

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA, SERUM SOLUBLE B7-H4, TNF-ALFA VE IL-6 KAN SEVİYELERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dicle YURDATAP

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Çanakkale 2022

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA, SERUM SOLUBLE B7-H4, TNF-  
ALFA VE IL-6 KAN SEVİYELERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Dicle YURDATAP

**TEZ DANIŞMANI**

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Çanakkale 2022

Bu çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2022-4104 sayı  
ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ'a, tezin konusunun saptanmasından ürün haline geldiği bu süreçte emeklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, mesleki gelişimime çok büyük katkıları olan Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT hocama ve uzmanlık eğitimime katkısı olan diğer tüm anabilim dalı hocalarımıza,

Tez yazım sürecinde desteğini hep hissettiğim can dostum Dr. İsmigül YAZICI'ya, birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatımın en büyük destekçilerinden biri olan uzmanlık eğitimim sürecindeki tüm stresi benimle birlikte yaşayan, aynı zamanda sevgi ve saygısını benden esirgemeyen yol arkadaşım Fırat KOÇ'a

Hayatımın her anında yanımda olan, beni destekleyen ve bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem, babam ve kardeşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Dicle YURDATAP



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** İnflamatuar bağırsak hastalıkları etiyojisi ve patofizyolojisi henüz çözümlenememiş, kronik intestinal ve sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklardır. Temelde ÜK ve Crohn Hastalığı'ndan oluşmaktadır. Etiyojisinde genetik, çevresel faktörler, immün sistem bozuklukları, mikrobiyal flora gibi birçok faktör sorumlu olarak nitelendirilmektedir. Hastalığın aktivasyon döneminin erken ve kesin şekilde belirlenebilmesi çok önemlidir. Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda ne yazık ki ÜK için altın standart bir tanı testi ya da serum belirteci bulunamamıştır. Bu nedenle son yıllarda ÜK tanı ve hastalık aktivasyonu için non-invaziv olabilecek serum belirteçleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Otoimmün hastalıklarda yapılan yeni çalışmalarda B7-H4 proteinine bağlanıp, T hücre aracılı immün sistemi aktive eden ve sitokin salınımını arttıran bir tür tuzak proteinden söz edilmiştir. Bu protein sB7-H4 olarak bilinmekte olup Tip 1 DM, SLE, RA'lı hastaların bakılan serum seviyelerinde yüksek düzeyde ölçülmüş ve hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu bilgiler ışığında ÜK ile ortak patogeneze sahip olan otoimmün hastalıklarda artan sB7-H4 seviyesinin ÜK'lı hastalarda aktivasyon için bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Biz de bu çalışmamızda ÜK'li hastaların serum sB7-H4 seviyelerinin diğer proinflamatuvar sitokinlerle (IL-6 ve TNF-alfa) birlikteliğini ve hastalık aktivasyonu ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Materyal-Metod:** Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği ve Endoskopi Ünitesi'ne Nisan 2022- Eylül 2022 tarihleri arasında başvurarak endoskopik olarak ÜK tanısı alan 46 hasta ve İç Hastalıkları Polikliniği ve Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran 36 sağlıklı kontrol prospektif olarak incelendi. Aktif hasta grubundan endoskopik olarak remisyona girmediği gösterilen 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 41 ÜK hastası ve 36 sağlıklı kontrol dahil edildi. İlk olarak ÜK hastaları ile kontrol grubu arasında serum sB7-H4, IL-6, TNF-alfa düzeyleri ve diğer inflamatuvar markerlar karşılaştırıldı. Ardından aktif ve remisyon dönemindeki ÜK hastalarında serum sB7-H4, IL-6, TNF-alfa ve diğer inflamatuvar marker düzeyleri incelendi. Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde, SPSS 19.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel analizler için p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın hasta grubunda %36,6'sı kadın, %63,4'ü erkek; kontrol grubunun ise %44,4'ü kadın, %55,6'sı erkekti. Hasta grubun

yaş ortalaması  $46,78 \pm 15,37$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $49,75 \pm 13,94$  olarak görüldü. Hastaların aktif döneminde bakılan sB7-H4  $2,18 \pm 0,95$  iken remisyon grubunda  $1,36 \pm 0,52$  kontrol grubunda ise  $1,66 \pm 0,54$  olarak saptandı. sB7-H4 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Bakılan serum TNF-alfa ve IL-6 seviyeleri de aktif hasta grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır. SB7-H4 ile TNF-alfa, CRP ve IL-6 arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. sB7-H4'ün aktif dönem ÜK'yı tahmin etmede sensitivitesi %79,08 spesifitesi %65,90 olarak saptanmıştır. Hastalık aktivitesini ön görmede en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip belirteç sB7-H4 olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Bakılan sB7-H4 seviyeleri ÜK'lı hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek olduğu ve remisyon dönemindeki sB7-H4 seviyelerinin normal değerlere geldiği gözlenmiştir. TNF-alfa, IL-6 ve CRP ile korelasyon gösteren sB7-H4, ÜK'da hastalık aktivasyonunu göstermede etkili bir belirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif Kolit, sB7-H4, IL-6, TNF-alfa



## ABSTRACT

**Introduction and aim:** Inflammatory bowel diseases are diseases in which chronic intestinal and systemic inflammation, whose the etiology and pathophysiology of which have not yet been resolved. It mainly consists of UC and Crohn's Disease. Many factors such as genetic, environmental factors, immune system disorders, microbial flora are considered responsible for its etiology. This increasing age range plays a role in the population, which is the most productive and active in society. Therefore, early and precise determination of the activation period of the disease is very important. However, unfortunately, no gold-standard diagnostic test or serum marker has been found for UC in studies conducted to date. For this reason, studies on serum markers that can be used non-invasively for the diagnosis and activation of UC have been carried out in recent years. In recent studies in autoimmune diseases, a type of trap protein that binds to the B7-H4 protein, activates the T cell-mediated immune system, and increases cytokine release has been mentioned. This protein is known as sB7-H4 and has been measured at high levels in the serum levels of patients with type 1 DM, SLE, and RA and has been associated with disease activation. In the light of this information, it is thought that the increased sB7-H4 level in autoimmune diseases that have a common pathogenesis with UC may be a biomarker for activation in patients with UC. In this study, we aimed to examine the association of serum sB7-H4 levels with other proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF-alpha) and their relationship with disease activation in patients with UC.

**Materials and methods:** Forty-six patients who applied to Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Polyclinic and Endoscopy Unit between April 2022 and September 2022 and were diagnosed with UC endoscopically and 36 healthy controls who applied to the Internal Medicine Polyclinic and Gastroenterology Polyclinic were prospectively analyzed. Five patients from the active patient group who were not shown to be in remission endoscopically were excluded from the study. 41 UC patients and 36 healthy controls were included in the study. First of all, serum sB7-H4, IL-6, TNF-alpha levels, and other inflammatory markers were compared between UC patients and the control group. Then, serum sB7-H4, IL-6, TNF-alpha and other inflammatory marker levels were investigated in patients with active and remission UC. The SPSS 19.0 (Statistical

Packages for Social Sciences; SPSS Inc. ,Chicago, Illinois, USA) program was used in the statistical analysis of the data obtained from the study. For statistical analysis, p value <0.05 was considered significant.

**Results:** In the patient group of 77 patients included in the study, 36.6% were female and 63.4% were male; 44.4% of the control group were female and 55.6% were male. The meanage of the patient group was  $46.78\pm 15.37$  years, while the meanage of the control group was  $49.75\pm 13.94$  years. While sB7-H4 in the active period of the patients was  $2.18\pm 0.95$ , it was  $1.36\pm 0.52$  in there mission group and  $1.66\pm 0.54$  in the control group. There was a statistically significant difference between the groups in terms of sB7-H4 ( $p<0.001$ ). Serum TNF-alpha and IL-6 levels were also found to be higher in the active patient group. It has been shown that there is a correlation between sB7-H4 and TNF-alpha, CRP and IL-6. Sensitivity of sB7-H4 in predicting active period UC was 79.08%, specificity was 65.90%. The marker with the highest sensitivity and specificity in predicting disease activity was determined as sB7-H4.

**Conclusion:** It was observed that sB7-H4 levels were higher in patients with UC compared to the normal population, and sB7-H4 levels in there mission period returned to normal values. sB7-H4, which correlates with TNF-alpha, IL-6 and CRP, may be an effective marker in demonstrating disease activation in UC.

**Keywords:** Ulcerative Colitis, sB7-H4, IL-6, TNF-alpha



## İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI.....	
İÇ KAPAK SAYFASI.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XII
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TANIM.....	3
2.2 ÜLSERATİF KOLİT VE CROHN HASTALIĞI.....	3
2.3 EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK.....	5
2.4 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	7
2.5 KLİNİK BULGULAR.....	10
2.5.1 TANI.....	10
2.5.2 ENDOSKOPİK TANI.....	11
2.5.3 LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ.....	12
2.5.4 GÖRÜNTÜLEME MODALİTELERİ.....	13
2.5.5 SKORLAMA SİSTEMLERİ.....	14
2.6 AYIRICI TANI.....	17
2.7 KOMPLİKASYONLAR.....	19
2.8 EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR.....	21
2.9 TEDAVİ.....	23
2.10 TNF-ALFA, SOLUBLE B7-H4 VE IL-6'NİN ÜK İLE İLİŞKİSİ.....	26
2.10.1 TNF-ALFA.....	26
2.10.2 IL-6.....	27
2.10.3 SOLUBLE B7-H4.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33



4.BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR.....	54



## KISALTMALAR LİSTESİ

- Anti-TNF: Anti-Tümör nekroz faktör
- CH: Crohn hastalığı
- CRP: C-reaktif protein
- ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
- ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı
- G-CSF: Granülosit Koloni Stimulan Faktörü
- İBH: İnflamatuar bağırsak hastalığı
- İBS: İrritable bağırsak sendromu
- IL: İnterlökin
- NOD-2: Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2
- NSAİ: Non-steroid Anti İnflamatuar İlaç
- ÜK: Ülseratif kolit
- P-ANCA: Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikoru
- WBC: White blood cell
- 5-ASA: 5-aminosalisilik asit
- VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- TH: T-Helper Hücresi
- TLR: Toll Like Reseptör
- LFA: Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen
- NCA: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
- SMA: Anti Düz Kas Antikoru
- OİH: Otoimmün Hepatit
- HIF-1: Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1

Hb: Hemoglobin

Alb: Albumin

IgG: İmmunglobulin G

IPAA: İlealpoş-anal anastomoz

JAK: Janus kinaz

sB7-H4 (VTCN1): Soluble B7-H4

TNFR1: Tümör nekroz faktör reseptör 1

TNFR2: Tümör nekroz faktör reseptör 2

NF-κB: Nükleer Faktör kapa beta

IFN-γ: İnterferon Gama

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

FK: Fekal kalprotektin

Treg: T düzenleyici hücreler

pSS: Primer Sjögren Sendromu

ÖGD: Özofagogastroduodenoskopi



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	İBH Gelişiminde Diyet Faktörünün Rolü	6
Şekil 2.2	İBH Gelişiminde Mikrobiyatanın Rolü	7
Şekil 2.3	İBH Gelişimi Açısından Potansiyel Risk Faktörleri	8
Şekil 2.4	ÜK'de Mukozal İnflamasyonun Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar	9
Şekil 2.5	ÜK ve CH'nin Endoskopik Görünümü	11
Şekil 2.6	B7 Aile Üyeleri (Reseptörler Ve Ligandlar) Ve Eş-Stimülasyon Tipi	28
Şekil 2.7	B7-H4'ün Genomik Ve Protein Yapısı	29
Şekil 2.8	B7-H4 Ve sB7-H4'ün Farklı Otoimmün Hastalıklarda Olası Bir Terapötik Hedef Olarak Değerlendirilmesi	32
Şekil 4.1	Truelo ve Witts'e Göre Hafif-Orta-Ağır Hasta Dağılımları	36
Şekil 4.2	Serum sB7-H4 Düzeylerinin ÜK'nın Aktif, Remisyon Dönemi ve Kontrol Grubundaki Dağılım Grafiği	39
Şekil 4.3	Aktif Dönem ÜK'yu Predikte Etmede Serum TNF-alfa, IL-6 ve Diğer İnflamatuar Belirteçlerin Rolü (ROC Eğrisi)	40
Şekil 4.4	Aktif Dönem ÜK'yu Predikte Etmede Serum sB7-H4'ün Rolü (ROC Eğrisi)	41
Şekil 4.5	sB7-H4'ün WBC ve CRP Arasındaki Korelasyon Grafikleri	43
Şekil 4.6	sB7-H4'ün ESR ve EAI Arasındaki Korelasyon Grafikleri	43
Şekil 4.7	IL-6'nın WBC ve CRP Arasındaki Korelasyon Grafikleri	44
Şekil 4.8	IL-6'nın ESR ve EAI Arasındaki Korelasyon Grafikleri	44
Şekil 4.9	TNF-Alfa'nın WBC ve CRP Arasındaki Korelasyon Grafikleri	45
Şekil 4.10	TNF-Alfa'nın ESR ve EAI Arasındaki Korelasyon Grafikleri	45

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1	ÜK ve CH Arasındaki Klinik Karşılaştırma	10
Tablo 2.2	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Endoskopik Bulgular	12
Tablo 2.3	Truelove ve Witts Aktivite İndeksi	15
Tablo 2.4	Mayo Skorlama Sistemi	15
Tablo 2.5	Mayo Skorunun Değerlendirilmesi	16
Tablo 2.6	Ülseratif Kolit “Klinik Aktivite İndeksi” (CAI)	16
Tablo 2.7	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Endoskopik Skorlama Sistemi	17
Tablo 2.8	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Ekstraİntestinal Tutulumları	22
Tablo 2.9	Farklı Otoimmün Hastalıklarda sB7-H4 Seviyeleri	31
Tablo 4.1	Çalışmaya Dahil Edilen Bireylerin Demografik Özellikleri	35
Tablo 4.2	Hasta-Kontrol Grubu Arasındaki Biyokimyasal Parametreler	36
Tablo 4.3	Aktif-Remisyon Grubu Arasındaki Biyokimyasal Parametreler	37
Tablo 4.4	Aktif-Remisyon Grubu Arasındaki Biyokimyasal Parametreler	38
Tablo 4.5	Aktif-Remisyon Grubu Arasındaki Biyokimyasal Parametreler	38
Tablo 4.6	Aktif Dönem ÜK’yi Predikte Etmede Serum IL-6, TNF-alfa ve sB7-H4 Belirteçlerinin Rolü	39
Tablo 4.7	Aktif Dönem ÜK’yi Predikte Etmede Diğer İnflamatuvar Belirteçlerin Rolü	40
Tablo 4.8	TNF-alfa, IL-6, sB7-H4 ile Diğer İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyon Tablosu	42

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH); Ülseratif Kolit (ÜK) ve Chron Hastalığı olmak üzere 2 ana kategoriden oluşan, etiyolojisi belli olmayan, çoğu zaman aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreden, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir hastalık grubudur. Erken yaşta başlangıç düşük yaşam kalitesi ve tedaviye dirençli hastalık süreci ile ilişkilidir bu da sağlık hizmetleri kaynaklarına acil ve uzun vadeli talepler gerektirir (1). İBH'da hasta merkezli güçlü multidisipliner bir yaklaşım ile hastalar için daha iyi bir yaşam kalitesi elde edilebilir (2,3).

Hastalığın dünyada insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapı, sosyoekonomik durum, yaş ve cinsiyet açısından farklılık göstermektedir (4). İBH'nin insidansı ve prevalansı dünya çapında artmakta ve Batı' da en yüksek seviyede görülmektedir. Hem ÜK hem de CH 2 ila 4. dekat arasında en yüksek insidansa sahiptir. 15-25 yaş arasında ve 55-65 yaş arasında sıklıkla görülmekte ve yaş açısından bimodal dağılım göstermektedir. ÜK ve CH arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark görülmemektedir. Etnik köken olarak baktığımızda Beyaz ve Yahudi insanlarda en yüksek insidansı göstermektedir (5). Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme Kuzey Amerika'da en yüksek yıllık ÜK insidansı 100.000'de 19,2 ve prevalansı 100.000 kişi başına 505, CH için bildirilen en yüksek insidans 100.000' de 20,2 ve prevalans 100.000 kişi başına 322 idi (6).

İBH'nin etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel veya mikrobiyal faktörler ile immün yanıtlar arasında karmaşık süreçlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar bireyin genetik duyarlılığı tarafından tetiklenen, bağırsaktaki mikroplara karşı anormal ve sürekli bir bağışıklık tepkisinin olduğunu düşündürmektedir (8). İBH patogenezi ile ilgili çalışmalarda İBH'a yatkınlık yapan yaklaşık 163 gen lokusu tespit edilmiştir (9).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nın 2 ana komponentinden biri olan olan ÜK; rektumdan başlayan ve genellikle kolonun bir kısmı veya tamamı boyunca sürekli bir şekilde proksimale doğru uzanan kolon mukozasının idiyopatik, alevlenme ve remisyon periyotları ile karakterize kronik inflamatuvar bir bozukluğudur (10,11). CH ise ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktüsü tutabilen, ekstraintestinal belirti ve bulgulara yol açabilen, fokal, asimetrik, kronik transmural inflamasyonla karakterli

bir barsak hastalığıdır. Yapılan çalışmalar genetik ve çevresel etmenlerin hastalık patogenezindeki karmaşık süreçlerden sorumlu olduğunu göstermektedir (10). ÜK ve CH çoğu zaman tipik endoskopik, histolojik ve klinik bulgulara sahip olmasına rağmen hastaların %7-10'lık kısmında İBH'ı kategorize etmek oldukça zordur ve bu grup hastalar "indetermine kolit" olarak adlandırılmaktadır (12).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında ne yazık ki remisyon dönemlerinde bile subklinik inflamasyon sıklıkla devam eder ve hastalık ilerler. Bu nedenle, İBH'nın terapötik hedefi, yapısal bağırsak hasarını önlemek için semptomatik kontrolden mukozal iyileşmeye doğru evrilmiştir. İBH'da terapötik hedeflere ulaşmak için, tedaviyi hastalığın ciddiyetine ve tedaviye verilen cevaba göre optimize etmek önemlidir. Bu sebeple İBH aktivasyon açısından alevlenme gösterdiğinde ya da tedaviye yanıt değerlendirilirken C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lökosit ve trombosit sayısı, albümin ve 1-asit glikoprotein (orosomucoid) gibi klasik belirteçlere ek olarak TNF-alfa, IL-6, Soluble B7-H4 gibi yeni inflamatuvar belirteçler araştırma konusu haline gelmektedir. Öyleyse, İBH'nın hastalık seyri boyunca hastalık aktivitesinin izlenmesi önerilir. Özellikle endoskopi, laboratuvar belirteçleri ve görüntüleme yoluyla semptomların ötesinde hastalığı izlemek için stratejiler gereklidir (13).

Biz bu çalışmada ÜK hastalarında aktivasyon ve remisyon dönemlerinde TNF-alfa, IL-6, Soluble B7-H4 proteini düzeylerini inceleyerek bu belirteçlerin ÜK hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Bağırsağın iltihabi hastalıkları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut kolitli hastalarda fokal aktif kolit, psödomembranöz kolit, hemorajik kolit, iskemik kolit, enfeksiyöz kolit, allerjik kolit ve mikroskobik kolit gibi kolon biyopsi örneklerinde birkaç ana histolojik tip tanımlanmıştır (14). Kronik kolitlerde ise histolojik olarak lamina propriada başta plazmasitöz olmak üzere kronik inflamasyon vardır ve ÜK, CH, lenfositik kolit, kollajenöz kolit, divertiküler hastalıkla ilişkili kolit, diversiyon koliti ve ilaçlara bağlı kronik kolitler gibi birçok sınıflamaya ayrılmaktadır (15).

### 2.2 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı

Ülseratif Kolit birbirini izleyen alevlenme ve remisyon periyodlarıyla giden, rektumdan başlayarak diffüz olarak kolon boyunca süperfisiyel kolonik mukozanın inflamasyonu ve ilerlemesi halinde ülserasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır (16). ÜK'lı hastaların yaklaşık %95'inde rektum tutulur ve rektumdan başlayarak proksimale doğru progrese olur. Tutulan alanlar arasında CH'de olduğu gibi normal mukozaya sahip doku bulunmamaktadır. Bazı ÜK hastalarında kolon dışında da organ tutulumu görülebilir (17). ÜK daha çok kolon mukozasına sınırlı inflamasyon yaptığından sistemik semptomlar daha az belirgindir ve semptom şiddeti inflamasyonun derecesi ile yakından ilişkilidir (2). Montreal sınıflandırma sistemi kolon tutulumunun derecesi ile hastalığın yaygınlığını ve şiddetini objektif olarak sınıflandırmak için geliştirilmiştir (5). Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre, ÜK'da genellikle CH'den daha kısadır ve genellikle haftalar veya aylar içinde ortaya çıkar. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre her iki hastalık için hem yetişkinlerde hem de çocuklarda genellikle 1 yıldan azdır (18,19). ÜK'nın ana özelliği genellikle post prandiyal ve hatta gece dahi olan inflame kolon boyunca bağırsak içeriğinin hızlı geçişinden kaynaklanan ishaldir. İshalin şiddeti, inflamasyonun derecesi ile ilişkilidir. Genellikle sık sık ve az miktarda ishal gözlenmesine rağmen hastalık pankolite ilerlese daha büyük hacimli ve mukus içeriği daha az sıvı dışkı görülebilmektedir. ÜK'nın tipik bir özelliği de kanlı ishaldir ama distal tutulum ile giden ÜK'de her zaman görülmeyebilir. Yine kanamanın şiddeti kolon tutulumunun derecesi ve progresyonu ile yakından ilişkilidir. Proksimal hastalığı olan %1-3 hasta grubununun %10'unda neredeyse



cerrahi girişim gerektiren masif kanama görülebilir. ÜK'nin komplikasyonlarından olan fulminan kolit veya toksik megakolon hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (20). ÜK'nin diğer yaygın özellikleri arasında tenesmus ve karın ağrısı da bulunur. Karın ağrısı hafif kolik tarzı ağrıdan hastalık ciddiyetinin artması ile birlikte şiddetli kramplara kadar değişir. Yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar da mevcut olabilir. Hastalarda yaklaşık %0,5 ila %5 oranında kolonda darlıklar %10 kadarında obstrüksiyon görülebilir (21). ÜK'da kabızlık da mümkündür ve en sık olarak lokalize distal hastalıkta görülür, bu da proksimal bağırsağın geç geçişi ve motilitesine neden olur. ÜK'da CH'dan daha az yaygın olmak üzere ekstra intestinal belirtiler de görülebilir.

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin alevlenme ve remisyonlarla seyreden ağızdan anüse kadar herhangi bir yeri veya tamamını tutabilen geniş semptom spektrumu içeren inflamasyonla karakterize bir hastalıdır. CH'nin klasik ayırt edici özellikleri arasında karın ağrısı, sulu ishal ve kilo kaybı yer alır (22). Tanıdan yıllar önce var olan kolik tarzında bir karın ağrısı vardır. Terminal ileum tutulumunda ağrı sağ alt kadranda lokalize olur akut apendisiti taklit edebilir. CH ishali sıklıkla suludur, ancak kanlı da olabilir. Kanlı ishal sıklıkla kolon ve rektum tutulumunda görülür (23). Hastaların %1 ila 2'sinde şiddetli kanama görülebilir (24). Bu hastalar kronik diyare, malabsorbsiyon ve kötü beslenme nedeni ile kilo kaybederler CH da kronik inflamasyon özellikle çevresel yapılar olan bağırsak, mesane, cilt veya vajinaya doğru fistül gelişimine ve fibrostenotik süreçlerin ilerlemesine neden olabilir. Bu fistüller hastaların % 20 ila 40'ında görülebilir ve en sık enteroenterik sonra enterovajinal fistüller görülür, enterokutan fistüller ise % 3 sıklıkta görülür (25). Fistüller nedeniyle intra-abdominal apse ve flegmon gelişimi görülebilir. Fibrostenotik inflamasyon paterni, ayrıca bağırsak obstrüksiyonu gelişimine neden olur. Karın ağrısı, mide bulantısı ve kusma gibi obstrüktif semptomlar gözlenebilir. İnce barsak tutulumu ve obstrüksiyonu en yaygın olanıdır, ancak gastrik çıkış obstrüksiyonu, kolon obstrüksiyonu ve anal striktürler de görülür. Crohn hastalarının 1/3'ünde fistüller, fissürler, apseler ve skin tag'lar gibi perianal tutulum bulguları görülebilir ve bu kişilerde hastalık daha agresif seyreder (26). Perianal fistül insidansı %17 ila 43 arasında değişmektedir ve CH'ların yaklaşık %15 kadarında görülmektedir (27,28). CH'de kronik inflamasyonun bir sonucu olarak yorgunluk, malabsorbsiyon, subfebril ateş, apse, perforasyon vs. gibi sistemik semptomlar da sıklıkla görülmektedir (29).

## 2.3 Epidemiyoloji ve Genetik

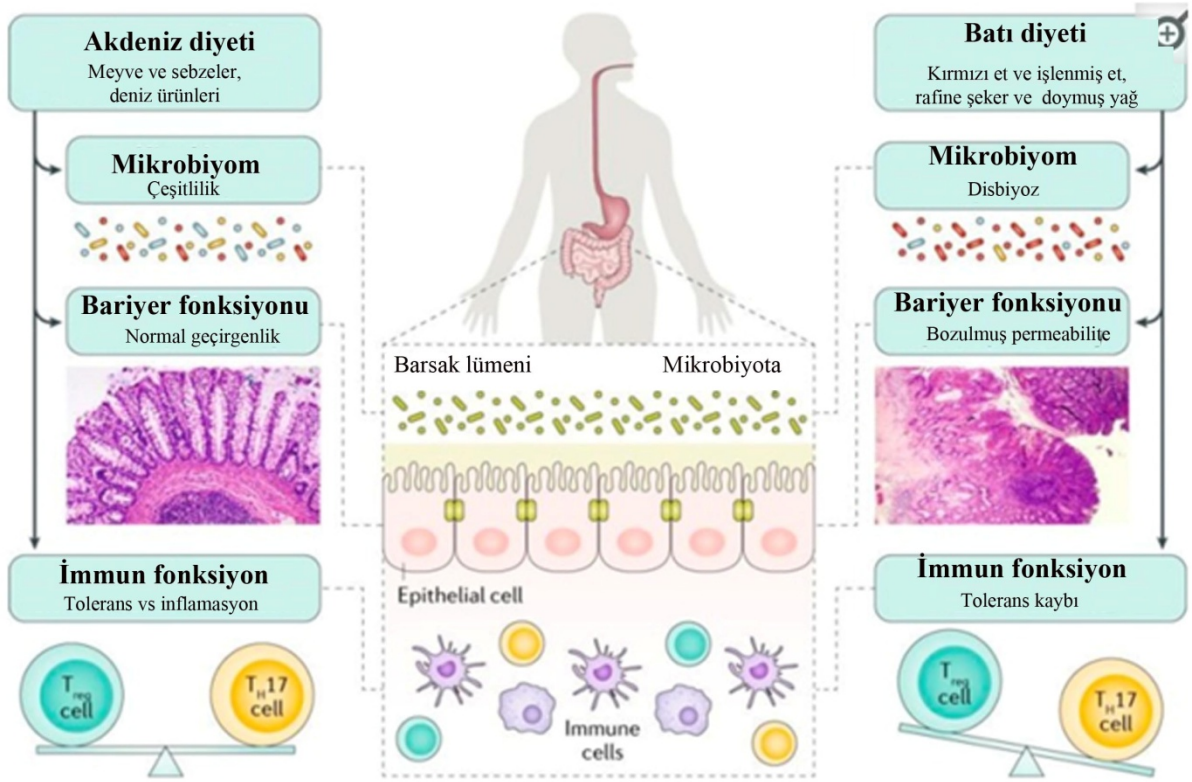
Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı en çok Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde görülmekte yaklaşık 1,6 milyon insanı etkilemektedir (3). Hem ÜK hem CH benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahiptir (7,20). CH daha çok 15-25 yaş arasında görülürken ÜK hastaları 25-35 yaş arasında görülmektedir (30). Tarihsel olarak bu hastalıklar en çok beyaz insanları, özellikle de Askenazi Yahudilerini etkilediği görülmektedir. Ancak, son 10 yılda insidansı hem Asyalı hem de Hispanik popülasyonlarda artmaktadır. Şehirlerde yaşayanlar kırsal kesimde yaşayanlardan daha fazla etkilenmekte olduğu ayrıca ülkelerin sanayileştikçe İBH insidansının arttığı izlenmektedir (7). Türkiye’de İBH derneği veri tabanına göre ÜK için yıllık insidans 4.1/100000 olarak tespit edilmiştir (31).

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH) artan bir malignite riski nedeniyle uzun süreli takip ve endoskopik izlem gerektirebilir (32). Son zamanlarda daha etkili anti-inflamatuvar tedaviler nedeniyle daha düşük bir İBH kanser riski bildirilmiştir (33). ÜK nedeniyle gelişen Primer sklerozan kolanjitte hem kolorektal hem de safra yolu malignitesine yatkınlık vardır (34). İBH gibi poligenik hastalıklarda, hastalığın gelişimi için genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu önemli görünmektedir. Son yıllardaki çalışmalar İBH genetiği üzerine evrilmiştir. Monogenetik ikizlerde %58 oranında geçişin olduğu gösterilmiştir (35). Ayrıca İBH’lı hastaların 1. derece akrabalarında 5 kat artmış İBH riski vardır (36). Genom çapında yapılan çalışmalarda İBH ile ilgili 201 gen lokusu tanımlamıştır (37).

Adaptif bağışıklık sistemi İBH gelişiminde rol oynar. CH’da, inflamasyon güçlendirilmiş bir T-yardımcı (Th) 1 ve Th17 yanıtı tarafından tetiklenir; bu, proinflamatuvar sitokinler interlekin (IL)-17, interferon gama (IFN-g) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) salgılanmasına yol açar, bu da daha sonra kendi kendini sürdüren bir döngüye yol açar. ÜK’da yanıt Th2 aracılı olup, daha verimli aktivasyona yol açar, B hücreleri ve doğal öldürücü T hücrelerinden oluşur ve IL-5 ve IL-13 aracılık eder (36).

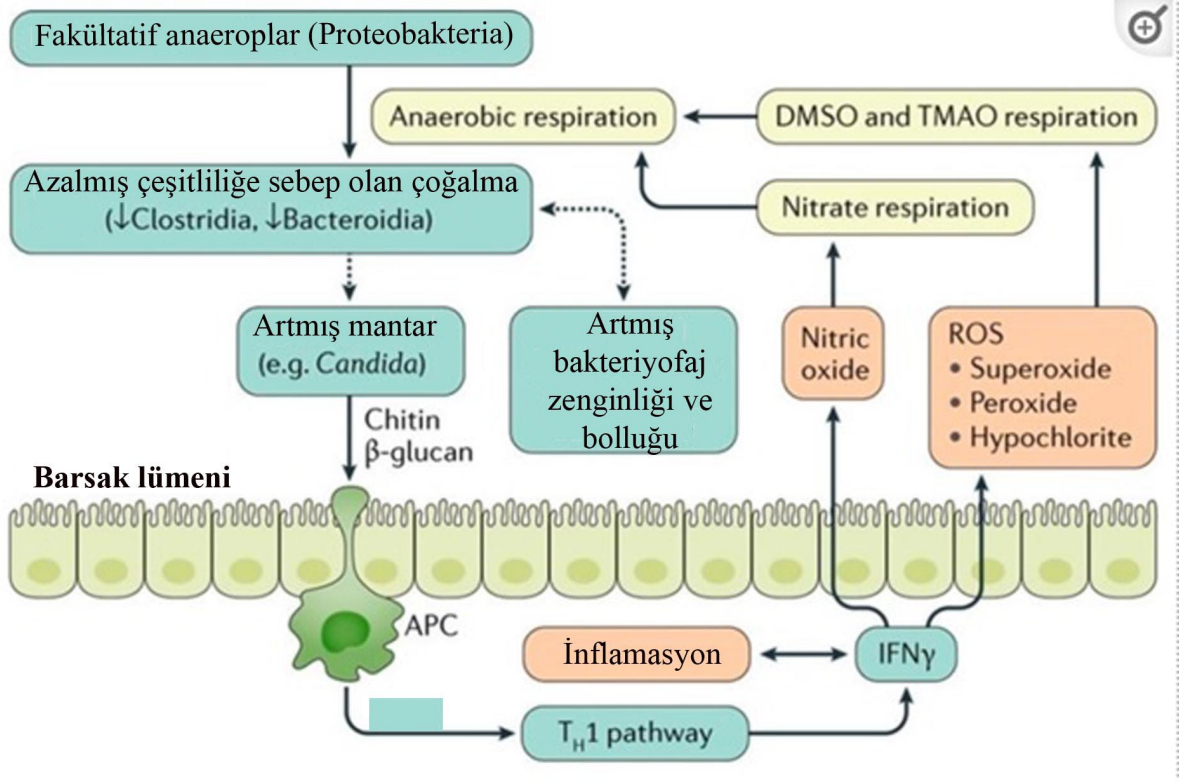
Bağırsak bariyeri ayrıca konakçının doğuştan gelen bağışıklığı ile yakından ilgilidir. Bariyerin bozulması, NOD2’deki gen anormallikleri CH’nın gelişimi ile yakından bağlantılıdır (38).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminde genetik yatkınlık olmasına rağmen, Asya ve Afrika gibi yerlerde İBH'da artış olması çevresel faktörlerin bu hastalıkların gelişiminde kilit rol oynadığını göstermektedir. Doymuş yağ oranı yüksek diyetler ve işlenmiş etler İBH'ın gelişiminde rol almaktadır. Yüksek lifli diyetlerin CH riskini azalttığı gösterilmiştir (39). Ayrıca konak mikrobiyota çeşitliliğindeki azalma İBH gelişimi ile bağlantılıdır. *Firmicutes* popülasyonunda bir azalma *Proteobacteria* ve *Bacteroidetes* türlerinde artışa neden olarak İBH riskini artırmaktadır (40).



**Şekil 2.1 İBH gelişiminde diyet faktörünün rolü**

Diyet ve İBH gelişimi arasındaki ilişkiden sorumlu kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Batı diyeti gibi sağlıksız bir diyet modeli, bağırsak mikrobiyomu ve epitel bariyer işlevindeki değişikliklerle ilişkilidir ve T<sub>H</sub>17'de pro-inflamatuvar süreçleri destekleyen bir süreci izler.



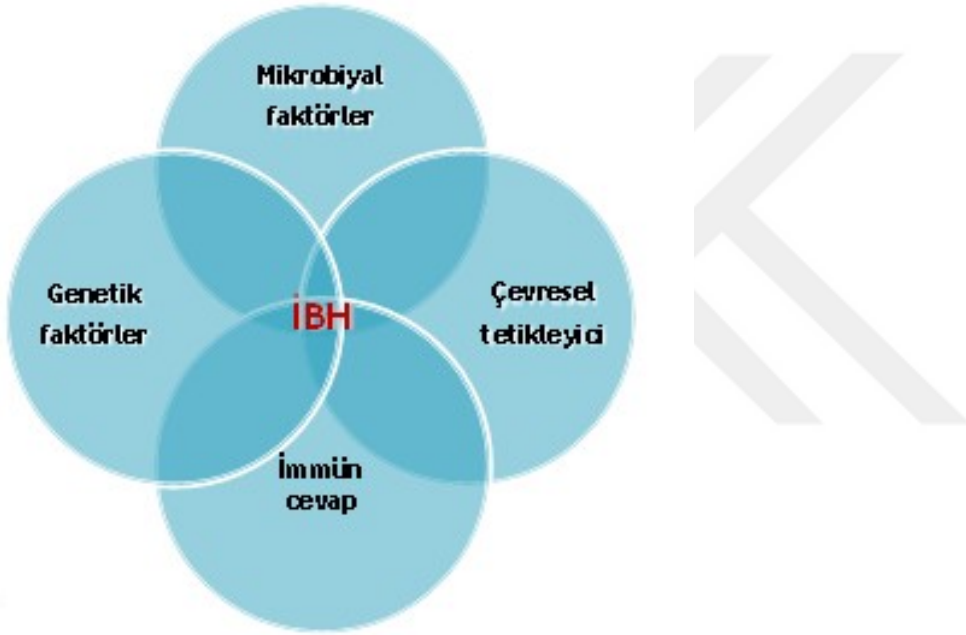
**Şekil 2.2 İBH gelişiminde mikrobiyatanın rolü**

İnflamatuvar barsak hastalığında bağırsak mikrobiyotası ve kolonik inflamasyon arasındaki ilişki. Kolondaki iltihaplanma, sonunda reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturan İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ) üretimini uyarır. ROS, anaerobik solunum için ürünler yapar. Bu ürünler fakültatif anaeroblar tarafından büyümek için kullanılabilir, bu da bakteri çeşitliliğinin azalmasına neden olur.

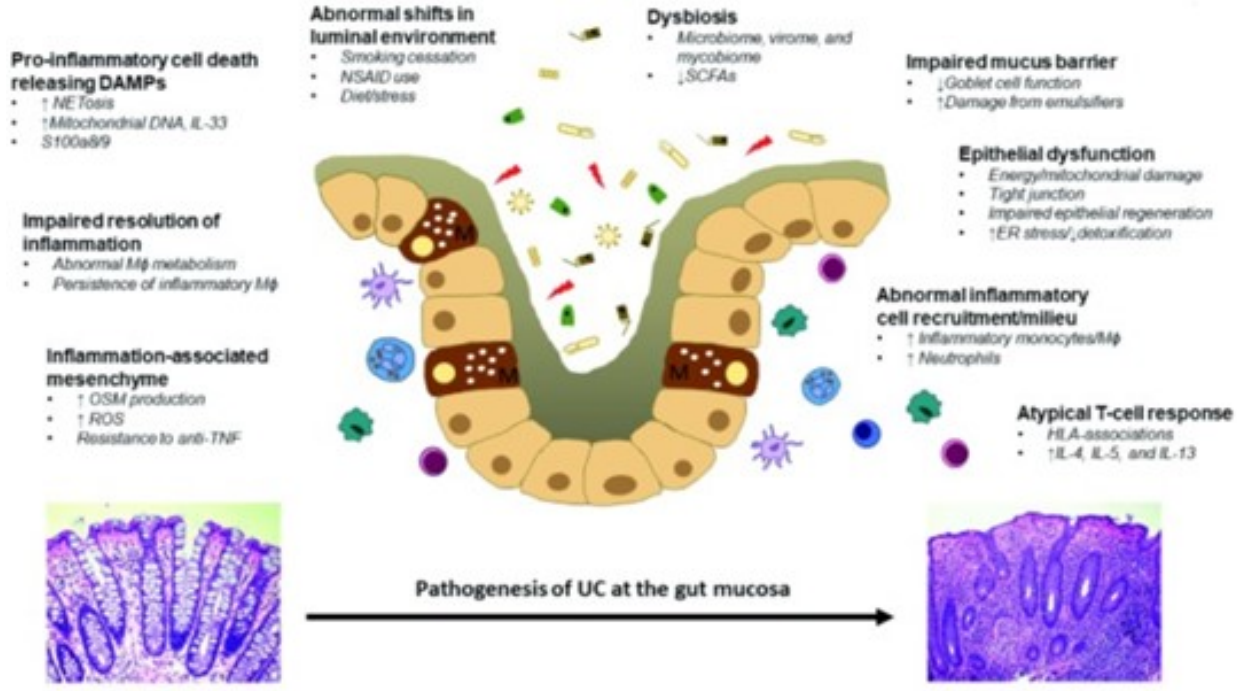
## 2.4 Etiyoloji ve Patogenez

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları patogenezini tam olarak bilinmemesine rağmen patogenezde genetik yatkınlık, karmaşık mukozal mekanizmalar, immünolojik aşırı cevap, çevresel etkenler, anormal bağırsak mikrobiyotası, enfeksiyon ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (41, 42). Çölyak hastalığının immünolojisinde olduğu gibi İBH'daki bağırsak immüoglobulinleri, makrofajlar ve farklı lenfosit popülasyonları üzerine bir dizi önemli çalışma bazı belirteçlerin tanı ve tedavi sürecinde önemini belirtmektedir (43, 44).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının zaman ve coğrafya boyunca değişen epidemiyolojisi, çevresel faktörlerin hastalık üzerinde önemli bir rolü olduğunu ve gelişmekte olan ülkelerde hastalığın ortaya çıkışı epidemiyolojik evrimin yaşam tarzının batılılaşması ve sanayileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tanımlanan en güçlü çevresel ilişkiler, sigara içimi ve apendektomidir. Diyet değişiklikleri, antibiyotik kullanımı, hijyen durumu, mikrobiyal maruziyetler ve kirlilik ile ilişkili toplumların kentleşmesi, İBH için potansiyel çevresel risk faktörleri olarak gösterilmiştir (45).



**Şekil 2.3 İBH gelişimi açısından potansiyel risk faktörleri**



**Şekil 2.4 ÜK'de mukozal inflamasyonun gelişiminde rol oynayan moleküler mekanizmalar**

Etiyopatogenez açısından genom çapındaki çalışmaları, otofajide (ATG16L1, IRGM, ULK1, LRRK2 ve MTMR3), hücre içi bakteriyel algılamada (NOD2) ve endoplazmik retikulum (ER) stresinde (XBP1 ve ORMDL3) CH ile ilişkili olan birkaç gen tanımlamıştır (46). Ayrıca son birkaç yılda İBH hastalarının doku örneklerinde düzensiz mikro RNA'lar (miR'ler veya miRNA'lar) tespit edildi. MiRNA'lar kısa yaklaşık 22 nükleotid içeren, endojen, tek iplikli RNA'lardır. Hayvanlarda ve bitkilerde evrimsel olarak korunur ve transkripsiyon sonrası spesifik hedef mRNA'ları düzenler. MiRNA'lar gelişme, hücre farklılaşması, çoğalma ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer alırlar. Bu nedenle miRNA'ların İBH'ın erken teşhisine ve kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacağına dair büyük umutlar bulunmaktadır (47).

## 2.5 Klinik Bulgular

### 2.5.1 Tanı

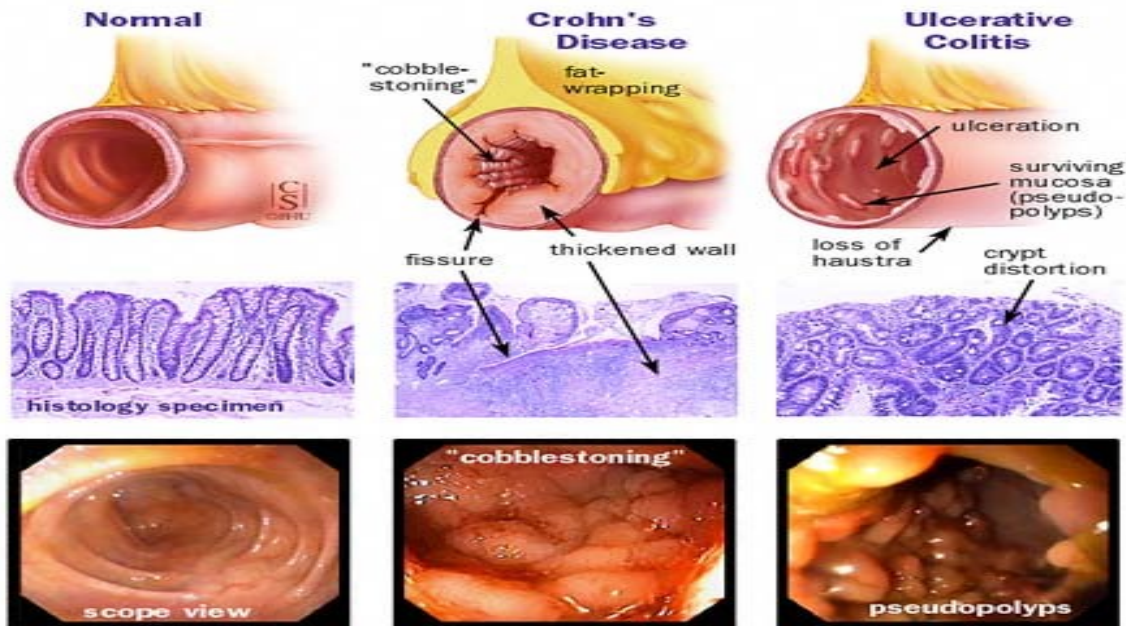
Detaylı bir hikâye ve fizik muayene ile İBH teşhisi yapılabilir. Kişide non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar dahil ilaç öyküsü ve antibiyotik kullanımı, seyahat öyküsü, bulaşıcı hastalıkla, aile öyküsü, sigara kullanımı gibi alışkanlıkları, karın ağrısı ve ishal sıklığı, kan ve mukus içerip içermediği gibi hastalık öyküsü ve semptomlar sorgulanmalıdır. Fizik muayene ile ayrıca batın içi enfeksiyon veya apse ile ilgili ele gelen kitleyi de ortaya çıkarabilir ayrıca fistüller, çatlaklar, apseler veya skin tag'lar gibi perianal değişiklikleri değerlendirmek için rektal muayene de yapılmalıdır. İBH'li hastalarda anemi ve trombositoz yaygın olmasına rağmen laboratuvar çalışması normal olabilir. Hipoalbüminemi ve vitamin eksiklikleri İBH ile ilgili yetersiz beslenmeyi düşündürür. Ayrıca dışkı mikroskopisi, kültürü, parazit ve *C.difficile* gibi enfektif hastalıkların ekarte edilmesine yardımcı olur.

**Tablo 2.1 ÜK ve CH arasındaki klinik karşılaştırma**

	<b>Ülseratif kolit</b>	<b>Crohn</b>
Patoloji-Makroskopi	Devamlı tutulum Sıklıkla proktit Yaygın yüzeysel ülserasyon Psödopolipler	Segmental tutulma yoktur Aftöz ülserler+lineer fistüller Barsak duvarında kalınlaşma
Mikroskopik	İnflamasyon mukoza, Submukoza da sınırlı	Barsak tüm katlarında
Diare Makroskopik kanama Peranal lezyonlar Perforasyon	Kalın barsak tipi Karakteristik Nadir Tüm batına yayılan	İnce barsak tipi Nadir Sıklıkla Lokal
Radyolojik bulgular	Haustrason kaybı Kurşun boru	Aftöz ülserler İp işareti
Hastalığın seyri	Atak ve iyileşmelerle seyreder, atakların birisi öldürücü olabilir.	Nüks edebilir
Tedavi medikal	%85 iyi cevap	Değerlendirmek güçtür
Cerrahi	Nüks yok	Nüks sık

## 2.5.2 Endoskopik Tanı

Endoskopi, İBH'da birincil tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. Endoskopik çalışmalarda terminal ileum ayrıca değerlendirilmelidir. Belirgin hastalık segmentlerinden biyopsi alınmalı ve en az 2 ileum ve rektum dahil olmak üzere 5 bölgeden biyopsi alınmalıdır (45). Deneyimli endoskopistler makroskopik görünümle CH ve ÜK arasında daha net ayırım yapabilmektedirler. CH'lı hastaların yaklaşık üçte birinde granülomlar ancak görülmektedir, bu nedenle granülomların olmaması CH'nı dışlamaz. CH'da asemptomatik hastaların rutin tanı ve tedavisinde rutin üst GİS endoskopisi önerilmemektedir (48). Buna rağmen İBH semptomları ve çeşitli ince barsak hastalıklarının semptomlarının örtüşmesi nedeniyle Özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) sıklıkla yapılır. ÖGD yapılırken ayırıcı tanı açısından özefagus ve duodenum dahil en az 2 biyopsi alınması önerilir (49). Geleneksel endoskopik tekniklerle değerlendirilemeyen yerlerde balon ya da kapsül enteroskopi ile değerlendirme sağlanabilir, kapsül enteroskopide bağırsak obstruksiyonu olmadığından emin olunmalıdır. Çünkü hastaların %13 kadarında kapsül retansiyonu riski vardır (49). Kapsül endoskopisi ile MRG'de gözden kaçan CH'lı hastaların %71'inin lezyonları tanımlanabilir ancak bu lezyonlar nadiren müdahale gerektirir (50).



Şekil 2.5 ÜK ve CH'nin endoskopik görünümü



**Tablo 2.2 İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında endoskopik bulgular**

<b>İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Endoskopik Bulgular</b>	
<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>Crohn Hastalığı</b>
<b>Lokasyon:</b> <b>Kolon: Distalden proksimale</b> İzole periapendiksiyal Rektum korunmuş Backwash ileit Yamalı görünüm	+/- Kolon +/-İleum Atlama lezyonlar
<b>Mukoza:</b> Vaskülarite kaybı Eritem Frajilite Mukozal granülerlik Erozyonlar Ülserler Psödopolipler	Vaskülarite kaybı Eritem Mukozal granülerlik Frajilite Erozyonlar Ülserler Psödopolipler Aftöz ülserler Kaldırım taşı manzarası
<b>Biyopsi:</b> Kript apsisi Kas hipertrofisi Paneth hücre metaplazisi Artan lamina propia hücreliliği Bazal plazmasitöz Lamina propriada eozinofili ve lenfoid hipertrofi	Granülomlar Fibrozis Nöral hiperplazi Submukozal inflamasyon

### **2.5.3 Laboratuvar Değerlendirmesi**

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında inflamatuvar süreci izlemek için çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Ancak bu belirteçler spesifik değildir ve hastalığın izlenmesinden ziyade tanı konulduktan sonra tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılır.

CRP, inflamasyon için en hassas belirteçlerden biridir. İnflamasyon, CRP'nin hepatik sentezi ile sonuçlanan makrofajlardan sitokin salgılamasına neden olan doku hasarına neden olur (51). CRP'nin yarı ömrü 19 saat olduğu için inflamasyondan

sonra saatler içerisinde 500-1000 kata kadar artabilir (52). CRP'nin yüksek bir negatif prediktif değeri vardır ve 5 mg/dL'lik bir CRP düzeyi %1'den daha az aktif İBH şansı taşıdığı gösterilmiştir (53).

Fekal kalprotektin (FK), bağırsak mukozal inflamasyonun doğrudan yansıtılabilir. Divertikülit, enfeksiyöz kolit, bağırsak neoplazmaları, siroz ve nonsteroid anti-inflamatuvarlar ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı sırasında da yükselir, İBH için Bressler ve meslektaşları tarafından 250 mg/g'dan yüksek seviyelerde bulunmasının anlamlı kabul edileceği önerisi ileri sürülmüştür (54). Ancak hem FK hem de CRP tedaviye cevap oluşmasa bile uygulanan tedaviler ile değerleri düşebilir bu yüzden bu biyobelirteçler tedaviye yanıtın izlenmesinden ziyade hastalık aktivitesi tayininde kullanılması daha faydalıdır (55).

Peri nükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği ÜK'li hastaların %41-73'ü CH'li hastaların %6 ila %39 ve sağlıklı popülasyonun %0-8'inde görülür (56). P-ANCA; ÜK ve CH arasında ayırım açısından düşük spesifiteye sahiptir (54). Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) CH'li hastaların yaklaşık %60'ında ÜK'li hastaların sadece %13'ü ve sağlıklı kontrollerin %3'ünde pozitif bulunur (57). Bir prognostik belirteç olarak ASCA pozitifliği, cerrahi ve komplike hastalıkla önemli bir ilişki göstermiştir (58). Anti-OMPC, anti-12 ve anti-flagellin (cBir) gibi anti-mikrobiyal ajanlarla yeni serolojik belirteçler araştırma aşamasındadır (59, 60, 61).

#### **2.5.4 Görüntüleme Modaliteleri**

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının kesin tanısı klinik ve laboratuvar verileri ile endoskopi ve biyopsi bulgularına dayanır ancak görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıyı daraltmada oldukça faydalıdır. Normal kolonoskopiye sahip CH vakalarının %50'si kadarının kesitsel görüntülemelerde anormallikleri vardır (62). Çoğu zaman kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılır, gerekirse ince bağırsağı değerlendirmek için MRG veya BT Enterografisi yapılabilir. Kesitsel görüntülemelerde inflamasyon, darlıklar, ülserler ve parke taşı gibi intraluminal bozuklukları ve mezenterik kalınlaşma, fistül gibi ekstraluminal bulguları tanımlanabilir. BT ve MRG'nin her ikisinin avantajları ve dezavantajları vardır, hastayı ömür boyu takip etmek gerektiğinden on yıllar boyunca BT ile kümülatif radyasyon dozuna maruz kalabilir diğer türlü MR ile 1 saat boyunca kapalı bir ortamda kalmak hasta için endişe verici olabilir. Son çalışmalarda perianal hastalığın tanı ve takibi için MRG önerilmektedir.

Ultrasonografi (USG) öncelikle bağırsak duvarı kalınlaşmasını, inflamatuvar ve fibrotik darlıkları ayırt edebilir. CH'lı hastaların değerlendirilmesinde Ultrasonografi %89 duyarlılık ve %94,3 özgüllük göstermiştir (63). MRG ve ultrasonografi, fistül dışındaki lezyonların takibinde benzer konkordans vermişlerdir (64). MRG perianal hastalık için %96 sensitivite, 96 spesifiteye sahip şu anda en doğru görüntüleme olarak kabul edilmektedir (48).

### **2.5.5 Skorlama Sistemleri**

Ülseratif Kolit'de şiddet puanlaması, hasta tarafından bildirilen semptomların yanı sıra klinik, laboratuvar temelli, endoskopik, histolojik ve görüntüleme değişkenlerini içeren puanlama sistemleri ile yapılmaktadır (63).

#### ***Truelove ve Witts Aktivite İndeksi:***

Truelove ve Witts 1955 yılında ÜK şiddet aktivitesine ilişkin çalışmaları sırasında 6 değişkenden oluşan bir şiddet puanı tanımladılar. Bu puanlama sistemindeki değişkenler günlük dışkılama sayısı, dışkıda kan, sıcaklık, nabız, hemoglobin ve ESR idi. Hastalık aktivitesi, bu kriterlere göre 3 kategoriye (hafif, orta şiddetli, şiddetli) ayrıldı. Ayrıca, hastalığın aktif olup olmadığını gösteren sigmoidoskopik değerlendirmeyi de içeriyordu. Buna rağmen Truelove ve Witts puanlama sistemin çeşitli sınırlamaları vardır. Bu sınırlamaların başında, iyileşme ve kötüleşmenin belirsiz tanımlamalarının yanı sıra, ciddilik puanının olmaması gelmektedir.

**Tablo 2.3 Truelove ve Witts aktivite indeksi**

	<b>Hafif</b>	<b>Ağır</b>	<b>Fulminan</b>
<b>Defekasyon sıklığı</b>	<4	>6	>10
<b>Kanlı dışkılama</b>	Seyrek	Sık	Sürekli
<b>Ateş</b>	Normal	>37,5	>37,5
<b>Nabız</b>	Normal	>90	>90
<b>Hemoglobin gerekmesi</b>	Normal	N.den<%75	Kan tx
<b>Sedimentasyon</b>	<30	>30	>30

***Mayo Skorlama Sistemi:***

Mayo Skoru'nda puanlama 0-12 arasında değişir. Vizitten önceki 3 gün içerisinde değerlendirme yapılır. Klinik yanıt ve remisyon Mayo skoruna göre tam veya parsiyel olarak değerlendirilir.

**Tablo 2.4 Mayo skorlama sistemi**

Gaita sıklığı 0=Normal sıklıkta defekasyon 1=Normalden 1-2 fazla defekasyon 2=Normalden 3-4 fazla defekasyon 3=Normalden 5 veya > defekasyon Subskor:0-3
Rektal kanama 0=Kan yok 1=Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi 2=Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi 3= Sadece kan gelmesi Subskor:0-3
Endoskopi bulguları 0 =Normal veya inaktif hastalık 1=Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite 2=Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar 3=Ağır aktiviteli hastalık(spontan kanama, ülserasyonlar) Subskor:0-3
Klinisyenin global değerlendirmesi 0=Normal 1=Hafif aktiviteli hastalık 2=Orta aktiviteli hastalık 3=Ağır aktiviteli hastalık Subskor:0-3

**Tablo 2.5 Mayo skorunun değerlendirilmesi**

<b>Mayo Skorunun Değerlendirilmesi</b>	
<b>Tam yanıt - Remisyon</b>	<b>Parsiyel yanıt</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>•Dışkılama frekansının normale dönmesi</li><li>•Rektal kanamanın kalmaması</li><li>•Hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde genel iyilik hali</li></ul> <b>VE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•PGA skoru 0 olması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Başlangıç PGA skorunda minimum 1 puanlık düzelme</li></ul> <b>VE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•En az bir diğer değer düzelme (dışkılama frekansı, rektal kanama, hastanın fonksiyon değerlendirmesi, endoskopi bulguları)</li></ul> <b>VE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Diğer hiçbir değerlendirme de kötüleşme olmaması</li></ul>

**Tablo 2.6 Ülseratif Kolit “Klinik Aktivite İndeksi” (CAI)**

<b>SKOR</b>					
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Defekasyon s./hf</b>	<18	18-35	36-60	>60	-
<b>Kanlı dışkılama/hf</b>	yok	-	az	-	çok
<b>Semptomatik olarak araştırmacı global değerlendirmesi</b>	iyi	orta	kötü	çok kötü	-
<b>Karın ağrısı/kramp</b>	yok	hafif	orta	şiddetli	-
<b>Kolite bağlı ateş (C*)</b>	37-38	-	-	>38	-
<b>Ekstraintestinal belirtiler (herbiri 3 puan)</b>	-	-	-	Artrit, iritis,Eritama nodosum	-
<b>Laboratuvar bulguları</b>	-	ESR>50 (ilk 1.sa)	ESR>100 (ilk 1.sa)	-	Hb<100g/L

**Tablo 2.7 İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında endoskopik skorum sistemi**

Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Mayo endoskopi skoru	CH'da basit endoskopik skorum
0:Normal	Ülser: Yok(0),0,1-0,5 cm(1),0.5-2 cm(2),>2 cm(3)
1:Hafif, eritem	Ülserli alan: Yok(0),<%10 (1),%10-%30(2),>%30(3)
2:Orta, ülseral erozyon	Etkilenen alan: Yok(0),<%50 (1),%50-%75(2),>%75(3)
3:Ağır, ülserden spontan kanamalar	Darlık: Yok(0),Tek yerde(1),Çoklu(2),Geçiş yok(3)
Skor 0-3	Toplamı 5 (0-56)

## 2.6 Ayırıcı Tanı

Ülseratif Kolit ayırıcı tanısında hekimler geniş bir listeyi akıllarına getirmelidirler. Ayırıcı tanı için geniş ve kapsamlı bir anamnez alınmalı, seyahat, antibiyotik ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı dahil ilaç öyküsü, tütün maruziyeti ve yakın zamanda hastaneye yatış öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Özellikle yeni başlangıçlı ishallerde enfeksiyöz süreçler göz önünde bulundurulmalı ve dışı örneği alınıp (dışkı kültürü ve *C.difficile* testi) incelenerek ekarte edilmelidir. Yine benzer klinik tablolara yol açabilecek fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, iskemik kolit, radyasyona sekonder gastrointestinal hasar, divertiküler hastalıklar, maligniteler, pelvik hastalıklar ve ilaçlara bağlı gastrointestinal hasar ile mikroskopik kolitler ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Crohn Hastalığı ile ÜK ile arasında birçok fark olmasına rağmen, her iki hastalık da İBH'lı hastaların %25-40'ında görülebilen bağırsak semptomları ile karakterizedir. Bazı olgular ÜK gibi başlayıp ileriki yıllarda CH bulgu ve davranışlarına geçebilirler veya bunun terside söz konusu olabilir. Ağızdan anüse kadar GIS traktının herhangi bir bölümünü tutabilir. "Skip area" denilen normal barsak bölgeleri tutulum aralarında görülebilmektedir. Karın ağrısı genellikle terminal ileumun tutulum eğilimi nedeniyle sıklıkla sağ alt kadranda lokalize ve kolik şeklindedir. Bu ağrı akut ve şiddetli olabilir, genellikle apandisit taklit eder. CH ishali genellikle sulu, şiddetli kanamaları nadirdir. Karın ağrısı ve ishal epizodiktir ve tanı konulmadan yıllar öncesinde başlamıştır. Hastaların yaklaşık %20 ila %40'ında bağırsak fistülleri, üçte

biri kadarında da perianal tutulum görülmektedir. Perianal CH'nin en yaygın belirtileri arasında fistüller, fissürler, apseler ve cilt lezyonları bulunmaktadır. Perianal tutulum ile giden CH daha agresif seyretmekte ve farklı tıbbi ve cerrahi müdahaleleri gerektirebilmektedir.

Enfeksiyöz Kolit İBH'ı taklit eden en önemli ayırıcı tanılardan biri enfeksiyöz kolitlerdir. Yeni başlangıçlı ishalin çoğunda dışkı kültürü ve *C.difficile* testi istenmelidir. ÜK'lı hastalarda, *C.difficile* enfeksiyonunun görülme oranı CH bulunanların 3-4 katı ve genel popülasyonun 8 katıdır. Özellikle florokinolon grubu antibiyotik kullanımı olan ve hastane yatış öyküsü bulunanlarda *C.difficile* enfeksiyonu riskini artmaktadır. *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia Coli O157:H7*, *Yersinia*, parazitler ve amebiyazisin de etkenler arasında olduğu unutulmamalı ve dışlanmalıdır. Seyahat öyküsü olan hastalarda *Campylobacter* enfeksiyonu da akla gelmeli, bağışıklığı baskılanmış hastalarda sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu da göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kolonoskopi ve biyopsilerde kronik bulgularının (yapısal distorsiyon, bazal plazmositoz, paneth hücre hiperplazisi veya pilorik gland metaplazisi) olmaması enfeksiyöz koliti destekler niteliktedir (65).

Radyasyon koliti abdominal veya pelvik ışınlamadan haftalar ile yıllar sonra görülebilir. Endoskopide ülseratif kolite benzer bir görünüme sahiptir. Radyasyon kolitine özgü olmamakla birlikte, radyasyon kolitini düşündüren histolojik özellikler arasında eozinofilik infiltratlar, epitelyal atipi, fibroz ve kılcak telenjektazi bulunmaktadır.

Diversiyon koliti geçirilmiş cerrahi operasyon sonrasında içinden fekaloid akım olmayan bağırsak segmentlerinde görülür. Akut ya da kronik kolit bulguları eşlik edebilir. Histolojik olarak İBH ile yakın benzerlik gösterebilir. Bununla birlikte diversiyon kolitinde çok sayıda lenfoid folliküllerin görülmesi tipiktir. Olgularda klinik ve endoskopik korelasyon şarttır (65).

İlaç ilişkili kolitte non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların fokal mukozal ülserasyon, aktif kolit ve hatta hafif kronik yapısal değişiklikler oluşturduğu bilinmektedir. Retinoik asit, mikofenolat da diğer kolit oluşturabilecek ilaçlardır. İlaç ile ilişkili kolitler genellikle asemptomatiktir. Hastada yakın zamanda kullanılmış ilaç

öyküsü mevcuttur. Yapılan endoskopide hasarlı alanın fokal ve non-spesifik oluşu tanı için yardımcıdır (66).

Soliter rektal ülserin görülme sıklığı azdır. Karın ağrısı, kabızlık, tenezm, perineal ağrı semptomlarıyla kendini gösterir. Yapılan endoskopide lamina propria muskularis mukoza hipertrofisi ve düzensizliği görülür.

İskemik kolit intestinal kan akımının azalması ile ortaya çıkan bir tablodur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bayanlarda daha sık olarak görülmektedir. Kolonik iskemi vasküler beslenmesi az olması sebebi ile inen kolonda daha sık görülmektedir. Klinik tablo iskeminin süresi ile doğru orantılıdır. Tanıda anamnez, klinik tablo ve endoskopik incelemelerden faydalanılır. Anjiyografi ve laparoskopi gibi invaziv yöntemler de tanıda yardımcıdır (67).

İrritable bağırsak sendromu fonksiyonel bağırsak hastalıkları sınıfında değerlendirilmektedir. Toplumda %10-20 oranında görülen, diğer fonksiyonel hastalıklarla birlikte seyredabilen, azalmış yaşam kalitesi ve yüksek sağlık giderlerine neden olan bir sendromdur. Rektal kanama ya da nokturnal diyare gözlenmez. Tedavi yaklaşımı yakınmalara yönelik diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar; ayrıca psikolojik yönden değerlendirme, aktif bir patoloji varsa tedavisi şeklindedir (68).

## 2.7 Komplikasyonlar

Ülseratif kolit komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere 2 ana başlıkta toplanmaktadır. Akut komplikasyonları; masif kanama, fulminan kolit, toksik megakolon ve perforasyondur. Kronik komplikasyonları arasında striktürler, displazi ve kolorektal kanser (KRK) gelişimi bulunmaktadır. KRK gelişiminde hastalığın yayılımı, süresi önemli iki etkidir (69).

- 1. Masif Kanama:** En sık görülen komplikasyon olup ÜK'lı hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Masif kanamalar nedeniyle hastalar kolektomiye kadar gidebilmektedir.
- 2. Perforasyon:** Genellikle toksik megakolonu olan hastalarda ve daha çok sol kolonda görülmektedir. Steroid tedavisi perforasyon için risk faktörü olarak gösterilmektedir.



3. **Striktür:** ÜK'lı hastalarda daha seyrek görülmektedir. Musküler tabakanın hipertrofisine bağlı olarak gelişir. En sık rektosigmoid kolonda görülür ve obstrüksiyon semptomlarına neden olabilir. Aksi ispatlanana kadar ÜK'da ki darlıklar malign olarak kabul edilmelidir (70).
4. **Toksik Megakolon:** ÜK'nın en ciddi komplikasyonudur. Şiddetli hastalık ve yaygın tutulumu olanlarda daha çok görülmektedir. Yangısal olayın submukozayı aşarak müköler tabakaya dek ulaşması sonucunda gelişir. Kolon dilatasyon ve distansiyonu, ateş, taşikardi, lökositoz ve anemiye ek olarak hızlı bir genel durum bozukluğu eşliklidir. Antikolinergikler, narkotik analjezikler ve anti-diyaretikler, toksik megakolon gelişimini hızlandırır (71).
5. **Kolon Kanseri:** Ülseratif kolit, artmış kolorektal kanser riski ile ilişkilidir. Sol taraflı ve yaygın hastalığı olan hastalarda kolorektal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Buna karşılık, proktit ve proktosigmoiditi olan hastalarda genel popülasyonla kıyaslandığında KRK gelişiminde anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. KRK insidansının 20 yılda %5 ila %10 ve 30 ila 35 yıllık hastalıktan sonra %12 ila %30 olduğu gösterilmiştir. 15 yaşından önce ÜK tanısı alması, hastalığın süresi ve kolitin yaygınlığı, ailede KRK öyküsü olması gibi faktörler KRK gelişme riskini artırmaktadır. Diğer risk faktörleri arasında çok sayıda psödopolip, devam eden inflamasyon, erkek cinsiyet, geçirilmiş kolorektal cerrahiler ve striktürler yer almaktadır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin güncel kılavuzları, tanıdan 8 yıl sonra başlayarak ÜK'lı tüm hastalar için KRK taraması başlatılmasını önermektedir. Her 1 ila 3 yılda bir en az sol taraflı hastalığı (kolonun üçte biri) olan hastalarda segmental biyopsiler yapılarak kolonoskopi önerilir (72). Bunların dışında psödopolipozis, perianal apse/fissür/fistül oluşumları, uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı oluşan osteoporoz, büyüme gelişme geriliği (özellikle çocuk çağlarda tanı alan hastalarda), beslenme bozukluklarına bağlı gelişen temel sorunlar (hipoalbuminemi, folik asit eksikliği, kilo kaybı), mukozal kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisi görülebilir.

## 2.8 Ekstraintestinal Bulgular

Ülseratif Kolit birden fazla organı tutabilen sistemik bir hastalık olduğundan cildi, eklemleri, gözleri ve karaciğeri etkileyebilen birçok ekstraintestinal bulgular ile kendini gösterebilmektedir. Çoğu ekstraintestinal belirti kolitin derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmüş olup patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır (73).

- 1. Romatolojik Tutulum:** Artrit en sık görülen ekstra intestinal bulgudur. Periferik veya aksiyel tutulum olabilir. Tutulan eklemler şiş ve ağrılıdır. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterebileceği gibi Ankilozan spondilit ile birlikteliği de görülebilir. Sjögren sendromu, romatoid artrit, inflamatuvar miyopati ve Takayasu arteriti daha az sıklıkta görülebilen romatolojik hastalıklardır.
- 2. Cilt Tutulumu:** En sık görülen 2 deri lezyonu eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur. Eritema nodozum hastalığının aktivitesi ile ilişkiliyken, pyoderma gangrenozum daha çok bağımsızdır. Oral aftöz lezyonlar, hipersensitivite, fotosensivite, döküntü ve akne de diğer görülebilen mukokütanöz lezyonlardır.
- 3. Osteoporoz ve osteomalazi:** İBH'ye sekonder ya da verilen tedavilere bağlı olarak ortaya çıkabilir.
- 4. Göz Tutulumu:** ÜK hastalarının %4-10'unda göz tutulumu görülmektedir (73). İBH'da görülen göz patolojileri hastalığa bağlı olabileceği gibi kullanılan tedavilerin yan etkileriyle de ilişkili olabilir. Oküler komplikasyonlar seyrek, fakat körlük dahil önemli morbidite ile ilişkili olabilir. Klinik belirtiler arasında bulanık görme, gözde yaşarma, yanma veya kaşıntı, oküler ağrı, fotofobi, konjonktival veya skleral hiperemi, görme keskinliği kaybı ve olası körlük bulunmaktadır. Birçok hasta, ÜK'nın göz komplikasyonları riski taşıdığına farkında değildir ve bu nedenle bilinçli hasta popülasyonu büyük önem taşımaktadır (73).
- 5. Hepatobilier Sistem Tutulumu:** İBH'lı hastalarda hepatobilier sistem tutulumu %5-15 aralığında değişmektedir. Genellikle hastalar asemptomatik olup artan karaciğer enzimleri sonucu tanı almaktadır. Çekilen manyetik rezonans kolanjiyografik tetkik sonrası, ÜK ile Primer sklerozan kolanjit

arasındaki koincidansın bilinenden daha sık olduğu gözlenmiştir. İBH'lı hastalarda normal popülasyona göre perikolanjit, stetaoz, kronik hepatit, siroz gelişimi daha sık görülmektedir. Bu gelişimde ÜK tedavisinde kullanılan hepatotoksik ilaçlarında etkisinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. PSK en sık hepatobiliyer tutulum şekli olarak görülmektedir. P-ANCA otoantikorları genellikle pozitifdir. Hastalığın seyri ÜK'den bağımsızdır. Tanı karaciğer biyopsisi ve ERCP ile konulmaktadır (29).

**6. Kardiyopulmoner tutulum:** İBH ile birlikte endokardit, miyokardit, kardiyomyopati, plöroperikardit, interstisyel akciğer hastalığı, pnömoni, granülomatöz pnömoni, eozinofilik pnömoni görülebilmektedir (29).

**7. Tromboembolizm:** Hem arteriyel hem venöz sistemde artmış tromboemboli riski mevcuttur. Özellikle inflamasyon sonrası artan trombosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadı patogeneizde başı çekmektedir. Hastalarda B6, B12 ve folat eksikliği sonrası gelişen hiperhomosisteineminin de patogeneizde rol aldığı unutulmamalıdır. Bunların yanında immobilizasyon, kortikosteroid ve sigara kullanımlarının varlığı da tromboemboli gelişim riskini arttırmaktadır (75).

**Tablo 2.8 İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının ekstraintestinal tutulumlar**

Sistemler	Tutulumlar	İnsidans
Dermatoloji	Eritema nodosum Piyoderma gangrenosum	%2-34 %10
Romatoloji	Periferik artrit Spondilit Simetrik sakroileit	%5-20 %1-26 %<10
Oküler	Konjonktivit-Üveit Episiklerit	%0.3-5
Hepatobiliyer	Primer sklerozan kolanjit Otoimmün hepatit Hepatik steatoz-Kolelitiyazis	%2-5
Renal	Nefrolitiyazis Obstrüktif üropati	%6-23
Kardiyovasküler	Hiperkoagülabilitate (DVT, PE, inme) Endokardit-Myokardit Plöroperikardit	
Kemik	Osteoporoz-Osteomalazi	

## 2.9 Tedavi

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında tedavinin amacı remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi ve alevlenmelerin önlenmesidir. Hem CH'de hem de ÜK'de mukozal iyileşme kavramı giderek daha fazla savunulmaktadır. Anti-TNF ve diğer biyolojik ajanları içeren birkaç çalışmada inflamasyonun ortadan kaldırılması ile kortikosteroid kullanımı ve hastaneye yatış oranında azalma olduğu gösterilmiştir (76, 77, 78).

Sülfasalazin, ÜK'nın kontrolünde etkili olduğu tespit edilen ilk bileşiktir (79). 5-aminosalisilatın sülfasalazinin aktif bileşiği olarak tanımlanmasından sonra, günümüzde rutin preparasyonlar arasında Azo-bağlı, yavaş salınımlı ve modifiye salınımlı, pH bağımlı bileşikler, aktif tedavi için veya remisyon sırasında oral veya rektal 5-ASA olarak yer almaktadır. Aktif hastalık veya orta şiddette alevlenme için, 20-40 mg/gün prednizon genellikle yeterlidir, ardından steroidler azaltılır. Kortikosteroidler, özellikle uzun süreli kullanımda yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Üç aydan fazla steroid kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir. Günümüzde 5-aminosalisilatların bazı kısıtlılıkları ve kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle Azatioprin, Merkaptopürin gibi immünomodülatörler ve Anti-TNF ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (80). Steroid kullanım süresi uzarsa (yılda birkaç haftadan fazla), steroid dozunun azaltılması semptomların tekrarlamasına neden oluyorsa (steroide bağımlı) veya steroidler etkili görünmüyorsa (steroid refrakter, penetran hastalık) hastalar immünomodülatörler (azatioprin, 6-merkaptopürin, metotreksat) veya Anti-TNF ajanlar (infiximab, adalimumab, certolizumab pegol) ve/veya alevlenmeler sık ise (>1-2 kez) diğer biyolojik ajanlar (Siklosporin A, Takrolimus) için aday haline gelmiştir. Azatioprin ve 6-merkaptopürin ile tedaviye başlamadan önce hastalar tiopurinmetiltransferaz (TPMT) genotipi veya fenotipinin değerlendirilmesinden geçmelidir. Düşük enzim aktivitesine sahip veya TPMT mutasyonunda homozigot eksikliği olan bireyler, potansiyel septik komplikasyonlarla birlikte ciddi lökopeni (bazen doza bağlı) riski altındadır ve bu ilaçlarla tedavi için iyi adaylar olmayabilir. Anti-TNF ajanları uygulanmadan önce, *Mycobacterium Tuberculosis* dahil birlikte var olan enfeksiyon için tarama yapılmalıdır ve bir hasta hepatit B virüsü taşıyıcısıysa dikkatli olunması önerilir. Günümüzde klinik kullanım için biyolojik bileşikler arasında İnfiximab, Adalimumab, Sertolizumab, Golimumab, Natalizumab, Vedolizumab ve ayrıca jenerik preparatlar bulunmaktadır.

Medikal tedavideki gelişmelere rağmen, birçok hasta için cerrahi seçeneklere hala ihtiyaç duyulmaktadır. Ülseratif kolit cerrahi olarak “tedavi edilebilir” bir hastalıktır ve hastaların yaklaşık %25-30'u genellikle elektif bir ortamda operatif tedavi gerektirebilir (81). CH için cerrahi en sık hastalığın striktür ve fistül gibi komplikasyonları için yapılır ve hastaların neredeyse %80'i cerrahi işlem geçirmektedir. Konservatif rezeksiyon, gelecekte ek cerrahi gerekmesi durumunda kısa barsak sendromunu önlemek ve korumak için artık önerilmektedir (82).

Yüksek etkili probiyotik karışımların takviyesinin, 5-ASA ile tedavi sırasında hafif ila orta derecede tekrarlayan hastalığı olan hastalarda ülseratif kolit aktivitesini azalttığı bazı raporlarda gösterilmiştir. CH olan hastalarda yapılan çalışmalar çok daha az umut verici olmuştur (83, 84, 85).

Metronidazol ve Siprofloksasin İBH'lı kişilerde en sık kullanılan antibiyotiklerdir (86). ÜK'da tedavi etkinliği düşüktür. Antibiyotik kullanımı genel olarak antibiyotikle ilişkili psödomembranoz kolit geliştirme ve *C.Difficile* koliti riskini artırması nedeniyle kısmen kontrendikedir. CH olan kişilerde, antibiyotikler çeşitli endikasyonlarda, en yaygın olarak perianal hastalık, fistüller ve karın içi iltihaplı kitleler için kullanılabilir.

**Remisyon sırasında yönetim:** Remisyon sağlamak için kullanılan ilaçlara steroidler dışında daha düşük dozda devam edilmelidir. Tedavi süresi, günümüz araştırmalarında yoğun olarak odaklanılan bireysel nüks riski, komplikasyonlar ve güvenlik yönleri ile ilgili olmalıdır.

**Cerrahi Müdahale:** ÜK, cerrahi olarak tedavi edilebilen bir hastalıktır. Bununla birlikte, CH cerrahi rezeksiyonun küratif olmadığı ağızdan anüse kadar GIS'in herhangi bir bölümünü tutabilir. Ayrıca, tekrarlamalar sıktır. Ek olarak, tekrarlayan ameliyat ve bağırsak rezeksiyonu ihtiyacı, kısa bağırsak sendromuna ve parenteral beslenme bağımlılığına neden olabilir. Medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda, kolon displazisi veya malignitesi, toksik megakolon ve perforasyonu olan hastalarda cerrahi müdahale (%10-30) endikedir. Hastaların %30 kadarına operatif yönetim gerekebilmektedir. ÜK için cerrahi seçenekler çeşitlilik göstermektedir. Şu anda en yaygın iki seçenek ileostomili proktokolektomi ve ileoanal anastomozlu total proktokolektomidir. Bu prosedürün en büyük komplikasyonu, postoperatif akut veya kronik poşit gelişimidir (88). Elektif cerrahi laparoskopik olarak yapılabilir. Fulminan

kolit için tercih edilen cerrahi prosedür, uç ileostomili bir subtotal kolektomi ve bir Hartmann poşunun oluşturulmasından oluşur. CH için cerrahi (% 80'e kadar) en sık hastalığın komplikasyonları (striktürler, fistüller) durumunda yapılır. Gelecekte ek cerrahiye ihtiyaç duyulması durumunda barsak uzunluğunu korumak için konservatif rezeksiyon (rezektif cerrahinin aksine potansiyel striktüroplasti dahil) savunulmaktadır (89,90). Semptomatik enteroenterik fistüller, rekürrens sık görülmekle birlikte genellikle rezeke edilir. Etkinlikle ilgili veriler eksik olsa da, ameliyat sonrası tıbbi tedavi sıklıkla nüksü önler. Dokuz randomize çalışmanın meta-analizi, 5-ASA preparatlarının idame için çok mütevazı bir fayda sağladığını öne sürdü (90). Tercih edilen önleme programı, immünomodülatörler ve biyolojik terapi arasında değişir. Dünya Gastroenteroloji Örgütü'nün (WGO) ameliyat sırasında ve sonrasında kortikosteroidlerin azaltılmasına yönelik tavsiyeleri, kortikosteroid kullanım süresine bağlıdır. Majör elektif cerrahiye girmeden önce, İBH'lı kadınlar ameliyattan en az 4 hafta önce kombine oral kontrasepsiyon kullanmayı bırakmalıdır.

**Diyet:** ÜK'da, düşük hacimli diyet bağırsak hareketlerinin sıklığını azaltabilir. ÜK'den farklı olarak, sıvı veya önceden sindirilmiş formülasyonlar gibi diyet, CH'daki inflamasyonu azaltabilir. İBH'lı hastalarda multivitamin takviyesi önerilir. D vitamini ve İBH arasındaki ilişki özellikle önemli olabilir (91, 92). Çünkü düşük D vitamini seviyeleri hem CH hem de ÜK'da cerrahi ve hastaneye yatış riskini artırır. Steroid kullanıcıları D vitamini ve kalsiyum takviyesi için adaydır, ileal rezeksiyon veya disfonksiyonu olan hastalarda B12 vitamini ve parenteral demir (IM haftalık veya IV) kullanılmalıdır.

Aminosalisilatların ve kortikosteroidlerin tümü doğurganlığın, hamileliğin ve emzirmenin tüm aşamalarında kadınlarda güvenli görünmektedir (93, 94). Erkekler, sperm sayılarının azalması nedeniyle kendileri ve arkadaşlarının hamile kalmaya çalıştıkları dönemlerde sülfasalazin kullanmaktan kaçınmalıdır. İBH'lı kadınlarda doğurganlık normaldir veya sadece minimal düzeyde bozulmuştur. İmmün modülatörler için doğum kusurlarında artış bildirilmemiştir ve gebelik boyunca devam edilmelidir. Metotreksat (MTX) teratojenik etkiler nedeniyle kontrendikedir ve planlanan gebelikten 3 ay önce kesilmelidir.

Hamilelik sırasında TNF-alfa inhibitörlerine devam edilmesi güvenlidir (FDA kategori B), ancak fetal dolaşımda maternal olarak uygulanan yüksek seviyelerde

anti-TNF ajanları hakkında endişeler dile getirilmiştir. Infliximab ve adalimumab üreticileri, fetal zarara dair bir belge olmamasına rağmen, bu 2 ajanın gebeliğin üçüncü trimesterinde kesilmesini tavsiye etmektedir. Sertolizumab plasentayı geçmez. Metotreksat alan hem erkek hem de kadın partnerler, bu ajanla tedaviyi takiben en az 3 ay boyunca etkili doğum kontrolü uygulamalıdır. CH, ince bağırsak hastalığı ve emilim bozukluğu olan veya antibiyotik kullanan kadınlarda oral kontrasepsiyonun etkinliğinin azalmış olabileceği bildirilmiştir (95).

Antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin) anne sütüne geçtikleri için emzirme döneminde genellikle kaçınılmalıdır; emzirme veya ilaçlar kesilmelidir. Anti-TNF ajanları (yani, infliximab, adalimumab) plasentadan geçer, buna karşın sertolizumab, Fc fragmanının olmaması nedeniyle geçemez. Kordon kanında bulunurlar ancak anne sütünde bulunmazlar.

Temel bir problem, hastalık süreçlerinin etiyolojisini hala bilmememiz ve patogenezin sadece kısmen anlaşılmış olmasıdır. Bu nedenle, günümüzde nedensel bir tedavisi yoktur ve bu hastalıkların tüm yönleriyle ilgili yoğun bir araştırma çabası hala devam etmektedir.

## **2.10 TNF-alfa, Soluble B7-H4 ve IL-6'nın ÜK ile İlişkisi**

### **2.10.1 TNF-alfa**

TNF-alfa 212 aminoasidin birleşimi ile oluşmuş, üç monomerli glikoprotein yapıda bir sitokindir. İlk defa 1975 yılında literatürde tanımlanmıştır (96, 97). Ön planda monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenmekte ve gerekli koşullarda T-lenfosit, nötrofil, mast hücresi, fibroblast ve endotel hücrelerinin de üretimine katkıda bulunmaktadır. Doku hasarı ya da fiziksel stres sonrası kanda ilk saptanabilen sitokin olmasının yanında birçok otoimmün hastalıkta inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde kilit bir rol oynamaktadır (96). TNF-alfa İBH patagonezinde anahtar bir role sahiptir. Birçok gram negatif ve pozitif bakteri, lipopolisakaridler, IL-2 gibi uyarımlarla büyük ölçüde makrofajlar tarafından üretilmektedir. TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere iki reseptöre bağlanarak etki gösteren bir sitokindir. TNFR1 birçok hücre yüzeyinden, TNFR2 ise lökosit ve endotel hücrelerinden salınım gösterir. TNF-alfa çok yönlü aktif bir biyolojik molekül olup genellikle Th1 aracılıklı

immün yanıtta destekleyici rol oynamaktadır (98). İBH'da TNF-alfa geninin aktive edilmiş monositler, makrofajlar, trombositler, adipositler ve T hücrelerinde transkripsiyonu sonucu TNF-alfa salgılanır (99). Dolaşımdaki çözümlü olan TNF-alfa diğer makrofajların aktivasyonu, artan T hücre tepkisi, adezyon moleküllerinin vasküler endotel tarafından salınımı, nötrofillerin lokal inflamasyon bölgelerine göçü, ödem oluşumu gibi birçok olaydan sorumludur. Birçok biyolojik etkiye aracılık eden 2 TNF-alfa reseptörüne bağlanarak da pıhtılaşmanın inaktivasyonu ve granülom oluşumu indüklemektedir (100).

TNF-alfa genine bağlanan ve insan makrofajlarında TNF-alfa ekspresyonunu destekleyen bir transkripsiyon faktörü olan lipopolisakkarit ile indüklenen TNF-alfa faktörü hem CH hem de ÜK'lı hastaların kolon doku ve makrofajlarında keşfedilmiştir (101). TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 $\beta$ , IL-17 gibi diğer pro-inflamatuar mediatörlerin artışıını regüle eder, böylece inflamatuvar kaskadın erken dizileri güçlenmiş olur (102). Ayrıca ÜK'lı hastalarının yapılan kolon mukozal biyopsilerinde de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF-alfa için artan mRNA ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (101). ÜK'lı hastaların iltihaplı mukozasında TNF-alfa üretiminin arttığını, ancak bağırsaklarının inflamasyon olmayan bölgelerinde TNF-alfa üretiminin olmadığı bildirilmiştir. İBH hastalarının lamina propria hücrelerinde NF- $\kappa$ B nükleer translokasyonu gözlenmiştir (103). Yapılan çalışmalarda ÜK'lı hastaların serumlarında TNF-alfa seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (104). Öte yandan etkilenen bölgelerden yapılan mukozal biyopsilerde de yine artmış TNF-alfa seviyeleri gösterilmiştir. Bu bilgilerle serum TNF-alfa seviyesi ile ÜK hastalığının aktivitesi arasında bir korelasyon olduğu anlaşılmaktadır (104).

### **2.10.2 İnterlökin 6**

IL-6, sadece bağışıklık sistemini etkilemekle kalmayıp, diğer biyolojik sistemlerde ve çeşitli organlarda birçok fizyolojik olayda da görev yapan bir pleiotropik sitokindir (105). Hücre tipine bağlı olarak, IL-6, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinositol-trifosfatkinaz (PI-3 kinaz) gibi birkaç klasik protein kinaz kaskadı aracılığıyla hareket edebilmektedir (106). IL-6 proinflamatuvar etkisini çözümlü reseptörü (sIL-6R) aracılığıyla gerçekleştirmekte olup bu kombinasyon İBH'da ortaya çıkan birçok immünolojik reaksiyonlarda kilit rol oynamaktadır (107). İBH'da gelişen mukozal inflamasyondan IL-6/STAT3 kaskadının aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (108). STAT-3 ile indüklenen Bcl-2 ve Bcl-XL gibi

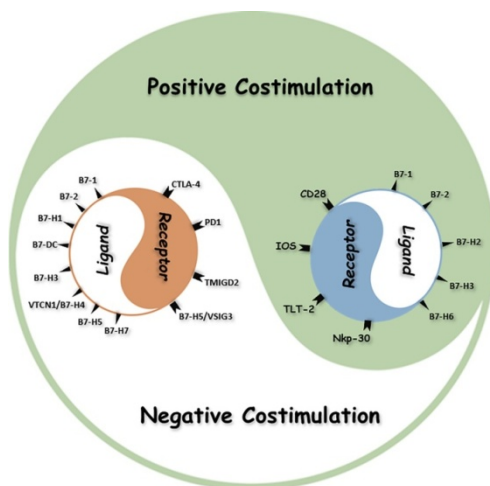


anti-apoptotik faktörler apoptoza karşı T hücrelerini dirençli hale getirirler. Bu direnç ile başlayan T hücre artışı sonucunda kronik inflamasyona dönüşür (77). IL-6'nın sinyal yolunun bloke edilmesiyle T hücrelerinin apoptozisi uyarılmış olup, bu da IL-6 ve sIL-6R sisteminin İBH'da ki T hücrelerinin apoptozisinde ki direncine aracılık ettiğinin bir göstergesidir (109). Öte yandan yapılan diğer çalışmalarda Anti sIL-6R antikollarının ise INF- $\gamma$ , TNF-alfa ve IL-1 $\beta$  mRNA seviyelerini azalttığı ve kolon vasküler endoteliumundaki birkaç hücreler arası adezyon sağlayan molekülün salgılanmasını baskıladığı gösterilmiştir (110). Tüm bu bilgiler ışığında İBH'ın gelecekteki terapötik hedefleri arasında mukozal hücrelerin aktivasyonunda rol alan IL-6/STAT 3 sinyal yolağını baskılayacak ajanlar göz önünde bulundurulmalıdır (111).

### 2.10.3 Soluble B7-H4

B7 ailesi üyeleri immünoglobulin (Ig) süper ailesine ait olup, bağışıklık tepkilerini düzenlemek için lenfositler üzerindeki reseptörlere bağlanan hücre yüzey protein ligandlarıdır (112). Sadece T hücresi aktivasyonunu uyarmakla kalmayıp, aynı zamanda T hücresi yanıtını inhibe edecek negatif sinyallerde oluştururlar.

Büyüyen B7 ailesi, B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), B7-DC (CD273, PD-L2), B7-H1 (CD274, PD-L1), B7-H2 (ICOS), B7-H3 (CD276) ve B7-H4 (B7x, B7S1) olmak üzere yedi üyeden oluşmaktadır (Şekil 2.6) (113).

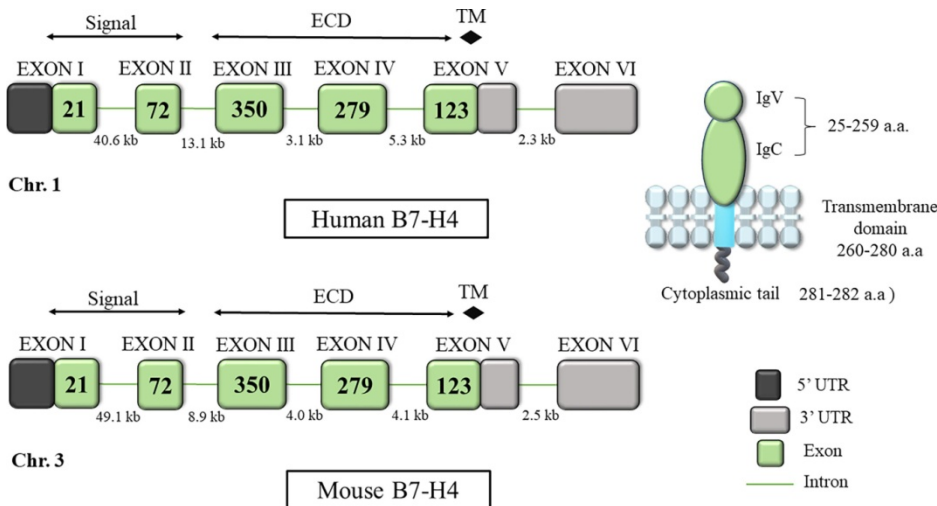


Şekil 2.6 B7 aile üyeleri (reseptörler ve ligandlar) ve eş-stimülasyon tipi.

2003 yılında bağımsız olarak üç grup tarafından keşfedilen B7 ailesinin bir üyesi olan B7-H4, hücre zarı üzerinde CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin üretimini engelleyen negatif düzenleyici bir molekül olarak tanımlanmıştır (112,114). B7-H4 V-set alanı içeren T-hücresi aktivasyon inhibitörü-1 (VTCN1) olarak da bilinmektedir (115).

B7-H4 mRNA'nın ağırlıklı olarak lenfoid dokulardan ziyade (dalak ve timus) akciğer, karaciğer, pankreas, yumurtalık, testis, plasenta, iskelet kası, ince bağırsak vb.gibi lenfoid olmayan dokularda eksprese edilir (116).

İnsan VTCN1(B7-H4) geni, altı ekzon ve beş introndan oluşmuş olup kromozomun 1p11.1 bölgesinde yer almaktadır. Olgun VTCN1 proteini bir sinyal peptidinden oluşmaktadır. Bu sinyal peptidi iki hücre dışı immüno globulin (IgV1 ve IgV2) alanı, bir transmembran alan ve küçük bir sitoplazmik kuyruktan ibaret olarak tanımlanmıştır. VTCN1'in sinyal peptidi ekson I ve II bölgeleri tarafından kodlanmakta, hücre dışı kısım ise ekson III, IV ve V tarafından kodlanmaktadır. Şekil 2'de ekson V tarafından kodlanan hücre içi kısımlar ve transmembran bölge gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise VTCN1'e ait 20p11.1 kromozomunda yer alan bir psödogen rapor edilmiş fakat bu psödogenin işlevi henüz aydınlatılamamıştır (Şekil 2.7) (117).



**Şekil 2.7 B7-H4'ün genomik ve protein yapısı**

B7-H4 reseptörü henüz tanımlanmamış olsa da, B7-H4'ün genel işlevi, T hücresi aktivasyonunu, proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe ederek immün reaksiyonları negatif yönde düzenlemektir (118). VTCN1; hücre dışı sinyallerle regüle edilen kinaz, Jun NH2-terminal kinaz ve Akt yoluyla sitokin üretimini azaltıp; hem CD4<sup>+</sup> hem de CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin proliferasyonunu azaltır hem de antijenik stimülasyonla T-hücre yanıtlarını baskılar. G0/G1 fazında hücre döngüsünü durdurarak T hücresi proliferasyonunu inhibe ederler(112). FACS tabanlı yapılan bir çalışmada da gösterildiği gibi on bir sitokinin ekspresyonunda B7-H4 aracılığıyla bir azalma gerçekleştiği ortaya çıkarılmıştır(İnterferon  $\gamma$ , TNF-alfa ve IL-5, IL-13, IL-2, IL-9, IL-10, IL-17A, IL-4, IL-21 ve IL-22) (119). VTCN1'in ayrıca düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) sayısını ve aktivitesini artırarak immünosupresif bir ortam oluşturduğunu gösteren çeşitli çalışmalarda bulunmaktadır (120). Aynı zamanda B7-H4 bakteriyel enfeksiyonlara karşı nötrofil aracılı bağışıklığı da düzenlemektedir (121). Yao ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada da B7-H4 ekspresyonuna STAT3'ün aracılık ettiğini ve bu ekspresyonun birkaç sitokin tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre IL-6 ve IL-10, B7-H4'ün salınımını arttırdığını; IL-4 ve GM-CSF, B7-H4'ün salınımını azalttığı gösterilmiştir (122, 123). Biriken kanıtlar, VTCN1 aracılı negatif kostimülasyonun anormal T hücre aktivasyonu ve anergi arasında çok önemli bir denge sağladığını göstermektedir (118, 112). Birçok çalışma, B7-H4'ün anormal ekspresyonunun tümörlerin ve otoimmün hastalıkların ilerlemesini etkileyebileceğini de ortaya koymaktadır (124). Normal doku ve bağışıklık hücrelerinde B7-H4 ekspresyonunun olmadığı gösterilmiştir (125). B7-H4'ün aşırı ekspresyonu meme kanseri (125), renal hücreli karsinom (RCC) (126), yumurtalık kanseri (123), özofagus skuamöz hücreli karsinom (127), mide gibi çeşitli insan tümörlerinde bulunmuştur. Ayrıca, B7-H4'ün ekspresyon seviyesi, yapılan farklı çalışmalarda hastalıkların progresyonu ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (128).

B7-H4'ün metalloproteinaz aktivitesinin aracılık ettiği proteolitik bölünme tarafından üretilen soluble (çözünür) B7-H4 formu da mevcuttur (115). İşlevi tam olarak aydınlatılamamış olsa da Romatoid artrit ve kontakt dermatit gibi otoimmün hastalıkların fare modellerinde yapılan çalışmalarda, çözünür B7-H4'ün B7-H4 zarının inhibe edici işlevlerini bloke edebileceği ve T hücre aracılı otoimmün tepkileri artırabileceği gösterilmiştir (129). Yine Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda da B7-H4 yapısının metalloproteinaz Nardilisin için bir bölünme bölgesi içerdiği

gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada Nardilisin aracılı membrana bağlı VTCN1 (mVTCN1) bölünmesinin Tip 1 DM hastalarının plazmasında artan sB7-H4 ile sonuçlandığını gösterilmiştir (115).

RA'lı ve SLE'li farelerde yapılan çalışmalarda sB7-H4'ün, B7-H4 proteininin kendi reseptörüne bağlanmasını bloke ettiği ve böylece immün sisteminin baskılanmasını önleyen bir tuzak molekül görevi gördüğü düşünülmüştür.

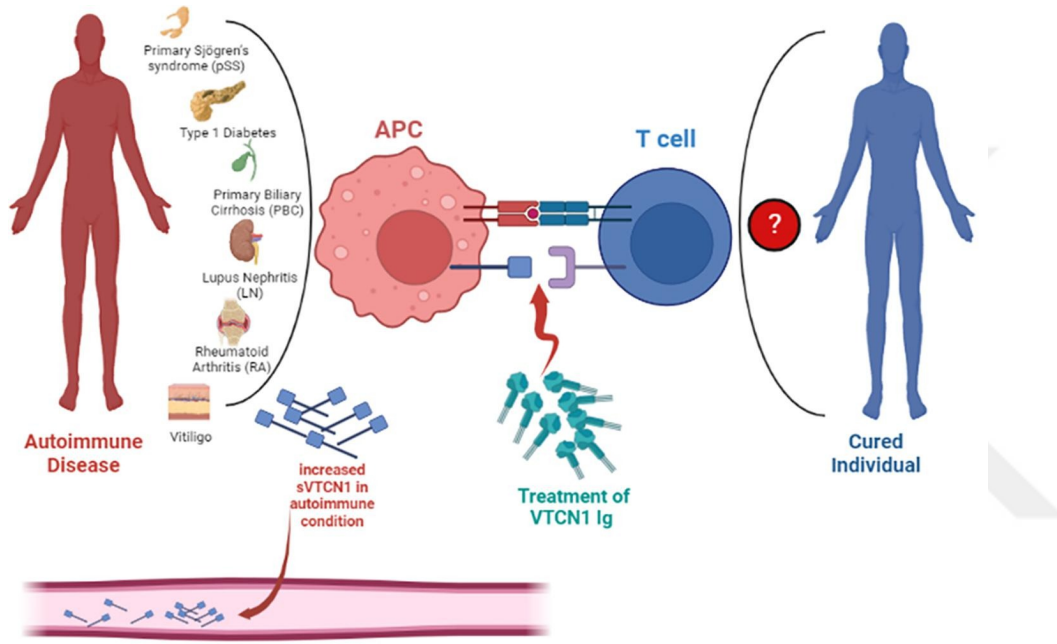
Artan sB7-H4 ekspresyonu ile RA'lı ve SLE'li farelerin semptomları kötüleşmiş, artan serum sB7-H4 seviyeleri hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (130, 116). Bu çalışmalardan yola çıkarak otoimmün hastalıkların progresyonu ve gelişiminde sB7-H4'ün bir biyomarker olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Tablo 2.10'da çeşitli otoimmün hastalıklardaki sB7-H4 seviyesi gösterilmiştir.

**Tablo 2.9 Farklı otoimmün hastalıklarda sB7-H4 seviyeleri(117)**

Otoimmün Hastalık	sB7-H4 seviyesi		Kaynaklar
	Hasta	Kontrol	
Tip 1 Diyabet	57.7 ± 14.2 ng/ml	8.9 ± 0.2.8 ng/ml	Radichev ve ark. 2014
Romatoid Artrit	96.1 ng/ml	<5 ng/ml	Azuma ve ark. 2009
Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	0.63 ± 0.26 ng/ml	0.52 ± 0.11 ng/ml	Xiao ve ark. 2019
Lupus Nefriti	0.66 ± 0.27 ng/ml	0.52 ± 0.11 ng/ml	
Primer Sjögren Sendromu (pSS)	49 ± 31 µg/L	71 ± 27 µg/L	Yu ve ark. 2012
Vitiligo	50.21 ng/ml	39.22 ng/ml	Vaishnav ve ark. 2022

Öte yandan B7-H4 proteini gibi, çözünür B7-H4'ün de çoğu kanserde ekspre edildiği hatta sB7-H4 seviyesinin mide kanseri, RCC, HCC gibi kanserlerde tümör progresyonu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (131, 132, 133).

Kısacası yapılan tüm çalışmalar, B7-H4'ün sitokinler, T hücreleri, metalloproteinazlar, mRNA'lar vb tarafından düzenlendiğini ve IL6/JAK/STAT3, PI3K/AKT ve CXCL12/CXCR4 gibi klasik sinyal yollarıyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle, monoklonal antikolar , ADC , anti-B7-H4/CD3 BsAb ve CAR-T hücreleri dahil olmak üzere B7-H4 bazlı immünoterapi ajanları geliştirilmiş ve kabul edilebilir etkinliğe ulaşmıştır. Bu nedenle sB7-H4, kanser, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların yanı sıra organ nakli için de umut verici bir terapötik hedef olarak gösterilmektedir (Şekil 2.8) (134).



**Şekil 2.8 B7-H4 ve sB7-H4'ün farklı otoimmün hastalıklarda olası bir terapötik hedef olarak değerlendirilmesi**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesi'ne Nisan 2022 – Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran endoskopik ve klinik olarak kanıtlanmış, hastalığının aktif döneminde 46 ÜK hastası çalışmaya dahil edildi. Beş hasta 3 ile 6 ay arasındaki takip ve tedavi sonrası remisyona girmediği için çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubunda, hastanemiz check-up bölümüne başvurmuş tanı almış herhangi bir akut ya da kronik hastalığı olmayan 36 birey çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme ölçütleri; hasta grubunda, 18 yaşını doldurmuş, ÜK tanısı almış, ek akut ya da kronik hastalığı olmayan, endoskopik olarak aktif ve remisyon dönemleri gösterilmiş, imzalı aydınlatılmış onamları alınmış hastalar olarak belirlendi. Çalışmada yer alan hastaların demografik bilgilerinin yanı sıra, hastalığın tutulum yeri, hastalık süresi, tedavisi, laboratuvar verileri, endoskopik ve klinik hastalık aktivite indeksleri prospektif olarak daha önceden hazırlanmış olan veri dosyalarına kayıt edildi. Aktif dönemde hastaların klinik aktivite indeksleri Truelove-Witts skoru ile hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen aktif ve remisyon döneminde ÜK hastaları ve kontrol grubu hastalarından alınan rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında TNF-alfa, IL-6, VTCN1 (sB7-H4) seviyelerini analiz edebilmek için venöz kan örnekleri alındı. Alınan venöz kanlar santrifüj edildi ve serumlar ependorf tüplerinde gastroenteroloji endoskopi ünitesinde bulunan -40°C'deki dolapta hastaların tamamı toplanana kadar saklandı. Çalışmada kullanılacak ELISA kitleri ELK (Wuhan) Biotechnology CO.Ltd. markası olarak belirlendi. Tüm analizler multiscan FC mikropak okuyucu (ThermoScientificFinland) marka cihazda gerçekleştirildi.

Demografik verilerin istatistiklerinde normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ve standart sapma; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler ise median ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanılarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için n ve yüzde kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler içinse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasın Ki-kare testi uygulandı. Çalışmadaki laboratuvar parametrelerinin aktif hastalığı ön görmedeki etkinlikleri ROC Curve ile analiz edildi. Sayısal değerler arasındaki ilişki

Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows paket program 19.0 sürümü kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## **ETİK KURUL İZİNİ**

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.04.2022 tarihi, 2022-YÖNP-0015/E-18920478-050.01.04-2200079020 nolu etik kurul onayı alındı.



## 4.BULGULAR

Ülseratif Kolit hastalarındaki serum sB7-H4, TNF-alfa ve IL-6 seviyeleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlayan bu çalışmaya; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji bölümü tarafından Nisan 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında hem endoskopik hem de klinik olarak aktif dönemde olduğu tespit edilen 46 ÜK hastası dahil edilmiş, remisyona girmeyen 5 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak 41'i remisyonda olan ÜK hastası ve 36'sı sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

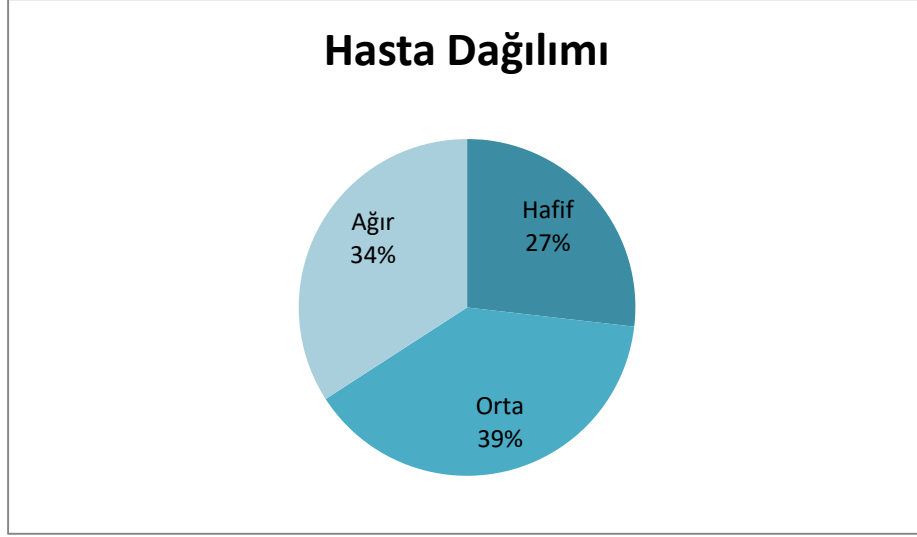
Çalışmaya alınan hasta grubunun %36,6'sı (n=15) kadın ve %63,4'ü (n=26 ) erkekti; kontrol grubunun %44,4'ü (n=16) kadın, %55,6'sı (n=20) erkek idi ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,483). Hasta grubun yaş ortalaması 46,78±15,37 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 49,75±13,94 olarak saptandı (Tablo 4.1). Çalışmaya katılanların demografik verileri tablo 1' de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özellikleri**

	Hasta	Kontrol	p
<b>Cinsiyet</b>	Kadın:15 (%36,6) Erkek:26 (%63,44)	Kadın:16 (%44,4) Erkek:20 (%55,6)	0,483
<b>Yaş, ortalama ±SS</b>	46,78±15,37	49,75±13,94	0,377

Çalışmaya alınan aktif dönemdeki ÜK hastaları Truelove-Witts klinik aktivite indeksine göre hafif, orta ve ağır olarak üç gruba ayrıldı. Bu 41 hastadan, 11 (%27) tanesi hafif, 16 (%39)'sı orta, 14 (%34)'ü ağır hasta olarak belirlendi. Hastaların Truelove-Witts aktivite indeksine göre dağılımı şekil 4.1'de gösterilmiştir.





**Şekil 4.1: Truelove-Witts'e göre hafif-orta-ağır hasta dağılımları**

Çalışmaya alınan hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında; sB7-H4, IL-6, TNF-alfa, CRP, ESR, WBC, arasında istatikselsel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). Hasta ve kontrol grubu arasındaki verilerden hemoglobinin değeri istatikselsel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p = 0,404$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2 Hasta-Kontrol grubu arasındaki biyokimyasal parametreler**

	Hasta	Kontrol	p
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,57±1,83	13,21±1,91	0,404
<b>WBC ( mm<sup>3</sup>x10<sup>3</sup>)</b>	8,9 (7,5-10,4)	6,9 (5,8-8,4)	<b>0,001</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	0,9 (0,3-6,2)	0,4 (0,2-0,5)	<b>0,001</b>
<b>ESR (mm/h)</b>	22,0 (15,0-36,0)	12,0 (6,0-18,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	13,1 (9,7-16,2)	8,7 (6,8-11,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	45,6 (31,2-68,3)	29,3 (21,6-46,7)	<b>0,002</b>
<b>sB7-H4 (ng/ml)</b>	2,18±0,95	1,66±0,54	<b>0,004</b>

TNF-α :Tümör Nekroz Faktör alfa IL-6:İnterlökin 6 HGB: Hemoglobin ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı WBC: White Blood Cell CRP:C-Reaktif Protein

Aktif hasta grubu ve remisyon grubunun elisa parametreleri Tablo 4.3'de, inflamatuvar parametreleri Tablo 4.4'de ve biyokimyasal parametreleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Hastaların aktif döneminde bakılan serum sB7-H4 seviyeleri 2,18±0,95

ng/ml iken remisyon grubunda  $1,36\pm 0,52$  ng/ml kontrol grubunda ise  $1,66\pm 0,54$  ng/ml olarak saptandı. sB7-H4 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ( $p=0,004$ ) (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3).

IL-6'nın aktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında ( $p<0,001$ ) (Tablo 2) ve aktif hasta grubu ile remisyon grubu arasında ( $p=0,008$ ) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardır. (Tablo 4.3). Aktif hasta grubundaki IL-6 seviyesi  $13,1$  ( $9,7-16,2$ ) pg/ml, remisyon grubunda IL-6 seviyeleri  $10,26\pm 5,06$  pg/ml, kontrol grubunda ise  $8,7$  ( $6,8-11,3$ ) pg/ml olarak saptanmıştır (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3).

TNF-alfa'nın aktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında ( $p=0,002$ ) istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık bulundu (Tablo 2). Aktif hasta grubundaki TNF-alfa seviyesi  $45,6$  ( $31,7-67,7$ ) pg/ml remisyon grubundaki TNF-alfa seviyeleri  $40,25$  ( $29,8-50,9$ ) pg/ml olarak saptanmıştır. Aktif hasta grubundaki TNF-alfa seviyeleri remisyondaki hastalardan daha yüksek olsa bile istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p=0,124$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3 Aktif-Remisyon grubu arasındaki elisa parametreleri**

	Aktif Hasta	Remisyon	p
IL-6 (pg/ml)	$13,30\pm 5,09$	$10,26\pm 5,06$	<b>0,008</b>
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	$45,6$ ( $31,7-67,7$ )	$40,25$ ( $29,8-50,9$ )	0,124
sB7-H4 (ng/ml)	$2,18\pm 0,95$	$1,36\pm 0,52$	<b>&lt;0,001</b>

Hastaların aktif döneminde bakılan beyaz küre değerleri  $8900$  ( $7500-10200$ ) mcl iken remisyon grubunda  $7200$  ( $5600-8700$ ) mcl kontrol grubunda ise  $6900$  ( $5800-8400$ ) mcl olarak saptandı. Beyaz küre değerleri açısından hasta kontrol grubu ( $p=0,001$ ) (Tablo 2) ve aktif remisyon hasta grubu ( $p=0,004$ ) aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (Tablo 4.4).

CRP'nin aktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında ( $p=0,001$ ) (Tablo 2) ve aktif hasta grubu ile remisyon grubu arasında ( $p=0,013$ ) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark gösterilmiştir (Tablo 4.4).

ESR'nin aktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.2) ve aktif hasta grubu ile remisyon grubu arasında ( $p=0,012$ ) istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Lenfosit değerinde aktif hasta grubu ile remisyon hasta grubu arasında ( $p=0,045$ ) istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Yine aktif hasta grubunda bakılan MPV değerleri  $8,39\pm 1,21$  fl iken remisyon hasta grubundaki MPV değerleri  $7,92\pm 0,94$  fl olarak saptanmış ve aktif hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yaratmamıştır ( $p=0,057$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4 Aktif-Remisyon grubu arasındaki inflamatuvar parametreler**

	<b>Aktif Hasta</b>	<b>Remisyon</b>	<b>p</b>
<b>WBC ( mm<sup>3</sup>x10<sup>3</sup>)</b>	8,9 (7,5-10,2)	7,2 (5,6-8,7)	<b>0,004</b>
<b>Nötrofil (x1000/ml)</b>	4,9 (4,3-6,7)	4,3 (3,1-5,4)	0,073
<b>Lenfosit (x1000/ml)</b>	2,4 (1,9-2,9)	2,0 (1,6-2,4)	<b>0,045</b>
<b>MPV (fl)</b>	8,39±1,21	7,92±0,94	0,057
<b>CRP (mg/L)</b>	0,91 (0,30-5,78)	0,37 (0,20-0,92)	<b>0,013</b>
<b>NLR (%)</b>	2,3 (1,7-3,0)	2,2 (1,7-2,5)	0,550
<b>PLR (%)</b>	136,8 (101,9-209,6)	138,7 (112,8-185,3)	0,817

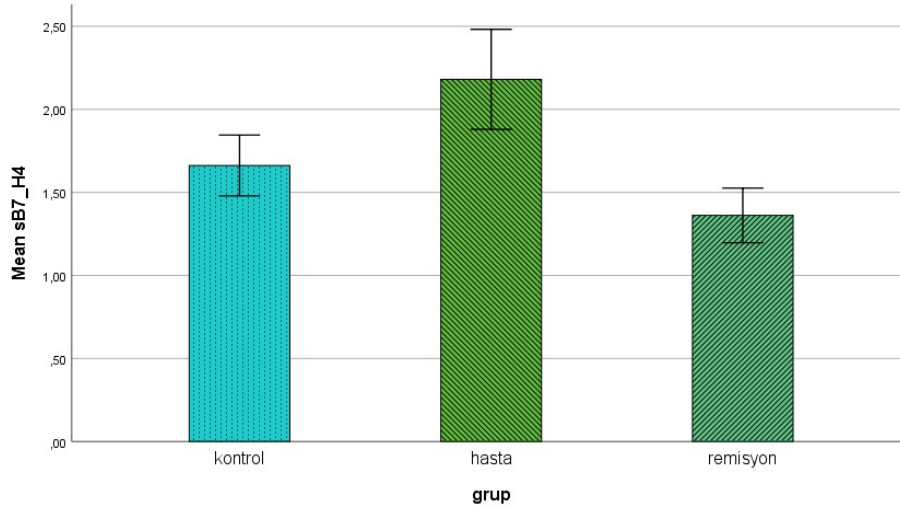
Bakılan diğer parametreler olan NLR, PLR, Ferritin, AST ve ALT değerlerinde ise aktif ve remisyon hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5).

**Tablo 4.5 Aktif-Remisyon grubu arasındaki biyokimsyal parametreler**

	<b>Aktif Hasta</b>	<b>Remisyon</b>	<b>p</b>
<b>ALT (IU/L)</b>	14,7 (11,4-23,4)	16,0 (12,0-22,0)	0,700
<b>AST (IU/L)</b>	17,4 (14,2-21,0)	17,0 (13,0-21,0)	0,704
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	80,0 (35,0-128,0)	85,0 (67,0-100,0)	0,406

Serum sB7-H4 düzeylerinin hastaların aktif dönemdeki dağılımları, remisyon ve kontrol grubundaki dağılımlarına oranla daha yüksek aralıkta izlenmiştir.

Remisyon grubundaki hastaların serum sB7-H4 düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerin serum sB7-H4 düzeylerinden daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2 Serum sB7-H4 düzeylerinin ÜK'nın aktif, remisyon dönemi ve kontrol grubundaki dağılım grafiği**

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi için yapılan ROC analizleri sonucunda elde edilen değerler tablo 4.6 ve 4.7'de belirtilmiştir.

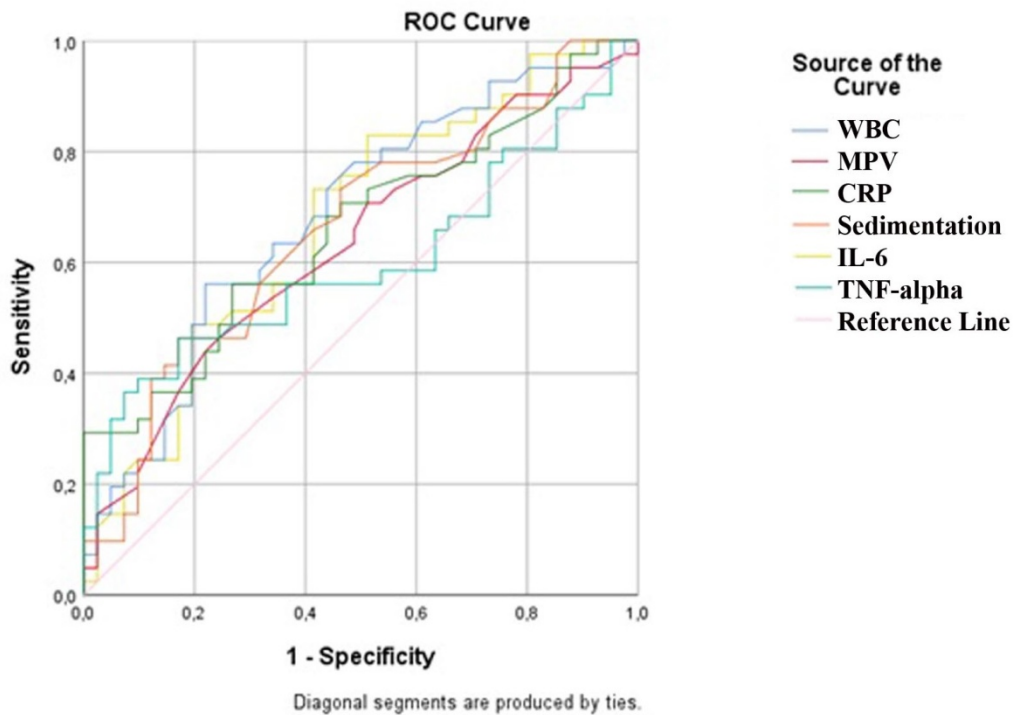
**Tablo 4.6 Aktif dönem ÜK'yı predikte etmede serum IL-6,TNF-Alfa ve sB7-H4 belirteçlerinin rolü**

	Cut-off	AUC	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)	Overallaccuracy
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	11,76	0,669	<b>0,008</b>	53,66	58,54	56,41	55,81	56,10
<b>TNF-alfa (pg/ml)</b>	41,7	0,599	0,124	56,10	<b>63,41</b>	60,53	59,09	59,76
<b>sB7-H4 (ng/ml)</b>	1,40	0,762	<b>0,020</b>	<b>79,08</b>	<b>65,90</b>	64,00	71,88	<b>69,07</b>

**Tablo 4.7 Aktif dönem ÜK'yi predikte etmede diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü**

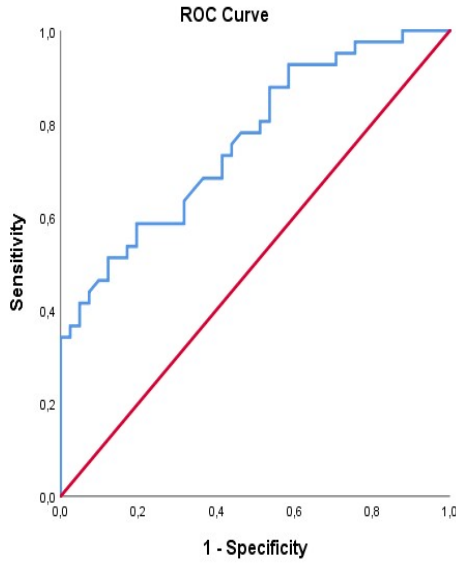
	Cut-off	AUC	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)	Overallaccuracy
CRP (mg/L)	0,37	0,660	0,013	70,73	58,54	63,04	66,7	64,63
ESR (mm/h)	15,5	0,661	0,012	73,17	51,22	60,00	65,62	62,2
WBC(mm <sup>3</sup> x10 <sup>3</sup> )	7,3	0,684	0,004	78,05	56,10	64,00	71,88	67,07
MPV (fl)	8,25	0,632	0,039	70,73	65,85	67,44	69,23	68,29

Aktif dönem ÜK'yi predikte etmede serum IL-6, TNF-alfa ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolüne ait ROC Eğrisi şekil 4.3'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.3 Aktif dönem ÜK'yi predikte etmede serum TNF-Alfa, IL-6 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü (ROC Eğrisi)**

Aktif dönem ÜK'yi predikte etmede serum sB7-H4'ün rolüne ait ROC Eğrisi şekil 4.5'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.4 Aktif dönem ÜK'yi predikte etmede serum sB7-H4'ün rolü (ROC Eğrisi)**

Serum IL-6'nın aktif dönem ÜK'yi tahmin etmede belirlenen cut-off değeri 11,76 pg/ml olarak alındığında sensitivitesi %53,66, spesifitesi %58,54 olarak bulundu. Serum TNF-alfa için belirlenen cut-off değeri 41,7 pg/ml olarak alındığında sensitivite %56,10, spesifite 63,41 olarak bulundu. Serum sB7-H4 için belirlenen cut-off değeri 1,40 ng/ml olarak alındığında sensitivite %79,08, spesifite 65,90 olarak bulundu. Beyaz küre için belirlenen cut-off değeri 7300 mcL olarak alındığında sensitivite %78,05, spesifite %56,10 olarak saptandı (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7).

Aktif dönem ÜK'yi tahmin etmede kullanılan inflamatuvar belirteçlerden sensitivitesi ve spesitivitesi en yüksek olarak sB7-H4 tespit edildi (Tablo 4.6). Pozitif prediktif değeri (PPV) ve negatif prediktif (NPV) değerleri en yüksek olan belirteçler sB7-H4 ile WBC (sırasıyla %64,0, %71,88) olarak tespit edildi (Tablo4. 6 ve Tablo 4.7). Genel doğruluğu (Overall accuracy) en yüksek olan belirteç ise sB7-H4 (%69,07) olarak tespit edildi (Tablo 4.6).

Çalışmaya katılan hasta grubunda yapılan korelasyon analizleri tablo 4.8'de gösterilmiştir.

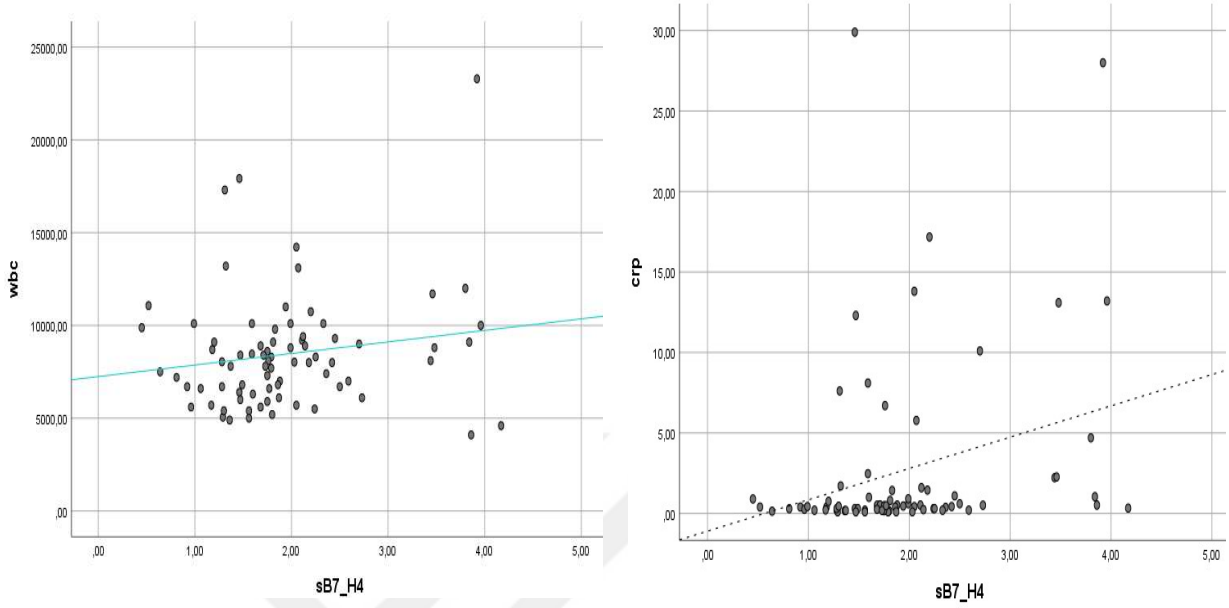
**Tablo 4.8 TNF-alfa, IL-6, sB7-H4 ile diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon tablosu**

	IL-6	TNF- $\alpha$	sB7-H4	WBC	CRP	ESR	EAI
<b>IL-6</b>							
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	R:0,236 <b>P:0,039</b>						
<b>sB7-H4</b>	R:0,347 <b>P:0,002</b>	R:0,351 <b>P:0,002</b>					
<b>WBC</b>	R:0,311 <b>P:0,006</b>	R:0,068 P:0,546	R:0,167 P:0,146				
<b>CRP</b>	R:0,336 <b>P:0,003</b>	R:0,257 <b>P:0,024</b>	R:0,351 <b>P:0,002</b>	R:0,395 <b>P&lt;0,001</b>			
<b>ESR</b>	R:0,224 <b>P:0,05</b>	R:0,073 P:0,516	R:0,065 P:0,573	R:0,286 <b>P:0,009</b>	R:0,643 <b>P&lt;0,001</b>		
<b>EAI</b>	R:0,091 P:0,570	R:-0,005 P:0,977	R:0,058 P:0,720	R:0,056 P:0,726	R:0,105 P:0,515	R:-0,229 P:0,149	

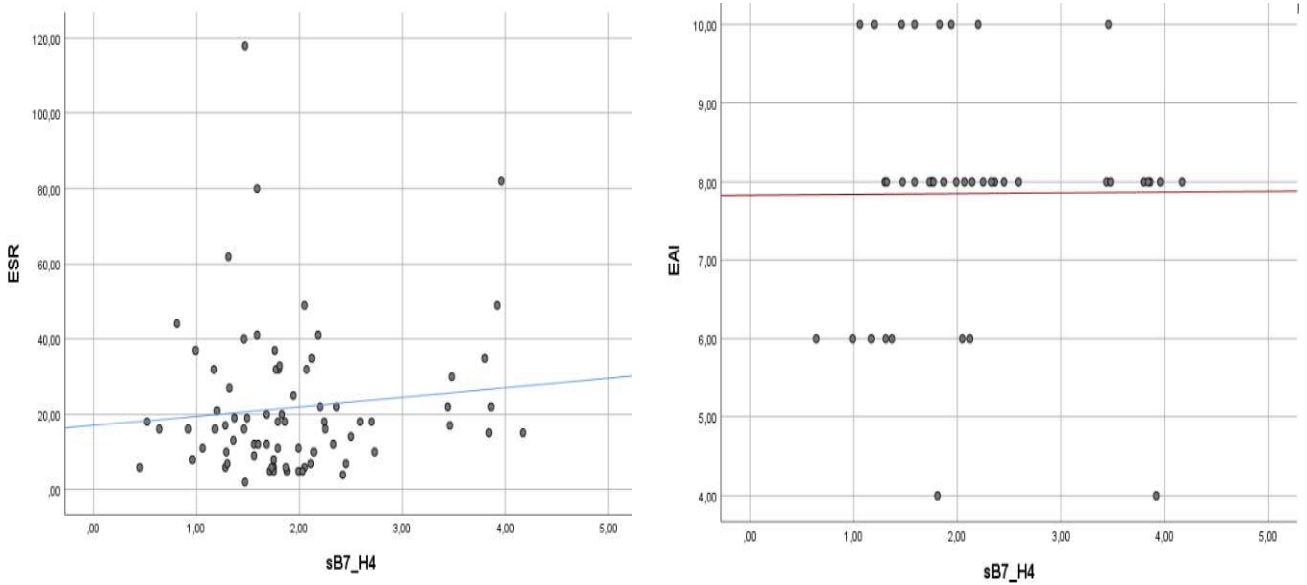
**EAI:**Endoskopik Aktivite İndeksi

Çalışmaya katılan hasta grubunda yapılan korelasyon analizlerine göre; sB7-H4 ile ESR, WBC, EAI arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). sB7-H4 ile TNF-alfa, IL-6, CRP arasında pozitif yönde orta kuvvette anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p<0,002$ ). IL-6 ile TNF-alfa ve ESR arasında pozitif yönde düşük kuvvette; sB7-H4, WBC ve CRP ile arasında pozitif yönde orta kuvvette anlamlı korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). EAI ile IL-6 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). TNF-alfa ile sB7-H4 arasında pozitif yönde orta kuvvette ve IL-6 ve CRP ile arasında pozitif yönde düşük kuvvette anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). TNF-alfa ile WBC, ESR, EAI arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). WBC ile ESR arasında pozitif yönde düşük kuvvette; IL-6 ve CRP ile pozitif yönde orta kuvvette anlamlı bir korelasyona saptandı ( $p<0,05$ ). WBC ile sB7-H4, TNF-alfa, EAI arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). CRP ile TNF-alfa arasında pozitif yönde düşük kuvvette; IL-6, sB7-H4, WBC, ESR arasında pozitif yönde orta kuvvette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). CRP ile EAI arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). ESR ile sB7-H4, IL-6, TNF-alfa, WBC arasında pozitif yönde düşük kuvvette; CRP ile pozitif yönde orta kuvvette anlamlı bir korelasyon saptanmış olup EAI ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

EAI'nın çalışmada bakılan diğer parametreler ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



**Şekil 4.5 sB7-H4'ün WBC ve CRP arasındaki korelasyon grafikleri**

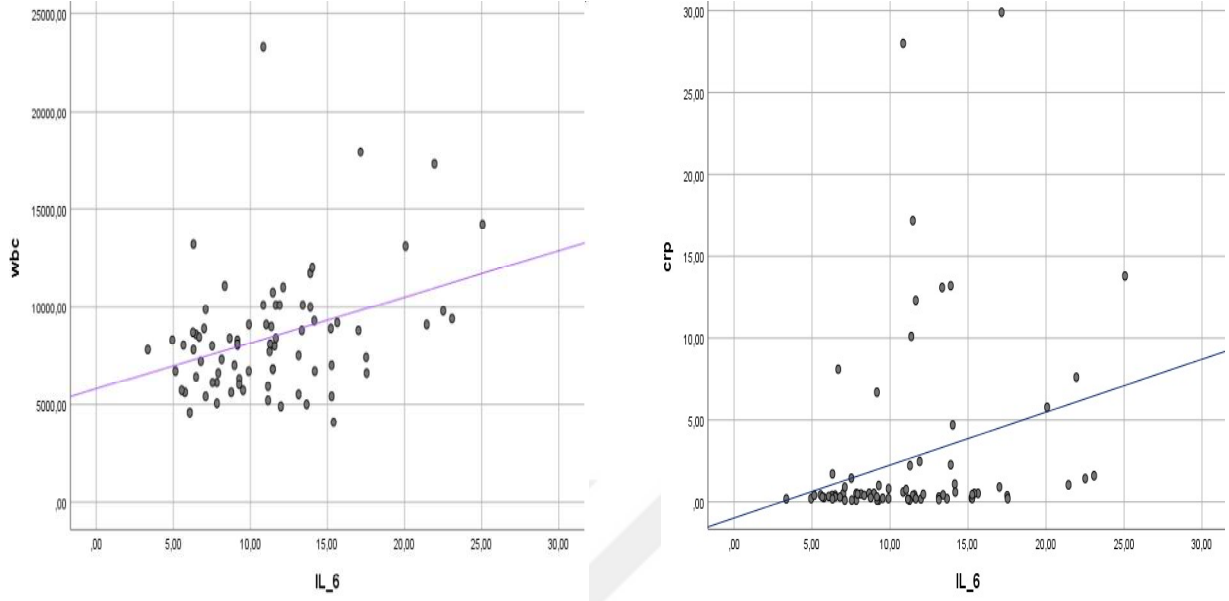


**Şekil 4.6 sB7-H4'ün ESR ve EAI arasındaki korelasyon grafikleri**

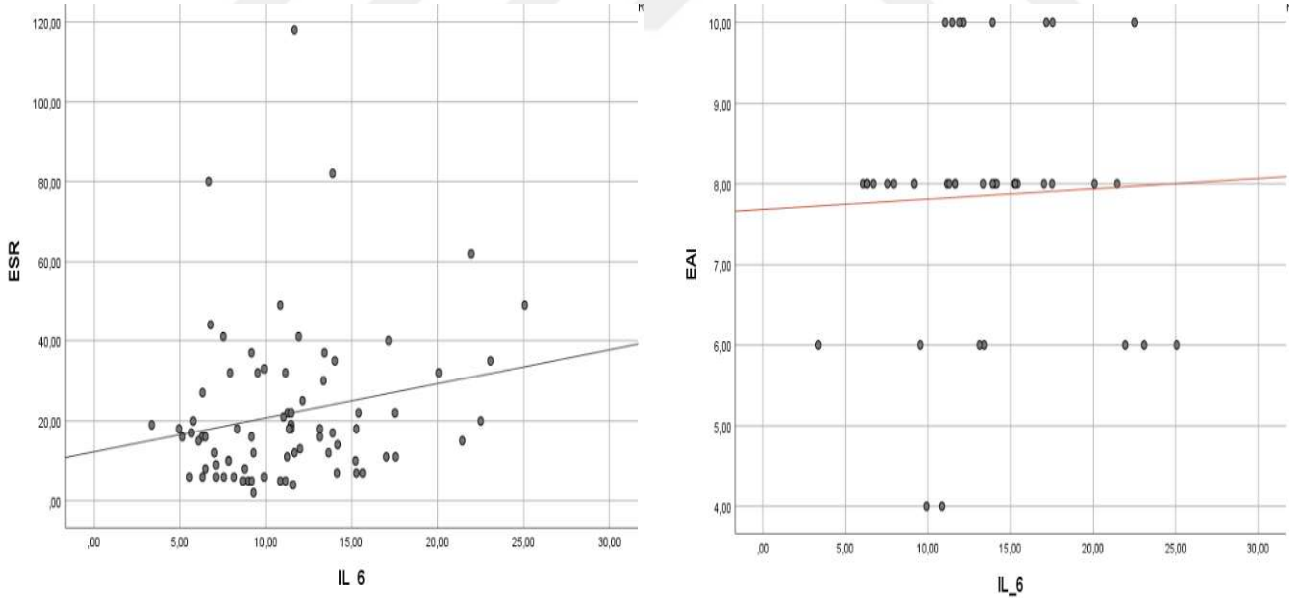
Aktif dönem ÜK hastalarında ki sB7-H4 ile WBC, CRP, ESR ve EAI arasındaki korelasyon grafikleri şekil 4.5 ve 4.6'da gösterilmiştir. Aktif dönem ÜK hastalarındaki



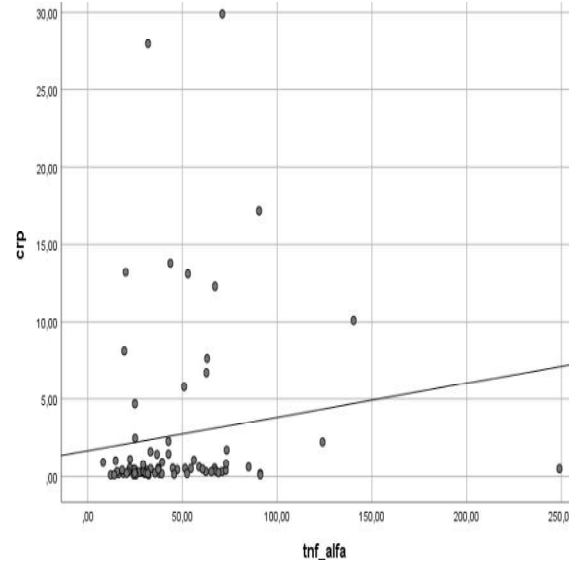
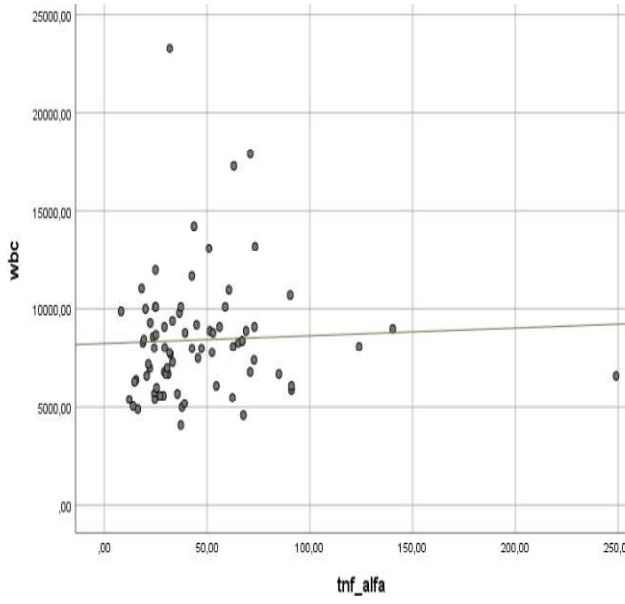
IL-6 ile WBC, CRP, ESR, EAI arasındaki korelasyon grafikleri Şekil 4.7 ve 4.8'de gösterilmiştir.



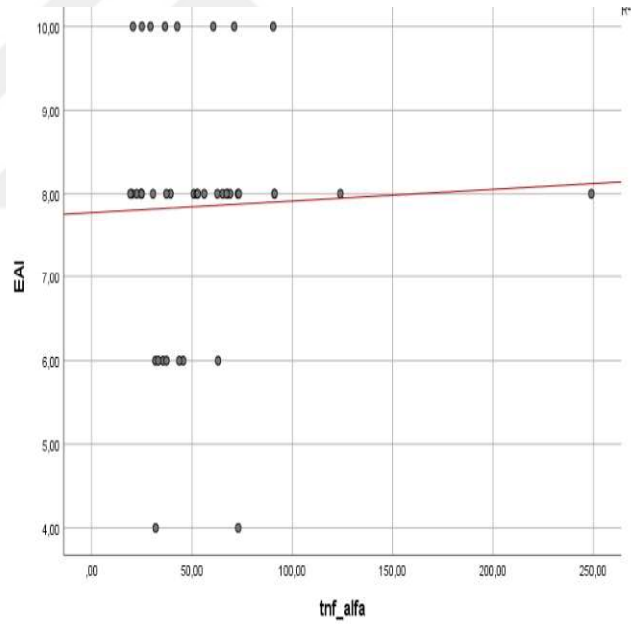
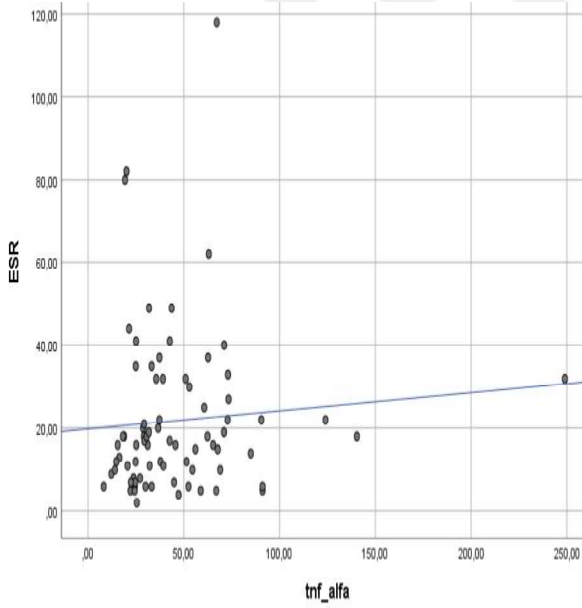
**Şekil 4.7 IL-6'nın WBC ve CRP arasındaki korelasyon grafikleri**



**Şekil 4.8 IL-6'nın ESR ve EAI arasındaki korelasyon grafikleri**



**Şekil 4.9 TNF-alfa'nın WBC ve CRP arasındaki korelasyon grafikleri**



**Şekil 4.10 TNF-alfa'nın ESR ve EAI arasındaki korelasyon grafikleri**

Aktif dönem ÜK hastalarındaki TNF-alfa ile WBC, CRP, ESR, EAI arasındaki korelasyon grafikleri şekil 4.9 ve 4.10'da gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda ÜK hastalarında aktif dönemde sB7-H4, TNF-alfa, IL-6 parametrelerinin serum seviyelerinin arttığını saptadık, remisyon döneminde ise bu parametrelerin serum değerlerinin normal değer aralığına gerilediğini saptadık. Bununla birlikte IL-6'nın tüm akut faz reaktanları ile korele olduğunu, TNF-alfa ve sB7-H4'ün ise sadece CRP ile korelasyon gösterdiğini; aynı zamanda sB7-H4'ün TNF-alfa ve IL-6 ile korele olduğunu bulduk. Yapılan ROC analizinde ise IL-6 ve sB7-H4'ün ÜK aktivasyonunu tahmin etmede önemli role sahip olan belirteçler olduğunu saptadık.

Ülseratif kolit, klasik olarak rektumdan başlayan proksimalde kolon mukozası ile sınırlı, kanlı ishal ile seyreden, inflamatuvar değişikliklere yol açan idiyopatik kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (135). İnsidansı ve prevalansı artmakla birlikte relaps ve remisyonlarla seyretmektedir (136). Hastalığın etiyolojisinde gıda alerjisi, otoimmünite, bakteri enfeksiyonu, sitokinler vb birçok neden yer almaktadır. Ancak sıralanan faktörler tek başına hastalığın patogenezinde sorumlu tutulamamıştır. Yapılan birçok ailesel ve epidemiyolojik çalışmalarda genetik faktörlerinde İBH gelişiminde katkısı olduğu vurgulanmıştır (137). İBH prevalansının sanayileşme ile birlikte arttığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (138).

Aktif ÜK'de mukozal lezyonlar; nötrofil, makrofaj, lenfosit, plazma ve mast hücrelerinden oluşan yoğun bir infiltrasyon içermektedir. Lokal ve dolaşan immün hücrelerin dışında mezenkimal, epiteliyal hücreler de inflamatuvar süreç içinde rol oynarlar. Tüm bu hücrelerin uyarılması, çoğalması, farklılaşması ve birbirleriyle etkileşimi, gene bu hücrelerce üretilen ve salgılanan biyolojik moleküllerle düzenlenir. Dokuda oluşan hasarın ve iyileşmenin düzenleyicisi olan moleküller içinde sitokinler en önemli grubu oluşturmaktadır. Aktif ÜK'lı hastaların inflame kolon dokusundaki makrofajlar, TNF-alfa ve IL-6 sentezler, bunlar ateş ve akut faz cevabının stimülasyonuna yol açar. Bağırsak inflamasyonunda TNF-alfa ana mediatör

görünümündedir. Birçok hücre tarafından sentezlenmekle birlikte, aslen monosit ve lenfositler kaynaklıdır (66). Sitokin ağları, hücreler arası iletişimin vazgeçilmez bir parçasıdır olduğundan ÜK'nın progresyonunda proinflamatuvar sitokinlerin [tümör nekroz faktörü- $\alpha$ , interlökin (IL)-1, IL-6, IL-9, IL-13 ve IL-33] up regülasyonu, anti-inflamatuar sitokinlerin (büyüme faktörü- $\beta$ , IL-10 ve IL-37) down regülasyonu önemli ölçüde rol oynamaktadır. Bu konuda yapılmış çalışmalar özellikle TNF alfa ve IL-6'nın ÜK şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir (139, 140). Biz de bu çalışmamızda ÜK şiddeti ile ilişkili olduğu bilinen bu sitokinler ile yine inflamasyonda rolü olduğu bilinen soluble B7-H4 arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Ülseratif Kolit'in prognoz ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde halen altın standart bir test veya muayene bulgusu bulunamamıştır. ÜK'nın aktivasyon dönemlerinin ve komplikasyonlarının değerlendirilebilmesi için hekimler; fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve endoskopiden elde edilen verileri bir bütün olarak birlikte değerlendirmektedir (16). Bu nedenle hekimler için takip ve tedavisi zor bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde inflamatuvar süreçler rol oynadığı için inflamatuvar aktivitenin tespiti aktivasyon ve komplikasyon gelişme riski için bir gösterge olarak düşünülmektedir. Bu amaçla ESR, CRP, WBC ve birçok biyobelirteç hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, RDW, CRP, ESR, trombosit sayısı ve MPV düzeylerinin İBH'ı olan bireylerde anlamlı düzeyde değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (141, 142). Acartürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBH'da, tam kan sayımından elde edilen CRP, ESR ve WBC gibi inflamatuvar belirteçlerin aktivasyon döneminde yüksek, remisyon döneminde ise düşük olduğu gösterilmiş ancak bu parametrelerin İBH aktivitesi veya komplikasyonlarını öngörmek için spesifik olmaması ve eşik değerindeki varyasyonlar nedeniyle standardize edilememesiyle hastalık takibinde ideal belirteç olmadıkları belirtilmiştir (143). Vermiere ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP'nin yararlı bir belirteç olduğu ve hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon gösterdiği, ESR gibi diğer akut faz reaktanları ve inflamasyon belirteçlerinin de hastalık aktivitesi hakkında

güvenilir bilgiler verdiği gösterilmiştir. Fakat yine aynı çalışmada ESR ve diğer inflamasyon belirteçlerinin yarı ömürleri ve dış faktörlerle etkileşimleri nedeniyle CRP'ye kıyasla daha az kullanışlı hale geldiklerini gösterilmiş ve bu yüzden hiçbir belirtecin mevcut tanı araçlarından daha üstün olduğu gösterilememiştir (16). Öte yandan hastalık aktivitesinin şiddeti, tutulumun yaygınlığı, tedavi yanıtının değerlendirilmesinin yanında kolorektal kanser taraması için endoskopik değerlendirme altın standart gibi görülse de; işlemin perforasyon gibi ciddi komplikasyonlarının olması, pahalı ve invaziv bir tetkik olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalığın şiddeti ve inflamasyonun derecesinin belirlenmesinde invaziv olmayan belirteçler ön plana çıkmakta ve araştırılmaktadır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da CRP, ESR, WBC değerleri hasta grupta kontrol grubuna kıyasla ve aktif grupta remisyon grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bakılan MPV değerleri ise aktif hasta grubunda remisyon hasta grubuna oranla daha yüksek bulunmuş fakat bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmamıştır. Bu çalışma sonuçlarındaki bulgulara bakıldığında ÜK hastalarında literatürle benzer şekilde CRP, ESR ve WBC serum düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Ülseratif Koliit'li hastaların kan ve bağırsak dokusundan alınan örneklerde artmış olduğu gösterilen birçok sitokin bağırsak epitel hasarında rol oynadığı gösterilmiştir. IL-6 inflamasyonun farklı aşamalarında önemli rol almakta; monositler ve makrofajlar tarafından inflamasyonun erken fazında salınıp immün savunmaya katılmaktadır. Hücresel immüniteye başka bir yol olan B hücre fonksiyonlarını düzenleyerek de katkı sağlamaktadır (144). Nishida ve ark. yapmış olduğu çalışmada ÜK'lı hastaların periferik kanındaki IL-6 seviyelerine bakılmış; remisyon hastalarındaki serum IL-6 seviyelerinin aktif dönemdeki ÜK hastalarından daha düşük olduğu, hastalığın progresyonu ile serum IL-6 seviyelerinin pozitif olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir (139). Wine ve arkadaşlarının pediatrik ÜK'lı hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada artmış IL-6 seviyelerinin hastalığın aktivasyonu ve şiddeti ile doğru orantılı olduğu, aynı zamanda şiddetli ÜK'da steroid direnci ile

ilişkisi olduğu da gösterilmiştir (145). Göral ve ark. yapmış olduğu çalışmada da ÜK'lı hastaların serum IL-2Rsp, IL-6, IL-8, IL-10 düzeylerine bakılmış ve serum seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır (146). Yine yapılan başka bir çalışmada; Guimbaud ve ark. ÜK'da 4 proinflamatuvar sitokin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8) üretiminde artış olduğunu tespit etmişlerdir (140). Bizim çalışmamızda da IL-6 serum seviyelerinin aktif ÜK'lı hastalarda yüksek olduğu ve diğer akut faz reaktanları ile korele olduğu gösterilmiştir. Yapılan ROC analizinde 11,76'lık cut-off değeri ile IL-6'nın ÜK'lı hastalarda aktivasyonu tahmin etmede önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir.

TNF-alfa ön planda makrofajlar tarafından üretilen, IL-6 ve CRP gibi proteinlerin salınımını uyararak vücudumuzdaki inflamatuvar reaksiyonların yönetiminde rol oynayan bir sitokindir (147). Proinflamatuvar bir sitokin olması nedeniyle uygun olmayan bir bölgeden salınımı veya düzensiz üretimi patojenik sonuçlara yol açabilmektedir. TNF-alfa'nın inflamatuvar etkileri arasında artan T hücre cevabı, artan makrofaj ve adezyon molekülleri, inflamasyon bölgesinde lokal nötrofil artışı ve granulom formasyonu mevcuttur. Bu nedenle TNF-alfa reseptör blokajı bu zamana kadar çeşitli inflamatuvar ve otoimmün (Psöriazis, İBH, RA vs) hastalıkların tedavisinde hedef olarak gösterilmiş ve başarıyla kullanılmıştır (148). İBH'da üretimi artan birçok proinflamatuvar sitokin mevcut olup bunlardan biride TNF-alfa'dır. TNF-alfa, VCAM-1 ve MAdCAM-1 gibi adhezyon moleküllerini indüklemekte; VEGF-A gibi proanjiojenik büyüme faktörlerini tetiklemekte ve TNF benzer faktör 1A, Th1 ve Th15 hücrelerini birlikte uyarmaktadır. Böylelikle birçok proinflamatuvar sitokin tetiklenmekte ve inflamatuvar süreç başlamaktadır (66). Yapılan çeşitli çalışmalarda ÜK'lı hastaların bağırsak mukozasındaki T hücreleri ve makrofajlarında artmış TNF-alfa ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (149). Yine Loganes ve ark. İBH'lı hastaların üzerinde yaptığı çalışmada CH 'da daha fazla olmak üzere ÜK'lı hastalarda serum TNF-alfa seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (150). ÜK'lı hastalarda yapılan başka bir çalışmada da Masuda ve ark. 27 hastanın mukozal

dokusunda IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-6 mRNA ekspresyonunun belirgin oranda arttığını göstermişlerdir (151). Komatsu ve ark. yaptığı çalışmada da ÜK'lı hastaların serum TNF-alfa düzeylerinin sağlıklı kişilerden 380 kat, CH bulunanların serum TNF-alfa düzeylerinin sağlıklı kişilerden 640 kat daha yüksek seyrettiğini tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada aktif dönemdeki hastaların TNF-alfa düzeyleri remisyon dönemindeki hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir (152). Çalışmamızda biz de TNF-alfa seviyelerini ÜK'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk ( $p=0,002$ ). Ayrıca aktif hasta grubunda bakılan serum TNF-alfa seviyeleri remisyon hasta grubu TNF-alfa seviyelerinden daha yüksek tespit edilmiştir. Fakat aktif dönemdeki hastalar ile remisyon dönemindeki hastaların serum TNF-alfa düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p=0,124$ ). Remisyona giriş ile beraber düşen TNF-alfa seviyeleri bize ÜK patogeneğinde TNF-alfa'nın ana mediatör olduğunu ve son zamanlarda ÜK tedavisinin temel taşı olarak neden TNF-alfa inhibitörlerinin gösterildiğini kanıtlamaktadır.

Günümüzde yapılan yeni çalışmalar otoimmün hastalıklar ve tümörlerde negatif prognostik belirteç olabilecek yeni bir B7 ligandı (B7-H4) üzerinedir. Reseptörü henüz tanımlanmamış olsa da etkisini otoimmünite yolağının ana düzenleyicisi olan CD 28 sinyal proteinleri ile etkileşime girerek immün yanıtlarda T hücre aktivasyonunu, çoğalmasını ve sitokin salgılanmasını engelleyip (özellikle IL-2) negatif düzenleyici işlevler uyguladığı gösterilmiştir (118, 153, 111). IL-6 ve IL-10'un B7-H4 salınımını indüklediği ve TNF-alfa'nın ise IL-10 ile indüklenen B7-H4 salınımını engellediği gösterilmiştir (154, 123). B7-H4'ün normal dokularda ekspresyonu sıkı bir şekilde denetlense dahi bağırsak, kadın genital organları, böbrek vb. organlarda kısıtlı da olsa ekspresyonuna rastlanmıştır. Ayrıca B7-H4 proteininin inhibe edici fonksiyonlarını bloke eden tuzak molekül olarak bilinen esas patofizyolojik süreçlerde yer alan çözünebilir (sB7-H4) formu da tanımlanmıştır. Yapılan pek çok çalışma kanser, inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve gebelikte serum sB7-H4 seviyesinin artmış olduğunu göstermiştir (134). Azuma ve ark. RA'lı hastalarda yapmış olduğu

çalışmada hasta popülasyonunun serum sB7-H4 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ve CRP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine artmış sB7-H4 seviyelerinin hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (130). Keza yapılan başka bir çalışmada ise Radichev ve ark. sB7-H4'ün otoimmün diyabet için bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmada sB7-H4 salınımı ile birlikte APC'lerden membrana bağlı B7-H4'ün kademeli kaybı ve bunun sonucunda diyabetojenik T hücrelerinin hiperproliferasyonunun güçlenmesiyle paralel gelişen Tip I diyabet gösterilmiştir. Bu sonuçlar bize sB7-H4'ün tuzak bir molekül olduğu en güzel şekilde kanıtlamaktadır (115). Xiao ve ark. SLE'li hastalarda yapmış olduğu çalışmada da hasta grubundaki serum sB7-H4 seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiş fakat aktif ve remisyon hasta grubunda ise beklenenin tam tersinde remisyon hasta grubundaki sB7-H4 seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (116).

Birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde etkili olduğu düşünülen sB7-H4 için yapılan literatür taramalarında ÜK ile ilişkili bugüne kadar yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Biz de bu çalışmamızda, diğer araştırmalardaki ortak patogeneze sahip inflamatuvar hastalıklardaki artan serum sB7-H4 seviyelerini göz önünde bulundurularak ÜK'lı hastaların serum sB7-H4 seviyelerini inceledik. Çalışmamızın sonucunda 41 ÜK'lı hastamızın serum sB7-H4 seviyelerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek olduğunu gösterdik. Aktif ve remisyon hasta grubunda bakılan serum sB7-H4 seviyelerinin aktif hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan ROC analizinde serum sB7-H4'ün hastalık aktivitesini ön görmedeki cut-off değeri 1,40 ng/ml olarak tespit edildi. Serum sB7-H4 düzeyi 1,40 ng/ml olarak alındığında sensitivite ve AUC açısından oldukça yüksek değerlere ulaşıldığı görüldü (sırasıyla 79,08 ve 0,762). Bu verilerden yola çıkarak yüksek serum sB7-H4 seviyeleri ile ÜK hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğu düşünülebilir. Bu bağlamda sB7-H4'ün, çoğu hekimin



prognoz ve izleminde sorun yaşadığı, tanı için henüz altın standartı bulunamayan ÜK hastalığı için yeni bir biyobelirteç olabileceği ön görülmüştür.

Literatürde sB7-H4'ün TNF-alfa ve IL-6 ile beraber incelendiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Cheng ve ark. akut pankreatitli hastalarda serum sB7-H4 ekspresyon seviyesi ile IL-6, IL-8, TNF-alfa, prokalsitonin, WBC ve CRP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ve akut dönemdeki serum seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada serum sB7-H4'ün AP'de ki kötü prognozu öngörmedeki rolü araştırılmış, çıkan sonuçların Ranson, APACHE II ve BISAP skorları ile anlamlı bir ilişkide olduğu gösterilmiştir (155). Yine Gong ve ark. akut pankreatitli hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada sB7-H4 seviyelerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-17 ile korele olduğu gösterilmiştir (156). Biz de bu çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde sB7-H4 seviyeleri ile TNF-alfa, IL-6 ve CRP arasında korelasyon olduğunu saptadık.

Çalışmamız her ne kadar literatürde konu ile ilgili ilk çalışma olsa da bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki aktif ÜK hasta sayımızın azlığıdır. İkincisi çalışmamızın tek merkezli yürütülmesidir. Üçüncüsü IL-6, TNF-alfa, sB7-H4 belirteçlerinin mukozal dokudaki ekspresyon düzeylerini inceleyememiş olmamızdır. Dördüncüsü hastalığın aktivasyon ve şiddeti arasındaki ilişkinin hasta kısıtlılığı nedeniyle incelenememesidir. Ve son olarak da diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarının çalışmaya dahil edilememiş olması bu çalışmanın kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sB7-H4'ün ÜK hastalarında klinik aktivasyonundaki rolünü ve diğer proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF-alfa ile olan ilişkilerini inceleyen ilk çalışmadır. Prospektif olan bu çalışmamızda endoskopik ve klinik olarak kanıtlanmış 41 ÜK hastası ile 36 sağlıklı kontrol grubu katılmıştır. Totalde 77 hastanın incelendiği bu çalışmamızın sonucunda;

- 1) Serum sB7-H4 seviyelerinin ÜK'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu, yine aktif ve remisyon hasta grubunda bakılan sB7-H4 seviyelerinin aktif hastalıkta daha yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu
- 2) IL-6'nın hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu ve diğer akut faz reaktanları ile korele olduğu, yapılan ROC analizinde 11,76 pg/ml'lik cut-off değeri ile IL-6'nın ÜK'lı hastalarda aktivasyonu tahmin etmede önemli bir parametre olduğu
- 3) TNF-alfa'nın hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu, aktif hasta grubunda TNF-alfa seviyelerinin remisyon hasta grubuna göre daha yüksek bulunduğu fakat bu yüksekliğin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı
- 4) Nonspesifik inflamasyon markerleri olan CRP ve ESR'nin de hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. sB7-H4'ün ÜK hastalarındaki aktivasyonu ile olan ilişkisini daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu sayısı içeren; inflame dokudan alınacak örneklerinde eklendiği çok merkezli prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Huppertz-Hauss G, Høivik ML, Langholz E, Odes S, Småstuen M, Stockbrugger R. Health-related Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease in a European-wide Population-based Cohort 10 Years After Diagnosis: Inflammatory Bowel Diseases. 2015; 21: 337-44.
2. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2017; 44: 673-92.
3. Knigge KL. Inflammatory bowel disease. Clinical Cornerstone. 2002; 4: 49-57.
4. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006; 55: 749-53.
5. Hou S, Tang X, Cui H, Liu C, Bai X, Shi L. Fatty liver disease is associated with the severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2019; 65: 147-53.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. Gastroenterology. 2012; 142: 46-54.e42.
7. Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. WJG. 2014; 20: 91.
8. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. The Lancet. 2012; 380: 1606-19.
9. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. The Lancet. 2012; 380: 1590-605.
10. Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011; 7: 826-8.
11. Lee KM. Monitoring Disease Activity: How and When Korean J Gastroenterol. 2018; 71: 69.
12. Villanacci V, Manenti S, Antonelli E, Chiudinelli M, Giuliano V, Bassotti G. Non-IBD colitides: clinically useful histopathological clues. Rev esp enferm dig. 2011; 103: 366-72.
13. Choi EYK, Appelman HD. Chronic Colitis in Biopsy Samples. Surgical Pathology Clinics. 2017; 10: 841-61.
14. Vermeire S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys Gut. 2006; 55: 426-31.

15. Kalkan Ç, Törüner M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Striktürler. *Güncel gastroenteroloji*. 2013; 4: 302-6.
16. Moum B, Ekblom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I. Clinical Course during the 1st Year after Diagnosis in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Results of a Large, Prospective Population-based Study in Southeastern Norway, 1990-93. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997; 32: 1005-12.
17. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O. Natural History of Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1106-13.
18. Grieco MJ, Remzi FH. Surgical Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020; 49: 753-68.
19. de Dombal FT, Watts JMCK, Watkinson G, Goligher JC. Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolyposis, and Carcinoma of Colon and Rectum. *BMJ*. 1966; 1: 1442-7.
20. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979; 77: 898-906.
21. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975; 68: 627-35.
22. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD. Outcome of Toxic Dilatation in Ulcerative and Crohn's Colitis: *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1985; 7: 137-44.
23. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 122: 875-80.
24. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006; 130: 650-6.
25. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980; 21: 525-7.
26. Kelley K, Kaur T, Tsikitis V. Perianal Crohn disease: challenges and solutions. *CEG*. 2017; Volume 10: 39-46.
27. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011; 7: 235-41.

28. Vatn MH, Sandvik AK. Inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 50: 748-62.
29. Özer Çakır Ö. Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalıkları tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2019; 1-7.
30. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer: A Population-Based Study. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1228-33.
31. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease Over 30 Years. *Gastroenterology*. 2012; 143: 375-381.e1.
32. Jrgensen KK, Grzyb K, Lundin KEA, Clausen OPF, Aamodt G, Schrupf E. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: Clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients: *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012; 18: 536-45.
33. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 448: 427-34.
34. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019; 94: 155-65.
35. The International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491: 119-24.
36. Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn’s disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut*. 2011; 60: 1580-8.
37. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106: 563-73.
38. 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 USA*. 2007; 104: 13780-5.
39. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018; 53: 379-89.

40. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13: 13-27.
41. Brandtzaeg P, Carlsen HS, Halstensen TS. The B-Cell System in Inflammatory Bowel Disease. İçinde: Blumberg RS, Neurath MF. *Immune Mechanisms in Inflammatory Bowel Disease*. New York, NY: Springer New York; 2006; 579: 149-67.
42. Sipponen T, Björkesten CGA, Färkkilä M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010; 45: 325-31.
43. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62: 630-49.
44. Hoefkens E, Nys K, John JM, Van Steen K, Arijs I, Van der Goten J. Genetic association and functional role of Crohn disease risk alleles involved in microbial sensing, autophagy, and endoplasmic reticulum (ER) stress. *Autophagy*. 2013; 9: 2046-55.
45. Coskun M. MicroRNAs in inflammatory bowel disease - pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *WJG*. 2012; 18: 4629.
46. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2014; 58: 795-806.
47. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60: 571-607.
48. Doherty GA, Moss AC, Cheifetz AS. Capsule endoscopy for small-bowel evaluation in Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011; 74: 167-75.
49. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1805-12.
50. Volanakis J. *Molecular Immunology*. 2001; 38: 189-97.
51. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *American Journal of Gastroenterology*. 2015; 110: 444-54.

52. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' Guide to the Use of Fecal Calprotectin to Identify and Monitor Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 29: 369-72.
53. Roblin X, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C. Development and Internal Validation of a Model Using Fecal Calprotectin in Combination with Infliximab Trough Levels to Predict Clinical Relapse in Crohn's Disease: *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017; 23: 126-32.
54. Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease *Dig Dis*. 2016; 34: 90-7.
55. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, D'Inca' R, Gionchetti P, Latiano A. Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2407-12.
56. Solberg IC, Lygren I, Cvancarova M, Jahnsen J, Stray N, Sauar J. Predictive Value of Serologic Markers in a Population-based Norwegian Cohort with Inflammatory Bowel Disease: *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009; 15: 406-14.
57. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA. Antibodies to CBir1 Flagellin Define a Unique Response That Is Associated Independently With Complicated Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 2020-8.
58. Arnott IDR, Landers CJ, Nimmo EJ, Drummond HE, Smith BKR, Targan SR. Sero-Reactivity to Microbial Components in Crohn's Disease Is Associated with Disease Severity and Progression, but not NOD2/CARD15 Genotype. *Am J Gastroenterology*. 2004; 99: 2376-84.
59. Dotan I. Serologic markers in inflammatory bowel disease: tools for better diagnosis and disease stratification. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2007; 1: 265-74.
60. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Becker B, Fletcher JG, Mandrekar JN. Endoscopic Skipping of the Distal Terminal Ileum in Crohn's Disease Can Lead to Negative Results From Ileocolonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10: 1253-9.

61. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts: Inflammatory Bowel Diseases. 2016; 22: 1168-83.
62. Castiglione F, Mainenti PP, De Palma GD, Testa A, Bucci L, Pesce G. Noninvasive Diagnosis of Small Bowel Crohn's Disease: Direct Comparison of Bowel Sonography and Magnetic Resonance Enterography. Inflammatory Bowel Diseases. 2013; 19: 991-8.
63. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterology Clinics of North America. 2020; 49: 671-88.
64. Navaneethan U, Giannella RA. Infectious colitis: Current Opinion in Gastroenterology. 2011; 27: 66-71.
65. Akçal T, Yamaner S, Hamzaoğlu İ. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği. 2019: 325-30.
66. Törüner M. İskemik Kolit. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2006; 15: 8.
67. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. Gastroenterology. 2006; 130: 1480-91.
68. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Meta-analysis of Population-based Cohort Studies. Inflammatory Bowel Diseases. 2013; 19: 789-99.
69. Xu W, Ding W, Gu Y, Cui L, Zhong J, Du P. Risk Factors of Colorectal Stricture Associated with Developing High-Grade Dysplasia or Cancer in Ulcerative Colitis: A Multicenter Long-term Follow-up Study. Gut and Liver. 2020; 14: 601-10.
70. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. CEG. 2020; Volume 13: 203-10.
71. Lee S. Ulcerative Colitis, An Issue of Gastroenterology Clinics of North America, E-Book. Elsevier; 2021.
72. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2007; 22: 1027-30.



73. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Inflammatory Bowel Diseases. 2004; 10: 135-9.
74. Erzin Y, Uzun H, Celik AF, Aydin S, Dirican A, Uzunismail H. Hyperhomocysteinemia in Inflammatory Bowel Disease Patients Without Past Intestinal Resections: Correlations With Cobalamin, Pyridoxine, Folate Concentrations, Acute Phase Reactants, Disease Activity, and Prior Thromboembolic Complications. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008; 42: 481-6.
75. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Norwegian Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. 2007; 133: 412-22.
76. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease: Inflammatory Bowel Diseases. 2009; 15: 1295-301.
77. Feagan BG, Lémann M, Befrits R, Connell W, D'Haens G, Ghosh S. Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012; 18: 152-60.
78. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritis. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. *Acta Medica Scandinavica*. 2009; 110: 577-98.
79. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106: 644-59.
80. Svaninger G, Nordgren S, Öresland T, Hultén L. Incidence and Characteristics of Pouchitis in the Kock Continent Ileostomy and the Pelvic Pouch. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1993; 28: 695-700.
81. Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 830-5.

82. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66: 307-15.
83. Seksik P, Dray X, Sokol H, Marteau P. Is there any place for alimentary probiotics, prebiotics or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52: 906-12.
84. Cain AM, Karpa KD. Clinical utility of probiotics in inflammatory bowel disease. *Altern Ther Health Med.* 2011; 17: 72-9.
85. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2011; 106: 661-73.
86. Gordon M, Sinopoulou V, Grafton-Clarke C, Akobeng AK. Antibiotics for the induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Gut Group, editor. Cochrane Database of Systematic.* 2022; (<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013743.pub2>)
87. Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW. The Effect of Restorative Proctocolectomy on Sexual Function, Urinary Function, Fertility, Pregnancy and Delivery: A Systematic Review. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2007; 50: 1128-38.
88. Ramirez R, Fleshner P. Reoperative Inflammatory Bowel Disease Surgery. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2006; 19: 195-206.
89. Shawki S, Belizon A, Person B, Weiss EG, Sands DR, Wexner SD. What are the outcomes of reoperative restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis surgery *Dis Colon Rectum.* 2009; 52: 884-90.
90. Owczarek D. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *WJG.* 2016; 22: 895.
91. López-Muñoz P, Beltrán B, Sáez-González E, Alba A, Nos P, Iborra M. Influence of Vitamin D Deficiency on Inflammatory Markers and Clinical Disease Activity in IBD Patients. *Nutrients.* 2019; 11: 1059.
92. Leenhardt R, Rivière P, Papazian P, Nion-Larmurier I, Girard G, Laharie D. Sexual health and fertility for individuals with inflammatory bowel disease. *WJG.* 2019; 25: 5423-33.

93. Kanar O, Berry AC, Nakshabendi R, Lee AJ, Aldridge P, Myers T. Effects of Immunomodulators and Biologic Agents on Sexual Health in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ochsner J.* 2017; 17: 150-6.
94. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease Working Group:, Armuzzi A, Bortoli A, Castiglione F, Contaldo A, Daperno M. Female reproductive health and inflammatory bowel disease: A practice-based review. *Dig Liver Dis.* 2022; 54: 19-29.
95. Çayakar A. What is Tumor Necrosis Factor Alpha *Turkiye Klinikleri J Intern Med.* 2018; 3: 67-76.
96. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975; 72: 3666-70.
97. Tezel A. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında anti-TNF Tedavilerin Yeri ve Uygulamada Dikkat Edilecek Noktalar. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne.* 2010;1-5.
98. Podolsky DK. The current future understanding of inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2002; 16: 933-43.
99. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Review of Agents, Pharmacology, Clinical Results, and Safety: *Inflammatory Bowel Diseases.* 1999; 5: 119-33.
100. Funakoshi K, Sugimura K, Anezaki K, Bannai H, Ishizuka K, Asakura H. Spectrum of Cytokine Gene Expression in Intestinal Mucosal Lesions of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Digestion.* 1998; 59: 73-8.
101. Rossetti S. The use of the anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody infliximab to treat ulcerative colitis: implications and trends beyond the available data. *Digestive and Liver Disease.* 2004; 36: 426-31.
102. van Heel DA. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF-kappaB transcription factors. *Human Molecular Genetics.* 2002; 11: 1281-9.
103. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 1991; 32: 913-7.

104. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004: 1-38. (<http://link.springer.com/10.1007/s10254-003-0012-2>)
105. Yang L, Wang L, Lin HK, Kan PY, Xie S, Tsai MY. Interleukin-6 differentially regulates androgen receptor transactivation via PI3K-Akt, STAT3, and MAPK, three distinct signal pathways in prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003; 305: 462-9.
106. Van Kemseke C, Belaiche J, Louis E. Frequently relapsing Crohn's disease is characterized by persistent elevation in interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor serum levels during remission. *International Journal of Colorectal Disease*. 2000; 15: 206-10.
107. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: Evidence in Crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med*. 2000; 6: 583-8.
108. Mudter J, Neurath MF. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut*. 2007; 56: 293-303.
109. Yamamoto M, Yoshizaki K, Kishimoto T, Ito H. IL-6 Is Required for the Development of Th1 Cell-Mediated Murine Colitis. *J Immunol*. 2000; 164: 4878-82.
110. Carey R, Jurickova I, Ballard E, Bonkowski E, Han X, Xu H. Activation of an IL-6:STAT3-dependent transcriptome in pediatric-onset inflammatory bowel disease: *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008; 14: 446-57.
111. Sica GL, Choi IH, Zhu G, Tamada K, Wang SD, Tamura H. B7-H4, a Molecule of the B7 Family, Negatively Regulates T Cell Immunity. *Immunity*. 2003; 18: 849-61.
112. Zhang L, Wu H, Lu D, Li G, Sun C, Song H. The costimulatory molecule B7-H4 promote tumor progression and cell proliferation through translocating into nucleus. *Oncogene*. 2013; 32: 5347-58.
113. Zang X, Loke P, Kim J, Murphy K, Waitz R, Allison JP. B7x: A widely expressed B7 family member that inhibits T cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 10388-92.

114. Radichev IA, Maneva-Radicheva LV, Amatya C, Parker C, Ellefson J, Wasserfall C. Nardilysin-Dependent Proteolysis of Cell-Associated VTCN1 (B7-H4) Marks Type 1 Diabetes Development. *Diabetes*. 2014; 63: 3470-82.
115. Xiao JP, Wang XR, Zhang S, Wang J, Zhang C, Wang DG. Increased Serum Levels of Soluble B7-H4 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IranJImmunol* 2019; 16. (<https://doi.org/10.22034/IJI.2019.39405>)
116. Vaishnav J, Khan F, Yadav M, Parmar N, Buch H, Jadeja SD. V-set domain containing T-cell activation inhibitor-1 (VTCN1): A potential target for the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology*. 2022; 227: 152274.
117. Prasad DVR, Richards S, Mai XM, Dong C. B7S1, a Novel B7 Family Member that Negatively Regulates T Cell Activation. *Immunity*. 2003; 18: 863-73.
118. Cheng H, Borczuk A, Janakiram M, Ren X, Lin J, Assal A. Wide Expression and Significance of Alternative Immune Checkpoint Molecules, B7x and HHLA2, in PD-L1–Negative Human Lung Cancers. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24: 1954-64.
119. Podojil JR, Chiang MY, Ifergan I, Copeland R, Liu LN, Malveste S. B7-H4 Modulates Regulatory CD4<sup>+</sup> T Cell Induction and Function via Ligation of a Semaphorin 3a/Plexin A4/Neuropilin-1 Complex. *Jl*. 2018; 201: 897-907.
120. Zhu G, Augustine MM, Azuma T, Luo L, Yao S, Anand S. B7-H4–deficient mice display augmented neutrophil-mediated innate immunity. *Blood*. 2009; 113: 1759-67.
121. Yao Y, Ye H, Qi Z, Mo L, Yue Q, Baral A. B7-H4(B7x)–Mediated Cross-talk between Glioma-Initiating Cells and Macrophages via the IL6/JAK/STAT3 Pathway Lead to Poor Prognosis in Glioma Patients. *Clinical Cancer Research*. 2016; 22: 2778-90.
122. Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, Zhu G, Wei S, Mottram P. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *Journal of Experimental Medicine*. 2006; 203: 871-81.
123. Zhang Q, Vignali DAA. Co-stimulatory and Co-inhibitory Pathways in Autoimmunity. *Immunity*. 2016; 44: 1034-51.
124. Ni L, Dong C. New B7 Family Checkpoints in Human Cancers. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2017; 16: 1203-11.
125. Krambeck AE, Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Park ES, Kuntz SM. B7-H4 expression in renal cell carcinoma and tumor vasculature: Associations with

- cancer progression and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 10391-6.
126. Chen L jun, Sun J, Wu H ya, Zhou S ming, Tan Y, Tan M. B7-H4 expression associates with cancer progression and predicts patient's survival in human esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2011; 60: 1047-55.
  127. Flies DB, Chen L. The New B7s: Playing a Pivotal Role in Tumor Immunity. *Journal of Immunotherapy*. 2007; 30: 251-60.
  128. Kamimura Y, Kobori H, Piao J, Hashiguchi M, Matsumoto K, Hirose S. Possible involvement of soluble B7-H4 in T cell-mediated inflammatory immune responses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 389: 349-53.
  129. Azuma T, Zhu G, Xu H, Rietz AC, Drake CG, Matteson EL. Potential role of decoy B7-H4 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a mouse model informed by clinical data. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000166.
  130. Fukuda T, Kamai T, Masuda A, Nukui A, Abe H, Arai K. Higher preoperative serum levels of PD -L1 and B7-H4 are associated with invasive and metastatic potential and predictable for poor response to VEGF -targeted therapy and unfavorable prognosis of renal cell carcinoma. *Cancer Med*. Augustos 2016; 5: 1810-20.
  131. Zhang C, Li Y, Wang Y. Diagnostic value of serum B7-H4 for hepatocellular carcinoma. *Journal of Surgical Research*. 2015; 197: 301-6.
  132. Thompson RH, Zang X, Lohse CM, Leibovich BC, Slovin SF, Reuter at all. Serum-Soluble B7x Is Elevated in Renal Cell Carcinoma Patients and Is Associated with Advanced Stage. *Cancer Research*. 2008; 68: 6054-8.
  133. Wang JY, Wang WP. B7-H4, a promising target for immunotherapy. *Cellular Immunology*. 2020; 347: 104008.
  134. Neurath MF, Leppkes M. Resolution of ulcerative colitis. *Semin Immunopathol*. 2019; 41: 747-56.
  135. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med*. 2021; 21: 135-9.
  136. Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self/Nonself*. 2010; 1: 299-309.

137. Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, Schoen BT, Gold BD. Inflammatory bowel disease in African-American children living in Georgia. *The Journal of Pediatrics*. 1998; 133: 103-7.
138. Nishida Y, Hosomi S, Watanabe K, Watanabe K, Yukawa T, Otani K. Serum interleukin-6 level is associated with response to infliximab in ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018; 53: 579-85.
139. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, Quartier G, Vidon N, Giroud JP. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1998; 93: 2397-404.
140. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis-pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev*. 2003; 8: 247-83.
141. Arhan M, Önal İbK, Taş A, Kurt M, Kalkan İsH, ÖziN Y. The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011. (<https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol41/iss2/7>)
142. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease – As a new predictor of disease severity. *BLL*. 2015; 116: 213-7.
143. Li Y, Jia Y, Cui T, Zhang J. IL-6/STAT3 signaling pathway regulates the proliferation and damage of intestinal epithelial cells in patients with ulcerative colitis via H3K27ac. *Exp Ther Med*. 2021; 22: 890.
144. Wine E, Mack DR, Hyams J, Otley AR, Markowitz J, Crandall WV. Interleukin-6 is associated with steroid resistance and reflects disease activity in severe pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. Aralık 2013; 7: 916-22.
145. Göral V. Ülseratif Kolitte Endoskopik Bulgular. Dr Vedat Göral, “Ülseratif Kolitte Endoskopik Bulgular”, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji - Özel Konular. 2009; 2: 34-40.
146. Fatyga P, Pac A, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T, Skalska A. The relationship between malnutrition risk and inflammatory biomarkers in outpatient geriatric population. *Eur Geriatr Med*. 2020; 11: 383-91.
147. Fuccelli R, Fabiani R, Rosignoli P. Hydroxytyrosol Exerts Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activities in a Mouse Model of Systemic Inflammation. *Molecules*. 2018; 23: 3212.

148. Sartor RB. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3: 390-407.
149. Loganes C, Pin A, Naviglio S, Girardelli M, Bianco AM, Martellosi S. Altered pattern of tumor necrosis factor-alpha production in peripheral blood monocytes from Crohn's disease. *WJG*. 2016; 22: 9117.
150. Jones-Hall YL, Kozik A, Nakatsu C. Ablation of Tumor Necrosis Factor Is Associated with Decreased Inflammation and Alterations of the Microbiota in a Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. Heimesaat MM. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0119441.
151. Komatsu M, Kobayashi D, Saito K, Furuya D, Yagihashi A, Araake H. Tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clin Chem*. 2001; 47: 1297-301.
152. Choi IH, Zhu G, Sica GL, Strome SE, Cheville JC, Lau JS. Genomic Organization and Expression Analysis of B7-H4, an Immune Inhibitory Molecule of the B7 Family. *J Immunol*. 2003; 171: 4650-4.
153. Cheng C, Qu QX, Shen Y, Lv YT, Zhu YB, Zhang XG. OVEREXPRESSION OF B7-H4 IN TUMOR INFILTRATED DENDRITIC CELLS. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2011; 32: 353-64.
154. Cheng Z, Liu Z, Yuan Y, Liu Z, He Y, Jiang P. Predictive value of serum soluble B7-H4 in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest*. Aralık 2020; 50 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13346>)
155. Gong J, Chen W, Xu R, Jin Y, Huang J. Upregulation of B7-H4 Is Involved in and Related to the Severity of Acute Pancreatitis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2022; 42: 235-41.