo 7'de çalışmada yer alan hastaların laboratuvar bulguları incelendi.

Tablo 7: Çalışma grubunun laboratuvar bulgularının incelenmesi

	Ort±Ss	**Med (Min-Maks)**
Beyaz küre (WBC) (x109/L)	7,70±2,8	7,1 (4,7-23,4)
Nötrofil (x109/L)	4,63±2,5	3,9 (2,1-21,4)
Lenfosit (x109/L)	2,19±0,8	2,03 (0,63-5,06)
Platelet (x109/L)	281,7±82,7	268 (158-567)
Hemoglobin (g/dL)	13,6±2,2	13,7 (8,3-18,2)
Monosit (x109/L)	0,63±0,3	0,55 (0,21-2,01)
ESH (mm/saat)	10,9±10,3	8,5 (2-68)
CRP	9,86±18,2	3,3 (1-123)
Albümin	4,27±0,5	4,35 (2,6-5,1)
NLO	2,65±3,8	1,93 (0,72-33,97)
CRP/Lenfosit oranı	5,15±9,4	2,09 (0,37-56,36)
CRP/Albumin oranı	2,58±5,2	0,78 (0,2-33,24)
PLO	142,7±63,5	127,3 (63,04-414,29)
LRG1	52,0±19,3	50,9 (15,06-107,7)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı. LRG1: Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1



Şekil 1: Truelove-Witts İndeksi ve Seo Klinik İndeksi arasındaki dağılımın incelenmesi

Çalışmaya dahil edilen 80 hasta Truelove-Witts İndeksine kriterlerine göre 28'i Remisyon grubu, 26'sı Aktif hasta grubu , 26'sı ise kontrol grubu olmak üzere üç farklı gruba ayrıldı. Seo klinik indeksine göre ise Remisyon grubu ve Aktif hasta grupta yer alan 54 hastadan 21'inin hafif atak grup (remisyon) , 13'ünün orta atak grup (aktif hasta grubu) , 20'sinin ise ağır atak grubunda(aktif hasta grubu) olduğu belirlendi.

Şekil 1'de Truelove-Witts İndeksi ve Seo klinik indeksine göre gruplar arasındaki dağılıma bakıldığında;

- Remisyon grubunda yer alan 28 hastadan 21 (% 75)'inin hafif atak (remisyon grubu) grubunda , 7 (% 25)'sinin ise orta atak (aktif hasta grubu) grubunda yer aldığı,

- Aktif hasta grupta yer alan 26 hastadan 6 (% 23,1)'sının orta, 20 (% 76,9)'sinin ise ağır atak grubunda olduğu,tespit edildi.

4.2. Truelove-Wittz İndeks Gruplarına Göre Parametreler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Hastaların cinsiyet ve yaş değerleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı(tablo 8) (sırasıyla p=0,718; p=0,530).

Tablo 8: Truelove-Witts İndekse göre Hastaların demografik bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Remisyon grubu (n=28)	**Aktif hasta grubu (n=26)**	**Kontrol grubu (n=26)**	**p**
Cinsiyet (n(%))				
Kadın	11 (39,3)	11 (42,3)	13 (50)	0,718[a]
Erkek	17 (60,7)	15 (57,7)	13 (50)	
Tanı Süresi (Yıl) (Ort±Ss)	6,04±3,8	3,58±3,6	-	**0,010*,[b]**
Yaş (Ort±Ss)	40,8±10,3	40,0±10,3		0,530

** p<0,05, a: Ki-kare test, b: Mann Whitney U test, c: Kruskal Wallis test*

Ateş yüksekliği ile taşikardi aktif hasta grubunda olan hastalarda remisyon ve kontrol gruplarında yer alan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlendi (sırasıyla p<0,001; p=0,004).

Kanlı gaita görülme sıklığı Aktif hasta grubunda yer alan hastalarda remisyon ve kontrol gruplarında yer alan hastalara göre daha yüksek idi (p<0,001).

Ortalama günlük dışkılama sayısı aktif hasta grubunda yer alan hastalarda, remisyon ve kontrol gruplarında yer alanlara göre daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 9).

Tablo 9: Truelove-Witts İndekse göre Diğer parametreler ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Remisyon grubu (n=28)	**Aktif hasta grubu (n=26)**	**Kontrol grubu (n=26)**	**p**
Ateş (37,8 üzeri) (n(%))				
Normal	28 (100)	15 (57,7)	26 (100)	**<0,001****,a**
Yüksek	-	11 (42,3)	-	
Taşikardi (90 üzeri) (n(%))				
Normal	28 (100)	21 (80,8)	26 (100)	**0,004****,a**
Yüksek	-	5 (19,2)	-	
Kanlı gaita (n(%))				
Yok	24 (85,7)	7 (26,9)	26 (100)	**<0,001****,a**
Var	4 (14,3)	19 (73,1)	-	
Günlük dışkılama (Ort±Ss)	2,43±1,3	9,50±4,0	1,27±0,6	**<0,001****,b**

** p<0,05, **p<0,001, a: Ki-kare test, b: Kruskal Wallis test*

Tablo 10: Truelove-Witts İndekse göre Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Remisyon grubu (n=28)	**Aktif hasta grubu (n=26)**	**Kontrol grubu (n=26)**	**p[a]**
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	**Ort±Ss**	
Beyaz küre (WBC) (x109/L)	7,30±2,1	8,91±3,9	6,92±1,5	0,059
Nötrofil (x109/L)	4,22±1,3	6,01±3,8	3,70±1,0	**0,002****
Lenfosit (x109/L)	2,22±0,9	1,84±0,6	2,50±0,7	**0,006****
Platelet (x109/L)	299,8±90,6	282,4±87,9	261,7±65,3	0,279
Hemoglobin (g/dL)	13,7±2,0	12,4±2,4	14,6±1,5	**0,004****
Monosit (x109/L)	0,56±0,2	0,81±0,4	0,51±0,1	**0,008****
ESH	9,71±7,0	17,8±13,8	5,50±3,6	**<0,001****
CRP	4,54±3,1	21,8±28,5	3,66±1,8	**<0,001****
Albümin	4,33±0,4	3,91±0,5	4,58±0,3	**<0,001****
NLO	2,09±0,8	4,33±6,3	1,57±0,6	**<0,001****
CRP/Lenfosit oranı	2,19±1,4	11,8±14,4	1,69±1,4	**<0,001****
CRP/Albumin oranı	1,09±0,9	5,95±8,2	0,80±0,4	**<0,001****
PLO	147,6±52,9	169,8±82,1	110,2±33,2	**0,001****
LRG1 düzeyi	49,9±14,7	59,5±20,0	46,7±21,2	**0,041***

** p<0,05, **p<0,001, a: Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni test*

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı. LRG1: Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1

Hastaların Nötrofil, Lenfosit, Hemoglobin, Monosit, ESH, CRP, Albümin, NLO , CRP/Lenfosit, CRP/Albumin, PLO ve LRG1 düzeyleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,002; p=0,006; p=0,004; p=0,008; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,001 ; p=0,041).

Tablo 10'da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilen parametrelere bakıldığında Aktif hasta grubunda yer alan hastaların Nötrofil, Monosit, ESH, CRP, NLO , CRP/Lenfosit, CRP/Albumin, PLO , LRG1 düzeylerinin Remisyon ve Kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama değerlerin göre daha yüksek olduğu tespit edilirken(p<0,05); Lenfosit, Hemoglobin ve Albümin değerlerinde ise Aktif hasta grubunda yer alanların, Remisyon ve Kontrol grubunda yer alanlara göre daha düşük ortalamaya sahip olduğu tespit edildi (p<0,05).

Tablo 10'da yer alan diğer laboratuvar bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (p>0,05).

4.3. Seo Klinik İndeksi Gruplarına Göre Parametreler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Çalışma grubunda yer alan 54 hastanın Seo Klinik İndeks skorları incelendiğinde sırasıyla; 21 hastanın 150 altı hafif atak grubu (remisyon grubu), 13 hastanın 150-220 arası orta atak(aktif hasta grubu) , 20 hastanın ise 220 üzeri ağır atak grubu (aktif hasta grubu) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu bağlamda çalışmada yer alan 80 hastanın dağılımı 21'i hafif atak (remisyon grubu), 13'ü orta atak(aktif hasta grubu), 20'si ağır atak grubu (aktif hasta grubu) , 26'sının ise kontrol grubu olmak üzere Tablo 11, Tablo 12 ve Tablo 13'da yer alan parametreler arasındaki farklılıklar incelendi.

Hastaların cinsiyet ve yaş değerleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (sırasıyla p=0,724; p=0,620) (Tablo 7).

Tablo 11: Seo Klinik İndekse göre Demografik bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hafif atak grubu (n=21)	**Orta atak grubu (n=13)**	**Ağır atak grubu (n=20)**	**Kontrol grubu (n=26)**	**p**
Cinsiyet (n(%))					
Kadın	9 (42,9)	4 (30,8)	9 (45,0)	13 (50,0)	0,724
Erkek	12 (57,1)	9 (69,2)	11 (55,0)	13 (50,0)	
Tanı Süresi (Yıl) (Ort±Ss)	5,71±3,9	5,08±3,7	3,80±3,9	-	0,160
Yaş (Ort±Ss)	39,1±10,0	41,5±11,1	41,2±10,2	37,5±8,9	0,620

** p<0,05, a: Ki-kare test, b: Mann Whitney U test, c: Kruskal Wallis test*

Seo klinik indeksine göre Ağır atak grupta yer alan hastalarda Ateş, Taşikardi ve Kanlı gaita görülme sıklığı daha yüksek idi (sırasıyla p<0,001; p=0,022; p<0,001).

Günlük dışkılama Seo klinik indeksi Ağır atak grupta yer alan hastalarda, diğer gruplara göre daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 8).

Tablo 12: Seo Klinik İndekse göre Diğer parametreler ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hafif atak grubu (n=21)	**Orta atak grubu (n=13)**	**Ağır atak grubu (n=20)**	**Kontrol grubu (n=26)**	**p**
Ateş (37,8 üzeri) (n(%))					
Normal	21 (100)	12 (92,3)	10 (50)	26 (100)	**<0,001****
Yüksek	-	1 (7,7)	10 (50)	-	
Taşikardi (90 üzeri) (n(%))					
Normal	21 (100)	12 (92,3)	16 (80)	26 (100)	**0,022***
Yüksek	-	1 (7,7)	4 (20)	-	
Kanlı gaita (n(%))					
Yok	21 (100)	8 (61,5)	2 (10)	26 (100)	**<0,001****
Var	-	5 (38,5)	18 (90)	-	
Günlük dışkılama (Ort±Ss)	2,05±0,9	4,92±2,2	10,4±4,1	1,27±0,6	**<0,001****

** p<0,05, **p<0,001, a: Ki-kare test, b: Kruskal Wallis test*

Tablo 13: Seo Klinik İndekse göre Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hafif atak grubu (n=21)	**Orta atak grubu (n=13)**	**Ağır atak grubu (n=20)**	**Kontrol grubu (n=26)**	**p[a]**
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	**Ort±Ss**	**Ort±Ss**	
Beyaz küre (WBC) (x109/L)	7,13±2,0	8,62±4,9	8,72±2,7	6,92±1,5	0,082
Nötrofil (x109/L)	4,20±1,3	5,62±4,9	5,66±2,3	3,70±1,0	**0,006****
Lenfosit (x109/L)	2,08±0,8	2,08±1,2	1,96±0,5	2,50±0,7	**0,032***
Platelet (x109/L)	282,4±62,1	301,1±117,8	294,5±95,3	261,7±65,2	0,642
Hemoglobin (g/dL)	14,3±1,5	12,9±2,4	11,9±2,4	14,6±1,5	**0,001***
Monosit (x109/L)	0,53±0,2	0,69±0,3	0,83±0,4	0,51±0,1	**0,012***
ESH	7,76±5,2	16,3±11,3	17,9±13,9	5,50±3,6	**<0,001****
CRP	3,62±1,9	7,10±3,9	26,3±31,2	3,66±1,8	**<0,001****
Albümin	4,48±0,2	3,97±0,3	3,86±0,6	4,58±0,3	**<0,001****
NLO	2,19±0,8	4,97±8,9	3,02±1,4	1,57±0,6	**<0,001****
CRP/Lenfosit oranı	2,01±1,5	4,04±2,9	13,7±15,9	1,69±1,4	**<0,001****
CRP/Albumin oranı	0,81±0,4	1,81±1,1	7,24±9,0	0,8±0,4	**<0,001****
PLO	147,7±47,3	181,6±111,9	154,2±49,1	110,2±33,2	**0,003****
LRG1	46,2±13,6	65,9±14,6	55,8±20,0	46,7±21,2	**0,003****

** p<0,05, **p<0,001, a: Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni test*

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı. LRG1: Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1

Hastaların Nötrofil, Lenfosit, Hemoglobin, Monosit, ESH, CRP, Albümin, NLO , CRP/Lenfosit oranı , CRP/Albumin oranı , PLO ve LRG1 düzeyleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,006; p=0,032; p=0,001; p=0,012; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,003; p=0,003).

Tablo 13'da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilen parametrelere bakıldığında hastaların Nötrofil, NLO , CRP/Lenfosit oranı ve PLO değerlerinde Kontrol grubunda yer alanların, diğer gruplarda yer alan hastaların ortalama değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (p<0,05).

Lenfosit ve Hgb değerlerinde gruplar arasındaki farklılıklara bakıldığında Ağır atak grupta yer alan hastaların, diğer gruplarda yer alanlara göre daha düşük ortalamaya (p<0,05); Monosit, CRP ve CRP/Albumin değerlerinde ise diğer gruplara göre daha yüksek ortalamaya sahip oldukları tespit edildi (p<0,05).

ESH ve LRG1 düzeylerinin Orta atak ve Ağır atak grupta yer alanlarda(atak grubu) diğer gruplara göre daha yüksek tespit edilirken (p<0,05); Albümin değerinde ise diğer gruplarda yer alan hastalara göre daha düşük ortalamaya sahip olmaları tespit edildi (p<0,05).

Hastaların Seo Klinik İndeksi ile CRP değeri arasında pozitif (doğrusal) yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu gözlendi (r=0,714; p<0,001).

Tablo 14: Hastaların Seo Klinik İndeksine göre LRG1 ve CRP düzeylerinin korelasyonu

	Seo Klinik İndeksi	
	r	**p**
CRP	0,714**	**<0,001**
LRG1	0,201	0,144

** p<0,05, **p<0,001, Spearman's rho korelasyon*

Çalışmada Seo klinik indeksine göre aktif hasta grubu ve kontrol grupları ile değerlendirilen Tablo 15'te yer alan parametrelerin tanısal test performansları gösterildi. Buna göre CRP/Albumin oranı kesim noktasının %93,2 ile en iyi tanısal test performansı olduğu tespit edildi.

Tablo 15: Seo klinik indeksine göre Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre aktif hasta olma açısından ROC analizi

	AUC	**Cut-Off**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**p**
ESH	0,876	≤9	88,46	84,37	**<0,001****
CRP/Albumin	0,932	≤1,36	96,15	78,12	**<0,001****
CRP	0,900	≤5,6	96,15	78,12	**<0,001****
LRG1	0,707	≤35,26	46,15	93,75	**0,004****
NLO	0,807	≤1,88	80,77	68,75	**<0,001****
PLO	0,761	≤114,28	73,08	75	**<0,001****

Çalışmada Seo klinik indeksine göre remisyon grubu ve kontrol grupları ile değerlendirilen Tablo 16'de yer alan parametrelerin tanısal test performansları gösterildi. Buna göre NLO değerinin kesim noktasının % 76,7 ile en iyi tanısal test performansı olduğu saptandı.

Tablo 16: Seo klinik indeksine göre Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından ROC analizi

	AUC	**Cut-Off**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**p**
ESH	0,610	≤7	84,62	50	0,198
CRP/Albumin	0,607	≤0,71	73,08	59,09	0,210
CRP	0,501	>3,2	23,08	59,09	0,992
LRG1	0,545	≤35,26	46,15	86,36	0,603
NLO	0,767	≤1,62	69,23	77,27	**<0,001****
PLO	0,748	≤110,6	65,38	81,82	**0,001****

Çalışmada Seo klinik indeksine göre remisyon ve aktif hasta grupları ile değerlendirilen Tablo 17'de yer alan parametrelerin tanısal test performansları gösterildi. Buna göre CRP/Albumin değerinin kesim noktasının % 91,7 ile en iyi tanısal test performansı olduğu tespit edildi.

Tablo 17: Laboratuvar parametrelerinin remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından ROC analizi

	AUC	**Cut-Off**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**p**
ESH	0,762	≤9	63,64	84,37	**<0,001****
CRP/Albumin	0,917	<0,76	77,27	93,75	**<0,001****
CRP	0,888	≤4	86,36	81,25	**<0,001****
LRG1	0,714	≤57,94	95,45	50,0	**0,002****
NLO	0,614	≤2,52	81,82	50	0,141
PLO	0,524	≤199,28	90,91	21,87	0,764

5. TARTIŞMA

İdiopatik, kronik ve inflamatuar bir hastalık olan ülseratif kolit, 30-40 yaş aralığındaki yetişkinleri sıklıkla etkileyen ve kolonu tutan bir durumdur (2). Yapılan çalışmalarda cinsiyet olarak her iki cinsiyet arasında belirgin farklar gösterilememiştir (11). Bizim çalışmamız da 54 ÜK tanılı hasta dahil edilmiş olup cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamı fark bulunmamıştır.

Ülseratif kolit tanısı, anamnez, fizik muayene, endoskopik bulgular, histolojik incelemeler ve biyokimyasal tetkiklerle konulur. Trombositoz, lökositoz, CRP artışı ve eritrosit sedimentasyon hızında artış gibi reaktanlar Ülseratif kolit tanısı konan hastalarda sıklıkla gözlenir. Bunlar, hastalığın aktivitesi ve inflamasyon seviyesini belirlemek için kullanılan önemli belirteçlerdir. Bu belirtiler hastalığın aktivite derecesini göstermede faydalıdır, ancak spesifik değildir. Endoskopi önemli bir rol oynar ancak invaziv, maliyetli ve komplikasyonlara sebep olabilir. Bu nedenle klinik aktive indeksleri kullanılır. Günümüzde Truelove Witts, Seo aktivite indeksleri gibi birçok sınıflandırma mevcuttur. Bizim Çalışmamızda da 54 ÜK hastası ve 26 kontrol grubu dahil edildi. 54 ÜK tanılı hasta True-love Witts sınıflamasına göre 26 hasta aktif hasta grubu, 28 hasta remisyon; SEO klinik indeksine göre ise 21 hasta hafif atak grubu (remisyon grubu), 13 hastanın arası orta atak grubu (aktif hasta grubu), 20 hastanın ise ağır atak grubu (aktif hasta grubu) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

İnflamasyonda fizyolojik olarak serum nötrofil miktarını arttırdığı ve artan nötrofil sayısına oranla lenfosit sayılarında düşme gözlenmektedir (123).ÜK hastalığının temelinde lenfositik infiltrasyon olup hastalığın aktif döneminde suçlanan fizyopatolojik süreç ise nötrofil aracılı epitelyal hasar olarak bulunmuştur ve bu nedenle hastalık aktivitesini erken saptama amacıyla NLO değerinin ise iki farklı fizyopatolojik durumu (inflamasyon devam etmesinden sorumlu nötrofil ile düzenleyici mekanizmada oluşan lenfopeni) gösterdiği belirtilmektedir. (124,125). Ülseratif kolitin aktif döneminde, trombosit sayısında artış görülür ve bu durum koagülasyon ve inflamasyon süreçlerinin başlamasına neden olur (126). Bu nedenle platelet/lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) sistemik kronik inflamasyonu tanımlayan belirteçlerden sayılmaktadır.

Çelikbilek ve ekibinin yaptığı araştırmaya göre, 26 ülseratif kolit hastası ile 28 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada, hastalığın aktif dönemindeki ülseratif kolit hastalarında nötrofil lökosit oranı (NLO) değerleri remisyon ve kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda hem True-love Wittz hem de Seo klinik indeksine göre aktif dönemdeki ÜK hastalarında NLO ve PLO değerleri remisyon ve kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamız sonucunda aktif hastalığı olan hastalarda NLO ve PLO değerleri remisyon ve kontrol gruplarından anlamlı derecede yüksek bulduk. PLO ve NLO değerlerinin ÜK hastalığı şiddeti ile korelasyonu araştıran bir çalışmada ise, ÜK hastalarında NLO, PLO, ESH ve CRP değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Şiddetli grupta ise hafif-orta gruba göre daha yüksek saptanmış olarak bulunmuş (127). Tüm bu sonuçlar, NLO ve PLO'nun ülseratif kolitte inflamasyon şiddetinin belirlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Fakat bizim çalışmamızda Seo klinik indeksine göre orta atak grubunun NLO ve PLO değerleri, ağır atak grubundakilere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu sonucun nedeni, gözlemciler arası en az varyasyona tabi olan Seo indeksinin "Hekimin Genel Değerlendirmesi" öğesini içermemesi olabilir.

Literatürdeki bazı çalışmalara göre, ÜK hastalığında CRP, ESH ve albümin değerlerinin hastalığın seyri ile korelasyonunu anlamlı bulunmuş. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da Seo klinik indeksine göre remisyondan şiddetli aktiviteye doğru hastalık aktivitesi arttıkça CRP, CRP/albümin ve ESH artarken albümin azalmıştır. Ayrıca CRP/albümin oranı, hem kontrol hem de remisyon gruplarına göre aktif hasta olma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal performans göstermiştir.

LRG1, sağlıklı bireylerin serumlarında tespit edilen bir protein olup, fonksiyonu ve düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar, LRG1'nin astrosit hücrelerinde, hepatositlerde ve nötrofillerde eksprese edildiğini bildirmiştir (53,128,129).

Bir çalışma, LRG1'nin hücre çoğalması, hücre ölümü ve yeni damar oluşumunda rol oynadığını, IL-6 ile ilgisi olmaksızın IL-22, TNFα ve IL-1β tarafından tetiklendiğini göstermiştir (8). Yeni bir biyobelirteç olarak kabul edilen LRG1, inflamatuar barsak hastalıkları ve RA gibi hastalıkların tespitinde kullanılmaktadır. İBH hastalarında serum LRG1 düzeylerinin arttığı ve UK hastalarında da

klinik/endoskopik aktivitelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kalp yetmezliği durumunda LRG1 düzeylerinde artış gözlemlenmiştir (8,130,131).

Ülseratif kolit ve LRG1 korelasyonu ile ilgili literatür taraması yaptığımızda, dünya genelinde gerçekleştirilen çalışmaların sayısı sınırlıdır ve ülkemizde bu konuda hastalık grubu temelli yapılmış yapılmış bir yayın bulunmamaktadır. Bu durum, tezimin konusunun önemini ve özgünlüğünü vurgular nitelikte olup, gelecekte bu alanda yapılacak araştırmalara hem ulusal hem de uluslararası düzeyde zemin hazırlamaktadır.

Uluslararası literatüre göz attığımızda, Serada ve diğer araştırmacıların yaptığı bir çalışmada CAI (Klinik Aktivite İndeksi) kullanarak 82 Ülseratif Kolit hastası incelenmiştir. Çalışmada 25 aktif hasta, 57 remisyon hastası ve 50 kontrol grubu bulunmuş ve serum LRG1 düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar, aktif hastaların LRG1 serum konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğunu, ayrıca remisyon hastalarına kıyasla aktif gruptaki hastaların LRG1 serum seviyeleri arasında da anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuştur (8).Shinzaki ve arkadaşlarının yaptığı 129 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında ise serum LRG1 seviyeleri, ÜK'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre ve klinik olarak aktif ÜK'li hastalarda remisyondakilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (130). Matsumoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise ÜK tanılı 358 ve 190 kontrol grubu kullanmış hastalar CAI indeksine göre sınıflandırılmış ayrıca bu çalışmada LRG1 serum düzeyi birden fazla kez değerlendirmeye alınmış. Çalışmanın sonucunda Klinik remisyondaki ÜK'li hastalar ile klinik olarak aktif ÜK'li hastalar arasında LRG1 seviyeleri karşılaştırıldığında, klinik olarak aktif ÜK'li hastalarda serum LRG1 seviyeleri, klinik remisyondakilere göre daha yüksek bulunmuş (132). Bizim Çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde True-love Wittz indeksi ve Seo klinik indeksine göre LRG1 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. True-love Wittz klinik indeksine göre LRG1 düzeyleri, aktif hasta grubunda her iki klinik indekse göre de LRG1 düzeyleri remisyon ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek çıkmıştır. Bu sonuçlara göre ÜK hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için serum LRG1 seviyelerinin izlenmesinin yararlı olacağına inanıyoruz.

Yapılan çalışmalarda ile ÜK hastalarında serum LRG1 seviyeleri ile (CAI) ve Montreal sınıflamasına arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve LRG1 ile CAI, Montreal sınıflaması arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiş ve bu korelasyon, CRP'ye göre daha güçlü bulunmuş (8,130,132). Bu çalışmaların sonucunda LRG1'nin ÜK'li hastalarda mukozal iyileşmeyi belirlemede daha güçlü bir biyo belirteç olduğu düşünülmektedir. Fakat bizim çalışmamızda farklı olarak Seo klinik indeksine göre LRG1 düzeyleri aktif hasta grubunda yüksek çıkmasına rağmen orta atak grubunun LRG1 düzeyi ağır atak grubuna göre daha yüksek olarak tespit ettik ayrıca Seo klinik indeksine göre hastalık şiddeti ile LRG1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadık. Yapılan bir çalışmaya göre 100 ÜK tanılı hasta Mayo Klinik indeksi, SCCAI (Basit Klinik Kolit İndeksi) ve Seo klinik indeksine göre gruplara ayrılmış çalışmanın sonucunda sınıflama performansı en düşük olarak Seo Klinik indeksi çıkmış. Çalışma bunu gözlemcinin test sonucuna etkisinin olmaması ve kolonoskopik görüntüleme olmamasına bağlamış (76). Bizde anlamlı sonuçlar elde edememememizin nedenlerini bu faktörlere bağlıyoruz; ayrıca, NLO ve PLO gibi daha yaygın kabul gören oranlarda da benzer durumun söz konusu olması, bu düşüncemizin doğruluğunu desteklemektedir.

Matsumoto ve arkadaşlarının çalışmasında, 23 hastada gözlem süresi boyunca nüks gelişimi tespit edilmiş ve 8 hastada nüks öncesi LRG1 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. Bu 8 hastanın 7'sinde, nüks öncesi serum LRG1 seviyeleri yükseldikten sonraki 1 ay içinde nüks gelişmiştir. Kalan hastada da nüks öncesi serum LRG1 düzeyi son 3 ay önceki LRG1 düzeyinden anlamlı olarak yüksek seyretmiştir. Nüksetmeden üç ay sonra klinik remisyon sağlanan hastalarda LRG1 düzeyleri düşmüştür. (132). Bizim çalışmamızda sadece bir kez LRG1 düzeyine bakıldığından doğrudan bir karşılaştırma yapamamakla birlikte, elde ettiğimiz veriler ışığında, LRG1 düzeylerinin ülseratif kolit hastalarının takibinde kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmalarda CAI'ye göre remisyon ve aktif gruplar için serum LRG1'nin duyarlılığı ve özgüllüğü belirlenmiş ve sonuçlara göre Serum LRG1 seviyeleri CRP ile karşılaştırıldığında, LRG1'nin ÜK'li hastalarda mukozal iyileşmeyi belirlemede daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiş (8,130,132).Fakat bu konuda hala tartışmalar devam etmektedir. Horiuchi ve arkadaşlarının yaptığı 103 hastadan oluşan bir çalışmada ise LRG1 düzeyinin aktif ÜK varlığını öngörmede CRP düzeylerinden daha duyarlı olduğunu gösterse de tüm aktif ÜK tiplerini tahmin etmek

için serum LRG1'nin sınırlılığını da ortaya koymuş. Çalışmanın sonucunda proktitli hastaların LRG1 düzeyleri normal olarak ölçülmüş. (133). Bizim çalışmamızda ise LRG1 düzeyleri Seo klinik indeksine göre; kontrol grubunda remisyondaki ÜK'yi ayırt etmek için yapılan ROC analizinde tanısal performans gösteremedi fakat remisyon grubuna göre aktif hasta olma için yapılan ROC analizinde tanısal performans göstermiş olup LRG1 için duyarlılık: %95; özgüllük: %50 olarak bulduk. Çalışmamızda kontrol grubuna göre aktif hasta olma için yapılan ROC analizinde tanısal performans göstermiş olup LRG1 için duyarlılık: %46 özgüllük: %93,7 olarak tespit ettik. Bu veriler ışığında LRG1 düzeylerinin aktif dönem ÜK'yi predikte etmede kullanılabileceğimizi gösterdi. Yine bununla birlikte, tedavi başarısı ve tanıda kullanımında bazı kısıtlamalar olduğunu da belirtmek gerekir. Çalışmamız, hastaların tutulum yerlerine göre değerlendirilmediği için bazı kısıtlılıklar gösterdi. Proktitli hastaların LRG1 düzeylerinin normal ölçüldüğü, ancak aktif inflamasyonlu kolorektal mukozanın kapsamıyla yakından ilişkili olabileceğini düşündüren bir çalışmada Horiuchi ve ekibi tarafından bulunmuştur bu da tezimizi desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmamızda, güncel literatürde henüz yeterli sayıda çalışma bulunmayan ve ülseratif kolit (ÜK) hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilen LRG1 düzeylerini inceledik. Elde ettiğimiz bulgular, LRG1 düzeylerinin her iki klinik indeks açısından gruplar arasında önemli farklılıklar gösterdiğini ve NLO, PLO, CRP ve ESH gibi daha sık kullanılan inflamasyon göstergeleriyle paralel olarak, aktif ÜK hastalarında yüksek seviyelerde bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında klinik indekslerin doktor değerlendirmelerine yeterince başvurulmaması, kolonoskopik aktivasyonun belgelenememesi, çalışmanın tek bir merkezde gerçekleştirilmesi ve hasta sayısının düşük olması yer almaktadır.

Sonuçlarımız, mevcut literatür ışığında, LRG1 düzeyinin ülseratif kolit hastalarında tanı, aktivasyon ve remisyon süreçlerinin belirlenmesinde etkili bir yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu konuda literatürde az sayıda çalışma bulunması, fizyopatolojinin tam olarak açıklanamamış olması ve diğer inflamatuar hastalıklarda da LRG1 düzeyinin yükseldiğini gösteren araştırmalar nedeniyle, bu konuda daha kapsamlı ve güncel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda yapılan yeni çalışmalar, LRG1'nin ÜK hastalarının yönetiminde ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet. 2007 May 12;369(9573):1627–40.

2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. The Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1756–70.

3. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, … BSO journal of the, 2015 undefined. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 18]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/09000/Selecting_Therapeutic_Targets_in_Inflammatory.18.aspx?casa_token=oCyKoEO7j3MAAAAA:iX1l_qxOHMM6_MvnIvIKFne8VL-AO617qmjNdDWGXsiaFoHpjqMz0ukOC9fSx13dUEqACnBsw2kXg58UC44Cno83iBGH

4. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. Inflamm Bowel Dis. 2012 Mar;18(3):573–83.

5. Kornbluth A, … DSO journal of the, 2010 undefined. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. journals.lww.com [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 18];105:501–23. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2010/03000/ulcerative_colitis_practice_guidelines_in_adults_.6.aspx

6. Vermeire S, Assche G van, Gut PR, 2006 undefined. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? gut.bmj.com [Internet]. [cited 2022 Jul 18]; Available from: https://gut.bmj.com/content/55/3/426.extract

7. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2017;84–91. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/84/2631824

8. Serada S, Fujimoto M, Terabe F, Iijima H, Shinzaki S, Matsuzaki S, et al. Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Disease Activity Biomarker in Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2022 Jul 18];18(11):2169–79. Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/18/11/2169/4608945

9. Silverberg FRCPC MS, Satsangi FRCP FRCPE J, Ahmad MRCP T, Arnott MBChB MRCP ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress. hindawi.com [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 18];19:5. Available from: https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2005/269076/

10. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. Autoimmun Rev. 2014 Apr 1;13(4–5):463–6.

11. Bernstein C, Wajda A, … LSO journal of the, 2006 undefined. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2006/07000/The_Epidemiology_of_Inflammatory_Bowel_Disease_in.24.aspx

12. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Gastroenterology AC, 2011 undefined. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Elsevier [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508511001648

13. Bernstein C, Wajda A, … LSO journal of the, 2006 undefined. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2006/07000/The_Epidemiology_of_Inflammatory_Bowel_Disease_in.24.aspx

14. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Gut NF, 1996 undefined. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory. gut.bmj.com [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://gut.bmj.com/content/39/5/690.short

15. Molodecky N, Soon S, Rabi D, Ghali W, Gastroenterology MF, 2012 undefined. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508511013783

16. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jul 20];43(1):51–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18724251/

17. Loftus CG, Loftus E v., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Jul 20];13(3):254–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206702/

18. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Gastroenterology AC, 2011 undefined. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Elsevier [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 20];140:1785-1794.e4. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508511001648

19. Karlinger K, Györke T, Makö E, … ÁME journal of, 2000 undefined. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X00002382?casa_token=OFvr9rgZrf0AAAAA:_J4J0DYF_KpIp6CLWAAfd7paiTDCDIejh551tYQqX6HySdmVfiRnE4CQx3QhOrCqCmjFf9g

20. Logan I, reviews CBA, 2010 undefined. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997209001864?casa_token=IY4kEtGOELIAAAAA:ET0ypBXMP9EPQlC4GxkRA6-UFex31z4GUHhnHlXbEihLMsPxvI3z__nFvxfn3wDQbVIV7lQ

21. diseases SHI bowel, 2006 undefined. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/12/suppl_1/S3/4676576

22. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Gastroenterology AVG, 2001 undefined. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650850157794X

23. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Gastroenterology EL, 2003 undefined. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508503003858

24. Liu J, Sommeren S van, Huang H, Ng S, … RAN, 2015 undefined. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/ng.3359&casa_token=VXoSTcSBDsIAAAAA:zzSudap-olCI0qLD-Sk8vvfk4PvyUgqbONRtBNCLAnyBosOvTBcWuVivkYOxwWrv2r3Hfq65i2TJKLug

25. Bouma G, immunology WSN reviews, 2003 undefined. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. nature.com [Internet]. 2003 [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.nature.com/articles/nri1132

26. Khor B, Gardet A, Nature RX, 2011 undefined. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.nature.com/articles/nature10209?message-global=remove&page=19

27. Jostins L, Ripke S, Weersma R, Nature RD, 2012 undefined. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nature11582&casa_token=htWdnbv0yYMAAAAA:uFEjmuhayAeII5x7BBZYs71TlaHEZH2uU_IZBIMAFmCUV9uz_4s-FTu2V7ykXezgt3NIg0e-hkc-It2y

28. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jun 9;106(23):9362–7.

29. … D and AGSCC chris N, 2009 undefined. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/ng.483&casa_token=QaguytkjTWQAAAAA:Fis4aEXytUoFxdv87oU1RSnU0gUldoJjGemjkpcoATGvTED5JR_k_K1vXyJT59HUeS772EFl2OPNG_mF

30. Mahid S, Minor K, Soto R, … CHMC, 2006 undefined. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611612536

31. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, gastroenterology SC… of, 2001 undefined. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002927001025072

32. Higuchi L, Khalili H, Chan A, … JRTA journal, 2012 undefined. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667663/

33. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005

34. Sahami S, Kooij I, … SMO journal of the, 2016 undefined. The link between the appendix and ulcerative colitis: clinical relevance and potential immunological mechanisms. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2016/02000/The_Link_between_the_Appendix_and_Ulcerative.4.aspx?casa_token=MBzkzhBYcScAAAAA:w-9PbuHsGT1staKcQc3uKmbPTFKneOiI3WMgKS8P_mB8JJXAchcViAU5hB2PthRzKx3gblXG0HPl7meWh_7yaKa1FjMQ

35. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and Protection against Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2001 Mar 15;344(11):808–14.

36. Kostic A, Xavier R, Gastroenterology DG, 2014 undefined. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508514002200

37. Piovani D, Danese S, Gastroenterology LPB, 2019 undefined. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508519367095

38. Ananthakrishnan A, Khalili H, … GKC, 2014 undefined. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356514006272

39. Ananthakrishnan A, Khalili H, Gastroenterology GK, 2013 undefined. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513011402

40. Andersen V, Chan S, Luben R, Colitis KK… C and, 2018 undefined. Fibre intake and the development of inflammatory bowel disease: A European prospective multi-centre cohort study (EPIC-IBD). academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/12/2/129/4372232

41. D'Souza S, Levy E, Mack D, … DII bowel, 2008 undefined. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/14/3/367/4653615

42. le Leu RK, Young GP, Hu Y, Winter J, Conlon MA. Dietary red meat aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice whereas resistant starch attenuates inflammation. Dig Dis Sci. 2013 Dec;58(12):3475–82.

43. Hou J, Abraham B, American HESO journal of the, 2011 undefined. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. journals.lww.com [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2011/04000/Dietary_Intake_and_Risk_of_Developing_Inflammatory.3.aspx

44. Ananthakrishnan A, Khalili H, Gut GK, 2014 undefined. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. gut.bmj.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://gut.bmj.com/content/63/5/776.short

45. Hart AR, Luben R, Olsen A, Tjonneland A, Linseisen J, Nagel G, et al. Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study. karger.com [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 21];77:57–64. Available from: https://www.karger.com/Article/Abstract/121412

46. Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Gut MB, 2009 undefined. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort. portal.research.lu.se [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://portal.research.lu.se/en/publications/linoleic-acid-a-dietary-n-6-polyunsaturated-fatty-acid-and-the-ae

47. WJG XQW journal of gastroenterology:, 2012 undefined. Etiology of inflammatory bowel disease: a unified hypothesis. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332284/

48. Hansen T, Jess T, Vind I, … MEJ of C, 2011 undefined. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/5/6/577/673987

49. Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, Chan MB BChir SS, van Schaik FD, Khaw KT, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/22/2/345/4561775

50. Parigi SM, Eldh M, Larssen P, Gabrielsson S, Villablanca EJ. Breast milk and solid food shaping intestinal immunity. Front Immunol. 2015;6(JUL).

51. Renz H, Brandtzaeg P, Immunology MHNR, 2012 undefined. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nri3112&casa_token=QbIymHIozTMAAAAA:srFrvtZ1NIGuLqby22OFX8ld1uOiCFFn9wm-LZS0J_V8KKCFUIh3S-20hyebSr_9RFdUfAdVhsFbgj3a

52. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. Taylor & Francis [Internet]. 2014 Jan 3 [cited 2022 Jul 21];5(5):663–8. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/19490976.2014.969984

53. Frank DN, st. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 21;104(34):13780–5.

54. Lathrop S, Bloom S, Rao S, Nutsch K, Nature CL, 2011 undefined. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nature10434&casa_token=ZRzjwWRf5S8AAAAA:iRaWjo9oDQZCSkRECAiLzvvzwFOeg3L9_ojmA_4jWw-l_0tbYoEqx-2DWQuDjzpwNdMPX7leXtgQesZu

55. Derikx L, Dieleman L, Gastroenterology FHC, 2016 undefined. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691816000093?casa_token=xeYP_CpoXLAAAAAA:_nr09FgwsZa_rWcoh4qgs6GicjX5_eNeHZY6iltXaDdgZovlYugZtxIkTUXi4VYVekQYjdGWyw

56. Kaser A, Lee A, Franke A, Glickman J, Cell SZ, 2008 undefined. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867408009410

57. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, et al. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. J Gastroenterol. 2011 Apr;46(4):479–86.

58. Roediger WEW, Moore J, Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 1997;42(8):1571–9.

59. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Gastroenterology GW, 2002 undefined. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650850200032X

60. Senhaji N, Diakit B, Serbati N, Zaid Y, Badre W, Nadifi S. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms: New data and a meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2014;14(1).

61. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, … NKD diseases and, 2004 undefined. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. Springer [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Jul 21];49(9):1438–43. Available from: https://link.springer.com/article/10.1023/B:DDAS.0000042243.47279.87

62. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel A v., Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 21];129(1):50–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16012934/

63. Buonocore S, Ahern P, Uhlig H, Nature II, 2010 undefined. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.nature.com/articles/nature08949

64. Geremia A, Arancibia-Cárcamo C v. Innate lymphoid cells in intestinal inflammation. Front Immunol. 2017 Oct 13;8(OCT).

65. Ho GT, Mowat C, Goddardà CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. Wiley Online Library [Internet]. 2004 May 10 [cited 2022 Jul 22];19(10):1079–87. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x

66. Gastroenterology BS, 2015 undefined. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 22]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515009385

67. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Jul 22];6(10):965–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040452/

68. Annese V, Daperno M, … MRJ of C, 2013 undefined. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 22]; Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/7/12/982/446087

69. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 18];20(1):91–9. Available from: http://www.wjgnet.com/esps/

70. Kountouras J, Zavos C. Recent advances in the management of radiation colitis. wjg@wjgnet.com World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 22];14(48):7289–301. Available from: http://www.wjgnet.

71. Qadeer MA, Vargo JJ. Approaches to the Prevention and Management of Radiation Colitis. 2008;

72. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. Mayo Clin Proc [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Jul 12];94(7):1357–73. Available from: http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619619300849/fulltext

73. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative Colitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 22];89(11):1553–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.002

74. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic Megacolon. 2011 [cited 2022 Jul 22]; Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/18/3/584/4608027

75. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, Caliskan Z, Atalay R, Ozturk O, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. North Clin Istanb [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 22];7(1):49. Available from: /pmc/articles/PMC7103752/

76. Walsh AJ, Ghosh A, Brain AO, Buchel O, Burger D, Thomas S, et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis ScienceDirect. 2013 [cited 2022 Jul 22]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.010

77. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Gastroenterology AC, 2011 undefined, Gowerrousseau C, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Elsevier [Internet]. 2011 May 1 [cited 2022 Jul 20];140(6):1785-1794.e4. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508511001648

78. Reinisch W, Reinink A, and PHCG, 2015 undefined. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235651400771X

79. Etchevers M, … MAI bowel, 2009 undefined. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/15/9/1320/4644678

80. Salleron J, Fumery M, Vasseur F, Charpentier C, Savoye G, Merle V, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. gut.bmj.com [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://gut.bmj.com/content/63/3/423.short

81. Loftus E v, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. gut.bmj.com [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 24];54:91–6. Available from: https://gut.bmj.com/content/54/1/91.short

82. Torres J, Billioud V, … DSI bowel, 2012 undefined. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/18/7/1356/4607729

83. Choi C, Rutter M, Askari A, … GLTA journal, 2015 undefined. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517513/

84. Beaugerie L, Medicine SINEJ of, 2015 undefined. Cancers complicating inflammatory bowel disease. Mass Medical Soc [Internet]. 2015 Apr 9 [cited 2022 Jul 24];372(15):1441–52. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1403718

85. Frolkis A, Dykeman J, Negrón M, Debruyn J, Gastroenterology NJ, 2013 undefined. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513011232

86. Camilla Solberg I, Lie Høivik M, Cvancarova M, Moum B, Ibsen Study Group T. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). Taylor & Francis [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2022 Jul 24];50(12):1456–62. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365521.2015.1064991?casa_token=8DafDCG-WSAAAAAA:VW6VbVKBbomBeHRcUKMJpePU1Nl2zKbybkRLORqeBQVpB7Y-kblqLOXRubYp5b8okk93q5dbZX9ZXA

87. Predictors of temporary and permanent work disability in patients with inflammatory bowel disease: results of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/19/4/847/4604917

88. Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, Tavernier N, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. Gut [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Jul 24];66(4):588–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646934/

89. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Elsevier [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515003030

90. Shah S, Colombel J, Sands B, and NNC gastroenterology, 2016 undefined. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356516001075

91. Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, … WKTA journal of, 2000 undefined. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-κB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002927000021535

92. Sharon P, Ligumsky M, Rachmilewitz D, Gastroenterology UZ, 1978 undefined. Role of prostaglandins in ulcerative colitis: enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508519316725

93. Ford A, Achkar J, Khan K, … SKO journal of the, 2011 undefined. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. journals.lww.com [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2011/04000/Efficacy_of_5_Aminosalicylates_in_Ulcerative.8.aspx

94. Dignass ∗ A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. academic.oup.com [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/6/10/991/504059

95. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Oct 17;2012(10).

96. Beclomethasone dipropionate (3mg) versus 5-aminosalicylic acid (2g) versus the combination of both (3mg/2g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/1996/06000/Beclomethasone_dipropionate__3mg__versus.10.aspx

97. Assche G van, Manguso F, … MZO journal of the, 2015 undefined. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/05000/Oral_Prolonged_Release_Beclomethasone_Dipropionate.18.aspx?casa_token=nEn3aYGzFloAAAAA:8SiCOhzIpL5iNvg4jRdqeOI_lz6R87Z39rJL1_AbMLzC-zfrH8LAzkhY0GZLGTX4iNybNOta2-t2Lghy3Y-lnWmEqehP

98. Sandborn WJ, Danese S, Moro L, Jones R, Bagin R, Huang M, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild–to–moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. Wiley Online Library [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Jul 24];41(5):409–18. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.13076

99. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Intern Med. 1998 Nov 1;129(9):716–8.

100. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jul 24];153(3):827–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780013/

101. Reeson M, Ambrosio L, Lam GY, Fedorak R, Dieleman LA, Kroeker KI, et al. A148 EBV STATUS AND IMMUNOSUPPRESSANT USE IN IBD PATIENTS WHO SUBSEQUENTLY DEVELOP LYMPHOMA: A RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE STUDY. J Can Assoc Gastroenterol [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Jul 24];1(Suppl 2):221. Available from: /pmc/articles/PMC6508111/?report=abstract

102. Nielsen O, Medicine MANEJ of, 2013 undefined. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. Mass Medical Soc [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct1209614

103. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2005 Dec 8;353(23):2462–76.

104. Sandborn W, Feagan B, Marano C, Gastroenterology HZ, 2014 undefined. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513008469

105. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D, Gut GD, 2011 undefined. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. gut.bmj.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://gut.bmj.com/content/60/6/780.short

106. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650851101506X

107. Papamichael K, … AC journal of the AC of, 2017 undefined. Therapeutic drug monitoring in IBD: the new standard-of-care for anti-TNF therapy. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/05000/Therapeutic_Drug_Monitoring_in_IBD__The_New.3.aspx?casa_token=Ms3G1vX4a3MAAAAA:N_sB-t-LwUceWVISyyPCHcUEmN2vbpD1MOOTqGbJSwXes5ljzeutyER16BfEO0nkZoZYjKZD2pSvQlEp-fNNP6G5xSJo

108. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Gastroenterology JM, 2014 undefined. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513015266

109. Ben–Horin S, Waterman M, … UKC, 2013 undefined. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235651201275X

110. Hepatology AKG&, 2011 undefined. Cyclosporine versus infliximab for the treatment of severe ulcerative colitis. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265010/

111. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy. New England Journal of Medicine. 1994 Jun 30;330(26):1841–5.

112. Loftus C, Loftus E, Gut WS, 2003 undefined. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. gut.bmj.com [Internet]. 2003 [cited 2022 Jul 24];52:172–3. Available from: https://gut.bmj.com/content/52/2/172.short

113. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2013 Aug 22;369(8):699–710.

114. Cominelli F. Inhibition of Leukocyte Trafficking in Inflammatory Bowel Disease. New England Journal of Medicine. 2013 Aug 22;369(8):775–6.

115. Colombel J, Sands B, Rutgeerts P, Gut WS, 2017 undefined. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. gut.bmj.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://gut.bmj.com/content/66/5/839.short

116. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2017 May 4;376(18):1723–36.

117. Singh S, Fumery | M, Sandborn | W J, Murad | M H. Systematic review with network meta-analysis: first-and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Wiley Online Library [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jul 24];47(2):162–75. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.14422

118. Sandborn W, Ghosh S, Panes J, … IV… EJ of, 2012 undefined. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. Mass Medical Soc [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112168

119. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis Preliminary Report On A Therapeutic Trial. Br Med J. 1954 Aug 14;2(4884):375–8.

120. Bohl J, Clinics KSS, 2015 undefined. Indications and options for surgery in ulcerative colitis. surgical.theclinics.com [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 24];95:1211–32. Available from: https://www.surgical.theclinics.com/article/S0039-6109(15)00137-1/abstract

121. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. New England Journal of Medicine. 1999 Feb 11;340(6):448–54.

122. Furukawa K, Kawamoto K, Eguchi H, Pancreas MT, 2015 undefined. Clinicopathological significance of leucine-rich α2-glycoprotein-1 in sera of patients with pancreatic cancer. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://journals.lww.com/pancreasjournal/FullText/2015/01000/Clinicopathological_Significance_of_Leucine_Rich.12.aspx?casa_token=_u7VFkVwkRkAAAAA:0O1OhggUu-QANqHyxtYCRGQL5jRKS9gHqYub60TwKjxi-bF0w2dz42708pKbDvwEcGHDxXnMse6rMPVqMlbD68MDBKax

123. Demir A, Demirtas A, Kaya S, … ITTK journal, 2015 undefined. The relationship between the neutrophil–lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Dec 20]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1607551X15002168

124. Akpinar M, Ozin Y, Kaplan M, … IAJ of M, 2018 undefined. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Dec 20]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294094/

125. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakır O, Zararsız okmen, Yurci A. Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. Wiley Online Library [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Dec 20];27(1):72–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.21564?casa_token=3lupj0HCVxEAAAAA:3NhPrM9FKrecvzFmDp-4Vra8xThqienPoUqKxiBuKc7A25eRob_nghrPsYGGQ1T-VzleUXMiD9h6hmjA

126. Öztürk Z, Dag M, Kuyumcu M, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases. europeanreview.org [Internet]. [cited 2022 Dec 20]; Available from: http://europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/334-341.pdf

127. Jeong Y, Jeon S, Kim H, Moon J, … TLI, 2021 undefined. The role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in ulcerative colitis. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Dec 19]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873407/

128. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Watanabe M, Hagiwara Y, Segawa T, et al. Brain localization of leucine-rich α2-glycoprotein and its role. Acta Neurochir Suppl (Wien). 2012;(113):97–101.

129. Shirai R, Hirano F, Ohkura N, … KI… and biophysical research, 2009 undefined. Up-regulation of the expression of leucine-rich α2-glycoprotein in hepatocytes by the mediators of acute-phase response. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Dec 19]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X09005968?casa_token=gAqDHmZhEnQAAAAA:SQvt9OY7DRD6nkM_VBstkC7ddc5FXU1QEHMnk4JrYEyT9c2jdmiSjsaZWs4yofCa_5GL4kDwShE

130. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jul 24];11(1):84–91. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/84/2631824

131. Watson CJ, Ledwidge MT, Phelan D, Collier P, Byrne JC, Dunn MJ, et al. Proteomic analysis of coronary sinus serum reveals leucine-rich α2-glycoprotein as a novel biomarker of ventricular dysfunction and heart failure. Circ Heart Fail. 2011 Mar;4(2):188–97.

132. Matsumoto S, Mashima H. Usefulness of the Optimal Cutoff Value and Delta Value of Leucine-Rich Alpha 2 Glycoprotein in Ulcerative Colitis. [cited 2022 Dec 20]; Available from: https://doi.org/10.1093/crocol/otac039

133. Horiuchi I, Horiuchi A, Umemura T. Serum Leucine-Rich α2 Glycoprotein: A Biomarker for Predicting the Presence of Ulcerative Colitis but Not Ulcerative Proctitis. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol 11, Page 6366 [Internet]. 2022 Oct 28 [cited 2022 Dec 20];11(21):6366. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/11/21/6366/htm

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Truelove-Witts İndeksi ve Seo Klinik İndeksi arasındaki dağılımın incelenmesi 30

9. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı arasındaki farklılıklar 13
Tablo 2: Toksik megakolon tanı kriterleri 15
Tablo 3: Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri.....16
Tablo 4: Ülseratif kolitte Seo klinik indeksi kriterleri 17
Tablo 5: Hastaların demografik bulguların incelenmesi.....27
Tablo 6: Hastalara ait diğer parametrelerin incelenmesi.....28
Tablo 7: Çalışma grubunun laboratuvar bulgularının incelenmesi 29
Tablo 8: Truelove-Witts İndekse göre Hastaların demografik bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi.....31
Tablo 9: Truelove-Witts İndekse göre Diğer parametreler ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi.....32
Tablo 10: Truelove-Witts İndekse göre Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi.....32
Tablo 11: Seo Klinik İndekse göre Demografik bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi.....34
Tablo 12: Seo Klinik İndekse göre Diğer parametreler ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi.....34
Tablo 13: Seo Klinik İndekse göre Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi.....35
Tablo 14: Hastaların Seo Klinik İndeksine göre LRG1 ve CRP düzeylerinin korelasyonu 36
Tablo 15: Seo klinik indeksine göre Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre aktif hasta olma açısından ROC analizi 37
Tablo 16: Seo klinik indeksine göre Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından ROC analizi 37
Tablo 17: Laboratuvar parametrelerinin remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından ROC analizi 38