

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA NGAL İLE S100A12 KAN
SEVİYELERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orhan ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Çanakkale 2021

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA NGAL İLE S100A12 KAN SEVİYELERİ
VE DOKU EKSPRESYONUNUN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orhan ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Bu çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2020-3327sayı
ile desteklenmiştir.

Çanakkale 2021

TEŞEKKÜR

Dört yıllık iç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bizden bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmemizde büyük emekleri bulunan başta tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatım boyunca bana daima güvenen, ihtiyacım olan her zaman yanımda olan, bana maddi ve manevi her konuda sabırla destek olan ve bu mesleği seçmemdeki en büyük iki neden olan anne ve babama,

Benden sevgilerini desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen kardeşlerime,

Hep yanımda olan sevgili eşim Fatma ÇİÇEK' e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Orhan ÇİÇEK

ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA NGAL İLE S100A12 KAN SEVİYELERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), iki kronik idiyopatik (etiyojisi belli olmayan) enflamatuvar hastalık olan Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)'na karşılık gelmektedir. Hastaların önemli bir kısmında günümüz tedavileri ile tam iyileşme elde etmede başarısız olunmakta veya perforasyon, obstrüksiyon gibi ciddi olumsuz etkilerle savaşılmaktadır. Bu nedenle her iki hastalık da hastanın okul, iş, sosyal ve aile hayatı gibi yaşam alanlarını en üretken olduğu dönemlerde ciddi bir şekilde etkilemektedir. ÜK' da hastalık aktivitesinin belirlenmesi prognoz ve tedavi kararında önem taşır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda ideal bir hastalık belirteci bulunmaya çalışılmıştır. Son yıllarda hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için noninvaziv kolay ve hızlı yapılabilen laboratuvar belirteçleri arayışına girilmiştir. Birçok klinik aktivite göstergesi ve noninvaziv belirteç bu amaçla kullanılmış, fakat bunlar hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yalnızca indirekt bulgular vermişlerdir. Hipotezimize göre; nötrofil denilen inflamasyon varlığında artan hücrelerden salgılanan ve inflamasyonda görev yapan S100 calcium-binding protein A12 (S100A12) ve Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) belirteçlerini incelemek bize hastalık aktivitesi ile ilgili önemli bilgiler verecektir. Yapacağımız çalışma hastaların klinik ve labratuvar verilerini kaydetme ve S100A12 ve NGAL kan seviyelerini düzeyini ölçmeyi içermektedir.

Materyal-Metod: Çalışmamız prospektif olarak planlandı. Çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları polikliniğine Mart 2019 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran endoskopik olarak gösterilmiş aktif dönemdeki 41 ÜK hastası toplandı. Bu hastalardan endoskopik olarak gösterilen remisyona girmeyen 7 hasta çıkarıldı. Çalışmaya 34 aktif dönemdeki ÜK ve bu 34 hastanın remisyon dönemleri ve herhangi bir nedenle İç Hastalıkları veya Gastroenteroloji

polikliniğine başvuru yapan, ek hastalığı olmayan, enfeksiyon kliniği dışlanmış 31 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde, SPSS 22.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için %95 güven aralığında p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 34 Hasta ve 31 kontrol grubu mevcuttu. Hasta grubun %38,2 si kadın ve %61,8 i erkekti. Kontrol grubunda ise %32,3 ü kadın iken %67,7 si erkekti. Hasta grubun yaş ortalaması $47,68 \pm 15,55$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $52,45 \pm 12,51$ olarak görüldü.

Hastaların aktif döneminde bakılan NGAL $152,26 \pm 36,48$ iken remisyon grubunda $123,97 \pm 37,42$ kontrol grubunda ise $123,88 \pm 22,25$ olarak saptandı. NGAL açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0,001$). Bu farklılığın yapılan post-hoc testte hastalarda aktif dönemdeki NGAL kontrol dönemine ve remisyon dönemine göre daha yüksek olduğu görüldü.

Hastaların aktif döneminde bakılan S100A12 $2598,17 \pm 672,8$ iken remisyon grubunda $1179,55 \pm 385,08$ kontrol grubunda ise $893,72 \pm 209,73$ olarak saptandı. S100A12 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,001$). Bu farklılığın yapılan post-hoc testte hastalarda aktif dönemdeki S100A12 kontrol dönemine ve remisyon dönemine göre daha yüksek bulundu, post-hoc testte remisyon dönemindeki S100A12 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Serum NGAL' in aktif dönem ÜK' yı tahmin etmede sensitivitesi %70,6 spesifitesi %61,5 olarak bulundu. Serum S100A12 için sensitivite %97,1 spesifite %83,1 olarak bulundu. White blood cell (WBC) için sensitivite %70,6 spesifite %55,4 , C-reaktif protein (CRP) için sensitivite %73,5 spesifite %38,5 , ferritin için sensitivite %58,8 spesifite %53,8 olarak saptandı.

Çalışmada aktif dönem ÜK' yı tahmin etmede kullanılan inflamatuvar belirteçlerden sentitivitesi ve spesitivitesi en yüksek S100A12 olarak tespit edildi.

Pozitif prediktif değeri (PPV) en yüksek bulunan belirteç serum S100A12 iken negatif prediktif değeri (NPV) en yüksek olan belirteç S100A12 (%98,2) olarak tespit edildi.

Sonuç: Prospektif çalışmamızda klinik ve endoskopik olarak belirlenmiş ÜK aktif ve remisyon hasta grubunda serum NGAL ve S100A12 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirdik. Literatüre bakıldığında ÜK hastalarında serum NGAL ve S100A12' nin birlikte bakıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır.

Serum NGAL ve S100A12 düzeyleri ÜK aktif hasta grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Serum NGAL ve S100A12 düzeylerinin ÜK aktif hasta grubunda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak görüldü. Bu da serum NGAL ve S100A12 'nin aktif ÜK aktivasyonunu değerlendirmede bir serum markırı olarak kullanılabileceğini düşündük.

Özgünlüğü yüksek olan çalışmamızdaki bulguların uzun dönemde literatürde yer bulabilmesi için daha çok sayıda hasta ve kontrol grubu içeren, çok merkezli, fekal ve dokuda NGAL ve S100A12' de bakılan prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, NGAL, S100A12

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF NGAL AND S100A12 BLOOD LEVELS WITH DISEASE ACTIVITY IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

Introduction and Purpose: Inflammatory bowel disease is defined based on two chronic idiopathic inflammatory diseases such that correspond to ulcerative colitis and Crohn's disease. Most patients cannot be successfully treated by applying current treatments, or they struggle with adverse effects such as perforation and obstruction. Hence, both diseases can severely affect the patient's school, work, social, and family life when the patient is more productive. It is crucial to determine the disease activity in the decision of prognosis and treatment in ulcerative colitis. The research has been observed to present an ideal mark for the treatment. An easy and quick noninvasive laboratory observation has been analyzed to assess disease activity and treatment response in recent years. Most clinic activities and noninvasive marks were used for this approach; however, the studies present only indirect results. According to this hypothesis, investigating the secreted cells from neutrophils that increase inflammation and Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) can enlighten valuable information about disease activity. This study covers saving clinic and laboratory data from patients and measuring the blood level of S100A12 and NGAL.

Material-Method: This study is designed based on a prospective clinical trial. The study consists of 41 endoscopically demonstrated active ulcerative colitis patients at the Canakkale Onsekiz Mart University between March 2019 and August 2020 in the Gastroenterology and Internal disease institute. Seven of these patients that were presented endoscopically and did not have remission were removed from the investigation. The study included 34 active ulcerative colitis and the remission of these patients, and 31 control patients who applied to the Internal diseases or Gastroenterology outpatient clinic for any reason and had no other disease were excluded from the infection clinic.

SPSS 22.0 computer software was used to analyze the statistics data from the study (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). The analysis was considered as a 95% confidence interval of $p < 0,05$.

Findings: The study included 34 patients and 31 control groups. While the ratio of female and male were 31,2% and 61,8% respectively in the patients' group, the control group comprised 32,3% of female and 67,7% of male. The average age of the patients and control groups was $47,68 \pm 15,55$ and $52,45 \pm 12,51$, respectively.

In the active period of patients, the NGAL measurement was $152,26 \pm 36,48$ while it was observed $123,97 \pm 37,42$ in the remission group and $123,88 \pm 22,25$ in the control group. Based on NGAL, it was observed a significant difference between the groups as $p = 0,001$. In the post-hoc test, this difference showed that the NGAL value of the active period is higher than the control and remission periods.

The S100A12 value was $2598,17 \pm 672,8$ compared to the remission group of $1179,55 \pm 385,08$ and the control group of $893,72 \pm 209,73$ in the active period of patients. In terms of S100A12, there was a clear difference between groups as $p < 0,001$. In the post-hoc test, this difference results in a higher value of S100A12 than control and remission groups during the active period of patients. It was also observed that the level of S100A12 in the remission group was greater than the value of the control group.

In the active period of ulcerative colitis, the sensitivity and specificity of the active period inflammatory reagents showed the highest value of S100A12.

It was observed that the positive predictive value of serum marker of S100A12 was the highest, while the highest negative predictive value for S100A12 was 98,2%.

Conclusion: In the prospective study, the observations were based on the active and remission patients' group of ulcerative colitis to analyze the

relationship between the serum level of NGAL and S100A12 as clinically and endoscopically determined.

There was statistically a noticeable difference in the ulcerative colitis active group compared to remission and control groups regarding serum NGAL and S100A12. It is inspected that the sensitivity and specificity level of NGAL and S100A12 was clearly high in the active ulcerative colitis patient group. It is concluded that the serum NGAL and S100A12 can be used to assess the activation of the active ulcerative colitis as a serum marker.

In this novel approach, it is recommended that the higher presence of patient and control group, multicenter outpatient study, fecal, and the prospective study of NGAL and S100A12 in the tissue can assist in presenting to the long-term literature.

Keywords: Ulcerative Colitis, NGAL, S100A12

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ülseratif Kolit Hastalığı	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez	5
2.1.4 Klinik Bulgular	8
2.1.5 Tanı	13
2.1.5.1 Labaratuvar bulguları.....	13
2.1.5.2 Endoskopik bulgular	14
2.1.5.3 Histopatolojik Bulgular.....	15
2.1.5.4 Radyolojik Bulgular	16
2.1.6 Ayırıcı Tanı	18
2.1.7 Barsak Dışı Tutulum.....	20
2.1.7.1 Kas İskelet Sistemi.....	20
2.1.7.2 Cilt Tutulumu.....	20
2.1.7.3 Göz Tutulumu.....	20
2.1.7.4 Karaciğer Tutulumu.....	21
2.1.7.5 Kardiyopulmoner	21
2.1.7.6 Tromboemboli.....	21
2.1.8 Komplikasyonlar	22
2.1.9 Tedavi	23
2.2 NGAL	26

2.3	S100A12	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4.	ETİK KURUL İZNİ	31
5.	BULGULAR	32
6.	TARTIŞMA.....	47
7.	SONUÇ VE ÖNERİLER	54
8.	KAYNAKLAR.....	55



KISALTMALAR

AGER	: Gelişmiş glikosilasyon son ürüne özgü reseptör
Anti-TNF	: Anti-Tümör nekroz faktör
CH	: Crohn hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
İBS	: İrritabl barsak sendromu
NGAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NPV	: Negatif prediktif değeri
NOD-2	: Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2
S100A12	: S100 calcium-binding protein A12
ÜK	: Ülseratif kolit
PPV	: Pozitif prediktif değer
P-ANCA:	: Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikoru
WBC	: White blood cell
5-ASA	: 5-aminosalisilik asit

ŞEKİLLER

Şekil 1: İBH patogezinde rol oynayan faktörler	6
Şekil 2: ÜK hastalığının pankolit tipindeki hastada çift kontrastlı baryum enema grafisi	17
Şekil 3: NGAL' in fonksiyonları	27
Şekil 4: Çalışmaya katılan ÜK hastalarının dağılımı	32
Şekil 5: Truelove-Witts' e göre hafif-orta-ağır hasta dağılımları	34
Şekil 6: Hasta bazlı ÜK aktif ve remisyon dönemi NGAL düzeyleri	38
Şekil 7: Hasta bazlı ÜK aktif ve remisyon dönemi S100A12 düzeyleri ..	39
Şekil 8: Serum NGAL düzeylerinin ÜK' nın aktif, remisyon dönemi ve kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği	40
Şekil 9: Serum S100A12 düzeylerinin ÜK' nın aktif, remisyon dönemi ve kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği	41
Şekil 10: Aktif dönem ÜK' yı predikte etmede serum NGAL, S100A12 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü (ROC Eğrisi)	43
Şekil 11: NGAL' in WBC ve CRP arasındaki korelasyon grafikleri.....	45
Şekil 12: NGAL' in ESR ve ferritin arasında korelasyon grafikleri.....	45
Şekil 13: S100A12' nin WBC ve CRP arasındaki korelasyon grafikleri..	46
Şekil 14: S100A12' nin ESR ve ferritin arasında korelasyon grafikleri ...	46

TABLÖLAR

Tablo 1: Modifiye Mayo skoru.....	10
Tablo 2: Truelove-Witts skoru.....	11
Tablo 3: Montreal sınıflaması	12
Tablo 4: ÜK hastalığında endoskopik aktivite indeksi (EAI) skortlaması	15
Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özellikleri.....	33
Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen grupların laboratuvar verileri ve aralarındaki farklar	36
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen grupların NGAL, S100A12 ve diğer enflamatuvar belirteçlerin verileri ve aralarındaki farklar	37
Tablo 8: Truelove-Witts' e göre NGAL ve S100A12 karşılaştırılması	38
Tablo 9: Aktif dönem ÜK' yı predikte etmede serum NGAL, S100A12 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü	42
Tablo 10: NGAL, S100A12 ile enflamatuvar belirler arasındaki korelasyon tablosu	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İBH, etiyolojisi belli olamayan, aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. İBH; ÜK ve CH olmak üzere iki büyük alt gruba ayrılır (1).

ÜK; intestinal alanda sadece kolon mukozasını içeren diffüz inflamasyona neden olan, kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır (1-4).

İnflamasyon genellikle rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerleyerek kolonun bir kısmını veya tamamını tutabilir (1-4).

Hastalığın dünyada insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapı, sosyoekonomik durum, yaş ve cinsiyet açısından farklılık göstermektedir. İBH etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (5).

İBH'da intestinal inflamasyon görülmesi akut faz reaktanlarının artışına ve inflamasyon bölgesine lökosit göçüne neden olmaktadır. Bunun sonucunda ortamda oluşan birçok proinflamatuvar protein serumda ve dışkıda tespit edilebilmektedir (6). Akut faz yanıtının sonucu olarak lökosit sayısında artış görülebilir. Lökosit ve trombosit sayısı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artma hastalığın aktivite derecesini belirlemede kullanılan önemli göstergelerdir (7).

NGAL diğer adıyla Lipokalin-2; vücutta stres altındaki bazı hücrelerden salgılanmaktadır. Asıl olarak aktive nötrofiller olmak üzere düşük miktarda böbrek, prostat, endotel hücreleri, hepatik hücreler, kardiyomiyositler, solunum ve sindirim yolu epitelinde, inflame barsak epitelinde, postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi involüsyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir (8–10).

NGAL bir akut faz proteini olarak değerlendirilebilir. İnflamasyon ile seyreden bazı hastalıklarda serum NGAL seviyelerinin arttığı klinik araştırmalar ile gösterilmiştir.

Serum S100A12, başta dalak ve akciğer olmak üzere sağlıklı bireylerin birçok dokusunda bulunan ve özellikle nötrofil granülositlerinde sentezlenip depo edilen proinflamatuvar bir proteindir (11). S100A12' in artrit, astım, kistik fibroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalık için önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (12).

ÜK' da hastalık aktivitesinin belirlenmesi prognoz ve tedavi kararında büyük önem taşır. Bugüne kadar yapılmış birçok araştırmada ideal bir hastalık belirteci bulunmaya çalışılmıştır. Son yıllarda hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için noninvaziv kolay ve hızlı yapılabilen laboratuvar belirteçleri arayışına girilmiştir. Birçok klinik aktivite göstergesi ve noninvaziv belirteç bu amaçla kullanılmış, fakat bunlar hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yalnızca indirekt bulgular vermişlerdir.

Çalışmamızda inflamasyon varlığında artan nötrofillerden salgılanan serum S100A12 ve NGAL proteini düzeylerini inceleyerek bu belirteçlerin ÜK hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ülseratif Kolit Hastalığı

2.1.1 Tanım

ÜK kolon mukozası ve yüzeysel submukozada (daha derin tutulum fulminan durumlarda görülür) görülen diffüz inflamasyonla tanımlanan ödematöz ülseratif kronik bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %95 'inde rektum tutulur, distalden başlamak üzere proksimale doğru kolonun diğer kısımlarını veya tamamını da tutabilmektedir. Tutulan alanlar arasında normal mukozaya sahip doku bulunmamaktadır (13). Kolon bölümünün tutuldu bölgeye yere göre özel adlandırılır. Sadece inflamasyon rektumu tutuyorsa buna ülseratif proktit ya da hemorajik proktit denilmektedir. Rektum ve sigmoid kolonda inflamasyon beraber olması halinde distal tutulumlu ülseratif kolit olarak adlandırılır. Rektumdan splenik fleksuraya kadar olan bölgenin inflamasyonunda sadece sol kolon tutulumlu ÜK, transvers kolonda da ek olarak inflamasyon durumu gelişmesi halinde yaygın tutulumlu ÜK olarak isimlendirilir. Eğer inflamasyon çekuma kadar ilerliyorsa tüm kolon tutulumlu, pankolit olarak isimlendirilir. Vakaların %40-50'sinde distal tutulumlu ÜK, %40' ında sol kolon tutulumlu ÜK ve %20'sinde pankolit görülür. Pankolitli ülseratif kolit hastalarında çok az bir kısmında, "back wash ileitis" tarzında terminal ileumda da inflamasyon görülebilir. Bazı ÜK hastalarında kolon dışında da organ tutulumu görülebilir (14).

Klinik bulgu olarak sık görülen rektal urgency, tenesmus, şiddetli karın ağrısı ve kanlı ishaldir. Klinikte ÜK kendiliğinden veya tedavi değişikliklerine yanıt olarak ortaya çıkabilecek remisyonlar ve ataklarla seyir göstermektedir (15,16).

Semptomların başlangıcı genellikle kademelidir ve semptomlar birkaç hafta içinde ilerleyicidir. Semptomlardan önce, haftalar veya aylar önce meydana gelen, kendi kendini sınırlayan bir rektal kanama olayı gelebilir.

Semptomların şiddeti, kanlı veya kansız günde dört veya daha az dışkı ile hafif hastalıktan, şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile günde 10' dan fazla dışkı ile şiddetli hastalığa kadar değişebilir (17).

ÜK tedavisi hastalığın yaygınlığıve şiddetine göre değişmektedir. Tedavideki amaçhastalığın remisyona girmesi, remisyonun idamesi, komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Remisyon tanımlanırken klinik ve endoskopik aktivite indeksleri kullanılır. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi ve Mayo skorlama sistemi en sık kullanılan indekslerdir (18,19).

. Hastalığın remisyona girmesi için verilen tedavi indüksiyon tedavisi, remisyonu devam ettirmek için verilen tedavi ise idame tedavisi olarak tanımlanmaktadır. İlk basamak medikal tedavide 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve lokal steroid tedavisi yer alır. İkinci basamak tedavisinde immünmodülatörler (azatioprin ve 6-merkaptopürin), sülfosalazin, methotrexate, siklosporin, mikofenolat mofetil ve sistemik steroidler kullanılmaktadır. Üçüncü basamak tedavi olarak ise biyolojik ajan olarak anti-tümör nekrozis faktör inhibitörleri (anti-TNF) yer almaktadır.

ÜK tedavisinin temelinde medikal tedavi oluşturur,bununla birlikte hastaların yaklaşık %23-45'inde zamanla cerrahi endikasyon oluşmaktadır (20).

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünyada insidans ve prevalansı yaşanan yer, etnik yapı, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklere göre farklılıklar göstermektedir. ÜK, Kuzey Amerika'da 2 milyondan fazla, Avrupa'da 3,2 milyona yakın ve dünyada milyonlarca kişiyi etkilemektedir. Bu hastalıkların epidemiyolojisindeki değişiklikler, özellikle de yaşam tarzının batılılaşmasıyla ve sanayileşmiş ülkelerde artan insidans oranlarıyla dörttilişki kurulmuştur. Hastalığın insidansında ameliyat oranlarının artması, tıbbi tedavilerin daha erken dönemde başlanması ve yeni ilaçların endikasyon almasıyla kullanılabilirliğinin artması gibi etkenlere bağlı geçici bir düşüş gözlenirken,

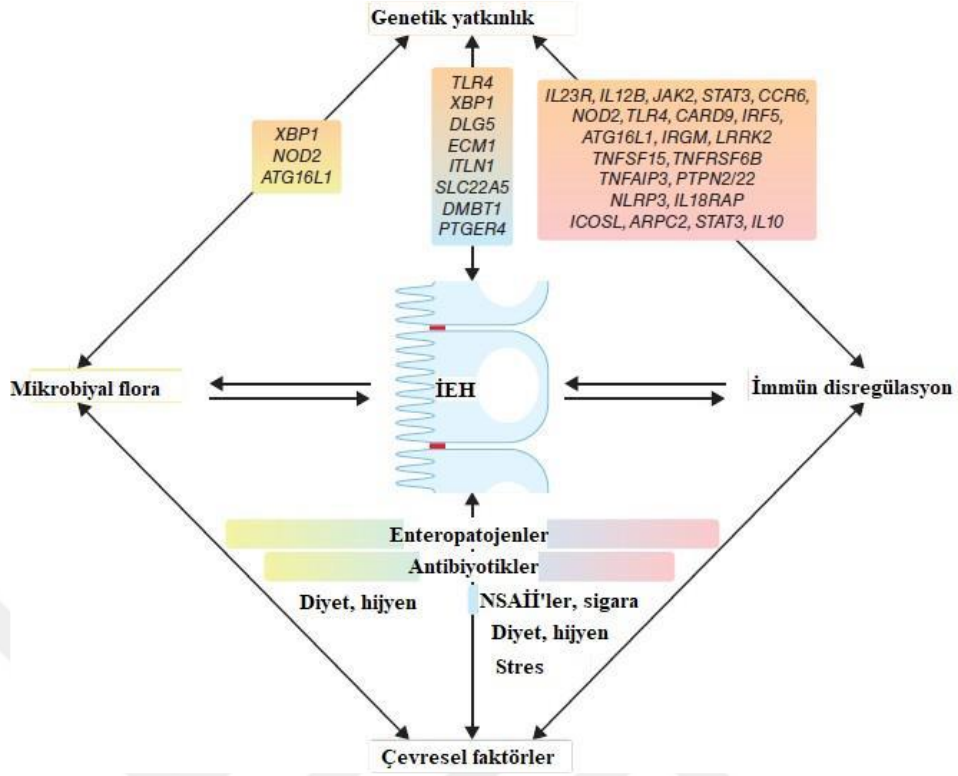
uygulanan yüksek maliyetli tedavilere bağlı sağlık hizmet maliyetlerinde ciddi bir artış bulunmuştur (21).

ÜK insidansı 7-15/100.000, prevalansı ise 150-250/100.000 olarak belirtilmektedir. Türkiye’ de ÜK prevalansı 0.079 olarak belirtilmiştir. Genellikle 30’lu yaşlarda tanı onmasına rağmen hastalık herhangi bir yaşta ortaya görülebilmektedir. Türkiye verilerine göre yaş grupları dağılımına bakıldığında; ÜK de 20-29 yaş arasında prevalans yüz binde 1.95, 40-49 yaş arasında 4.77, 50-59 yaş arasında pik yapıp 6.55 olmaktadır. ÜK yaklaşık olarak her her iki cinsi de eşit oranda etkilemektedir (22). Türkiye’de yapılmış 2001-2003 yılları arasında 12 merkezli çalışmada üç aylık bir dönemde 877 hasta bireylerin İBH tanısı ile takip edildiği tespit edilmiş ve bu çalışmadaki verilere göre, ülkemizde ÜK hastalığının yıllık ortalama insidansının her 1.000.000’da 44 bulunmuştur (23).

ÜK insidans ve prevalansı Asya ve Ortadoğu’da daha düşük görünmektedir. Hastalığın yaygınlığı Batı’dan Doğu’ ya, Kuzey’ den Güney’ e doğru azalma eğilimindedir, Batı-Doğu farkı, Batılı yaşam tarzı farklılığına bağlanabilir (24). Kuzey enlemlerde yaşayanlarda daha sık görölmesinin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen, farklılık güneş ışığınamazaruziyete, infeksiyöz ajanlarla karşılaşmaya ve fiziksel aktivite değişikliği ile açıklanabilir (25).

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

ÜK ve CH’ nin etyoloji ve patogenezde sebep tam olarak bilinmemektedir. Patogenezde genetik, immünolojik, çevresel etkenler, enfeksiyon ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünölmektedir (26). İBH etyopatogenezinde rol oynayan faktörler şekilde gösterilmiştir.



Şekil 1: İBH patogenezinde rol oynayan faktörler (İEH: intestinal epitel hücresi, NSAİİ: non- steroid antiinflamatuar ilaçlar) (Harrison İç Hast. 19. Baskı bölüm 351, şekil 1'den uyarlanmıştır.)

Çevresel faktörler: Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar gösteriyor ki, İBH' ya yatkınlığı olan kişilerde, çeşitli çevresel faktörlere maruz kalınması sonrası hastalığın gelişebileceğini, hastalık gelişmiş kişilerde ise bu faktörlerin ataklara ve remisyon etki edebileceğini göstermiştir. Sigara kullanma, beslenme, fiziksel aktivite, uyku, enfeksiyon, psikolojik faktörler, geçirilmiş apendektomi, oral kontraseptifler, perinatal olaylar ve diğer çevresel faktörler, hastalık oluşumuna ve ya hastalık seyrinde değişikliklere sebep olabilir (27).

Aktif sigara kullanımı Batı ülkelerinde CH riski ile ilişkili bulunurken ÜK' ya karşı koruyucu olduğu görülmüştür. CH' de kadın cinsiyette sigara içimi ile daha güçlü ilişkilendirilmiş ve yaşla ilişkili olduğu saptanmıştır. Genç hastalarda risk artarken yaşlı hastalarda CH' nin sigara ile ilişkisi saptanmamıştır(28).Sigara içip bırakanlar ÜK için en fazla risk altında olanlardır.Sigarayı bıraktıktan ilk iki yıl içinde daha risk daha fazladır (29). Sigara içindeki nikotin, IL-10 oluşumunu baskılayarak, Th2 hücre yolunu

baskılamasına ve kolondaki mukus yapısını değiştirmesine bağlı olduğu bu duruma sebep olduğu tespit edilmiştir (30).

Besin antijenlerinin İBH oluşumu tetikleyen immünolojik bir yanıt başlattıkları dūřünölmektedir, ancak spesifik antijenler henüz tanımlanamamıştır. şimdiye kadarki verilerde Batı tipi diyet (işlemden geğirilmiş, kızartılmış, şeker iğeriği yüksek besinler) suçlanmaktadır (31).

Fiziksel aktivitede artıř, CH riskinde dūřme saęlarken, ÜK hastalarında benzer etki elde edilmemiřtir (32).

Apendektomi sonrasında ÜK riskinin anlamlı olarak azalma gösterilmesine rağmen, CH' da bu ilişki net olarak belirtilmemiştir (33).

Uyku bozukluklarının ÜK gelişimi için risk faktörü olabilecekleri savunulmuş, İBH' da aktivasyon üzerinde etkilerinin olduğu belirtilmiştir (34).

Mikrobiyal Nedenler: İBH'nin günümüzde kabul gören patogenezi; mikropların öldürölmesinde veya immunoreğölasyon ya da mukozanın bariyer fonksiyonunda noksanlıkları bulunan ve aynı zamanda genetik bakımdan hassas olan konaklarda, funguslar veya virüslara karşı kommensal enterik bakteriler tarafından devamlı antijenik stimulasyonun meydana getirdiği kronik inflamasyonun bir sonucu olarak olduğu şekilindedir (35). Gittikęe artan kanıtlar ile birlikte CH'de intestinal disbiozis'in rolü öne sürölmüş, bazı mikrobiyal flora elemanlarında azalma görölmüş ve özellikle *Faecalibacterium prausnitzii* adlı mikroorganizmanın CH ileokolonik mukozada azaldığı gözlenmiştir (36).

Genetik Nedenler: İBH' a karşı genetik yatkınlık araştırıldıkça, CH ve ÜK' nın bazı ortak ancak biręok farklı predispozan gene sahip kompleks hastalıklar oldukları farkına varılmıştır. Hastalığın patogenezinde yer alan predispozan ve modifiye genlerdeki genetik polimorfizm; tutulan bölgede, hastalığın karakterinde, şiddetinde ve tedaviye cevapta görölen değişkenliği açıklamaktadır. Hastalığın klinik değişkenliğini tayin etmede genetik faktörler önemlidir (37). Aile öyküsünde İBH olanlarda hastalığın görölme oranı %7-10 iken; anne ve babanın her ikisinde İBH olması durumunda ęocuktaki hastalık

riski > %35 olarak görülmüştür. Ailesel geçiş riski CH da ÜK'ya göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (38). Monozigot ikizlerde yapılan bir çalışmada CH %50 birlikte olduğu görülürken, ÜK bu oran %19 olarak gözlenmiştir (39).

Yahudi olan hastaların 1. derece akrabalarında hastalığın meydana gelme riski, Yahudi olmayan hastaların akrabalarına göre daha yüksek görülmüştür (40).

Bugüne kadar 200'den fazla İBH ile ilişkili gen tanımlanmıştır. İBH ile ilişkili genler coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Kromozom 16 üzerinde bulunan Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2 (NOD-2) geni, batıda CH 'de ileal hastalık ve striktür riskini arttıran ilk gen iken (41), Asya'da NOD-2 geni ile CH arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bunun yerine, CH riski ve CH'de striktür riski ile ilişkili JW1 geninde mutasyonlar saptanmıştır (42).

2.1.4 Klinik Bulgular

Klinik bulgular, hastalığın yaygınlık derecesi ve şiddeti ile ilgilidir. ÜK'nın başlıca belirtileri kanlı mukuslu diyare, karın ağrısı ve tenezzüldür (43).

Diyare ÜK'lı hastaların yaklaşık olarak %77' sinde ilk semptom olarak görülür. Buna karşılık proktit yada proktosigmoidit olan hastaların %30 kadarında konstipasyon da görülebilir (44). Hastalardaki ishalin nedeni; yetersiz tuz ve su emilimi, inflamasyona sekonder olarak rektumun rezervuar fonksiyonunun bozulması ve bozulmuş kolon motilitesi ile ilişkilidir (45). Hastalardaki karın ağrısı sürekli değildir. Hastalar karın alt kadranslarında rahatsızlık hissi, tuvalete çıkmadan önce kolik tarzda ağrı ve dışkılamadan sonra kısmen rahatlama veya geçici karın ağrıları görülebilir. Hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlarda görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi, kronik hastalık anemisi ve rektal kanamaya sekonder gelişen demir eksikliği anemisine bağlı olarak dispne ve çarpıntı şikayetleri görülebilir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti barsak hastalığının şiddetine bağlıdır. Orta düzeyde ve şiddetli hastalığı olan hastalarda abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk saptanabilir. ÜK' lı hastaların %10-30' u

ekstraintestinal bulgular görülür. Hastalık aktivitesi ile ilişkili ekstraintestinal belirtiler arasında episklerit, sklerit ve üveit, periferik artropatiler, eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum bulunur. Aksiyal artropatiler, sakroileit ve ankilozan spondilit ise aktivasyondan bağımsız bulgular arasındadır. Hepatik ekstraintestinal bulgulardan özellikle primer sklerozan kolanjit önemli olup artmış kolorektal kanser ile ilişkilidir (46).

Hastalığın klinik şiddeti belirlemek tedavi seçimi ve prognoz için önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için çeşitli sınıflamalar kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmalardan hastanın klinik bulgularını esas alanlar; Montreal Sınıflaması (Hastalık Yaygınlığına ve Şiddetine Göre) sınıflaması, Mayo Skoru ve Truelove-Witts Sınıflamasıdır (47–49).

Tablo 1’de modifiye mayo skoru yer almaktadır.

Dışkılama Sıklığı:
0 : Normal
1 : Normalden 1-2 dışkılama/gün fazla
2 : Normalden 3-4 dışkılama/gün fazla
3 : Normalden> 4 dışkılama/gün fazla
Rektal Kanama:
0 : Yok
1 : Dışkılama sayısının yarısından azında gözle görülür kan
2 : Dışkılama sayısının yarısı veya yarısından fazlasında gözle görülür kan
3 : Sadece kanama
Endoskopide Mukoza Görünüm:
0: Normal veya inaktif hastalık
1: Hafif şiddette hastalık (Eritem, vasküler patern azalması, hafif mukozal frajilite)
2: Orta şiddette hastalık (Belirgin eritem, vasküler patern kaybı, frajilite, erozyon)
3: Ağır şiddette hastalık (Spontan kanama, ülserasyon)
Hastalık Aktivitesinin Hekim Tarafından Değerlendirilmesi
0: Normal
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli

Tablo 1: Modifiye Mayo skoru(50)

Mayo skorunda puanlama 0-12 arasında değişir. 0-2 puan: remisyon, 3-5 puan: hafif, 6-10 puan: orta, 11-12 puan: ağır hastalık lehinedir (51).

Tablo 2' de Truelove-Witts skoru yer almaktadır.

	Hafif	İlımlı	Ciddi
Kanlı gaita/gün	<4	4-5	≥6
ve			
Nabız	< 90/dak	≤90/dak	>90/dak
veya			
Vücut sıcaklığı	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C
veya			
Hemoglobin	>11.5g/dl	≥10.5g/dl	<10.5g/dl
veya			
ESH	<20 mm/sa	≤30 mm/sa	>30 mm/sa
veya			
CRP	Normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

Tablo 2: Truelove-Witts skoru(52)

Tablo 3' de Montreal sınıflaması yer almaktadır.

ŞİDDET		
S0	KLİNİK REMİSYON	ASEMPTOMATİK
S1	HAFİF	< 4 DIŞKILAMA/GÜN SİSTEMİK BULGULAR YOK ESR NORMAL
S2	ORTA	> 4 KANLI DIŞKILAMA/GÜN HAFİF SİSTEMİK BULGULAR
S3	ŞİDDETLİ	≥ 6 KANLI DIŞKILAMA/GÜN VE AŞAĞIDAKİ SİSTEMİK TOKSİSİTE BULGULARINDAN EN AZ BİRİ; ≥ 37.5 °C ATEŞ ≥ 90 NABIZ/DK ≥ 30 ESR < 10.5 Hb

Tablo 3: Montreal sınıflaması(5)

2.1.5 Tanı

ÜK hastalarının değerlendirilmesi klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektiren kompleks bir süreçtir.

2.1.5.1 Laboratuvar bulguları

Hastalığın değerlendirilmesinde en sık kullanılan laboratuvar parametreleri ESH, CRP, sitokin düzeyleri, WBC ve Hemoglobin, Fekal biyolojik markerlar (Kalprotektin, S100, Laktoferrin) kullanılmaktadır.

Anemi, CRP artışı, ESH artış (>30mm/saat), albümin düzeylerinde düşme, ishal ve dehidratasyona bağlı elektrolit anormallikleri görülebilir (53,54).

İshal ayırıcı tanısı için gaita kültürü ve mikrobiyolojik testler yapılmalıdır

Şiddetli hastalıkta hipokalemi, hipergamaglobülinemi ve malabsorbsiyona sekonder olarak demir, B12, folik asit eksiklikleri görülebilir (55).

Tedaviye cevap veren hastalarda CRP seviyeleri belirgin düşer. Bu yüzden CRP seviyeleri hastalığın gidişatını öngörmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (56). Hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ÜK hastalarında perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (P-ANCA) pozitif saptanabilir. Bu durum tanı için mutlak gereklilik olmasa da tanıya yardımcı olabilir (57). P-ANCA dışında anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) İBH hastalarında pozitif olmakla birlikte özellikle CH' nin diğer durumlardan ayrılmasında daha önemlidir (58).

Fekal kalprotektin testi ÜK hastalığına spesifik olmamasına rağmen bağırsaktaki artmış nötrofiller ile ilişkisi nedeniyle İBH tanısında yol gösterici olabilir (59). Laktoferrin düzeyleri ÜK ve CH aktivitesi ile %93 oranında korelasyon göstermektedir. Laktoferrin seviyesindeki artış, irritabl bağırsak sendromunun (İBS) dışlanmasında %100' lük bir doğruluk oranına sahiptir (60).

Dışkı mikroskopik incelemesinde eritrositler, eozinofiller, inflamatuvar hücreler ve lökosit artışı görülebilir.

2.1.5.2 Endoskopik bulgular

Endoskopi İBH tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir. Kesin tanı koymak dışında hastalık şiddetini belirlemek, polipektomi, striktür dilatasyonu gibi tedaviler uygulamak, medikal tedaviye cevabı değerlendirmek ve kanser gelişimini izlemek açısından da kolonoskopi önerilmektedir (61).

ÜK' da endoskopide tipik olarak eritem, ödem, damarsal düzenin kaybolması, mukozada granülasyon, spontane kanamaya eğilim, yalancı polipler, erozyonlar ve ülserler görülebilir. Hastalık rektum bölgesinde başlayıp proksimale doğru ilerleyen kesintisiz bir inflamasyona neden olur. İnflamasyonun derecesi hastadan hastaya değişir. Çekum ve terminal ileumu da içeren kolonoskopi uygulanması ÜK ve CH arasındaki ayrımı yapmanın en iyi yoludur (62).

Bu mukozal değişiklikler, daha önce tedavi görmüş ÜK hastalarında tipik bir şekilde bulunmayabilir, bu durumda vakalarda kolonoskopik görüntülemeye atlama alanları görülebilir. Bu endoskopik bulguların hiçbirisi ÜK için spesifik olmadığından dolayı, biyopsilerden elde edilen histolojik bulgular ayırıcı tanıda yardımcı kullanılmaktadır (63).

Hastalığın endoskopik bulgularında evreye göre: erken evrede mukozada sadece konjesyon görülür ve kronik evrede mukoza fragil ve granüler durumda görülebilir. Aktif evrede vaskülaritenin artması sonucu olarak mukozadan kan sızmakta, daha ileriki evrede ülserler görülmektedir. Hastalık kronik devam etmesi durumunda mukozada atrofi gelişir. Uzun süreli ve ağır seyreden formlarda, kolonda psödopolipler oluşmaktadır. Psödopoliplere aynı zamanda inflamatuvar polipde denmektedir, psödopolipler rejenere olmuş hücrelerden oluşurlar, adenomatöz polip değildir ve malign dejenerasyon potansiyelleri yoktur. Hastalık mukoza ve submukozaya kadar sınırlı kalır ve bu sebepten dolayı kolon duvarı çoğu kez normal görünmektedir. Daha az sıklıkla ağır ve kronik olgularda kolonun çapı ve uzunluğu, müskülaris tabakanın kontraksiyonu sonucu küçülebilir ve seroza genellikle normal görünümündedir (64,65).

Günümüzde en sık kullanılan ÜK endoskopik değerlendirme yöntemi “Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi” ya da “ÜK’ nın Endoskopik Derecelendirilmesi” dir.

Tablo 4’ de ÜK hastalığında endoskopik aktivite indeksi skorlaması gösterilmiştir.

1.Mukozal hasar Yok: 0, Hafif: 2, Belirgin: 4
2.Vasküler görünüm Normal: 0, Azalmış: 1, Kaybolmuş: 2
3.Granülasyon Yok: 0, Var: 2
4.Frajilite Yok: 0, Dokunma ile kanama: 2, Spontan kanama: 4

Tablo 4: ÜK hastalığında endoskopik aktivite indeksi (EAI) skorlaması(66)

Rachmilewitz 0-12 arasında bir skorlamadır, ≥ 4 puan aktif hastalık lehinedir (67).

2.1.5.3 Histopatolojik Bulgular

ÜK’ nın histolojik özellikleri endoskopideki görünümüne paralel olarak tutulan segmentte diffüz yaygın, yüzeysel inflamasyon gösterirken patolojik

bölgenin proksimalindeki mukozanormaldir. En temel özellik mukozadaki glandüler yapının bozulması ve inflamatuvar birikimin bulunmasıdır (68).

Histolojik ölçüt patognomonik olmamasına rağmen mukozal bütünlüğün bozulması bu hastalığı enfeksiyöz kolitten ayıran en önemli özelliktir. Kolon mukozasındaki bezlerin parmaklı ve aşağıya doğru uzayan tüp görüntüsü ÜK'da bozularak düzensiz bir hal almıştır (kript distorsiyonu). Ayrıca bu şekilsiz glandüler dokunun tabanı nötrofilik infiltratlarla doldurularak tipik kript apseleri görünümü oluşur. Ağır hastalıkta lamina propriayı açıkta bırakacak kadar derin ülserasyonlar görülebilir. Ülserasyonlar çoğunlukla muskularis mukozaya sınırlı ve yüzeyseldirler. Fulminan kolit durumunda ise bağırsak duvarı kas tabakasına ilerleyen derin ülserler nedeniyle sadece serozanın kaldığı kağıt kadar ince olabilir. İyileşme fazında ise glandüler kriptalar atrofik, küçülmüş düzensiz şekillidir. Sessiz kolitte ise yine yapısal bütünlük bozulmuş olmakla beraber akut inflamasyon bulguları (nötrofiller ve kript apseleri) yoktur. Hem akut inflamasyon hem de kolon epitelinin yenilenmesi nedeniyle hücresel atipi ve epitelyal displaziden ayırt edilmelidir (69). Rektum biyopsisindeki villus mukoza yapısı ve Paneth hücre metaplazisi de ÜK tanısını destekleyen başka özelliklerdir (70).

2.1.5.4 Radyolojik Bulgular

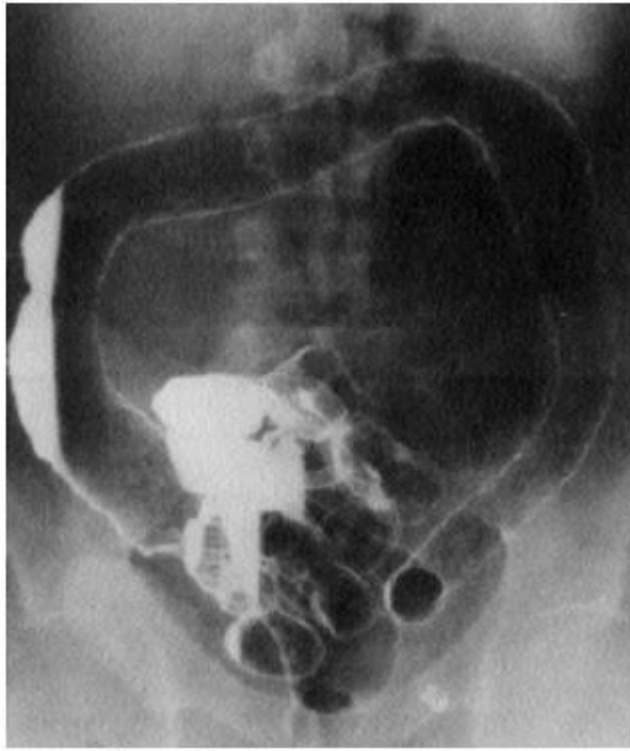
Endoskopik tetkiklerin yaygınlaşması ile gastrointestinal sistemin radyolojik görüntülenmesi azalma meydana gelmiştir. İBH tanı ve komplikasyonların saptanmasında radyolojik görüntülemeler endoskopiye yardımcı olmaktadır.

Düz Karın Grafisi: ÜK' da toksik megakolon, perforasyon ve ileus tanısında yardımcı olabilir. Ayrıca ÜK' nın kronik dönemlerinde kolonun hastrasyonlarının kaybına bağlı olarak kolon segmentlerinin düz "kurşun boru" görüntüsü görülebilir (71).

Baryum enema: Çift kontrast baryum enema ile mukozal değişiklikler görülebilir. Ağır olgularda toksik megakolon ve perforasyon gelişebilir. Bu sebeple ağır olgularda kolon grafisi çekilmemelidir. Erken bulgu olarak kolon

anslarının tam olarak belirginleşmemesi; ödem, granülite ve artmış sekresyon sonucu görülür. Tekrarlayan inflamasyonlar sonucu meydana gelen fibrozis ve longitudinal retraksiyon sonucu haustra kaybına, kurşun boru görünümüne, sebep olmakta, bazen fibrozise bağlı konsantrik darlıklar görülmektedir. Hastalığın uzun sürmesine bağlı komplikasyonu olarak ve kanser gelişiminde de darlıklar görülebilir (72).

Şekil 2' de ÜK hastalığının pankolit tipindeki hastada çift kontrastlı baryum enema grafisini göstermektedir.



Şekil 2: ÜK hastalığının pankolit tipindeki hastada çift kontrastlı baryum enema grafisi (73)

Bilgisayarlı tomografi (BT): Ağır hastalığı olanlarda apse veya perforasyon gibi komplikasyonları gösterebilir.

ÜK' nın tipik tutulum şekli rektumdan başlayarak proksimale ilerleyen diffüz tutulum şeklindedir. Rektum tutulumu tipiktir, bu bölgede daralma mezorektal yağ dokusunda hipertrofi, inflamasyonun neden olduğu heterojenite görülebilir (74).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): İBH tanısında histolojik olarak inflamasyon varlığını araştırmak için kullanılabilir. Ancak hassasiyet ve özgüllüğü kolonoskopiden daha düşüktür (75). Magnetik rezonans görüntülemeye lenfadenopatiler ve vaskülarizasyonartımına bağlı tarak bulgusu tanımlanmıştır.

2.1.6 Ayırıcı Tanı

ÜK ayırıcı tanısı için kronik diyare ve enfeksiyon durumlarını dışlamak gerekir.

Crohn Hastalığı: ÜK' nın CH ile ayırıcı tanısı önemlidir. Uygun tedavi ve olası komplikasyonların farklılık gösterdiği bu iki hastalıkta patolojik tanı çok önemli olmakla birlikte hastaların %10–15' i indetermine kolit tanısı almaktadır (76). ÜK' da diyare baskın klinik semptomdur, karın ağrısı ise değişkendir. CH' de karın ağrısı sıklıkla eşlik ederken diyare ÜK' ya kıyasla daha az şiddetlidir. ÜK'da tutulum diffüzdür, proksimale doğru yayılır ve rektumu her zaman içerir. CH' de segmental tutulum vardır, etkilenen segmentler arasında skip area denilen normal görünümlü barsak alanları görülür. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilirken, rektal tutulum ÜK' ya oranla daha az görülür (76).

Enfeksiyöz kolit: Diyare şikayeti olan hastalarda, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli O157: H, Yersinia, parazitler ve amebiyazis dahil enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Clostridium difficile enfeksiyonu, özellikle yakın zamanda antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu İBH ile karışmaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis dahil), rektal lezyonlara ve CH' ye benzeyen perianal fistüllere neden olabilir (77).

ÜK' da dışkıda lökosit görülürken patojen görülmez. Akut bakteriyel enfeksiyonlar ile ÜK arasındaki önemli bir fark ishal bulgusunun enfeksiyöz hastalıklarda birkaç gün veya birkaç hafta ile sınırlı olurken ÜK'da daha uzun

seyirli olmasıdır. Ancak uzun süreli ishalde parazitik hastalıklar da akılda bulunmalıdır.

İlaç ilişkili kolit: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar kanama ve kronik ishale yol açabilir (78). Benzer bir klinik prezentasyona neden olabilecek diğer ilaçlar arasında retinoik asit, kontrol noktası inhibitörleri, mikofenolat ve altın bulunur (79). İlaç kullanım öyküsü ve biyopside iskemik değişikliklere benzeyen özgül olmayan mukozal inflamasyon veya mukozal erozyonların varlığı ile tanı konur.

Diversiyon koliti: Cerrahi olarak eksternalize edilmiş barsak lupu öyküsü vardır. Kript yapısının normal olması sayesinde ÜK' dan ayırt edilebilir.

Soliter rektal ülser: Hastalarda kanama, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik görülebilir. Endoskopide ÜK' ya benzer mukozal ülserasyon görülebilir, fakat kalınlaşmış mukozal tabaka ve kript mimarisinde bozulma ile karakteristik bir histolojik görünüme sahiptir. Lamina propriada muskularis mukoza hipertrofisi ve düzensizliği görülür.

Divertiküler kolit: Divertiküler orifis tutulumu olmaksızın interdivertiküler mukozada inflamasyonla karakterizedir. Divertikülozis ve İBH' ı olan hastalarda inflamasyon, divertikülleri kapsayan kolonik mukozayı ve divertikül orifislerini de tutar (80).

Radyasyon koliti: Abdominal veya pelvik ışınlamadan haftalar ile yıllar sonra görülebilir. Rektum veya sigmoid kolonu içeren radyasyon koliti, endoskopide ülseratif kolite benzer bir görünüme sahiptir. Radyasyon kolitine özgü olmamakla birlikte, radyasyon kolitini düşündüren histolojik özellikler arasında eozinofilik infiltratlar, epitelyal atipi, fibroz ve kılcal telanjiektazi bulunur.

İskemik kolit: İskemik süreç, ÜK olduğu gibi kronik ve diffüz veya crohn hastalığında olduğu gibi segmental olabilir. Ayırt ettirici spesifik laboratuvar ya da radyolojik bulgusu yoktur. İskemik kolit daha çok yaşlılarda, %90' dan fazla oranda 70 yaş üzerinde görülmesi ile İBH' dan ayırt edilebilir.

Graft Versus Host Hastalığı (GVHD): Kemik iliği nakli öyküsü olan hastalarda ÜK'ya benzer kronik ishale neden olabilir. Kolonun kronik GVHD' yi ÜK'dan ayırt ettirecek endoskopik özellik yoktur. Bununla birlikte, kronik GVHD' da histolojik incelemede, ölü kriptlerde dejeneratif madde birikimi ile kript nekrozunun varlığı görülmektedir (81).

İrritabl bağırsak sendromu: İBS kronik ishal ile ortaya çıkan başka bir durumdur. Fakat İBS asla bir rektal kanamaya yol açmaz ve nokturnal diyare görülmez. Dışkıda gizli kan ve lökosit saptanması iritabl bağırsak sendromunu dışlamaktadır.

2.1.7 Barsak Dışı Tutulum

ÜK öncelikle barsaklarla ilgili olsada, diğer organ sistemlerindeki belirtilerle de ilişkilidir. İBH olan hastaların ilk başvuruda %10' dan azında ekstraintestinal bulgular görülür. Ekstraintestinal bulgular hastaların %25' inde hastalık seyri boyunca görülebilir (82).

2.1.7.1 Kas İskelet Sistemi

En sık görülen ekstraintestinal bulgu artrittir. Periferik eklemleri tutar ve tutulan eklem şiş ve ağrılıdır. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir. Ankilozan spondilit birlikteliği görülebilir.

2.1.7.2 Cilt Tutulumu

İBH'da en çok görülen cilt bulguları ise hipersensitivite, fotosensitivite, döküntüler ve aknelerdir. ÜK ile ilgili olarak sık görülen diğer cilt bulguları ise eritema nodozum ile piyoderma gangrenozumdur. Ancak literatürde daha nadir olarak Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatosis) ile birlikteliği görülebilmektedir (83).

2.1.7.3 Göz Tutulumu

ÜK hastalarının %7-8' in de göz tutulum görülmektedir (84,85).

İBH'da rutin göz değerlendirilmesi önerilse de tutulum sıklıkla gözden kaçmaktadır. Bulgular immün nedenli (episklerit, sklerit, üveit ve korneal hastalıklar) veya tedaviye ikincil (katarakt, glokom) olabilir. ÜK' lı hastalar da

oküler tutulum görme bulanıklığı, gözde kaşıntı, ağrı, konjonktiva veya sklerada kızarıklık, görme keskinliğini azalması ile ortaya çıkabilir. Göz bulguları sıklıkla diğer ekstraintestinal bulgularla birlikte, özellikle de artrit ve eritema nodozum ile birlikte görülür. Bu durum, sinovyum ve üveanın benzer mikrovasküler yapısından, özellikle de antijen sunumu, lökosit migrasyonu ve sitokin aktivitesinde ki benzerlikten kaynaklanmaktadır (86).

2.1.7.4 Karaciğer Tutulumu

İBH' da %5-15 oranında hepatobiliyer tutulum izlenebilir (87,88).

Hastalarda tanıya gidiş daha çok herhangi bir semptom gelişmeden bakılan karaciğer enzimlerinde saptanan anormalliğin araştırılması ile olur. Manyetik rezonans kolanjiografik tetkik sonrası, ÜK ile Primer sklerozan kolanjit arasındaki koinsidansın bilinenden daha sık olduğu gözlenmiştir. İBH hastalarında topluma göre daha sık izlenen diğer karaciğer hastalıkları, perikolanjit ve safra taşıdır. İlaçlara bağlı hepatotoksisite de izlenebilir (88).

2.1.7.5 Kardiyopulmoner

Endokardit, miyokardit, plöroperikardit ve interstisyel akciğer hastalığı da seyrek görülen ekstra intestinal bulgulardır (72). Literatürde ÜK' nın bronşiektazi, bronşiyolitis obliterans ve invaziv pulmoner aspergilloz ile seyreden akciğer tutulumu bildirilmektedir (72).

2.1.7.6 Tromboemboli

İBH hastalarında topluma kıyasla üç kat artmış venöz tromboembolik olaylar izlenir(89).

İnflamasyona sekonder gelişen artmış trombosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadının aktive olması sorumludur. Hastalarda B6, B12 ve folat eksikliğinin olması hiperhomosisteinemiye yol açabilmekte, metotreksat ve sulfasalazin kullanımı da folat eksikliğini artırarak hiperhomosisteinemiye artırabilmektedir (90). Hiperhomosisteinemi tromboemboliyi artırmaktadır.

2.1.8 Komplikasyonlar

Masif hemoraji, toksik megakolon, perforasyon, striktür, şiddetli kanama ve uzun dönemde malignite gelişimi ÜK' nın başlıca komplikasyonlarıdır.

Ciddi kanama: ÜK hastalarının %10' a yakınında görülebilir ve bu en sık görülen komplikasyondur, %3 kadarında ise masif kanama görülür ve bu kolektomiye kadar gidebilir.

Toksik megakolon: ÜK' nın en ağır formudur. Daha çok şiddetli ataklarda ve yaygın tutulumu olan olgularda görülür. İnflamasyonun mukoza altına ve kas dokusuna doğru ilerlemesiyle oluşur. Mukoza altına doğru ilerleyen inflamasyon kolonsirküler kaslarında paraliziye ve bunun sonucunda kolon çapında artmaya neden olur (kolon çapı > 6 cm, çekum çapı >9 cm). Karın ağrısı, karında distansiyon, ateş, taşikardi, lökositoz ve genel durum bozukluğu eşlik ederken dışkılama sayısı genellikle azalır. Steroid tedavisi almakta olan hastalarda steroidin toksik ve megakolon kliniğini maskeleymesi, antikolinerjik ve opioid gibi bazı ajanların toksik megakolonu ağırlaştırması nedeniyle gastanın kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır (91).

Perforasyon: Perforasyon genellikle toksik megakolonlu olan hastalarda görülür ve daha çok olarak sol kolonda görülür. Steroid tedavisi perforasyon için risk faktörüdür.

Striktür: ÜK vakaların yaklaşık yüzde 10' unda tekrarlayan inflamasyon epizodları ve kas hipertrofisi nedeniyle benign darlıklar meydana gelebilir (92).

Striktürler en sık rektosigmoid kolonda görülür ve obstrüksiyon semptomlarına neden olabilir. Biyopsi ile endoskopik değerlendirme ile aksi ispatlanana kadar ÜK' daki darlıklar malign olarak kabul edilmelidir.

Kolorektal Kanser: ÜK' da kolorektal kanser gelişimini hastalığın süresi ve kolon içerisindeki yaygınlığı büyük oranda belirlemektedir. Pankolitli hastalar kolorektal kanser gelişimi açısından en yüksek riske sahip gruptur. Hastalık süresi açısından değerlendirildiğinde pankolitli hastalarda risk artışı hastalık semptomları başladıktan 8-10 yıl sonra başlamaktadır. İnflamasyon derecesi de kolorektal kanser gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Sol kolon tutulumu olan

hastalarda kolorektal kanser riski 15-20 yıl arası sürede artış gösterir. Proktosigmoidit ile seyreden ülseratif kolit hastalarında ise kolorektal kanser riski normal popülasyonla aynıdır (93).

Erken yaşta tanı almak (<15 yaş), eş zamanlı Primer sklerozan kolanjit varlığı, erkek cinsiyet, hastalığın anatomik yaygınlığı ve süresi, ailede Kolorektal kanser hikayesi, Backwash ileit, psödopolipler ve striktür Kolorektal kanser için risk faktörleridir (94,95).

2.1.9 Tedavi

ÜK tanısı konulduktan sonra, endoskopik olarak hastalığın yaygınlığı belirlenmelidir. Özellikle hastalığın topikal tedavinin ulaşabildiği inen kolon ve daha altındaki seviyede olması veya topikal tedavinin ulaşmadığı inen kolonun proksimalinde olması tedavi planlanmasından önce cevaplandırılması gereken anahtar sorulardır (15). ÜK üç tip tutulum paterni (proktitis, sol kolon tipi, pankolitis), dört tip aktivite (remisyon, hafif, orta ve şiddetli aktivite) ve dört farklı hastalık seyri (ilk ataktan sonra asemptomatik seyreden, zamanla giderek aktivitesi şiddetlenen, kronik sürekli semptomlu ve kronik tekrarlayan semptomları olan) gösterebilir. Bundan dolayı toplam 48 ayrı klinik durum gözden geçirildikten sonra ÜK için tedavi önerisinde bulunulabilir. Bunlara ek olarak ekstraintestinal bulgular, hastanın yaşı, beraberinde olan diğer hastalıklar, daha önce geçirilmiş ameliyatlar, ilaçlara karşı intolerans, yaşam tarzı ve kişisel tedavi tercihleri gibi ilave önemli faktörler de göz önünde bulundurulduğunda binlerce çeşit tedavi rejimleri ortaya çıkabilir.

ÜK' da medikal tedavinin amacı tez zamanda remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini düzeltmek, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak, hastalığın ve tedavide kullanılan ilaçların komplikasyonlarını engellemektir (15). Tedavide basitten karmaşığa doğru gittikçe artan tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlardan 5-ASA temel tedavi ajanı olarak kabul görürken, steroidler ve immunomodulatorler tedaviyi yoğunlaştırıcı olarak

veinflksimab, kalsinorin inhibitörleri [siklosporin A (CsA) ve takrolimus] ya da cerrahi, kurtarıcı tedavi olarak kabul edilir (15).

Aktif Ülseratif Kolit Tedavisi

Tedavi hastalık aktivitesinin derecesine, hastalığın tutulum seviyesine hastalığın geçmişteki seyrine, atak sıklığına, bağırsak dışı bulgulara ve hastanın kullanabilirlik durumuna göre belirlenir. Hastalık aktivitesinin şiddeti Truelove-Witts kriterlerine göre belirlenir.

Truelove-Witts sınıflamasında hastalar hafif, orta, ağır şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılır. Hafif kolitte günde kanlı veya kansız < 4 dışkılama mevcut iken sistemik toksisite bulgusu yoktur, kramp tarzında ağrısı ve tenesmus sıklıkla eşlik eder. Orta şiddette kolitte günde 4-6 defa olan kanlı dışkılamaya hafif sistemik toksisite bulguları (düşük ateş gibi) eşlik eder. Ağır kolitte günde ≥ 6 kanlı dışkılamaya ek olarak en az bir şiddetli sistemik toksisite bulgusu mevcuttur (47–49).

Tutulum yerine göre aktif hastalıkta verilen tedaviler;

Proktit/Distal tutulumlu kolit: Hastalık rektumla sınırlı, hafif ve orta dereceli aktif proktitte ilk olarak sadece lokal etkili preparatlar verilmelidir (96). İlk tedavi seçeneği fitil şeklindeki 5-ASA preparatları (mesalamin 1 g/gün) olup vakaların %31-80' inde remisyona sağlar (97). Oral mesalamine göre topikal-suppl. mesalamin daha etkili olup 3-4 hafta içinde klinik yanıt sağlanır (76). Topikal kortikoidler (budesonid 2-8 mg / gün, hidrokortizon 100 mg / gün) topikal mesalazinden daha az etkilidir (98). İkinci basamak tedavi olarak topikal tedavi ile fayda sağlanmadığı durumda topikal mesalamin ya/yada topikal steroidle beraber oral mesalamin (2-6g/gün) kombinasyonları önerilir (15). Semptomlar 2-4 hafta içinde düzelmez olmaz ise, hastanın tıbbi tedaviye uyumu gözden geçirilmez. Enfeksiyöz kolitin tekrar tekrar dışlanması ve inatçı inflamatuvar proktitin endoskopik olarak yeniden doğrulanması, sonraki terapötik yaklaşıma rehberlik etmek için yardımcı olabilir, çünkü aynı anda mevcut olmayan irritabl barsak sendromu ya da enfeksiyöz kolit, refrakter seyrin sebebi olabilir.

Doğrulanmış persistant proktit, kombine lokal ve topikal tedaviye rağmen, en iyi şekilde daha kapsamlı ya da şiddetli kolitmiş gibi tedavi edilir.

Sol taraflı kolit: ÜK' nın hafif ve orta şiddetteki sol kolon tipi başlangıçta topikal aminosalisilat ve oral meselamin (>2 g/gün) ile tedavi edilmelidir (15). Oral meselamin tedavisinin daha yüksek dozdaki (2.4 g/gün vs 4.8 g/gün) daha hızlı klinik düzelme sağlandığı ve rektal kanamanın daha hızlı kesildiği (16 gün vs 9 gün, $p<0.05$), ancak remisyon sağlama açısından anlamlı fark olmadığı (%20.2 vs %17.7) bildirilmiştir (99,100).

10-14 gün kombine tedaviye devam edilmesine rağmen rektal kanama devam ediyorsa, sistemik steroid (prednisolon 40-60 mg/gün, tek doz) tedaviye eklenmelidir (15). Üstünlüğü henüz kanıtlanmamış olmak ile birlikte, genellikle ilk hafta 40mg/gün, 2. hafta 30 mg/gün ve daha sonra 20 mg/gün bir ay süreyle devam edildikten sonra, doz haftada 5 mg/gün azaltıldıktan sonra steroid kesilir. Şiddetli sol kolon tipi ÜK genelde hastaneye yatırma ve sistemik tedavi başlama endikasyonu olarak kabul edilir (15).

Pankolit: Hafif ve orta derece pankolitte, İlk aşamada oral tedavi, tek başına ya da topikal tedavi ile birlikte kullanılır. Oral sülfasalazin (4-6 g/gün) veya oral+lokal mesalamin ile başlanır (101). Günde 4-6 g sülfasalazin alan hastaların %80'inde yaklaşık bir ay içinde ciddi klinik düzelme görülürken, %50'sinde sigmoidoskopik remisyon elde edilir. Mesalamin ve sülfasalazin birlikte alanlarda, remisyon indüksiyonunda ve remisyondaki ÜK' nın yeniden aktifleşmesini engellemede etkili görülmüştür (15). Oral ve topikal aminosalisilat tedavisine 10-14 gün içinde cevap vermeyen veya şiddetli semptomu olan vakalarda oral steroid tedavisi eklenmelidir (15). Steroid bağımlı yada steroide refrakter olan vakalarda remisyonun sağlanması ve remisyonun idamesi için tedaviye azatioprin (2.5 mg/kg/gün) yada 6-merkaptopurin (1.5 mg/kg/gün) eklenmelidir (15). TNF- α blokeri olan infliksimab steroide refrakter vakalarda, yeterince tiopurin almasına rağmen steroide bağımlı olan vakalarda ya da tiopurin tedavisini tolere edemeyen vakalarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Remisyon elde edilebilmesi için başlangıç dozu olarak 5 mg/kg intravenöz olarak 0, 2 ve 6. haftada verilir sonrasında idame tedaviye geçilir. İlk iki doza

yanıt vermeyenlerde 3. doza cevap verme ihtimali oldukça düşüktür (102). İnflksimab başlandıktan sonra tiopurinlere devam etmenin verimli olup olmadığı bilinmemektedir (103). İnflksimab aktif enfeksiyon, optik nörit, multiple skleroz, tedavisiz latent tüberküloz, orta veya şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya malignite varlığında kontrendikedir (15).

Şiddetli ÜK Tedavisi: Morbidite ve mortalitesi çok yüksek olduğundan dolayı mutlaka hastaneye yatırılması gerekmektedir. İv kortikosteroid tedavisi ilk olarak verilmektedir (104–107).

İv metilprednizolon 60mg/gün veya iv hidrokortizon 400mg/gün önerilen doz olup 24 saat devamlı infüzyonudur (108). Yaklaşık %65 oranında kortikosteroid tedavisinden cevap alınmaktadır. Kortikosteroidin iv infüzyonun tedavisine 72 saat cevap alınamaması kötü prognoz göstergesidir (104–107).

3-5 gün içinde kortikosteroide cevap alınmayan hastalarda zaman kaybetmeden siklosporin, takrolimus ve ya inflksimab ile kurtarma tedavisine geçilmelidir. Akut şiddetli ÜK' da bu üç ilaç seçeneğinin etkinlikleri aynı gözlenmiştir (104–107).

Cerrahi Tedavi: ÜK hastalarında kolektomi ile kür elde edilebilir. Cerrahi operasyon için medikal tedaviye dirençli, orta-ağır şiddetli ÜK hastaları, displazi gelişimi, karsinom gelişimi ya da yan etkiler nedeniyle medikal tedavilere intolere edemeyen hastalar adaydır. Yapılan cerrahi operasyon total kolektomi ve ileal poş anal anastomozdur.

2.2 NGAL

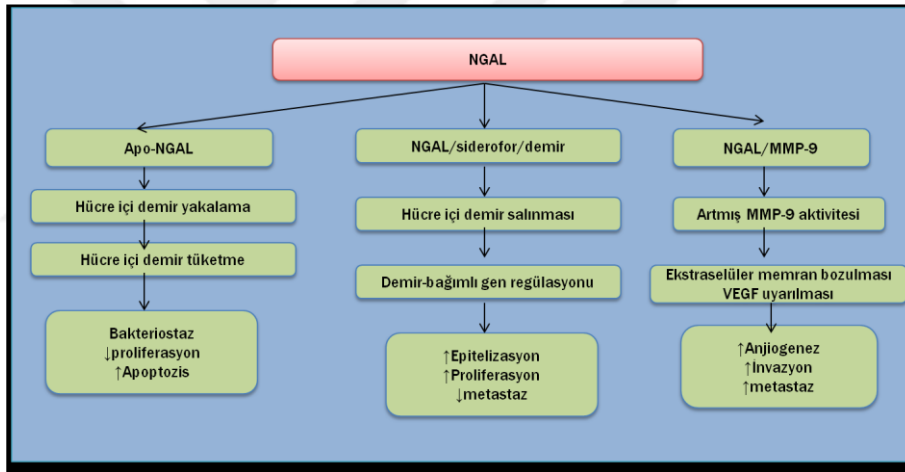
NGAL nötrofil granüllerinde bulunan 25-kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir (109). Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süperailisine dahildir (110). Nötrofillerden izole edilen NGAL, MMP-9' a bağlı olarak bulunmaktadır (111).

Sağlıklı kişilerde NGAL sentezi çok az miktardadır. Dolaşımdaki ana kaynağı nötrofillerdir. Düşük miktarlarda böbrek, prostat, akciğer, timus,

karaciğer, solunum ve sindirim yolu epitelinde, ayrıyeten postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi involusyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir. İnterlökin, tümör nekroz faktör- α ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinler ve retinoik asit gibi vitaminler NGAL ekspresyonunu düzenleyen faktörlerdir (109,112).

NGAL özellikle stres altındaki hücrelerden sentezlenir. Yapılan çalışmalarda deri, tiroid, meme, over, endometrium, kolon, akciğer, karaciğer, safra yolları, özofagus, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardan kaynaklanan malign tümörlerde; inflamasyon, enfeksiyon, iskemi, yanık, kalp ve böbrek hasarı gibi durumlarda dokularda ve vücut sıvılarında NGAL ekspresyonunun yükseldiği gösterilmiştir (112).

NGAL' in fonksiyonları şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3: NGAL' in fonksiyonları (113)

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalinin hücresel rolü, kompleksleştiği molekül tipine bağlı olabilir. **Apo-NGAL**: Sidefor veya demir içermeyen nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin; **ECM**: Hücre dışı matris (şekil 3'ün açıklamaları).

Akut ve kronik böbrek hasarında NGAL düzeyi yüksek bulunmaktadır. NGAL yüksekliği kronik böbrek hastalıklarında NGAL' in hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki etkileri ile meydana gelmektedir. Akut böbrek hasarında, böbreklerde NGAL ekspresyonunda belirgin artış

görülmektedir. İdrar ve 41 serum NGAL ölçümü böbrek hasarının erken tanı ve prognozu öngörmeye standart bir biyomarker haline gelmiştir (114).

NGAL bir akut faz proteini olarak, son yıllarda inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir klinik biyobelirteç olarak gittikçe artan önem kazanmıştır (112,115).

Yeşil ve arkadaşlarının İBH' lı (43 CH ve 49 ÜK) 92 erişkin hastada yaptığı çalışmada Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kullanılarak ölçülen Serum NGAL düzeyleri İBH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum NGAL düzeylerinin yaygın kolon tutulumu olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuş, bu artış hastalık aktivite indeksi ile ilişkili bulunmuştur (116). Janas ve arkadaşlarının CH ve ÜK'si olan toplam 36 çocuk hasta incelemiş, İBH'larda serum NGAL düzeyini, inflamatuvar olmayan barsak hastası kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (117).

2.3 S100A12

S100 proteinleri, "EF-el tipi" konformasyona sahip küçük, asidik, kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir. Bugüne kadar insanlarda en az 25 çeşit S100 proteini tanımlanmıştır (118). Kalsiyum bağlanmasıyla S100proteinleri konformasyonel değişikliğe uğrar ve spesifikligand veya reseptörlerine bağlanır ayrıca S100 proteinlerinin hemen hepsi homodimer ve/veya heterodimerformasyonu göstermektedir (119). CAAF1 ve calgranulin C olarak da bilinen S100A12, fareler ve sıçanlar hariç memelilerde spesifik olarak ifade edilen S100 ailesinin bir üyesidir (120).

S100A12' nin gelişmiş glikosilasyon son ürüne özgü reseptöre (AGER) bağlanmasının önemli proinflamatuvar eksene aracılık ettiği bildirilmiştir (121). AGER, hücre yüzey moleküllerinin immünoglobulin protein ailesine aittir. AGER proteini, hücre dışı bir alan, sarmaldan uzanan tek bir transmembran ve bir sitosolik alan içerir. Hücre dışı alan, bir değişken V benzeri alan ve iki sabit C benzeri alan içerir (122,123).

S100A12' nin, enflamatuvar yanıtta aracılık eden aşağı akış transkripsiyon faktörü NFκB' yi aktive etmek için V-alanını bağladığı gösterilmiştir (121).

Son zamanlarda, bir çalışma S100A12'nin insan monositlerinde ve HEK-293 hücrelerinde Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla IL-8 ve TNF-α sekresyonunu uyarabildiğini gösterdi (124). Ayrıca, S100A12 göçü modüle edebilir ve monositlerin ve mast hücrelerinin aktivasyonunu tetikleyebilir (125). S100A12 geni ayrıca vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu da indükleyebilir (126). Bu sonuçlar, S100A12' nin enflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Son zamanlarda, S100A12' nin aktive edilmiş insan nötrofilleri tarafından salgılandığı gösterilmiştir (127).

Önceki çalışmalara göre, S100A12, inflamasyon bölgelerinde artan proinflamatuvar bir faktördür. Enflamatuvar bozuklukları olan hastalarda, S100A12' nin serum konsantrasyonu artar. S100A12, artrit, astım, kistik fibroz ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları dahil olmak üzere insanlarda birçok enflamatuvar hastalık için önemli bir belirteç olarak kabul edilir (125,128–130).

S100A12 enfeksiyonlar ile mücadelede çok önemli role sahiptir. Örnek olarak anti paraziter immün yanıtta S100A12 kritik role sahiptir (131).

Artrit ve Kawasaki hastalığı gibi bir dizi inflamatuvar durumu olan kişilerde serum S100A12 seviyeleri yükselir (132,133).

S100A12 düzeyi diyabetli hastalarda artış göstermektedir ve bu durum artmış kardiyovasküler hastalık gelişimi riski ile koreledir (131). Ayrıca periyodik ateşsendromlu hastalarda da düzeyi artmaktadır. S100A12 nötrofil sayısı, fibrinojen, CRP ve ESH gibi diğer inflamatuvar belirteçlere kıyasla otoinflamatuvar hastalıkların subklinik aktivitesini değerlendirmede daha hassastır (131).

S100A12 ayrıca kistik fibroz (bronş sıvısında ölçülür) (134), romatoid artrit (serum) (135) ve İBH (serum, mukoza ve dışkı) (136) dahil olmak üzere bir dizi inflamatuvar koşulda yükselir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine ve Gastroenteroloji endoskopi ünitesine Mart 2019 – Ağustos 2020 yılları arasında başvuran endoskopik ve klinik olarak kanıtlanmış, hastalığının aktif döneminde 41 ÜK hastası değerlendirildi. 7 hasta 3 ile 6 ay arasındaki takip ve tedavi sonrası remisyona girmedikleri için çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubunda, tanı almış herhangi bir kronik ya da akut hastalığı olmayan kanser tarama ya da kontrol amaçlı kolonoskopi yapılan 31 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmamıza alma 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, kontrol grubunda ise yine ek kronik ya da akut hastalığı olmayan, 18 yaş üstü imzalı aydınlatılmış onamları alınmış hastalar olarak belirlendi.

Araştırmaya almama ölçütleri; 18 yaşından küçük, imzalı aydınlatılmış onam vermeyen veya onam verme yeterliliğine sahip olmayan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmada yer alan hastaların demografik bilgilerinin yanısıra, 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 Truelow-Witts skoru ile hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen aktif ve remisyon döneminde ÜK hastaları ve kontrol grubu hastalarından alınan rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında NGAL ve S100A12 seviyelerini analiz edebilmek için venöz kan örnekleri alındı. Alınan venöz kanlar santrifüj edildi ve serumlar ependorf tüplerinde gastroenteroloji endoskopi ünitesinde bulunan -40 °C dipfrizde hastaların tamamı toplanana kadar saklandı.

Çalışmada NGAL ve S100A12 ELISA kitleri ELK Biotechnology Co. Ltd. China markası olarak belirlendi. Tüm analizler multiscan FC mikropalak okuyucu (Thermo Scientific Finland) marka cihazda gerçekleştirildi.

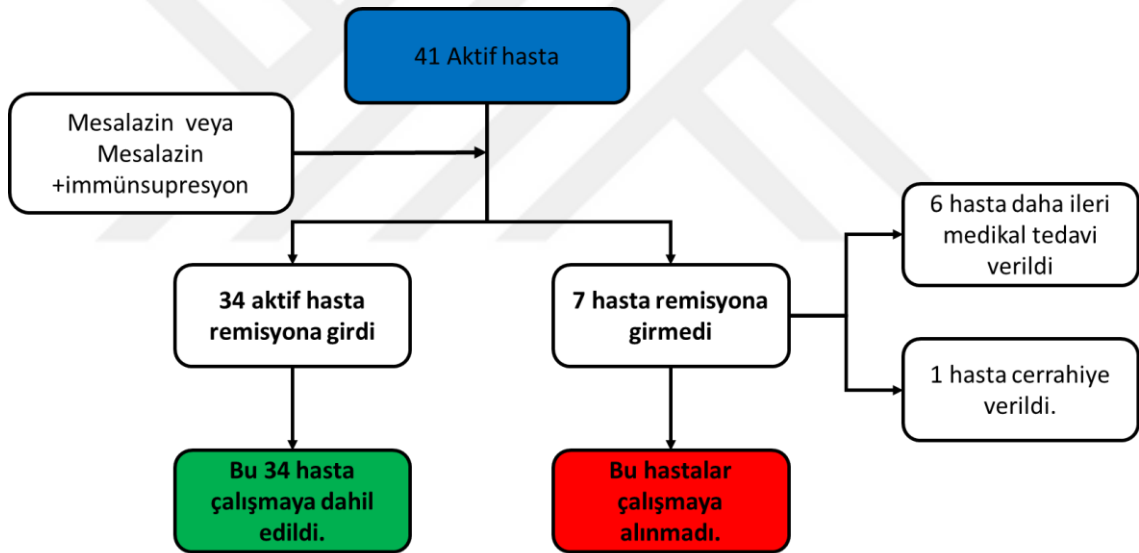
İstatistiksel analizler SPSS Sürüm 22 (IBM corporation) kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile sınılandı. Normal dağılan veriler Ki-Kare, normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Üç değişkenli sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırma Bonforrini düzeltmesi kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler için uygun şekilde Ki-Kare ve Fisher testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. İnflamatuvar belirteçlerin uzamış yatış süresi ve akut pankreatit şiddetinin öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi. $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. ETİK KURUL İZNİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12.02.2020 tarihli, 2011-KAEK-27/2020-E.2000005060 sayılı ve 03-02 nolu etik kurul onayı alındı.

5. BULGULAR

Prospektif çalışmamızda Mart 2019-Ağustos 2020 tarihleri arasında hastanemiz gastroenteroloji bölümü tarafından hemendoskopik hem de klinik olarak aktif dönemde tespit edilen 41 ÜK hastası mevcuttu. Yine gastroenteroloji bölümü tarafından uygulanan başlangıç mesalazin veya mesalazin+ immünsupresif tedaviler ile 34 hasta takiplerinde remisyona kabul edildi. Remisyonda kabul edilen bu 34 hasta çalışmamıza dahil edildiler. Kalan 7 hasta remisyona girmedi. Bu hastalardan 1 tanesi cerrahiye verildi. 6 hasta daha ileri medikal tedavi uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların şematize hali şekil 4’ te verilmiştir. Çalışmamıza dahiliye ya da gastroenteroloji bölümüne başvuran herhangi bir kronik hastalık tespit edilmeyen ve aktif enfeksiyon saptanmayan 31 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi.



Şekil 4: Çalışmaya katılan ÜK hastalarının dağılımı

Prospektif çalışmamızda 34 hasta ve 31 kontrol grubu mevcuttu. Hasta grubun %38,2’si kadın ve %61,8’ i erkekti. Kontrol grubunda ise %32,3’ ü kadın iken %67,7’ si erkekti. Hasta grubun yaş ortalaması 47,68±15,55 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 52,45±12,51 olarak saptandı (tablo 5).

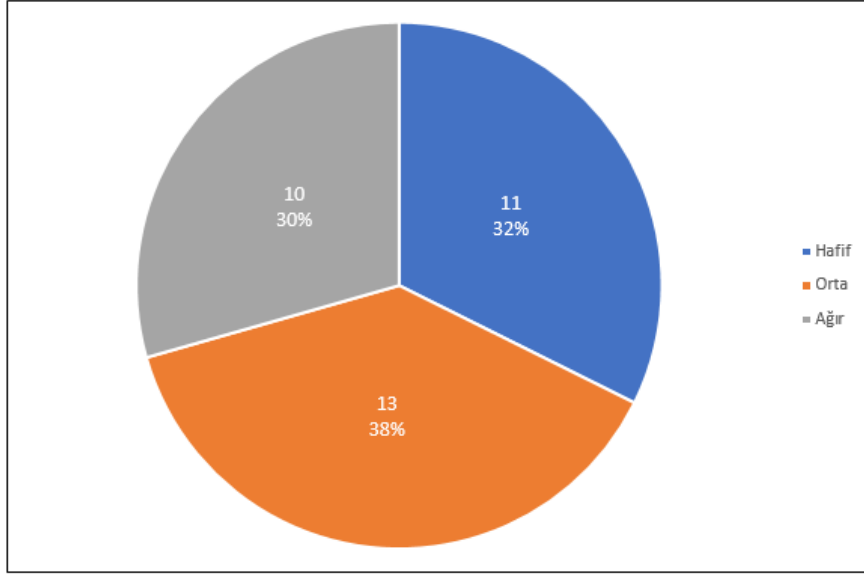
Hasta grupta sigara kullananlar %35,3, kullanmayanlar %41,2, sigarayı bırakmış olan %23,5' dı. Kontrol grubunda ise sigara kullananlar %29, kullanmayanlar %45,2 ve bırakmış olanlar %25,8 olarak saptandı (tablo 5).

Çalışmaya katılanların demografik verileri tablo 5' de özetlenmiştir.

	Hasta n=34	Kontrol n=31
Cinsiyet,		
Kadın, n(%)	13 (%38,2)	10 (32,3)
Erkek, n(%)	21 (%61,8)	21 (%67,7)
Yaş, ortalama±standart sapma	47,68±15, 55	52,45±12, 51
Sigara		
Kullanmıyor, n(%)	14 (%41,2)	14 (%45,2)
Kullanıyor, n(%)	12 (%35,3)	9 (%29,0)
Bırakmış, n(%)	8 (%23,5)	8 (%25,8)

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özellikleri

Çalışmaya alınan aktif dönemdeki ÜK hastaları Truelove-Witts klinik aktivite indeksine göre hafif, orta ve ağır olarak üç gruba ayrıldı. Bu 34 hastadan, 11 (%32) tanesi hafif, 13 (%38)' ü orta, 10 (%30)' u ağır hasta olarak belirlendi. Hastaların Truelove-Witts aktivite indeksine göre dağılımı şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5: Truelove-Witts'e göre hafif-orta-ağır hasta dağılımları

Çalışmaya alınan hastaların aktif, remisyon dönemi laboratuvar verileri ile kontrol grubunun laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Bu verilerinden lenfosit, ferritin, üre, glukoz aktif dönemde remisyon ve kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (tablo 6).

Hastaların aktif döneminde bakılan WBC $8823,58\pm2678,99$ iken remisyon grubunda $7850,00\pm2343,43$ kontrol grubunda ise $7025,81\pm1400,47$ olarak saptandı. WBC açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0,009$). Yapılan post-hoc testte bu farkın aktif ve kontrol grubunda olduğu görüldü (tablo 6).

Hastaların aktif döneminde bakılan nötrofil $5087,65\pm2318,28$ iken remisyon grubunda $4929,41\pm1777,39$ kontrol grubunda ise $4041,94\pm1048,10$ olarak saptandı. Nötrofil açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0,025$). Yapılan post-hoc testte bu farkın aktif ve kontrol grubunda olduğu görüldü (tablo 6).

Hastaların aktif döneminde bakılan kreatinin $0,90\pm0,22$ iken remisyon grubunda $0,82\pm0,28$ kontrol grubunda ise $0,74\pm0,16$ olarak saptandı. Kreatinin

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0.12$). Yapılan post-hoc testte bu farkın aktif ve kontrol grubunda olduğu görüldü (tablo 6).

Hastaların aktif döneminde bakılan CRP 2.11 ± 3.32 iken remisyon grubunda 0.60 ± 0.72 , kontrol grubunda ise 0.72 ± 1.76 olarak saptandı. CRP açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0.033$). Yapılan post-hoc testte bu farkın aktif ve remisyon grubunda olduğu görüldü (tablo 6).

Hastaların aktif döneminde bakılan ESR 26.76 ± 22.81 iken remisyon grubunda 14.08 ± 10.56 , kontrol grubunda ise 13.90 ± 9.92 olarak saptandı. ESR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0.005$). Yapılan post-hoc testte bu farkın aktif ve kontrol grubunda olduğu görüldü (tablo 6).

	Aktif¹ n=34	Remisyon² n=34	Kontrol³ n=31			
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	ki- kare	p	post- hoc
WBC(x1000/ml)	8823,53± 2678,99	7850,00± 2343,43	7025,81± 1400,47	9,534	0,009	1>3
Hb(g/dl)	13,59± 1,89	14,01± 1,61	13,27± 2,05	2,271	0,321	-
Plt(x1000/ml)	341361,76± 143597,29	422387,38± 580538,30	268516,13± 60370,45	4,378	0,112	-
Nötrofil(x1000/ml)	5087,65± 2318,28	4929,41± 1777,39	4041,94± 1048,10	7,344	0,025	1>3
Lenfosit(x1000/ml)	2428,53± 883,13	2069,12± 731,33	2200,00± 739,37	3,628	0,163	-
MPV(fl)	8,14± 1,06	8,14± 0,85	8,34± 0,80	1,065	0,587	-
Glukoz(mg/dl)	120,22± 61,07	114,69± 55,12	104,30± 18,54	1,277	0,528	-
Albumin(g/dl)	4,53± 0,53	4,52± 0,41	4,39± 0,32	3,889	0,143	-
Üre(mg/dl)	47,06± 68,23	25,40± 11,11	23,80± 6,18	1,135	0,567	-
Kreatinin(mg/dl)	0,90± 0,22	0,82± 0,28	0,74± 0,16	8,903	0,012	1>3
AST(U/L)	18,93± 10,00	18,38± 7,42	19,23± 4,89	2,394	0,302	-
ALT(U/L)	19,64± 13,97	18,90± 12,12	21,39± 24,03	0,227	0,893	-
CRP(mg/dl)	2,11± 3,32	0,60± 0,72	0,72± 1,76	6,842	0,033	1>2
ESR(mm/s)	26,76± 22,81	18,88± 14,08	13,90± 9,92	10,560	0,005	1>3
Ferritin(ng/ml)	81,64± 75,46	55,36± 42,13	56,57± 23,55	3,919	0,141	-

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen grupların laboratuvar verileri ve aralarındaki farklar

(Hb: hemoglobin, Plt: platelet, MPV: mean platelet volüme, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz)

Hastaların aktif döneminde bakılan serum NGAL seviyeleri 152,26±36,48 iken remisyon grubunda 123,97±37,42 kontrol grubunda ise 123,88±22,25 olarak saptandı. NGAL açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p=0,001). Bu farklılığın yapılan post-hoc analizde

hastalarda aktif dönemdeki NGAL kontrol dönemine ve remisyon dönemine göre daha yüksek olduğu görüldü (tablo 7).

Hastaların aktif döneminde bakılan S100A12 2598,17±672,8 iken remisyon grubunda 1179,55±385,08 kontrol grubunda ise 893,72±209,73 olarak saptandı. S100A12 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,001$). Bu farklılığın yapılan post-hoc testte hastalarda aktif dönemdeki S100A12 kontrol dönemine ve remisyon dönemine göre daha yüksek bulundu, post-hoc testte remisyon dönemindeki S100A12 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (tablo 7).

	Aktif¹ n=34	Remisyon² n=34	Kontrol³ n=31			
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	ki-kare	p	post- hoc
NGAL(ng/ml)	152,26± 36,48	123,97± 37,42	123,88± 22,25	13,642	0,001	1>2-3
S100A12(pg/ml)	2598,17± 672,80	1179,55± 385,08	893,72± 209,73	67,588	<0,001	1>2>3

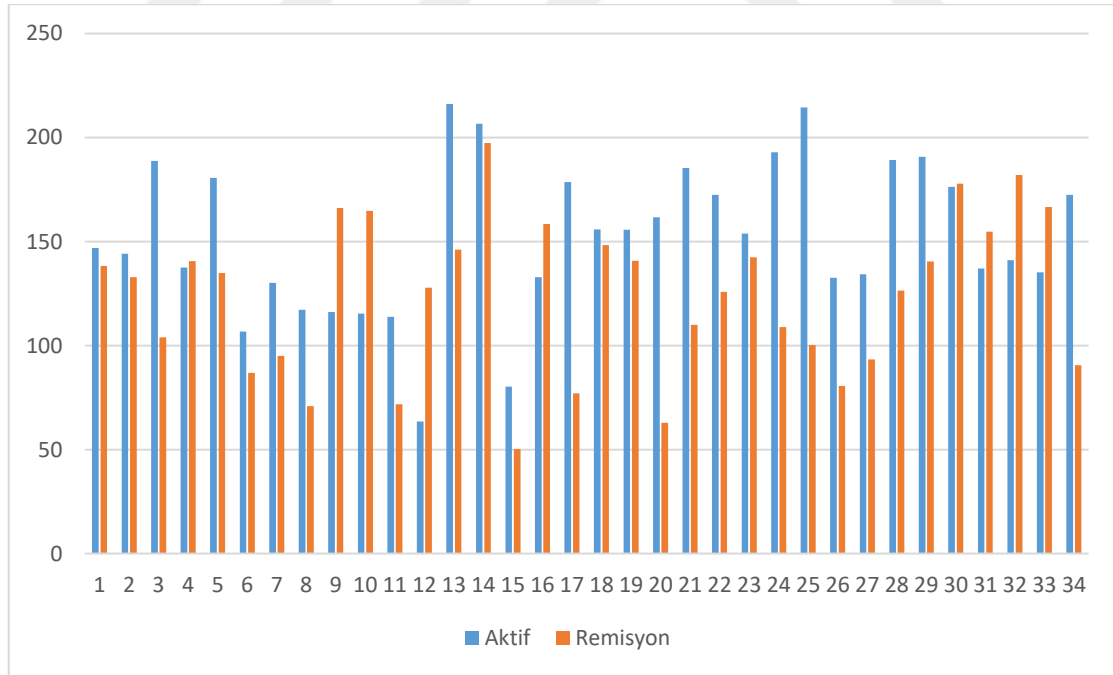
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen grupların NGAL, S100A12 ve diğer enflamatuvar belirteçlerin verileri ve aralarındaki farklar

Çalışmaya alınan aktif dönemdeki ÜK hastalarında Truelove-Witts' e göre hafif-orta-ağır diye 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup hasta ve çalışmamızda bakılan NGAL ile S100A12 arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (tablo 8).

		NGAL (ng/ml)	S100A12(pg/ml)
	n	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Hafif	11	162,08±29,13	2381,91±745,13
Orta	13	157,61±48,88	2604,03±609,19
Ağır	10	134,50±15,50	2828,43±657,21
ki-kare		4,481	2,216
p		0,106	0,330

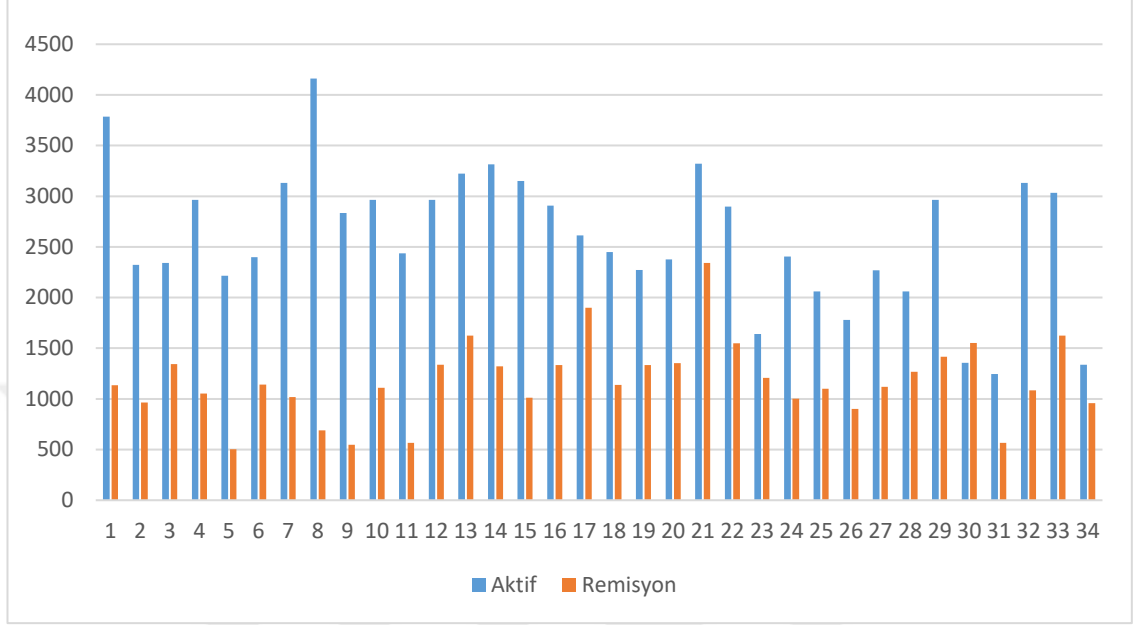
Tablo 8: Truelove-Witts' e göre NGAL ve S100A12 karşılaştırılması

Çalışmamıza alınan 34 ÜK' nın NGAL değerlerinin aktif ve remisyon dönemleri hastabazlı karşılaştırılması şekil 6'da ayrıntılı verilmiştir.



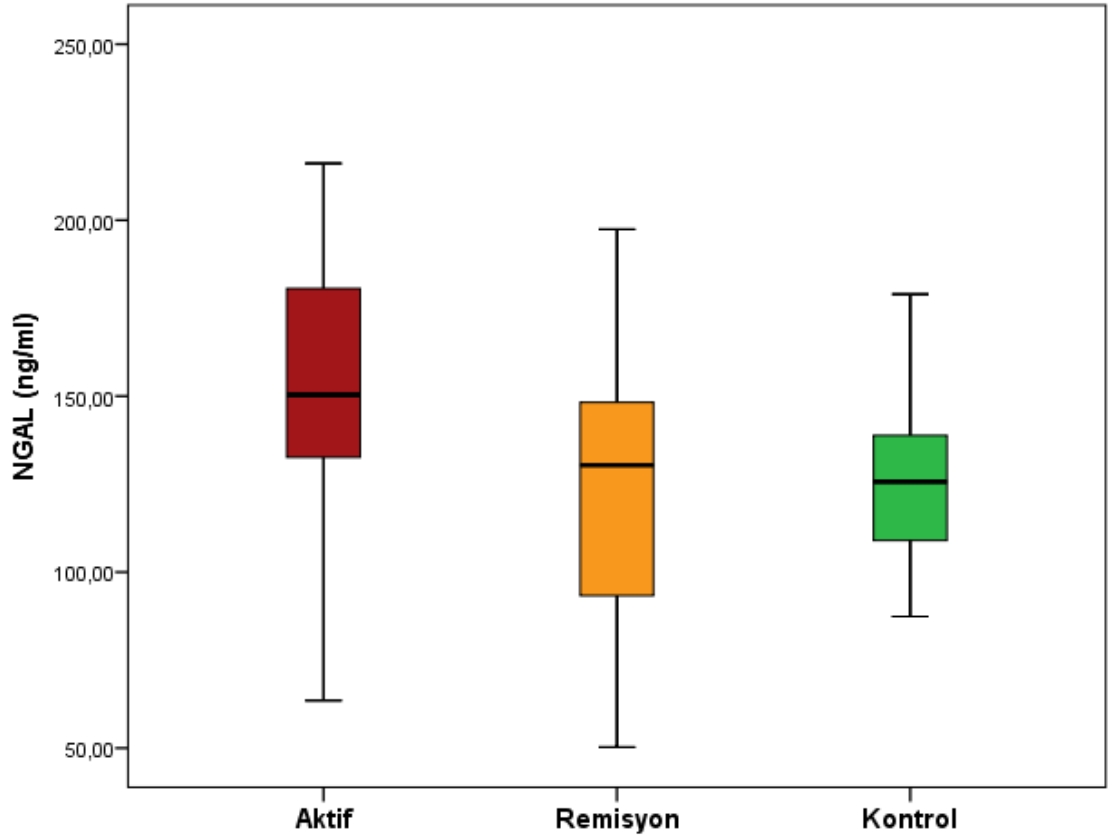
Şekil 6: Hasta bazlı ÜK aktif ve remisyon dönemi NGAL düzeyleri

Çalışmamıza alınan 34 ÜK' nın S100A12 değerlerinin aktif ve remisyon dönemleri hasta bazlı karşılaştırılması şekil 7' de ayrıntılı verilmiştir.



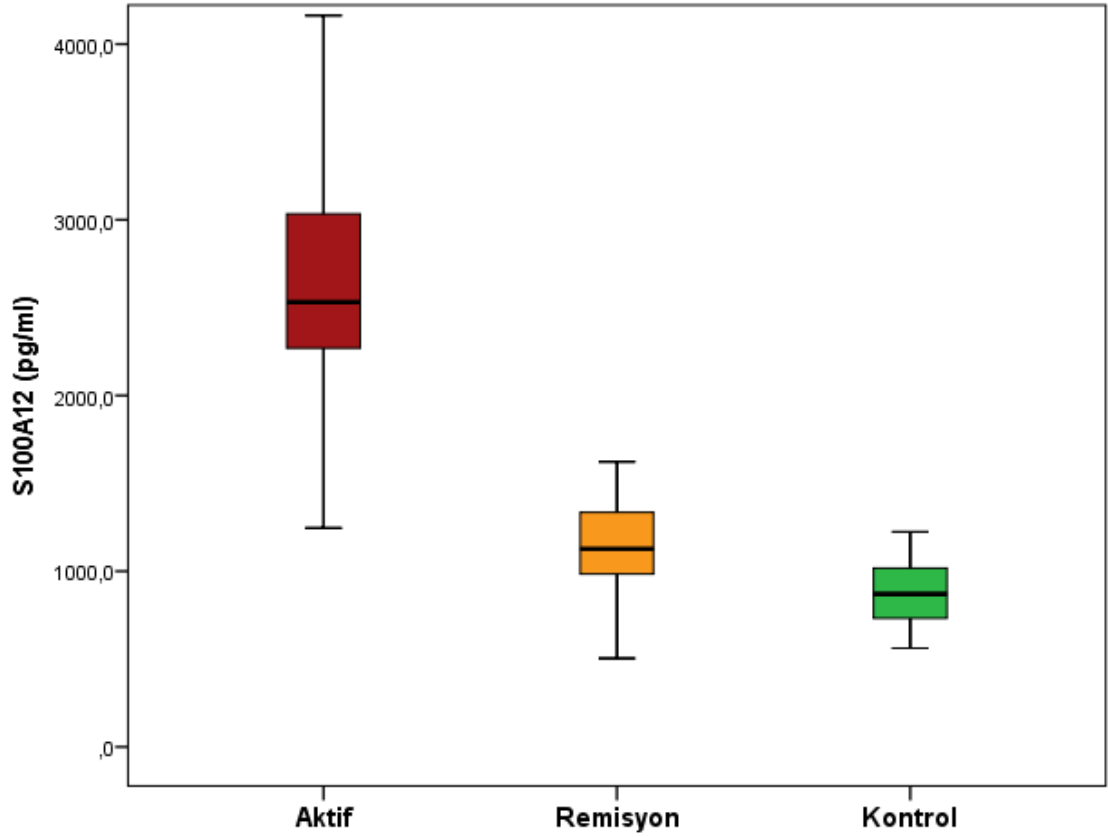
Şekil 7: Hasta bazlı ÜK aktif ve remisyon dönemi S100A12 düzeyleri

Serum NGAL düzeylerinin hastaların aktif dönemdeki dağılımları, remisyon ve kontrol grubundaki dağılımlarına oranla daha yüksek aralıkta izlenmiştir. Remisyon grubundaki hastaların serum NGAL düzeyleri ile kontrol grubundaki bireylerin serum NGAL düzeyleri ise benzer aralıkta dağılım göstermektedir (şekil 8).



Şekil 8: Serum NGAL düzeylerinin ÜK' nın aktif, remisyon dönemi ve kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği

Şekilde görüldüğü üzere serum S100A12 düzeylerinin hastaların aktif dönemdeki dağılımları, remisyon ve kontrol grubundaki bireylerin dağılımlarına oranla daha yüksek izlenmiştir. Remisyon sırasındaki hastaların serum S100A12 düzeyinin kontrol grubundaki bireylerin serum S100A12 düzeyi dağılımlarına göre daha yüksek bulunmuştur (şekil 9).



Şekil 9: Serum S100A12 düzeylerinin ÜK' nın aktif, remisyon dönemi ve kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği

Aktif dönem ÜK'yı predikte etmede serum NGAL ve S100A12' nin rolü tablo 9'da gösterimiştir.

	cut-off	AUC	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
WBC(x1000/ml)	7500	0,671	0,005*	70,6	55,4	45,3	43,5
CRP(mg/dl)	0,30	0,660	0,009*	73,5	38,5	38,5	42,4
Ferritin(ng/ml)	61	0,611	0,071	58,8	53,8	40,0	71,4
NGAL(ng/ml)	133	0,725	<0,001*	70,6	61,5	49,0	80,0
S100A12(pg/ml)	1335	0,980	<0,001*	97,1	83,1	75,0	98,2

***:p<0,05**

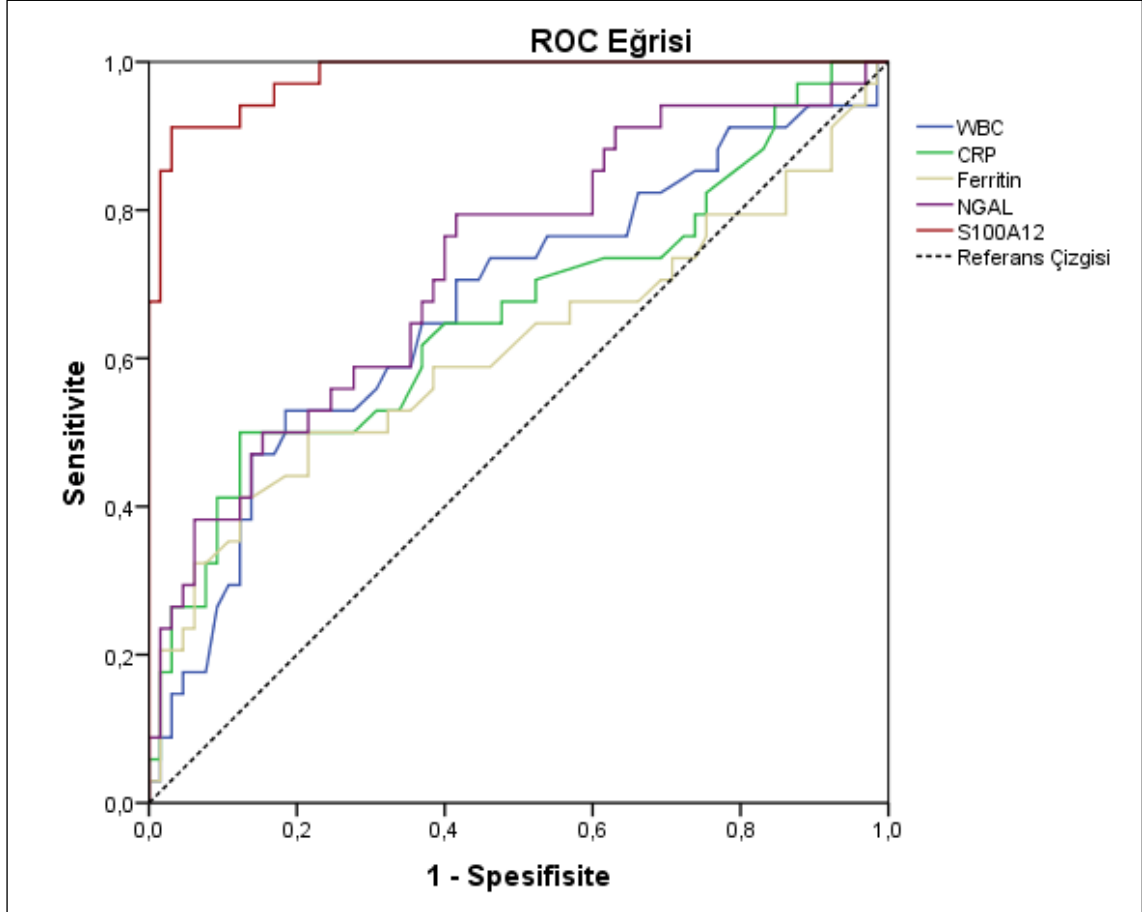
Tablo 9: Aktif dönem ÜK' yı predikte etmede serum NGAL, S100A12 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü

Serum NGAL' in aktif dönem ÜK' yı tahmin etmede belirlenen cut-off değeri 133 olarak alındığında sensitivitesi %70,6 spesifitesi %61,5 olarak bulundu. Serum S100A12 için belirlenen cut-off değeri 1335 olarak alındığında sensitivite %97,1 spesifite %83,1 olarak bulundu. WBC için belirlenen cut-off değeri 7500 olarak alındığında sensitivite %70,6 spesifite %55,4 , CRP için belirlenen cut-off değeri 0,3 olarak alındığında sensitivite %73,5 spesitite %38,5, ferritin için belirlenen cut-off değeri 61 olarak alındığında sensitivite %58,8 spesifite %53,8 olarak saptandı (Tablo 9).

Çalışmada aktif dönem ÜK' yı tahmin etmede kullanılan inflamatuvar belirteçlerden sentitivitesi ve spesitivitesi en yüksek S100A12 olarak tespit edildi (Tablo 9).

Pozitif prediktif değeri (PPV) ve negatif prediktif (NPV) değerien yüksek olan belirteç serum S100A12 (sırasıyla %75.0, %98,2) olarak tespit edildi (Tablo 9).

Aktif dönem ÜK' yı predikte etmede serum NGAL, S100A12 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolüne ait ROC Eğrisi şekil 10' da gösterilmiştir.



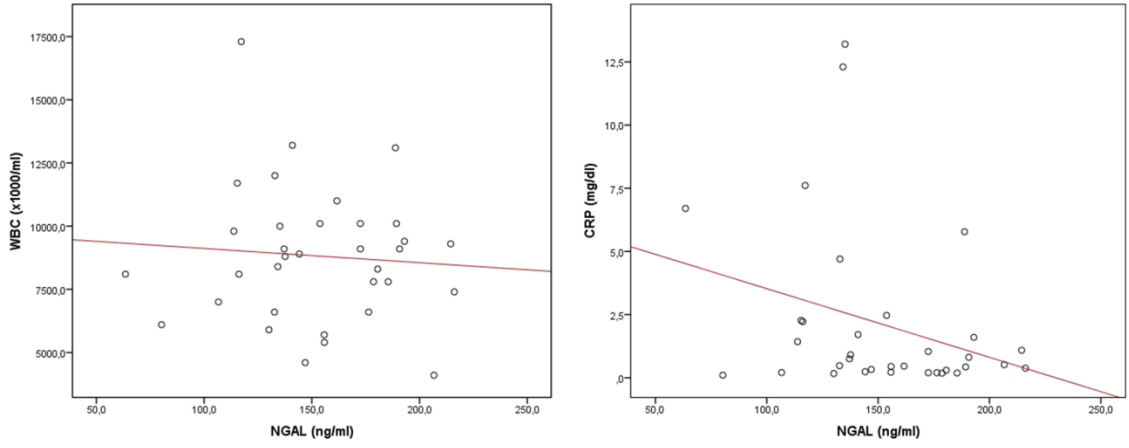
Şekil 10: Aktif dönem ÜK' yı predikte etmede serum NGAL, S100A12 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü (ROC Eğrisi)

NGAL, S100A12 ile enflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonu tablo 10' da gösterilmiştir.

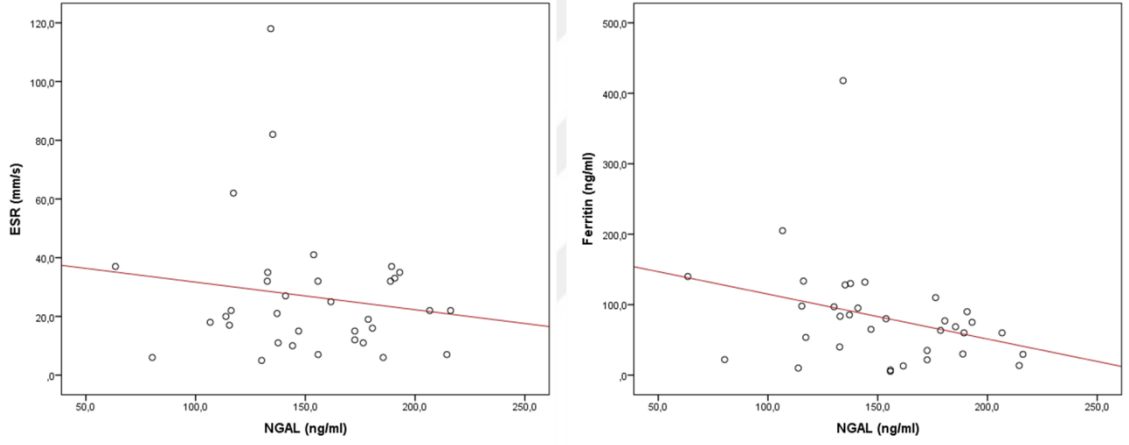
	NGAL(ng/ml)		S100A12(pg/ml)	
	r	p	r	P
WBC(x1000/ml)	-0,012	0,945	-0,106	0,551
CRP(mg/dl)	-0,208	0,239	-0,024	0,894
ESR(mm/s)	-0,058	0,746	-0,096	0,587
Ferritin(ng/ml)	-0,377	0,028	0,046	0,795

Tablo 10: NGAL, S100A12 ile enflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon tablosu

Aktif dönem ÜK hastalarındaki NGAL ile diğer inflamatuvar markırlar arasındaki ilişki incelendi. NGAL ile ferritin arasında orta düzeyde negatif ilişki saptandı ($r = -0,377$, $p:0,028$). NGAL ile WBC, CRP, ESR arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Aktif dönem ÜK hastalarındaki S100A12 ile diğer inflamatuvar markırlar arasındaki ilişki incelendi. S100A12 ile WBC, ESR, CRP, ferritin arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

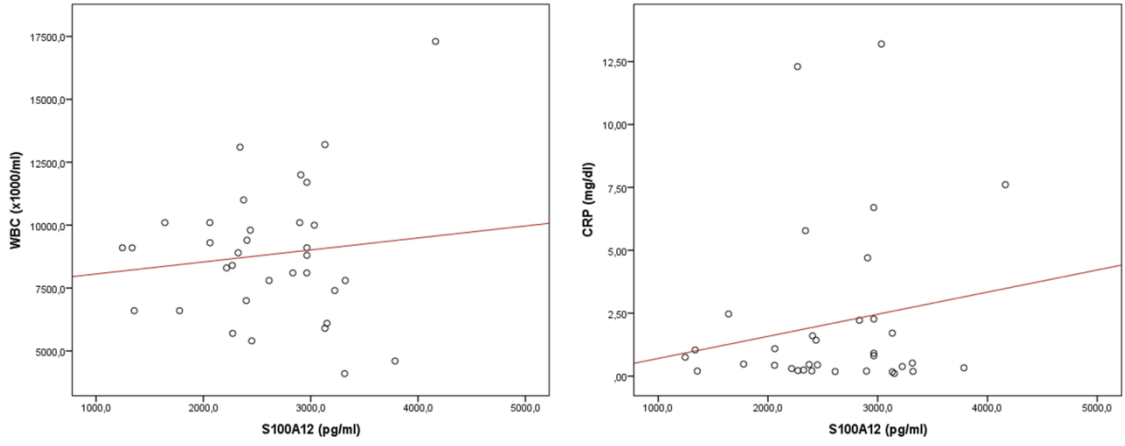


Şekil 11: NGAL' in WBC ve CRP arasındaki korelasyon grafikleri

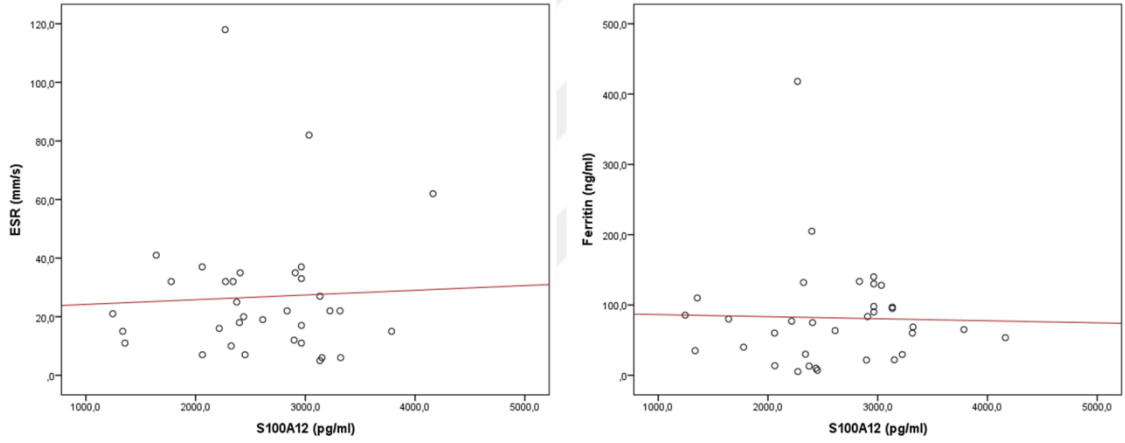


Şekil 12: NGAL' in ESR ve ferritin arasında korelasyon grafikleri

Aktif dönem ÜK hastalarındaki NGAL ile WBC, CRP, ESR, ferritin arasındaki korelasyon grafikleri şekil 11-12' de gösterilmiştir.



Şekil 13: S100A12' nin WBC ve CRP arasındaki korelasyon grafikleri



Şekil 14: S100A12' nin ESR ve ferritin arasında korelasyon grafikleri

Aktif dönem ÜK hastalarındaki S100A12 ile WBC, CRP, ESR, ferritin arasındaki korelasyon grafikleri şekil 13-14' de gösterilmiştir.

6. TARTIŞMA

ÜK kronik inflamatuvar, rektumdan başlayan, kolon mukozasına sınırlı olan, kesintisiz tutulum gösteren bir hastalıktır. Hastalığın mekanizması net olarak anlaşılamamakla beraber kolon ve rektumda mukozal inflamasyon ve ülserlere neden olduğu bilinmektedir. Mukozal immün sistemin kontrol dışı, aşırı ve ölçüsüz reaksiyonu nedeniyle hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyretmektedir (137,138).

Bir epidemiyolojik araştırmaya göre, ÜK prevalansı dünya çapında istikrarlı bir şekilde artmaktadır (139).

İBH'da tanı koyma, prognoz, hastalık şiddetinin, aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi konularda hekimler için halen bazı sorunlar devam etmektedir. Bu durumların her biri için tek bir altın standart test mevcut değildir. Hastalığın tanısını koymak, şiddetini belirlemek ve tedavi etkinliğini tahmin etmek için klinik muayene, laboratuvar bulguları, semptomlar, radyoloji ve biyopsi ile endoskopinin kombinasyonu kullanılmaktadır (140).

Klinik semptomlarının kolondaki tümörler, enterit ve iskemik enterit ile benzerliği ile birleştiğinde, ÜK için hala etkili tedavi seçeneklerinin eksikliği vardır, bu da kolayca yetersiz tanı ve yanlış tanıya neden olabilir ve sıklıkla en iyi tedavi penceresini kaçırmaktadır (141,142).

Bu nedenle erken tanı, hastalığın ciddiyetinin doğru değerlendirilmesi ve zamanında tedavi, ÜK hastalarının sonuçlarını iyileştirmek için büyük önem taşımaktadır. ÜK hastalarında temel patojenik mekanizmanın bağırsak iltihabı olduğu tanı ve hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla inflamatuvar belirteçlerin kullanılması mantıklı görünmektedir. CRP, ESR ve inflamasyonun diğer serum belirteçleri, barsak mukozasındaki inflamasyona her daim eşlik etmediklerinden dolayı mukozal inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığını güvenilir bir şekilde göstermekten uzaktırlar (143).

Amacımız klinik ve endoskopik indeksler ile belirlenmiş aktif ve remisyonunda ÜK hastalarında, nötrofillerden salgılanan S100A12 ve NGAL proteinlerinin kan seviyelerinin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini belirleyerek

hastalığa spesifik ve aktivite göstergesi sayılabilecek bir belirteci ortaya çıkarmaktır.

ÜK her yaş aralığında ortaya çıkabilmekle birlikte 10 ve 40 yaşlarında iki pik dönemi mevcuttur. Tüm yaş dönemlerinde insidansı erkek ve kadın cinsiyette eşittir. Yapılan çalışmalarda Yahudi toplumunda ve siyah ırka göre beyaz ırkta daha sık gözlemlendiği bulunmuştur (144). Bizim yaptığımız çalışmada ÜK hastalarında %38,2 sikadın ve %61,8' i erkekti. Hastaların yaş ortalaması $47,68 \pm 15,55$ olarak görüldü. ÜK prevelansının erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra her iki cinsiyette eşit olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (145,146).

Hastalığının insidansı erkeklerde yükselme görülürken, kadınlarda azalma gözlenmektedir (147).

Çalışmamızda hasta grubun %35,5 sigara kullanıyordu, %41,2 sigara kullanmıyor, %23,5 ise sigarayı bırakmıştı.İBH ile sigara arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda karışık sonuçların olduğunu görülmektedir (148). Birçok bilimsel makalede, sigara kullanmanın ÜK oluşumu için risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır. Fakat sigara kullanan bireylerin sigarayı bıraktıktan sonra ÜK ataklarının artabileceği de belirtilmektedir (149). ÜK' nın sigara kullanmayanlarda daha yaygın olduğu 1980'de yayınlanan bir çalışmayla birlikte gösterilmiştir (150) .Lunney ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, katılımcılar; %10,3 sigara içen,%17,8' i sigarayı bırakmış ve %71,9' u hiç sigara kullanmayan bireylerden oluşmaktadır (151). Blackwell ve arkadaşlarının ÜK hastalarının incelendiği retrospektif bir kohort çalışmasında; hastaların %13'ü sigara kullanıyor, %39,9'u hiç sigara kullanmıyor ve %47,1' i sigarayı bırakmış olarak tespit edilmiştir.Ayrıca aktif dönem hastalığın takip süresi, sigara kullanmayanlarda sigara kullananlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (152).

Çalışmamızın temelinde ÜK hastalarında aktif hastalığı tam anlamıyla tespit edebilmede erken biyobelirteç olarak kullanılabilecek iki biyomarkeri inceledik.

NGAL normalde nötrofillerin geç granüllerinin bir bileşeni olarak üretilir ve özellikle stres altındaki hücrelerden sentezlenir (153). Yapılan çalışmalarda meme, endometrium, over, deri, tiroid, akciğer, kolon, karaciğer, safra yolları, mide, özofagus ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardan kaynaklanan malign tümörlerde; enfeksiyon, inflamasyon, yanık, iskemi, kalp ve böbrek hasarı gibi durumlarda vücut sıvılarında ve ilgili dokularda NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (112). NGAL bir proinflamatuvar moleküldür. İnflamasyon olan bölgede granülosit birikimi görülür. NGAL içeren salgı granülleri granülositlerin apoptozisi sonrasında açığa çıkar ve lokal doku hasarına aracı olur. Escherichia Coli'nin intraperitoneal enjeksiyonundan sonra serum ve karaciğer NGAL düzeylerinin 4 saat içinde, dalak NGAL düzeyinin 6 saat içinde yükseldiği görülmüş, bu durum NGAL' in önemli bir akut faz proteini olduğunu ortaya konmuştur (112).

Son yıllarda NGAL' i hem tanı hem de prognoz için bir biyobelirteç olarak araştıran çalışmaların sayısında çok fazla bir artış görülmüştür. Yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesine kabulün ikinci gününde idrar ve serumdaki nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin konsantrasyonları, yoğun bakım ünitesinde sonraki üç ila yedi gün içinde akut böbrek hasarı gelişimini öngörmek için kullanılabilmesi öngörülmüştür (154). Yapılan başkibir çalışmada ise akut böbrek hasarı vakalarının çoğu, başvurudan sonraki ilk 48 saat içinde teşhis edildi ve NGAL, meydana gelebilecek olan akut böbrek hasarını tahmin etmede faydalı olduğu görülmüştür (155).

Literatürdeki benzer çalışmalar NGAL' in akut böbrek hasarını önceden belirlemede çok etkili bir belirteç olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği tespit edilen hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla serum NGAL seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (10).

Yapılan bir çalışmada bronşektazili hastalarda, NGAL sistemik inflamasyon seviyesini yansıtan yararlı bir biyobelirteç olabileceği görülmüştür (156). Thorsvik S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada muhtemelen Paneth hücreler dışındaki bağırsak epitel hücrelerinde artan ekspresyon nedeniyle NGAL' nin ince bağırsağın aktif CH' sında güçlü bir şekilde arttığı görülmüş. Bu

artma, ince bağırsakta inflamasyonun fekal biyobelirteci olarak NGAL' in varsayılan rolünün altını çizmektedir (157). İmmün kompleks aracılı inflamatuvar/otoimmün bozukluklar dahil olmak üzere birçok akut ve kronik inflamatuvar hastalık sırasında, NGAL yüksek oranda artar (158). Sistemik lupus eritematozus hastalarında diğer inflamatuvar sitokinlerle birlikte NGAL' in yukarı arttığı bildirilmiştir (159).

Çalışmamızda ÜK aktif hasta grubunda serum NGAL düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek tespit edildi. Ayrıca serum NGAL düzeylerinin aktif hastalık grubunda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu görüldü. Benzer şekilde, Yeşil ve arkadaşlarının İBH'lı (43 CH ve 49 ÜK) 92 erişkin hastada yaptığı çalışmada ELISA kullanılarak ölçülen Serum NGAL düzeyleri İBH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (116). ÜK ve CH vakaları arasındaki bir karşılaştırma, ÜK' lı hastalarda NGAL ekspresyonunun anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya çıkardı (160).

Oikonomou ve arkadaşlarının ÜK ve CH gruplarında serum NGAL seviyeleri arasında fark olmamasına rağmen, serum NGAL seviyesinin her iki grupta aktif ve inaktif hastalığı ayırt etmede yardımcı olduğu gösterilmiştir (161). İBH' lı hastalardan alınan kolon mukozası doku analizlerinde, sağlıklı bireylere kıyasla ÜK' lı hastalarda NGAL ekspresyonunda önemli bir artış olduğunu ortaya koymuştur (160).

S100 proteinleri, "EF-el tipi" konformasyona sahip küçük, asidik, kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir. Bugüne kadar insanlarda en az 25 çeşit S100 proteini tanımlanmıştır (118). Bunlar arasında ekstraselüler S100A12 proteini (EN-RAGE, Calgranulin C), NF-κB yolağını aktive eder ve IL-1β ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinler ile vasküler hücre adezyon proteini 1 ve interselüler adezyon molekülü 1 gibi adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonuna yol açar (162).

Son zamanlarda, S100A12' nin aktive edilmiş insan nötrofilleri tarafından salgılandığı gösterilmiştir (127). S100A12 ayrıca kistik fibroz (bronş sıvısında ölçülür) (134), romatoid artrit (serum) (135) ve İBH (serum, mukoza ve dışkı)

(163) dahil olmak üzere bir dizi inflamatuvar alt patogenezi olan hastalıkta yükselir. S100A12' nin kan seviyeleri diyabetli hastalarda yükselmiştir ve ayrıca sistemik juvenil idiyopatik artrit gibi diğer inflamatuvar hastalıkların tespiti için iyi bir biyobelirteç olarak gösterilmiştir (164,165).

Nötrofillerin iltihaplı dokuya göçü ve infiltrasyonu, ÜK' nin inflamatuvar süreci sırasında çok önemli bir rol oynadığından, S100A12' nin ÜK' daki serum ilişkisini değerlendirdik. Bizim çalışmamızda S100A12' nin aktif dönemde kontrol ve remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptadık. Çalışmamızda aktif dönem ÜK hastalarında S100A12' yi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu gördük. Bu veriler S100A12' nin ÜK' nin aktif dönem hastalık inflamatuvar belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mukozasına nötrofil akışı, özellikle inflamasyonun erken aşamalarında, İBH aktivitesi ile yakından bağlantılı olduğundan, dokudaki ve salgılardaki nötrofil kaynaklı S100A12 inflamatuvar aktivite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (136,166).

Foell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada S100A12 nötrofil sayısı, CRP, ESR ve fibrinojen gibi diğer inflamatuvar belirteçlere kıyasla otoinflamatuvar hastalıkların subklinik aktivitesini göstermede daha hassastır (162). Bizim yaptığımız çalışmada da S100A12' nin sensitivite ve spesifinin ESR, CRP, ferritin ve WBC'den daha yüksek olduğu görüldü. Yine Foell ve arkadaşları, İBH' li yetişkin bireylerde doku düzeyinde S100A12 ekspresyonu ilk kez göstermeyi başarmıştır. Bu çalışmada, CH ve ÜK' lı bireylerin kolon mukozasında S100A12' nin doku ekspresyonu ve ayrıca serum S100A12 düzeyleri incelenmiş ve S100A12' nin, inflamasyon içeren kolon mukozasında ve serumda yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca S100A12 seviyelerinin hastalık aktivitesinin klinik göstergeleri ile korele olduğu saptanmıştır (136).

Fekal S100A12 seviyeleri de inflamasyon ile korelasyon gösterir. Fekal S100A12, inflamatuvar barsak hastalığını, irritabl barsak sendromu gibi non-organik hastalıklardan ayırt etmede %86 sensitivite, %96 spesifitede olduğu Kaiser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (167).

Hastalık aktivitesinin tayini tedavi kararı ve prognoz açısından büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda klasik inflamasyon belirteçleri olan WBC, nötrofil ve ESR düzeylerinin aktivasyon döneminde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olduğunu saptadık. Bu belirteçlerin hastalık spesifik olmamasına ve tek başına aktivasyon göstergesi olamayacağını bilmemize rağmen klinik olarak şüphede kalınan zamanlarda klinisyene yol gösterici olabilceği aşıkardır. Diğer bir klasik aktivasyon göstergesi olan CRP düzeyleri, remisyon dönemine göre ÜK aktif dönemde istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek tespit edildi. Diğer çalışmalarda da ESR, CRP, WBC, platelet gibi klasik laboratuvar testleri ile hastalık aktivitesi arasında genellikle pozitif yönde korelasyon görülmektedir. Özellikle serum CRP düzeyleri ÜK hastalarında atak döneminde önemli oranda yükselen nonspesifik bir inflamasyaon göstergesi olarak kabul edilebilir (168).

ÜK hastalarında kan lökosit sayısı, kolonik inflamasyon düzeyine bağlı değişen seviyelerde artmaktadır. ÜK hastalarında aktivite belirleyicisi olarak takipte kullanılan parametrelerden bir tanesi olsa da İBH' a özgü bir belirteç değildir. Özellikle stres ve diğer inflamasyon durumlarında da artabilir. Tek başına kullanılmasından ziyade daha çok diğer belirteçlerle birlikte kullanılır.

ESH tespiti çeşitli akut faz proteinlerindeki değişimi göstermektedir. Testi uygularken bir saatte yer çekimi ile eritrositlerin koagüle edilmemiş dikey bir tüpte aldığı mesafe ölçülmektedir. Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olduğu kabul edilmekle birlikte İBH' a özgül değildir. Her ne kadar hastalığa özgül değilse de hala geniş bir kullanım alanı mevcuttur. ESH hematokrit değerlerine ve plazma protein konsantrasyonu bağlı olarak değişkenlik görülebilmektedir. İBH'da akut faz cevabını göstermede çabuk sonuç veren bir test olarak değerlendirilmektedir (169).

Tezel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÜK aktif hastalardaki CRP değeri (ort: 21,08) remisyondaki ÜK hastalarındaki CRP değerinden (ort: 6,12) istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) derecede yüksek bulunmuştur (170).

Yapılan başka bir çalışmada Ananthakrishnan. ve arkadaşlarının ÜK hastalarında aktivasyon göstergelerini araştıran çalışmasında da CRP düzeyleri

aktif hastalarda, remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görülmüş ($p<0,05$) (171). 2008 yılında Lok ve arkadaşlarının yaptığı, yeni tanılı ya da nüks gelişmesi nedeniyle başvuran endoskopik ve histolojik olarak aktif 49 ÜK hastasından oluşan bir çalışmada WBC, hemoglobin, platelet, CRP ve ESR değerlerinin hastalık şiddeti ve kolonoskopik yaygınlığı arasındaki ilişki araştırılmış ve tüm belirteçler ile hastalığın endoskopik ve klinik şiddeti arasında bağlantı gözlenmiştir. Ayrıyeten proktit ve sol kolon tutulumunda ilişki görülmez iken ekstansif tutulum ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişki görülmüştür (172).

ÜK hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi; tedavinin düzenlenmesi, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, relaps riski olan, remisyona girebilecek ya da kolektomi gerektirecek hastaları önceden tahmin etmemiz açısından büyük önem taşımaktadır. Klinik aktivite değerlendirilmesinde Powell-Tuck, Seo, Truelove-Witts ve Mayo Klinik tarafından geliştirilen değişik indeksler kullanılmaktadır. Truelove-Witts kriterleri kolay hatırlanması açısından klinik pratikte sık kullanılan bir skora sistemidir. Ancak bu sistemin dezavantajı hastanın kolonoskopik bulgularının değerlendirmeye dahil edilmemiş olmasıdır (173). ÜK aktif dönemini Truelove-Witts' e göre hafif aktivasyon, orta aktivasyon şiddetli aktivasyon grubu olarak sınıflandırdık. Truelove-Witts' e göre hafif-orta-şiddetli grupların serum NGAL ve S100A12 ile arasında olan ilişkiye bakıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Bu durumun aktif hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki aktif ÜK hasta sayımızın az olması, çalışmamızın tek merkezli yürütülmesi, idrar ve feçes NGAL ve S100A12 seviyelerine bakamamış olmamız ve ayrıca bu belirteçlerin mukozal dokudaki ekspresyon düzeylerini inceleyemememiz çalışmamızın eksik yönleri olarak sıralanabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prospektif çalışmamızda klinik ve endoskopik olarak belirlenmiş ÜK aktif ve remisyon hasta grubunda serum NGAL ve S100A12 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirdik. Literatüre bakıldığında ÜK hastalarında serum NGAL ve S100A12' nin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda, serum NGAL ve S100A12 düzeyleri, ÜK aktif hasta grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca serum NGAL ve S100A12 düzeylerinin ÜK aktif hasta grubunda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak görüldü. Bu da serum NGAL ve S100A12 düzeylerinin, ÜK aktivasyonunun saptanmasında önemli bir belirteç olabileceklerini düşündürmektedir. Truelove-Witts aktivite skorlamasına göre aktif hastalar hafif-orta ve ağır olarak üç gruba ayrıldığında serum NGAL ve S100A12' nin gruplar arasında anlamlı dereced fark oluşturmadığı saptandı. Bu durum serum NGAL ve S100A12' nin ÜK aktif hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılacak bir belirteç olamayacağını düşündürse de bu durumun ortaya çıkmasında çalışmaya dahil edilebilen aktif ÜK hasta sayımızın yeterli olmadığından kaynaklanabileceğini öngörmekteyiz.

Özgünlüğü yüksek olan çalışmamızdaki bulguların uzun dönemde literatürde yer bulabilmesi için daha çok sayıda hasta ve kontrol grubu içeren, çok merkezli, NGAL ve S100A12 doku ekspresyonun da gösterildiği prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

8. KAYNAKLAR

1. Papadakis MA, Mcphee SJ (eds), Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi. Kaya M, Uçmak F, Ekin N, (Çeviren) Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2016.s.634-645.
2. Berry SK, Melmed GY. Quality indicators in inflammatory bowel disease. Intest Res 2018; 16: 43–47.
3. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2018; 113: 481-517.
4. Sands BE. From symptoms to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004; 126: 1518-1532.
5. Satsangi J, Silverberg S M, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55: 749–753.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2018; 390: 2769-2778.
7. İnce MN, Eliott DE. Effective use of the laboratory in the management of patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin 2019; 48: 237-258.
8. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol. 2003 Oct;14(10):2534-2543
9. Borkham-Kamphorst E, Drews F, Weiskirchen R. Induction of lipocalin-2 expression in acute and chronic experimental liver injury moderated by pro-inflammatory cytokines interleukin-1 β through nuclear factor-K B activation. Liver International. 2011;31(5):656-665.
10. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, Espevik T, Frøland SS, Husberg C, Christensen G, Dickstein K, Kjekshus J, Øie E, Gullestad L, Aukrust P. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. Eur Heart J. 2009 May;30(10):1229-1236.
11. Goyette J., Geczy C. 2011. Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function. Amino Acids. 41: 821-842.

12. Van De Logt F., Day A.S. 2013. S100A12: a noninvasive marker of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 14:62– 67.
13. Kalkan Ç, Törüner M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Striktürler. *Güncel gastroenteroloji.* 2013;17(4):302–306.
14. Özkan B. T, Kılıç Ş, Gebetekin C, Zincirli M, Özeke T (1997). Ülseratif kolitli bir olguda akciğer tutulumu: Olgu sunumu. *Bursa Devlet Hastanesi Bülteni*, 1997,13(2), 113-116
15. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
16. Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs Context.* 2019;22(8):1–11.
17. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
18. Schroeder K. W., W. J. Tremaine and D. M. Ilstrup (1987). “Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study.” *N Engl J Med* 317(26): 1625-1629.
19. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ.* 1989 Jan 14;298(6666):82-86.
20. Geçim İ.E., İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*, 2012. 5(3): p. 118-122.
21. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;18(6):1252-1260.
22. Dağlı Ü. İnflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi. *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği Yayınları*, 2006: 5-10.
23. Tozun N, Atug O. Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2009;43(1):10–13.

24. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35(3): 154-167.
25. Dağlı Ü. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genetik. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1): 1-6.
26. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 379-389.
27. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9(6):367-374.
28. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Apr;19(5):1010-1017.
29. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988 Mar;29(3):352-357.
30. Ueno A, Jijon H, Traves S, Chan R, Ford K, Beck PL, Iacucci M, Fort Gasia M, Barkema HW, Panaccione R, Kaplan GG, Proud D, Ghosh S. Opposing effects of smoking in ulcerative colitis and Crohn's disease may be explained by differential effects on dendritic cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 May;20(5):800-810..
31. Molodecky N, Kaplan G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. 2010;6(5):339-346.
32. Khalili H, Ananthakrishnan A. N, Konijeti G. G, Liao X, Higuchi L. M, Fuchs C. S, Chan A. T. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *Bmj*, 2013, 347.
33. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-2931.
34. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1879-1886.
35. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z,

- Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IBDGC), Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-124.
36. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16731-16736.
 37. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1314-1321.
 38. Akçam M. Çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2012;8(1):56-60.
 39. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 2003 Jun;124(7):1767-1773.
 40. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993 Apr;34(4):517-524
 41. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A, Nouvet FJ, Bonen D, Karban A, Dassopoulos T, Karaliukas R, Beaty TH, Hanauer SB, Duerr RH, Cho JH. Defining complex contributions of

- NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis*. 2003 Sep;9(5):281-289.
42. Ng SC, Tsoi KK, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FK, Sung JJ. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1164-1176.
 43. Aktan H, iltihabi barsak hastaligi. *Gastroenteroloji*, 1988: p. 173-191.
 44. Rao SS. Holdsworth CD. and Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 1988, 29: 342-345.
 45. Demirel, U. and İ.H. BAHÇECİOĞLU, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Klinik Özellikler. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*, 2012. 5(3): p. 30-34.
 46. Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. 2021 Jun 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
 47. Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs Context*. 2019 Apr 29;8:212572.
 48. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar;53(3):305-353.
 49. Ahuja V, Kumar A, Kochhar R. Algorithm for managing severe ulcerative colitis. *Trop Gastroenterol*. 2014 Aug;35 Suppl 1:S40-44.
 50. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, Huang K, Luo Y, Li X, Sun C, Feng ST, Li ZP. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Nov 9;18(1):173.
 51. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317(26):1625-1629.
 52. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;ii:1041-1048.
 53. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2007 Sep;52(9):2063-2068.

54. Vermeire S, Van Assche G, and Rutgeerts P, C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2004. 10(5): p. 661-665.
55. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA, Cellai AP, Ilari I, Prisco D, Antonucci E, Tonelli F, Abbate R. Persistence of hemostatic alterations in patients affected by Crohn's disease after bowel surgery. *Thromb Res*. 1997 Sep 15;87(6):539-546.
56. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1518-1523.
57. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2410-2422.
58. Kaul A, Hutfless S, Liu L, Bayless TM, Marohn MR, Li X. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1872-1884.
59. Turell, L., R. Radi, and B. Alvarez, The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013. 65: p. 244-253.
60. van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 15;341:c3369.
61. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 21;24(35):4014-4020.
62. Leighton JA1, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, Faigel DO, Gan SI, Hirota WK, Lichtenstein D, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, VanGuilder T, Fanelli RD; ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy-Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4):558-565.
63. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006;48(2):116–132.
64. Satsangi J, Rosenberg, W. M, Jewell D. P. "The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's

- disease." *European journal of gastroenterology & hepatology* 6.5 (1994): 413-416.
65. Joel E D, M. ve Appleyard M, Investigating IBD in the 21st Century, CDIC01 2006 part 1 p1-4.
 66. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989 Jan 14;298(6666):82-86.
 67. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskis L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008 Mar;2(1):1-23.
 68. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Jan;34(1):55-67
 69. Judge TA, Lewis JD, Lichtenstein GR. Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002 Jul;12(3):495-523.
 70. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology*. 1997 Jul;31(1):60-66.
 71. Ambrosini R1, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, Leo L, Filippone A, Canalis L, Fossaceca R, Carriero A. Inflammatory chronic disease of the colon: how to image. *European journal of radiology* 61.3 (2007): 442-448.
 72. Yazıcı, H., Hamuryudan, V., Sonsuz, A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005, s819-827.
 73. Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D, Ed. *Textbook of Radiology and Imaging*, London: Churchill Livingstone, 2003:635-662.
 74. Carrascosa P1, Castiglioni R, Capuñay C, López EM, Carrascosa J. CT colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging*. 2007 Sep-Oct;32(5):596-601.
 75. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Völk M, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Seitz J, Herfarth H. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment

- of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut*. 2005 Feb;54(2):250-256.
76. Langan C. Robert, Gotsch B. Patricia, Krafczyk A Michael, Skillinge D. David. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2007;76: 1323-30, 1331.
 77. Lanjouw E, van Daele PL, Raes MP, van der Meijden WI. Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):532-533.
 78. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1311-1321.
 79. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, Mattar MC. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 2019 Feb; 7: 405-418.
 80. Tursi A, Elisei W, Giorgetti G.M, Aiello F, Brandimarte G, Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2011. 33(3): p. 358-365.
 81. Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, Santos GW, Slavin RE. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. *Transplant Proc* 1976; 8: 675-684.
 82. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol*. 1990 Jun;85(6):711-716.
 83. Karan M. A, Erten N, Taşcıoğlu C, Akkaya A, Akasya E, Baykal C, Ülseratif kolit seyirinde gelişen Sweet sendromu (Olgu sunumu), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 2000, 63(1), s82-85.
 84. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement inpatients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(9):1027-1030.
 85. Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003;48(6):663-676.
 86. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(2):135-139.
 87. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40 Suppl 2:S253-259.

88. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(9):1598-1619.
89. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85(3):430-434.
90. 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. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 481-486.
91. Skomorochow E, Pico J. Toxic Megacolon. 2021 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
92. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolypoidosis, and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J*. 1966 Jun 11;1(5501):1442-1447.
93. Sapmaz F, Başığit S, Kalkan İH, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Kolorektal Kanser Gözetimi ve Kemoprevensiyon. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016;20(1):61–66.
94. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1553-63.
95. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014 November 28; 20(44): 16389-16397.
96. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Campieri M. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16 Suppl 4: 13–19.
97. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997 Jun;40(6):775-781.
98. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, Campieri M. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:1053–1057.
99. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, Regalli G, Yeh C, Smith-Hall N, Ajayi F. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov;100(11):2478-2485

100. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000543.
101. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3204–3212.
102. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):312-339.
103. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-1592.
104. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1606-1619.
105. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770.
106. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ*. 2006 Aug 12;333(7563):340-343.
107. Bürger M, Schmidt C, Teich N, Stallmach A. Medical Therapy of Active Ulcerative Colitis. *Viszeralmedizin*. 2015 Aug;31(4):236-245
108. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):482-513.
109. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993 May 15;268(14):10425-10432.
110. Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, Yan ZQ. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. *Am J Pathol*. 2006 Dec;169(6):2245-2253.
111. Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponinlike biomarker for human acute kidney injury, *Nephrology* 2010;15: 419– 428.
112. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2012;1826(1):129-169.

113. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):3073-3082.
114. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, Devarajan P, Barasch J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Jul;15(4):442-449.
115. Bao GH, Ho CT, Barasch J. The Ligands of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *RSC Adv*. 2015;5(126):104363-104374.
116. Yeşil A, Gönen C, Senateş E, Paker N, Gökden Y, Koçhan K, Erdem ED, Gündüz F. Relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels and inflammatory bowel disease type and activity. *Dig Dis Sci*. 2013 Sep;58(9):2587-2593.
117. Janas RM, Ochocińska A, Snitko R, Dudka D, Kierkuś J, Teisseyre M, Najberg E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in blood in children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;29(11):1883-1889.
118. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey A.C, Shaw G.S. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem. J*. 2006;396:201–214.
119. Austermann J, Zenker S, Roth J. S100-alarmins: potential therapeutic targets for arthritis. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2017;21(7):738-750.
120. Ravasi T, Hsu K, Goyette J, Schroder K, Yang Z, Rahimi F, Miranda L.P, Alewood P.F, Hume D.A, Geczy C. Probing the S100 protein family through genomic and functional analysis. *Genomics*. 2004;84:10–22.
121. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999 Jun 25;97(7):889-901.
122. Neeper M, Schmidt A.M, Brett J, Yan S.D, Wang F, Pan Y.C, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J. Biol. Chem*. 1992;267:14998–15004.
123. Srikrishna G, Huttunen H.J, Johansson L, Weigle B, Yamaguchi Y, Rauvala H, Freeze H.H. N-Glycans on the receptor for advanced

- glycation end products influence amphotericin binding and neurite outgrowth. *J. Neurochem.* 2002;80:998–1008.
124. Foell D, Wittkowski H, Kessel C, Lüken A, Weinhage T, Varga G, Vogl T, Wirth T, Viemann D, Björk P, van Zoelen MA, Gohar F, Srikrishna G, Kraft M, Roth J. Proinflammatory S100A12 can activate human monocytes via Toll-like receptor 4. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jun 15;187(12):1324-1334.
 125. Yang Z, Yan WX, Cai H, Tedla N, Armishaw C, Di Girolamo N, Wang HW, Hampartzoumian T, Simpson JL, Gibson PG, Hunt J, Hart P, Hughes JM, Perry MA, Alewood PF, Geczy CL. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jan;119(1):106-114.
 126. Hofmann B.M, Wilk J, Heydemann A, Kim G, Rehman J, Lodato J.A, Raman J, McNally E.M. S100A12 mediates aortic wall remodeling and aortic aneurysm. *Circ. Res.* 2010;106:145–154.
 127. Boussac M, Garin J. Calcium-dependent secretion in human neutrophils: a proteomic approach. *Electrophoresis*2000;21:665–672.
 128. Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin. Chim. Acta.* 2004;344:37–51.
 129. Foell D., Seeliger S., Vogl T., Koch H.G., Maschek H., Harms E., Sorg C., Roth J. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax.* 2003;58:613–617.
 130. Yang Z, Tao T, Raftery M.J, Youssef P, di Girolamo N, Geczy C.L. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. *J. Leukoc. Biol.* 2001;69:986–994.
 131. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. *Frontiers in immunology.* 2018;8:1908.
 132. Perera C, McNeil HP, Geczy CL. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunol Cell Biol* 2010; 88: 41– 49.
 133. Ye F, Foell D, Hirono KI, Vogl T, Rui C, Yu X, Watanabe S, Watanabe K, Uese K, Hashimoto I, Roth J, Ichida F, Miyawaki T. Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):840-844.
 134. Foell D, Seeliger S, Vogl T, Koch HG, Maschek H, Harms E, Sorg C, Roth J. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax.* 2003 Jul;58(7):613-617.

135. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1286-1295.
136. Foell D, Kucharzik T, Kraft M, Vogl T, Sorg C, Domschke W, Roth J. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003 Jun;52(6):847-853.
137. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018 Mar;53(3):305-353.
138. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, Sahin S, Tasliyurt T, Yilmaz A. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 Nov;31(11):585-590.
139. Nanki K, Fujii M, Shimokawa M, Matano M, Nishikori S, Date S, Takano A, Toshimitsu K, Ohta Y, Takahashi S, Sugimoto S, Ishimaru K, Kawasaki K, Nagai Y, Ishii R, Yoshida K, Sasaki N, Hibi T, Ishihara S, Kanai T, Sato T. Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. *Nature.* 2020;577:254–259.
140. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006 Mar;55(3):426-431.
141. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018 Dec 19;30(1):1-10.
142. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):392-400.e3.
143. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. What Predicts Mucosal Inflammation in Crohn's Disease Patients? *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(12):1567-1572.
144. Grucela A, Steinhagen RM. Current surgical management of ulcerative colitis. *Mt Sinai J Med.* 2009 Dec;76(6):606-612.

145. Cosnes, J., Gower–Rousseau, C., Seksik, P., and Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6); 1785-1794.
146. Prideaux L, Kamm M.A, De Cruz P.P, Chan F.K, and Ng S.C. (2012). Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27(8);1266-1280.
147. Loftus E.V, Jr. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6); 1504-1517.
148. Zareef R, Younis N, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: A key role for microbiota? *Meta Gene*. 2020;25:100713
149. Bastida G, and Beltran B. (2011). Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World Journal of Gastroenterology*, 17(22); 2740-2747.
150. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Mar 6;284(6317):706.
151. Lunney P.C, Kariyawasam V.C, Wang R.R, Middelton K.L, Huang T, Selinger C.P, Andrews J.M, Katelaris P.H. and Leong R.W. (2015). Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(1); 61-70.
152. Blackwell J, Saxena S, Alexakis C, Bottle A, Cecil E, Majeed A, et al. The impact of smoking and smoking cessation on disease outcomes in ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(5):556-567.
153. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in the rat and mouse. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1482:272–283.
154. Yegenaga I, Kamis F, Baydemir C, Erdem E, Celebi K, Eren N, Baykara N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a better biomarker than cystatin C for the prediction of imminent acute kidney injury in critically ill patients. *Ann Clin Biochem*. 2018 Mar;55(2):190-197.
155. Kamis F, Yegenaga I, Musul M, Baydemir C, Bek S, Kalender B, Baykara N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. *J Crit Care*. 2016 Aug;34:89-94.
156. Özyurt S. , Özçelik N. , Yılmaz Kara B. , Arpa M. , Metin Y. , Orhan N. , Gümüş A. Bronşektazide Sistemik İnflamasyon Belirteci; Nötrofil Jelatinaz

İlişkili Lipokalin-2. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020; 11(2): 186-190.

157. Thorsvik S, Bakke I, van Beelen Granlund A, Røyset ES, Damås JK, Østvik AE, Sandvik AK. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the gut in Crohn's disease. *Cell Tissue Res.* 2018 Nov;374(2):339-348.
158. Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors.* 2011 Nov-Dec;37(6):413-420.
159. Li YN, Hu FL, Dai YJ, Li R, Ma XX, Du Y, Feng M, Jia Y, Zhang CF, Zhu L, Ascherman DP, Li ZG. Serum anti-lipocalin 2 IgG is a novel biomarker in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014 Aug;23(9):868-875.
160. Galamb O, Gyorffy B, Sipos F, Spisak S, Nemeth AM, Miheller P, Tulassay Z, Dinya E, Molnar B. Inflammation, adenoma and cancer: objective classification of colon biopsy specimens with gene expression signature. *Dis Markers.* 2008;25:1–16.
161. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Theodoridou C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology inflammation, established markers, and disease activity. *J Gastroenterol.* 2012;47:519–530.
162. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of leukocyte biology.* 2007;81(1):28-37.
163. Foell D, Kucharzik T, Kraft M, Vogl T, Sorg C, Domschke W, Roth J. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003 Jun;52(6):847-853.
164. Oesterle A, Bowman MA. S100A12 and the S100/Calgranulins: Emerging Biomarkers for Atherosclerosis and Possibly Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2496-2507.
165. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Frühwald MC, Dassmann S, Pham TH, Roth J, Foell D. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3924-3931.

166. Carlson M, Raab Y, Sevéus L, Xu S, Hällgren R, Venge P. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut*. 2002 Apr;50(4):501-506.
167. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 1706-1713.
168. Masoodi I, Kochhar R, Dutta U, Vaishnavi C, Prasad K.K, Vaiphei K., Kaur S. and Singh K. (2009). Fecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology Hepatology*, 24(11); 1768-1774.
169. Cioffi M, Rosa AD, Seroo R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(1):13-22.
170. Tezel A. Ülseratif Kolit Etiyoloji ve Patogenezi Türkiye Klinikleri J GastroenterohepatolSpecial Topics 2009;2(1):7-12.
171. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012 Mar; 142(3):482-489.
172. Lok KH, Ng CH, Hung HG, et al. Correlation of serum biomarkers with clinical severity and mucosal inflammation in Chinese ulcerative colitis patients. *J Dig Dis*. 2008 Nov;9(4):219-224.
173. Rizello F, Gionchetti P, Venturi A, Amadini C, Romagnoli R, Campieri M. Monitoring activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):3-6.