**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK VE UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ**

# CROHN VE ÜLSERATİF KOLİT HASTALARININ TAKİBİNDE MARESİN-1 VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Ayşe Beyza Bekgöz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ**

# CROHN VE ÜLSERATİF KOLİT HASTALARININ TAKİBİNDE MARESİN-1 VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Ayşe Beyza Bekgöz**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatih Özçelik**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**

# TEŞEKKÜR

İlk teşekkürümü, asistanlığımın son senesinde eğitim sorumlumuz olmasına rağmen kısa süreye fazlaca bilgi, tecrübe ve emek sığdıran ve tez hazırlama sürecimde her daim yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatih Özçelik'e ederim.

Asistanlık sürecimde eğitim sorumlumuz olan ve üzerimde emeği olan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Erdinç Serin ve Uzm. Dr. Fatma Turgay'a, yardımlarına ihtiyaç duyduğumuzda bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Merve Sena Odabaşı, Uzm. Dr. Mine Yalçınkaya Kara'ya, asistanlık sürecimin ilk yıllarında benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve yardımını esirgememiş olan kıdemli asistan arkadaşlarıma, tez hazırlama sürecimde maddi ve manevi desteğiyle yanımda olan asistan arkadaşlarım Dr. Mihriban Şimşek, Dr. Sema Kurnaz ve Dr. Burakcan Koç'a teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığımdan beri yardımını ve desteğini her daim yanımda hissettiğim dostum Meryem Koç'a ve birlikte çalıştığım tüm teknisyenlerimize, personelimize teşekkür ederim.

Tez hazırlama sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen gastroenteroloji uzmanları Uzm. Dr. Halil Onur Özarı ve Uzm. Dr. Emrullah Erdem'e ve gastroenteroloji bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

En özel teşekkürüm ise bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve sevgisini, ilgisini her daim üzerimde hissettiğim annem Hülya Bekgöz ve babam İlyas Bekgöz'e, hayatıma neşe katan ve güzelleştiren kardeşlerim Mahmut Berke Bekgöz ve Fatma Zehra Bekgöz'e teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... iv
TABLO LİSTESİ ..... v
ŞEKİL LİSTESİ ..... vi
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... ix
GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
GENEL BİLGİLER ..... 3
1. İnflamatuar Barsak Hastalıkları ..... 3
1.1. Tanımı ..... 3
1.2. Ülseratif Kolit ..... 3
1.2.1. Tarihçe ..... 3
1.2.2. Epidemiyolojisi ..... 3
1.2.3. Patogenez ..... 4
1.2.3.1. Genetik ..... 4
1.2.3.2. Mikrobiyata ..... 4
1.2.3.3. İntestinal Epitelyal Bariyer ..... 4
1.2.3.4. Doğal Bağışıklık Sistemi ..... 5
1.2.3.5. Edinsel Bağışıklık Sistemi ..... 5
1.2.3.6. Çevresel Faktörler ..... 6
1.2.4. Tanı ..... 6
1.2.4.1. Klinik Bulgular ..... 6
1.2.4.2. Laboratuvar Bulguları ..... 7
1.2.4.3. Endoskopik Bulgular ..... 8
1.2.4.4. Histolojik Bulgular ..... 10
1.2.4.5. Radyolojik Bulgular ..... 11
1.2.5. Ayırıcı Tanı ..... 11
1.2.6. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi ..... 12
1.2.7.1. Tedavi ..... 13
1.2.7.2. Tedavide Biyolojik Ajanların Kullanımı ..... 13
1.3. Crohn Hastalığı ..... 13
1.3.1. Tarihçe ..... 13
1.3.2. Epidemiyoloji ..... 14

1.3.3. Patogenez ..... 14
1.3.3.1. Genetik Faktörler ..... 14
1.3.3.2. Mikrobiyata ..... 14
1.3.3.3. İntestinal Epitelyal Bariyer ..... 15
1.3.3.4. Doğal Bağışıklık Sistemi ..... 15
1.3.3.5. Edinsel Bağışıklık Sistemi ..... 16
1.3.3.6. Çevresel Faktörler ..... 16
1.3.4. Tanı ..... 16
1.3.4.1. Klinik Bulgular ..... 16
1.3.4.2. Laboratuvar Bulguları ..... 17
1.3.4.3. Endoskopi ve Biyopsi ..... 18
1.3.3.4. Radyolojik Bulgular ..... 18
1.3.5. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi ..... 19
1.3.6. Tedavi ..... 20
2. İnflamasyon ..... 21
2.1. Genel Bilgiler ..... 21
2.2. Akut Faz Proteinleri ..... 22
2.3. İnflamasyonun Rezolüsyonu ..... 22
3. Omega-3 ve Omega-6 PUFAlar ..... 23
3.1. EPA ve DHA ..... 23
3.2. Maresin 1 ..... 24
GEREÇ VE YÖNTEM ..... 25
1. Etik Kurul Onayı ..... 25
2. Hasta Seçimi ..... 25
3. Laboratuvar Analizi ..... 26
4. ELISA Çalışması ..... 27
5. İstatistiksel Analiz ..... 28
6. Çalışmanın Power Analizi ..... 28
BULGULAR ..... 29
TARTIŞMA ..... 61
SONUÇLAR ..... 69
KAYNAKLAR ..... 70

# SİMGELER VE KISALTMALAR

**ALA:** Alfa linolenik asit

**ASCA:** Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikorları

**BMI:** Body Mass İndex

**CDAI:** Crohn's Disease Activity Index

**CDEIS:** Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

**DAMP:** Damage-Associated Molecular Patterns

**DHA:** Dokosaheksaenoik Asit

**EPA:** Eikosapentaenoik Asit

**ESR:** Erytrocyte Sedimantation Rate

**FMT:** Fekal Mikrobiyal Transplantasyon

**IOIBD:** International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease

**İBH:** İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

**İEB:** İntestinal Epithelial Barrier

**LA:** Linoleik Asit

**MaR1:** Maresin 1

**NSAİİ:** Non-Steroidal Antiinflamatuar İlaç

**NF-kβ:** Nuclear Factor kappa B

**PAMP:** Pathogen-Associated Molecular Patterns

**pANCA:** Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

**PRR:** Pattern-Recognition Receptor

**PUFA:** Polyunsaturated Fatty Acid

**SCFA**: Short-Chain Fatty Acid

**SPM:** Specific Pro-resolving lipid Mediator

**TLR:** Toll-like receptor

**UCEIS:** The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

**ÜK:** Ülseratif Kolit

**ω:** Omega

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 1**: Mayo Endoskopik Subskorlama .....9
**Tablo 2**: Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi .....9
**Tablo 3**: Mayo Skorlama Sistemi .....12
**Tablo 4**: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi.....19
**Tablo 5**: Harvey Bradshaw İndeksi.....20
**Tablo 6**: Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve aktivite indeksi değerlerinin karşılaştırılması .....30
**Tablo 7:** Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması .....33
**Tablo 8**: Çalışma gruplarının tam kan parametrelerinin karşılaştırılması.....36
**Tablo 9**: Çalışma gruplarının tam kan parametrelerinden elde edilen hematolojik endekslerinin karşılaştırılması.....42
**Tablo 10**: Çalışma gruplarının inflamatuvar ve antiinflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması .....44
**Tablo 11**: Tüm çalışma gruplarına ait AP şiddeti ve biyokimyasal parametreleri arasında yapılan korelasyon matriks analizi .....49
**Tablo 12**: On bağımsız değişkenin İBH-Aktif hastalık durumu üzerine etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analizi.....53
**Tablo 13**: 10 değişkenli model için korelasyon matriks analizi .....55
**Tablo 14**: Üç bağımsız değişkenin İBH-A durum üzerine etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analizi .....56
**Tablo 15**: Üç değişkenli model için korelasyon matriks analizi.....56

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1**: Çalışma gruplarının yaş ve BMI verilerini temsil eden çubuk grafiği. .....31
**Şekil 2**: Çalışma gruplarının aktivite indeks skorlarını temsil eden çubuk grafiği. .....32
**Şekil 3**: Çalışma gruplarının ESR sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. .....34
**Şekil 4**: Çalışma gruplarının albümin sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. .....35
**Şekil 5**: Çalışma gruplarının lökosit, monosit ve platelet sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. .....39
**Şekil 6**: Çalışma gruplarının MPV sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. .....40
**Şekil 7**: Çalışma gruplarının PLR sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. .....41
**Şekil 8**: Çalışma gruplarının serum maresin 1 düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. .....43
**Şekil 9**: Çalışma gruplarının serum IL-1β düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. .....45
**Şekil 10**: Çalışma gruplarının serum IL-6 düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. .....46
**Şekil 11**: Çalışma gruplarının serum CRP düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. .....47
**Şekil 12**: Tüm hasta gruplarının Aktivite indeksi ile IL-6, CRP, Fibrinojen, PLR, SII ve LMR arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği. .....50
**Şekil 13**: Tüm gruplarının IL-6 ile CRP, Fibrinojen, PLR, SII ve LMR arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği. .....52
**Şekil 14**: Serum maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin İBH-Aktif hastalık durumu oluşumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. .....58
**Şekil 15**: Serum maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin Aktif Crohn hastalık durumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. .....59
**Şekil 16**: Serum maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin aktif ÜK hastalık durumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. .....60

# ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** İBH (Crohn ve ülseratif kolit), alevlenme ve remisyon ile seyreden, tekrarlayıcı, kronik inflamatuar bir hastalıktır. Alevlenme ve remisyon dönemlerinin bilinmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle hastalığın aktivitesinin doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca İBH'nın tanısında ve aktivitesinin değerlendirilmesinde etkin ve basit olarak kullanılabilecek noninvazif bir biyobelirteç arayışları halen devam etmektedir. Amacımız, Crohn ve ülseratif kolit hastalık aktivitesiyle maresin-1 (MaR1) düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak ve olayın fizyopatolojisinin anlaşılmasına yönelik olarak maresin-1 ile inflamatuar belirteçler (IL-1β ve IL-6) ve biyokimyasal parametreler arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Mayıs-Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemizin Gastroenteroloji Bölümü'ne başvuran, Crohn tanılı remisyonda 26 hasta ve aktivasyonda 33 hasta, ÜK tanılı remisyonda 29 hasta ve aktivasyonda 25 hasta ve İç Hastalıkları Polikliniği'ne kontrol amacıyla başvuran 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri kayıt altına alındı ve MaR1, IL-1β, IL-6, Ferritin, ESR, CRP, Fibrinojen, Total Protein, Albümin, LDH, Ürik Asit, Hemogram parametreleri ölçüldü. Çalışmaya katılan Crohn hastalarının aktivite düzeyleri Harvey Bradshaw İndeksi'ne göre, ÜK hastalarının aktivite düzeyleri ise Mayo Skorlama Sistemi'ne göre belirlendi. Veriler IBM SPSS Statistics 25 versiyon software istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

**BULGULAR:** Çalışma grupları inflamatuar ve antiinflamatuar parametreler açısından karşılaştırıldığında, aktif Crohn ve aktif ÜK gruplarının serum maresin 1 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,05$) ). Bu bulgu literatürdeki bazı çalışmaların aksine bir bulgu olarak dikkat çekiciydi. Tüm hasta gruplarının serum IL-1β düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Aktif Crohn ve aktif ÜK gruplarının serum IL-6 ve CRP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,01$). Albumin düzeyleri ise hem aktif Crohn hem de aktif ÜK grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.001$).

**SONUÇLAR:** Serum maresin 1 ve IL-1β testleri, aktif ÜK tanısında yeterli ayırt etme kabiliyetine sahip değildi (AUC değeri <0.70 olduğu için), aktif Crohn hastalık durumunun belirlenmesinde hem IL-1β ve hem de albümin testleri, yeterli ayırt etme kabiliyetine sahipti. Bununla birlikte maresin 1, IL-1β ve albümin testleri üçü birlikte kullanıldığında İBH- aktif hastalık durumunu %78,6'lik doğrulukla tahmin edebildikleri saptandı. Başta serum IL-1β ve

albümin testleri olmak üzere, maresin 1, IL-1β ve albümin üçünün birlikte kullanılması aktif Crohn veya ÜK'in tanı ve takibinde faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Crohn, Ülseratif Kolit, Maresin 1

# ABSTRACT

**INTRODUCTION AND AIM:** IBD (Crohn's disease and ulcerative colitis) is a recurrent, chronic inflammatory disease characterised by exacerbation and remission. Knowing the periods of exacerbation and remission is important in terms of guiding the treatment. Therefore, the activity of the disease should be determined accurately. In addition, the search for a noninvasive biomarker that can be used effectively and simply in the diagnosis and evaluation of the activity of IBD is still ongoing. Our aim was to determine whether there is a correlation between Crohn's and ulcerative colitis disease activity and maresin-1 (MaR1) levels and to evaluate whether there is a correlation between maresin-1 and inflammatory markers (IL-1β and IL-6) and biochemical parameters in order to understand the physiopathology of the disease.

**METHODS:** Between May and December 2023, 26 patients with Crohn's disease in remission and 33 patients in activation, 29 patients with UC in remission and 25 patients in activation, and 30 healthy volunteers who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic for control purposes were included in the study. Clinical characteristics of the patients were recorded and MaR1, IL-1β, IL-6, ferritin, ESR, CRP, fibrinogen, total protein, albumin, LDH, uric acid and haemogram parameters were measured. The activity levels of Crohn's disease patients were determined according to the Harvey Bradshaw Index and the activity levels of UC patients were determined according to the Mayo Scoring System. Data were analysed using IBM SPSS Statistics 25 version software statistical programme.

**RESULTS:** When the study groups were compared in terms of inflammatory and anti-inflammatory parameters, serum maresin 1 levels of active Crohn's disease and active UC groups were higher than the control group ($p<0.05$). This finding was remarkable as a finding contrary to some studies in the literature. Serum IL-1β levels of all patient groups were higher than the control group ($p<0.05$). Serum IL-6 and CRP levels of active Crohn's disease and active UC groups were higher than the control group ($p<0.01$). Albumin levels were significantly lower in both active Crohn's disease and active UC groups compared to the control group ($p<0.001$).

**CONCLUSİON:** Serum maresin 1 and IL-1β tests did not have sufficient discrimination ability for the diagnosis of active UC (AUC value <0.70), whereas both IL-1β and albumin tests had sufficient discrimination ability for the determination of active Crohn's

disease status. However, when maresin 1, IL-1β and albumin tests were used together, they were able to predict IBD-active disease status with an accuracy of 78.6%. The combined use of maresin 1, IL-1β and albumin, especially serum IL-1β and albumin tests, will be useful in the diagnosis and follow-up of active Crohn's disease or UC.

**Keywords:** Crohn, Ulcerative Colitis, Maresin 1

# GİRİŞ VE AMAÇ

İBH, alevlenme ve remisyon ile seyreden, tekrarlayıcı, kronik inflamatuar bir hastalıktır; Crohn ve ülseratif kolit (ÜK) olarak ikiye ayrılır. Crohn ve ÜK, tutulum şekli ve yeri ile birbirinden ayırt edilebilmekle birlikte, hastaların en az %10'unda tutulum özellikleri benzer olduğundan başlangıçta birbirinden ayırt etmek zor olabilmektedir (1). Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir fakat en sık terminal ileum ve kolonda, atlamalı ve transmural bir inflamasyona neden olur. Transmural inflamasyon, bağırsakta fibroz, striktür ve fistül gibi hastalığın potansiyel komplikasyonlarına neden olabilir. Buradan da anlaşılacağı gibi Crohn, tipik olarak ilerleyicidir ve çeşitli komplikasyonları nedeniyle, ÜK'e göre daha sık cerrahi müdahale gerektirir. ÜK ise kolonu en sık da rektumu etkiler; mukoza ve submukoza ile sınırlı diffüz bir inflamasyon görülür (2,3).

İBH'nın, genetik yatkınlığı olan bireylerde, bağırsak mikrobiyotasının bozulması ve bağırsak epitelinin disfonksiyonu sonucu çevresel faktörlerin de etkisiyle patojenler tarafından uyarılan bağışıklık sisteminin uygunsuz ve aşırı tepkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. İBH'nın tedavisi indüksiyon ve idame olarak ikiye ayrılmaktadır, uygunsuz bağışıklık tepkisini azaltma amacına yöneliktir. Alevlenme döneminde görülen inflamasyonun tedavisi uygun bir şekilde yapılamadığında displazi ve kolorektal kanser riski artmaktadır. Bu nedenle hastalığın aktivitesinin doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Klinik rutinde, aktiviteyi belirlemek için endoskopi yapılması gerekli görülmektedir; invazif ve zaman alıcı bir yöntem olduğundan, hastalığın aktivitesini belirleyecek noninvazif biyobelirteçler araştırılmaktadır. Fekal kalprotektinin İBH`nın endoskopik aktivitesi ile pozitif korele olduğu bulunmuştur (4). Bununla birlikte pahalı olması ve fekal örneğin toplanma zorluğu nedeniyle henüz rutinde kullanıma girmemiştir. Crohn ve ÜK'de hastalığın aktivitesini belirmeye yardımcı olucak biyobelirteçler için araştırmalar halen güncelliğini korumaktadır.

Sinyal yolaklarındaki kusurlar, İBH patogenezinde oldukça önemli rol oynayan uygunsuz inflamatuar yanıta yol açabilir. Klinik çalışmalarda sıklıkla araştırılan ve ilk kez 1998 yılında İBH ile ilişkilendirilen NF-κB sinyal yolağı (5) bu yolakların en önemlilerindendir. NF-κB'nin aktivasyonu proinflamatuar sitokinler olan IL-1β, IL-6 ve TNF-α'nın da artışına sebep olur.

Son zamanlarda yeni tanımlanan bir biyobelirteç olan Maresin 1, inflamasyonun rezolüsyonunda görev alan ve omega-3 kaynaklı DHA'dan derive özelleşmiş pro-çözücü lipid medyatördür. Maresin 1'in, İBH'nın oluşumunda ve aktivasyonunda görev alan NF-κB sinyal yolağını inhibe ederek, IL-1β, IL-6 ve TNF-α'nın salınımının azalmasını ve inflamasyonun rezolüsyonunu sağlayabileceği düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında bu konuda yapılmış hayvansal çalışmalar olduğunu gördük, fakat klinik çalışmaya rastlamadık.

Yaptığımız çalışmada amacımız, Crohn ve ülseratif kolit hastalık aktivitesiyle maresin-1 (MaR1) düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak ve olayın fizyopatolojisinin anlaşılmasına yönelik olarak maresin-1 ile inflamatuar belirteçler (IL-1β ve IL-6) ve biyokimyasal parametreler arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmektir.

# GENEL BİLGİLER

## 1. İnflamatuar Barsak Hastalıkları

### 1.1. Tanımı

İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin kronik, nükseden inflamatuar bir hastalığıdır: Crohn ve ülseratif kolit (ÜK) olarak ikiye ayrılır. İBH, genetik yatkınlığı olan bireylerde, bağırsak mikrobiyotasının bozulması ve bağırsak epitelinin disfonksiyonu sonucu çevresel faktörlerin de etkisiyle patojenler tarafından uyarılan bağışıklık sisteminin uygunsuz ve aşırı tepkisi sonucu ortaya çıkmaktadır.

### 1.2. Ülseratif Kolit

#### 1.2.1. Tarihçe

Günümüzde ÜK olarak bilinen hastalığın özelliklerini taşıyan bir bağırsak hastalığı ilk defa 1793 yılında Matthew Baillie tarafından rapor edilmiştir (6). Bağırsak hastalığı olan birinde ülseratif kolit adı ilk defa Londra'da 1859 yılında Samuel Wilks tarafından kullanılmıştır (7).

#### 1.2.2. Epidemiyolojisi

Ülseratif kolitin görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktur (8–10). Hastalığın pik yaptığı yaş aralığı 30-40`dır (11–13). ÜK vakalarında en yüksek insidans Kuzey Avrupa (100.000'de 24,3), Kanada (100.000'de 19,2) ve Avustralya'da (100.000'de 17,4); en yüksek prevalans ise Avrupa'da (100.000'de 505), Kanada'da (100.000'de 248) ve ABD'de (100.000'de 214) bildirilmiştir (8,11,14–17). Türkiye`de yapılan epidemiyolojik araştırma az sayıdadır. Trakya`da 1998-2002 yılları arasında ÜK prevelans ve insidansının araştırıldığı çalışmanın sonucuna göre Trakya`da ÜK insidans ve prevalansı çok düşüktür, sırasıyla 100000'de 0,59 - 0,89 ve 100000'de 4,5 saptanmıştır(18). Yine ülkemizde Batı Karadeniz Bölgesi`nde 2004-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmaya 223 inflamatuvar bağırsak hastalığı (160 ülseratif kolit, 63 Crohn hastalığı) olan birey dahil edilmiştir. Hastaların epidemiyolojik özellikleri kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre ÜK için prevelans $31.83/10^5$'tir. ÜK ortalama yıllık insidansı $0,99/10^5$`den (2004-2005 yılları) $4,87/10^5$`e (2011-2013 yılları) yükselmiştir (19).

### 1.2.3. Patogenez

#### 1.2.3.1. Genetik

Yapılan genetik çalışmalarda İBH`a duyarlılık ile ilişkili yaklaşık 260`dan fazla gen lokusu tespit edilmiştir (20). ÜK'e özgü gen lokusları içinde ÜK`e duyarlılık açısından en güçlü ilişki 6. kromozomdaki insan lökosit antijeni (HLA) bölgesinde saptanmıştır (21). ÜK`e duyarlılık açısından HLA bölgesi dışında en güçlü genetik ilişki ise ADCY7 geninde saptanmıştır (22). ÜK`e özgü birçok duyarlılık lokusu tanımlanmasına rağmen, genetik ÜK kalıtımının sadece %19'unu açıklayabilmektedir (23). Buradan da anlaşılacağı gibi tek başına genetik faktörler hastalığın ortaya çıkması için yeterli bir sebep değildir.

#### 1.2.3.2. Mikrobiyata

Mikrobiyota, ağız ve bağırsak gibi habitatlarda bulunan canlı mikroorganizmaları tanımlar. İnflamatuar bağırsak hastalıklarının ortaya çıkmasında rol oynayan etmenlerden biri de bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı dengesinin bozulmasıdır.

İBH olan bireylerde mikrobiyatada yaygın olarak pro-inflamatuar fakültatif anaerob bakterilerde(Escherichia coli dahil) artış ve protektif özellikleri olan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA, kolonda epitelyal hücrelerin enerji sağlaması, proliferasyonu ve mukus üretmesi için gerekli) (22) üreten zorunlu anaerob bakterilerde azalma görülür (24).

İBH`lı hastalarda mikrobiyotanın modülasyonunun remisyona etkisinin araştırılması için son zamanlarda fekal mikrobiyal transplantasyon ile ilgili klinik çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan bazı randomize klinik çalışmalarda sağlıklı donörlerden yapılan fekal mikrobiyal transplantasyonun aktif ÜK`li hastalarda remisyona katkıda bulunabiliceği saptanmıştır (25–27) ve FMT`nin terapötik olarak umut verici olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte etkinliğinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 1.2.3.3. İntestinal Epitelyal Bariyer

Yapılan birçok çalışmada ÜK`li hastalarda histolojik olarak subepitelyal inflamasyonun gözlenmesi nedeniyle, bozulmuş intestinal epitelyal bariyerin (İEB) patojeniteden sorumlu olabiliceği düşünülmektedir (22).

İEB, gerek zararlı mikroorganizmaların geçişini sınırlandıran ilk savunma hattı olması gerekse de besinlerin, suyun ve iyonların emilimini sağlaması nedeniyle oldukça önemlidir. Bu epitelyal bariyer; mukus, dış tabaka, epitel hücrelerinden oluşan tek hücreli tabaka ve lamina propriadan(dendritik hücreler, plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık hücreleri bulunur) oluşmaktadır. Bağırsak epitelinde 5 farklı epitel hücre tipi bulunmaktadır: en

bol bulunan emici enterositler, mukus üreten goblet hücreleri, IL-25 üreten püskül hücreleri, hormon üreten enteroendokrin hücreler ve antimikrobiyal peptidler veya lektinler üreten Paneth hücreleridir (28–30).

İEB disfonksiyonu sonucu geçirgenlik artar ve zararlı mikroorganizmaların lamina propriyaya girişi kolaylaşır. Böylece lamina propriada bulunan bağışıklık hücrelerinin uyarılmasıyla inflamatuar yanıt başlatılır (31–33). Bu mekanizmayla İEB disfonksiyonu İnflamatuar Barsak Hastalıkları, İrritabl Barsak Sendromu, Çölyak Hastalığı ve Kolon Kanseri gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.

#### 1.2.3.4. Doğal Bağışıklık Sistemi

Barsakta epitelyal bariyerin disfonksiyonu sonucu lamina propriaya giren zararlı mikroorganizmalar buradaki doğal bağışıklık hücreleri ve edinsel bağışıklık hücrelerini uyarır. Bu uyarılara ilk cevap veren doğal bağışıklık hücresi nötrofillerdir. Nötrofiller kolon epiteli boyunca göç ederler, daha sonra nekroze olarak kriptlerde birikirler ve kript apselerinin (ÜK`in karakteristik histolojik bulgusu) oluşumuna yol açarlar (34).

ÜK hastalığındaki inflamatuar ortam nötrofil sağkalımını artırır, böylece inflamasyon ve doku hasarı artar (22). Bu yüksek sayıdaki nötrofiller nekroz, nekroptoz gibi inflamatuar hücre ölümüne uğrayarak proinflamatuar etkiye sebep olur (35). ÜK`de kanda ve dışkıda seviyesi artan kalprotektin ve kanda seviyesi artan pANCA(perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor) nötrofil kökenlidir; kontrolsüz nötrofil hücre ölümünün göstergesidir. ÜK`de nötrofil ve monositlerin IL-1 ailesi, IL-6 ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinler aracılığıyla edinsel immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (22,36).

#### 1.2.3.5. Edinsel Bağışıklık Sistemi

Barsak mukozasını aşarak lamina propriaya gelen bakteriyel antijenler buradaki dendritik hücreler aracılığıyla mezenterik lenf düğümlerindeki naif T hücrelerine sunulur. Naif T hücreleri, antiinflamatuar sitokinler ile proinflamatuar sitokinler üreten yardımcı T hücresi (Th) alt tiplerine farklılaşır (13,37–39).

Aktive olmuş T hücreleri mezenterik lenf düğümlerinden kana geçer; lökosit yüzeyindeki α4β7 integrin ile damar endoteli yüzeyinde bulunan MAdCAM-1`e bağlanırlar (40). Bu şekilde ekstravaze olarak lamina propriaya göç ederler. ÜK'li hastaların lamina propriasında patogenezde rol oynayan IL-17 üreten Th17 hücreleri, IL-9 üreten Th9 hücreleri ve IL-13 üreten Th2 hücrelerinin sıkça bulunduğu görülür(39). ÜK'li hastaların kolon

mukozasında genellikle IL-9 ve IL-13 seviyeleri spesifik olarak artar, bu sitokinler nötrofil göçünü veya mukozal geçirgenliği artırabilirler (41,42).

#### 1.2.3.6. Çevresel Faktörler

Sanayileşmiş ülkelerde İBH'nın görülme sıklığı ve şiddeti giderek artmaktadır(43). Bu ülkelerde İBH sıklığının artışı, yaşam tarzı değişikliği ile birlikte karbonhidrat ve işlenmiş gıda ağırlıklı, yüksek kalorili Batı tipi beslenmenin artışı ile ilişkilidir.

Sanayileşmiş ülkelerde beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte diyetle alınan ω-6/ ω-3 oranının yükseldiği saptanmıştır (44). Prospektif bir kohort çalışmasında, ω-6 PUFA alımının fazla olduğu hastalarda ÜK gelişme riskinin 2 kat arttığı; diyetle ω-3 PUFA olan DHA`yı en yüksek oranda alan hastalarda ise ÜK gelişme riskinde %77'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir (45,46).

Yapılan bir kohort çalışmasında İBH hastalarında yoğurt, pirinç ve muzun semptomları iyileştirdiği bildirilirken; baharatlı yiyecekler, fındık, kızarmış yiyecekler, süt, kırmızı et, soda, patlamış mısır, süt ürünleri, alkol, yüksek lifli yiyecekler, yağlı yiyecekler, kahve ve fasülyenin semptomları kötüleştirdiği bildirilmiştir (47).

Bağırsak mikrobiyatası yaşam boyunca dış etkilere açıktır, özellikle erken bebeklik dönemi dış etkilere karşı en hassas olduğu dönemdir. Bu dönemde mikrobiyatanın bozulmasında rol oynayan faktörlerin İBH gibi hastalıkların gelişiminde etkileri olabilir. Emzirmenin bağırsak mikrobiyatası üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu, Crohn ve ÜK gelişimine karşı koruduğu düşünülmektedir (48–50).

Sigara içilmesi Crohn hastalığının semptomlarını kötüleştirirken, ÜK semptomlarını iyileştirir (51,52). Apendektomi, özellikle genç hastalarda akut apandisit nedeniyle yapıldığında, ÜK gelişimine karşı koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir (13,53). Oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi ve NSAİİ gibi ilaçların tümü ÜK riskinde artışla ilişkilendirilirken, antibiyotik maruziyetinde böyle bir risk artışı saptanmamıştır (54–59).

### 1.2.4. Tanı

#### 1.2.4.1. Klinik Bulgular

ÜK, kolon mukozasını etkiler ve en sık kanlı ishal ile prezente olur. Bağırsak hareketlerinde artış, mukuslu dışkılama, gece dışkılamaları ve karın ağrısı diğer sık görülen semptomlarındandır (13,60). Hastalık şiddetli olduğunda ateş ve kilo kaybı görülebilir.

Hastaların kliniği, tutulumun şekline ve yaygınlığına göre değişebilir. Örneğin proktitli hastalarda acil dışkılama ihtiyacı ve tenesmus daha sık görülürken , pankolitte kanlı ishal ve karın ağrısı daha sık görülür (13).

Fizik muayenede anemi belirtileri, karın bölgesinde hassasiyet ve rektal tuşede kan görülebilir. Abdominal distansiyon ve perküsyonla timpanik ses duyulması kolon dilatasyonuna işaret edebilir ve radyolojik değerlendirme gerektirir. ÜK hastalarında anal fissür veya skin tag görülebilir, ancak anal fistül görüldüğünde akla daha çok Crohn hastalığı gelmelidir. ÜK alevlenmeleri Clostridium difficile nedenli olabilir, artmış cerrahi risk ve mortalite riski ile ilişkilidir, alevlenmelerde ekartasyonu yapılmalıdır (61,62).

#### 1.2.4.2. Laboratuvar Bulguları

ÜK hastalarında ilk tanı anında elektrolitler, üre-kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, demir parametreleri, D vitamini düzeyi, CRP, ESR vb. inflamatuar belirteçler, total protein, albümin değerlerini de içeren rutin biyokimyasal testler, koagülasyon testleri, tam kan sayımı yapılmalı ve sonuçları değerlendirilmelidir. Ayrıca ÜK düşünülen hastalarda Escherichia coli, Salmonella, Shigella ve C.difficile gibi kanlı ishale sebep olabilen enfeksiyon etkenleri akla gelmeli ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

ÜK hastalarında, bağırsaklarda meydana gelen inflamasyon ya da emilim bozukluğu nedeniyle albümin seviyesi düşük saptanabilir.

İnflamasyon nedeniyle trombositoz görülebilir. Yüksek trombosit sayısı ile hastalık şiddeti arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. ÜK hastalarında aktivitenin potansiyel bir belirteci olarak kabul edilen ortalama trombosit hacmi(MPV), CRP ve ESR düzeyleri ile ters orantılıdır. Aktif ÜK'de MPV`deki azalmanın inflamasyona bağlı trombopoez bozukluğunun sonucu olabileceği düşünülmektedir (63–65).

İnflamasyonda akut faz yanıtı nedeniyle lökositoz görülür. Kullanılan ilaçlara bağlı olarak lökosit sayısı etkilenir; glukokortikoid kullanımında artarken, azatioprin ve 6-merkaptopürin kullanımında azalma görülür (65).

CRP, makrofajlar ve T hücrelerinden interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını takiben hepatositlerden sentezlenir. CRP'nin plazma yarılanma ömrü 19 saattir. CRP'nin plazmadaki konsantrasyonunu asıl belirleyen sentez hızıdır, bu nedenle plazma düzeyleri inflamasyon şiddetinin önemli bir göstergesidir ve İBH'da hastalığın şiddetini

belirlemek için kullanılır. ÜK, mukozal inflamasyon ile karakterize bir hastalık olduğundan hafif ve orta şiddetli hastalıkta CRP düzeyleri normal olarak saptanabilir.

İnflamasyon durumunda artan akut faz proteinleri, eritrositlerin agregasyonunu etkileyerek ESR artışına sebep olur. İBH'da inflamatuar yanıtı değerlendirmek için kullanılır.

ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru) ve p-ANCA (perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor) son yıllarda inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan serolojik belirteçlerdir. Crohn hastalarında ASCA pozitifliği, ÜK hastalarında ise p-ANCA pozitifliği daha sık görülmektedir. ÜK ve Crohn hastaları bir yıllık takip muayenesinde ASCA'lar ve p-ANCA'lar açısından değerlendirilmiştir.; elde edilen sonuçlarda ASCA+/p-ANCA-'nın Crohn hastalığı tanısını %67 duyarlılık ve %78 özgüllükle koyabildiği; ASCA-/p-ANCA+'nın ise ÜK tanısını %78 duyarlılık ve %67 özgüllükle koyabildiği gösterilmiştir(66). Bu serolojik belirteçler tanı koymada tek başına yeterli değildir, fakat diğer testlerle birlikte kullanıldığında yararlı olabilmektedir.

Kalprotektin antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliklere sahiptir; akut ve kronik inflamasyonda, malignitelerde ekpresyonu etkilenen S100 protein ailesine aittir (67). Kalprotektin inflamasyonda plazma, BOS, sinovyal sıvı, idrar ve dışkıda artmış olarak tespit edilebilir (68,69). Sağlıklı bireylerin dışkılarındaki kalprotektin konsantrasyonunun, plazmalarında bulunanın yaklaşık altı katı olduğu tespit edilmiştir(70). Fekal kalprotektin İBH`nın endoskopik aktivitesi ile pozitif koreledir(4). Bir meta-analizde, fekal kalprotektinin ÜK hastalarında %88 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe; Crohn hastalarında ise %100 duyarlılığa ve %67 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Fekal kalprotektin, FDA tarafından onaylanmıştır ve gastroenteroloji dernekleri İBH'da kullanılmasını önermektedir (71).

#### 1.2.4.3. Endoskopik Bulgular

Endoskopi, tanı konulmasında, Crohn ve ÜK ayrımının yapılmasında, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve komplikasyonların değerlendirilip tedavi edilmesinde önemli rol oynar. İBH'dan şüphelenildiğinde, ileum ve rektum dahil olmak üzere en az beş bölgeden ikişer biyopsi örneği alınmalıdır (72). Ayrıca biyopsi örnekleri hem etkilenmiş hem de normal mukozadan alınmalıdır (73).

ÜK'de saptanan endoskopik bulgular ödem, vaskülarite kaybı, eritem, mukozal granülarite ve gevreklik, erozyonlar, ülserler ve psödopoliplerdir. Bu bulgular tipik olarak rektumdan proksimale doğru ilerler ve arada normal mukoza olmadan devamlılık gösterir. Tedavi gören ÜK hastalarında yamalı inflamasyon görülebileceği ve rektumun korunmuş

olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca hastaların yaklaşık %5'inde, hastalık aktivitesi veya klinik seyir ile korelasyonu olmayan, genellikle çekal yama olarak bilinen izole bir peri-apandisyel inflamasyon alanı olabilir (74,75).

ÜK`li hastaların tedavisinde endoskopik remisyon (mukozal iyileşme) önemli bir terapötik hedeftir. Son zamanlarda hastalık aktivitesini endoskopik olarak değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir.; Mayo Endoskopik Subskor (MES) ve Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi (UCEİS) en yaygın kullanılanlarıdır.

**Tablo 1**: Mayo Endoskopik Subskorlama

| | |
|---|---|
| Endoskopik Bulgular | 0=Normal veya İnaktif Hastalık, 1=Hafif Hastalık (eritem, azalmış vasküler patern ve hafif gevreklik), 2=Orta Dereceli Hastalık (belirgin eritem, vasküler patern yokluğu, gevreklik ve erozyonlar), 3=Şiddetli Hastalık(spontan kanama ve ülserasyonlar) |

MES, 1987 yılından beri en yaygın kullanılan ÜK endoskopik skorlama indeksidir, onaylanmamasına ve kullanımında bazı belirsizlikler olmasına rağmen basit ve kullanımının kolay olması nedeniyle halen kullanılmaya devam edilmektedir.

**Tablo 2**: Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi

| | | |
|---|---|---|
| Vasküler Patern | Normal (0), Yamalı kayıp (1), Yok (2) | Normal vasküler patern<br>Vasküler paternin yamalı kaybı<br>Vasküler paternin yokluğu |
| Mukozal Kanama | Yok (0), Mukozal (1), Hafif luminal (2), Orta dereceli veya şiddetli luminal (3) | Görünür kanama yok (0)<br>Mukoza yüzeyinde pıhtılaşmış kan lekeleri veya çizgileri, bunlar yıkanarak uzaklaştırılabilir (1)<br>Lümende bir miktar serbest sıvı halde kan (2)<br>Hemorajik mukozadan görünür sızıntı (3) |
| Erozyonlar ve Ülserler | Yok (0), Erozyonlar (1), Süperfisyal ülser (2), Derin ülser (3) | Normal görünümlü mukoza (0) |

| | | |
|---|---|---|
| | | Düz kenarlı beyaz veya sarı renkte, ≤5mm mukozal defektler (1)<br>Yüzeysel, >5mm mukozal defektler (2)<br>Mukozada kenarı hafifçe kalkık derin defektler (3) |

Travis ve arkadaşları, 2012 yılında ilk doğrulanmış endoskopik skorlama indeksi olan ÜK Endoskopik Şiddet İndeksini (UCEIS) geliştirmiştir. Uluslararası İBH Çalışma Örgütü (IOIBD), klinik çalışmalarda endoskopik remisyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için bu indeksin kullanılmasını önermiştir (76–78).

#### 1.2.4.4. Histolojik Bulgular

ÜK'in histolojik incelemesinde nonaktif inflamasyon, aktif inflamasyon, yapısal değişiklikler ve epitelyal anormallikler görülebilir. İnflamasyon genellikle mukozada yoğunlaşır, nadiren submukozanın yüzeysel kısmında görülebilir.

Non-aktif inflamasyonda lamina propriada lenfositler ve plazma hücreleri bulunur, mukozada ödem ve hiperemi görülebilir. Lamina propriada üç veya daha fazla plazma hücresi görüldüğünde, "bazal plazmasitoz" olarak adlandırılır; erken evrede alınan biyopsilerde görülür(79,80). Lamina propriada, kriptler arasında ve muskularis mukozada eozinofillerin görülmesi şiddetli hastalık ve yüksek nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (81,82).

Aktif enflamasyon lamina propria, kriptler veya yüzey epitelinde nötrofillerin varlığı ile tanımlanır. Nötrofillerin kript epitelini infiltre etmesi kriptit olarak adlandırılırken kript lümenini işgal etmesine ise kript apsesi adı verilmektedir (79). Nötrofillerin yüzey epitelini infiltre etmesi mukozal erozyonlara veya ülserasyonlara yol açar. Kronik enflamasyon kriptlerin boyut ve şeklinin düzensiz olmasına, kriptlerin lamina propriada düzensiz şekilde dağılımına ve kriptlerde paralellik kaybına yol açar (82).

Epitelyal anormallikler arasında yüzey epitelinde hasar, metaplazik değişiklikler ve müsin miktarında azalma bulunmaktadır. ÜK`de ülserler, normal mukozanın görünebildiği Crohn hastalığının tersine sürekli olma eğilimindedir, ayrıca daha yüzeysel ve geniş tabanlıdır (83,84). Şiddetli ÜK`de, ülserler mukozal yüzeyin aşınmasına, muskularis mukozaya derin penetrasyona neden olabilir (85). Transvers ve sol kolonda görülen Paneth hücre metaplazisi, uzun süredir devam eden ÜK`de görülen bir epitelyal anormalliktir (86–88). ÜK'de Goblet

hücrelerinin sayısında azalma veya bu hücrelerin içindeki müsinin azalması olarak tanımlanan müsin tükenmesi, sık karşılaşılan bir epitelyal anormalliktir (79,82).

Uzun süredir ÜK hastası olanların kolorektal kanser gelişme riski nedeniyle displazi açısından düzenli olarak takip edilmesi kritik önem taşımaktadır.

#### 1.2.4.5. Radyolojik Bulgular

Hastalığın aktivitesini, yayılımını ve şiddetini belirlemek, toksik megakolon ve perforasyon gibi komplikasyonları saptamak için radyolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir.

ÜK`in komplikasyonu olan toksik megakolon ve perforasyonun saptanmasında direkt batın grafisi faydalı olmaktadır. ÜK`de mukozal yapının değerlendirilmesinde çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi kullanılabilir. USG, ÜK`in lokalizasyonunu ve hastalık şiddetini belirlemek için kullanılır; rektum ve transvers kolonun anatomik yapı nedeniyle görülmesinde zorluk olabilir.

ÜK`in değerlendirilmesi için en etkin radyolojik tanı yöntemi BT`dir. Mukozal ve submukozal inflamasyon nedeniyle kolonda duvar kalınlaşması görülebilir, perforasyon ve apse gibi komplikasyonlar saptanabilir. Ayrıca intravenöz kontrast madde kullanılarak mukozal aktif inflamasyon varlığı saptanabilir.

### 1.2.5. Ayırıcı Tanı

ÜK, sıklıkla enfeksiyöz kolit ve Crohn hastalığı ile karışabildiği için özellikle bu hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

Escherichia Coli, Salmonella, Shigella gibi enterokolit etkenlerinin yol açtığı enfeksiyöz kolitte endoskopi ve biyopsi sonucunda kript yapılarının korunmuş olması ve kronisite bulgularının olmaması akut enfeksiyöz kolit lehinedir.

Crohn hastalığı ile ayırıcı tanısı zor olmakla beraber tutulum şekli ve yeri ile yapılabilir. ÜK daha çok rektum ve proksimalini tutar; Crohn hastalığında daha çok ileum ve üst gastrointestinal sistem tutulumu görülür. ÜK`de mukoza/submukoza ile sınırlı diffüz bir inflamasyon görülürken, Crohn`da arada normal alanlar bırakacak şekilde transmural inflamasyon görülür. Fissürleşen ülserler, striktür oluşumu ve granulomlar ön planda Crohn`u düşündürmektedir.

### 1.2.6. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

ÜK hastalarının tedavisinin ve takibinin doğru bir şekilde yönetilebilmesi için hastalığın aktivitesinin belirlenmesi gerekmektedir. 1955 yılında Truelove ve Witts ÜK'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada (89) kortizon tedavisinin etkisini incelemişlerdir; hastalığın şiddetini değerlendirmek için günlük dışkılama sayısı, dışkıda kan +/- , ateş, nabız, hemoglobin ve ESR`den oluşan 6 değişkenli bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır. Bu skorlama sisteminde bazı belirsizlikler ve kısıtlılıklar mevcut olduğundan klinik semptomlar, laboratuvar sonuçları ve endoskopik değerlendirme dahil olmak üzere farklı değişkenler kullanılarak çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların arasında klinik uygulamada en yaygın kullanılanlardan biri Mayo Skorudur (90).

**Tablo 3**: Mayo Skorlama Sistemi

| | |
|---|---|
| Günlük Dışkılama Sıklığı | 0= Normal sayıda dışkılama<br>1= Normalden 1-2 fazla dışkılama<br>2= Normalden 3-4 fazla dışkılama<br>3= Normalden 5 veya daha fazla dışkılama |
| Rektal Kanama | 0= Kanama yok, 1= Zamanın yarısından azında dışkıyla birlikte çizgi şeklinde kanama, 2= Çoğu zaman dışkıda belirgin kan, 3= Sadece kan |
| Endoskopi bulguları | 0= Normal veya inaktif hastalık<br>1= Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif gevreklik)<br>2= Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, gevreklik, erozyonlar)<br>3= Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar) |
| Klinisyenin global değerlendirmesi | 0= Normal, 1= Hafif aktiviteli hastalık, 2= Orta aktiviteli hastalık, 3= Ağır aktiviteli hastalık |
| Mayo skor: Dört değişkenin her biri için olan skorların toplamı<br>Klinik Remisyon: Mayo skor <3 ve tüm alt skorlar <2<br>Hastalık şiddeti: Hafif aktiviteli hastalık: 3-5; Orta aktiviteli hastalık: 6-10; Şiddetli hastalık: 11-12 | |

#### 1.2.7.1. Tedavi

ÜK tedavisini ön planda hastalığın şiddeti ve ekstraintestinal belirtilerin varlığı belirler(1). 5-aminosalisilik asit (5-ASA) türevi ilaçlar, hafif ve orta aktiviteli ÜK hastalarının indüksiyonu ve idamesi için kullanılan standart tedavidir.

Prednizolon tedavisi, orta ve ağır aktiviteli ÜK olan veya standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarla sınırlandırılmalıdır. Steroid içermeyen remisyon tedavisinde azatioprin ve merkaptopürin gibi tiyopürinler kullanılmaktadır. Tiyopürin tedavisine başlamadan önce metabolizmalarında görevli tiyopürin metiltransferaz (TPMT) enziminin aktivitesi değerlendirilmelidir, bunun için tiyopürin metabolitlerinin ölçümü kullanılabilir (91,92).

#### 1.2.7.2. Tedavide Biyolojik Ajanların Kullanımı

Tedavide kullanılacak biyolojik ajanın seçilmesi; uygulama yolu, yan etkileri, potansiyel immünojenisitesi, indüksiyon tedavisine yanıt hızı, genel maliyeti ve infüzyonun gerçekleşeceği tedavi ortamının mevcut olup olmaması gibi birçok faktöre bağlıdır(92).

Anti-TNF`ler ön planda İBH ile ilişkili artropati, ankilozan spondilit ve piyoderma gangrenozum gibi bağırsak dışı belirtilerin olduğu hastalarda tercih edilir (93). Orta ve ağır aktiviteli ÜK hastalarında infliksimab (Anti-TNF) ile bir tiyopürinin kombine edilmesinin indüksiyon tedavisinde faydalı olduğu görülmüştür (91). Anti-TNF ilaçların kullanımı fırsatçı enfeksiyon riskini iki katına çıkarmaktadır, bu nedenle hastalar tedavi öncesi tüberküloz, HIV, Herpes zoster, Hepatit B ve C açısından taranmalıdır (94).

Vedolizumab, α4β7 integrini inhibe ederek kan dolaşımından bağırsak duvarına lökosit göçünü azaltır. Ustekinumab, interlökin-12 ve 23'ün p40 alt ünitesini inhibe eder.

### 1.3. Crohn Hastalığı

#### 1.3.1. Tarihçe

Crohn hastalığı ilk olarak 1932 yılında üç doktor Burrill Crohn, Leon Ginzberg ve Gordon D. Oppenheimer tarafından tanımlanmıştır. O yıllarda ince barsakta olan bir patolojide ön planda barsak tüberkülozu akla geliyordu; karın krampları, ishal, ateş ve kilo kaybı semptomları olan 14 hastadan veri toplanmış ve bu semptomların tüberküloz veya bilinen herhangi bir hastalığa bağlı olmadığı gösterilmiştir. İlk olarak “rejyonel ileit”, daha sonra “Crohn hastalığı” olarak adlandırılan yeni bir hastalık tanımlanmıştır.

### 1.3.2. Epidemiyoloji

Crohn hastalığının pik görülme yaşı 15 ve 25 yaşları arasındadır, ancak her yaşta görülebileceği unutulmamalıdır. Kuzey Amerika'da Crohn hastalığının insidansı yılda 100.000 kişide 6,3 - 23,8 vaka iken, prevalansı ise yılda 100.000 kişide 96,3 - 318,5 vakadır. Crohn hastalığının görülme sıklığı başta endüstrileşmenin arttığı, buna bağlı hava kirliliğinin ve Batı tipi beslenmenin arttığı ülkelerde olmak üzere global olarak artmaktadır. Örnek vermek gerekirse 1988'den 2012'ye kadar yıllık insidans artışı %11,1 olan Brezilya ve 1998'den 2008'e kadar yıllık insidans artışı %4,0 olan Tayvan gösterilebilir (95,96).

Türkiye`de yapılan epidemiyolojik araştırma az sayıdadır. Ülkemizde Batı Karadeniz Bölgesi`nde 2004-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmaya 223 inflamatuvar bağırsak hastalığı (160 ülseratif kolit, 63 Crohn hastalığı) olan birey dahil edilmiştir. Hastaların epidemiyolojik özellikleri kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Crohn için prevalans $12.53/10^5$'tir. Crohn hastalığı için ortalama yıllık insidans $0,45/10^5$`den (2004-2005 yılları) $2,09/10^5$`e (2011-2013 yılları) yükselmiştir (19).

### 1.3.3. Patogenez

#### 1.3.3.1. Genetik Faktörler

Crohn hastalığına yatkınlıkla ilişkilendirilen ilk gen 16. kromozomda bulunan NOD2 genidir. NOD2 geninde tanımlanan ve Crohn hastalığı ile en güçlü ilişki gösteren tek nükleotid polimorfizmi L1007fs`dir; homozigot olan hastalar daha şiddetli hastalık fenotipi gösterir. Sıklıkla cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyarlar ve yüksek restenoz riskine sahiptirler, bu mutasyon ayrıca gastroduodenal tutulumla da ilişkilidir.

NOD2, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, Paneth hücreleri ve Paneth olmayan barsak epitel hücreleri gibi miyeloid hücrelerde ve T lenfositlerde eksprese edilir ve NF-κB aktivasyonuna bağlı inflamatuar yanıtın önemli bir mediatörüdür (97–102). NOD2`nin MDP(Muramyl dipeptide) tarafından in vitro olarak uyarılması, NF-κB bağımlı pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi) salınmasına yol açar (97,103,104).

#### 1.3.3.2. Mikrobiyata

Firmicutes ve Bacteroidetes gibi ana filumlarda mikrobiyal çeşitliliğin azalması, faydalı ve agresif bakteri türlerinin değişen oranı ve sağlıklı bireylere göre artmış sayıda mukoza ile ilişkili bakterinin olması Crohn hastalığında ortaya çıkan disbiyozis göstergeleridir (103,105). Ayrıca ileal ve kolonik Crohn hastalığı olanlarda SCFA`ların önemli bir kaynağı olan

Faecalibacterium prausnitzii ve Roseburia (Clostridiales takımı) gibi kommensallerin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (103,106,107).

#### 1.3.3.3. İntestinal Epitelyal Bariyer

Crohn hastalığı olanlarda ve birinci derece akrabalarının bazılarında anormal intestinal permeabilitenin saptanması epitelyal bariyer disfonksiyonunun İBH`ya yatkınlığı artırdığını düşündürmektedir (108–111). Ayrıca, Crohn hastalarından alınan barsak biyopsilerinde, epitelyal bariyerin sıkı bağlantılarını oluşturan bağlantı proteini E-cadherin'in down regüle olduğu gösterilmiştir (112–114).

Barsakta lumen ve mukoza arasındaki bariyeri destekleyen çeşitli intestinal epitel hücreleri bulunmaktadır. Örneğin enteroabsortif hücreler, goblet hücreleri, nöroendokrin hücreler, Paneth hücreleri ve M hücreleridir (114,115). Goblet hücreleri, mukozal savunmada görev alan mukusu üretir. Murin modellerinde goblet hücresi tarafından üretilen Muc2 proteinini kodlayan gende delesyon olması spontan kolite neden olmuştur (114,116). Paneth hücrelerindeki defektler Crohn hastalığı riskinin artışına neden olur (117). NOD2 risk varyantları, Paneth hücrelerinde daha düşük α-defensin seviyeleri ile ilişkilidir ve bu da antimikrobiyal fonksiyonun bozulmasına yol açar (114,118).

#### 1.3.3.4. Doğal Bağışıklık Sistemi

Mukozal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını dendritik hücreler, makrofajlar, doğal lenfoid hücreler ve nötrofiller gibi intestinal epitelyal hücreler oluşturur. Sağlıklı insanlarda, CD14 ekspresyonu eksikliği ile karakterize edilen barsak makrofajları fagositik ve bakterisidal özelliklere sahiptir, ayrıca efektör T-hücresi farklılaşmasını teşvik eden, Th1 ve Th17 yanıtlarını sınırlandıran anti-inflamatuar sitokinler üretirler (119–121). Crohn hastalarında, in vitro makrofaj aktivitesinde azalma ve nötrofil adezyonunda bozulma dahil olmak üzere doğal bağışıklık yanıtında görülen defektler mikropların mukozal geçişini kolaylaştırır.

Crohn hastalarında CD14 dahil dendritik hücre belirteçlerini eksprese eden, yüksek miktarda TNF-α ve IL-6 pro-inflamatuar sitokinlerini üreten farklı bir inflamatuar makrofaj popülasyonu mevcuttur (114,122). Dendritik hücrelerin bakteriyel antijenleri edinsel yanıt hücrelerine sunmasına CX3CR1'e bağlı bir mekanizma aracılık eder. CX3CR1 geninde defekt, lamina propria makrofajlarının sayısında azalmaya ve bakterilerin mezenterik lenf düğümlerine translokasyonunda artışa neden olur (114,123,124).

#### 1.3.3.5. Edinsel Bağışıklık Sistemi

Crohn hastalığında barsakta oluşan inflamasyonun ilk ve en yoğun fazında Th1 yanıtı baskındır; bu noktada ortayan çıkan Th17 yanıtında IL-23 üretimi Treg hücrelerinin oluşumunu engeller ve inflamasyonu artırır. Daha sonraki aşamada baskın olmaya devam eden Th1 yanıtının, IL-17 ve IL-22 üreten Th17 yanıtı tarafından etkilerinin hafifletildiği karmaşık bir T hücresi yanıtı hakimdir (103,125).

#### 1.3.3.6. Çevresel Faktörler

Son yıllarda İBH ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarla çevresel faktörlerin patogenezde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Son 50 yılda sanayileşme ile birlikte Crohn hastalığının farkındalığı ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (126–128).

Gıda alımı İBH patogenezinde etkili olan önemli bir çevresel faktördür. Asya ülkelerinde diyet faktörleriyle İBH arasındaki ilişkiyi araştıran ilk epidemiyolojik çalışmalardan birinde diyetle artmış ω-6/ ω-3 çoklu doymamış yağ asitleri oranının ve artmış hayvansal protein alımının Crohn hastalığının gelişme riskini artırabileceği gösterilmiştir (46,129). Diyetle yüksek rafine şeker alımının Crohn hastalığı ile arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (46,130,131). Bir prospektif çalışmada, diyette meyve ve sebze ile uzun süreli lif alımının Crohn hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir (46,132). Kronik İBH hastalarında D vitamini eksikliği sıkça görülmektedir, bununla birlikte yüksek 25-hidroksivitamin D düzeylerine sahip kadınlarda Crohn hastalığı gelişme riskinin önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (46,133,134).

ÜK`e karşı koruyucu olduğu düşünülen sigara kullanımının Crohn hastalığı gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (126–128). Sigaranın, özellikle Crohn hastalığı patogenezinde rol oynayan otofajiyi bozduğu gösterilmiştir (128,135).

### 1.3.4. Tanı

#### 1.3.4.1. Klinik Bulgular

Hastalarda genellikle Crohn tanısı konmadan birkaç yıl önce semptomlar görülmeye başlar. En sık görülen semptomlar yorgunluk, ateş, karın ağrısı, ishal ve kilo kaybıdır, rektal kanama daha az görülmekle birlikte distal kolon tutulumunda ortaya çıkabilir. Distal kolon tutulumunda ayrıca tenezm ve acil dışkılama isteği görülebilir. Karın ağrısı inflamatuar nedenlere bağlı olduğunda sağ alt kadranda lokalize ve künt karakterlidir. İntestinal obstrüksiyon nedenli karın ağrısı ise kolik karakterdedir ve gaz/gaita çıkarmada güçlük eşlik edebilir. Terminal ileum tutulumu olan hastalarda B12 emilimi olamadığından eksikliği ve buna

bağlı anemi görülür, ayrıca safra tuzu malabsorbsiyonu olacağından yağlı ishal görülebilir. Barsak seslerinin oskültasyonunda metalik ses duyulması olası obstrüksiyonu işaret edebilir. Perianal ve genital bölge muayenesi yapılmalıdır; fistül, fissür, ülser ve skin tag varlığı araştırılmalıdır.

Zaman içinde semptomlarda dalgalanma görülebildiğinden ve semptomlar benzerlik gösterebildiğinden irritabl bağırsak sendromu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir. Tanıda gecikme semptomların başlangıcından itibaren ortalama 9 ila 18 aydır (136–138). Tanının gecikme süresi daha uzun olduğunda intestinal obstrüksiyon ve cerrahi operasyon riski artar. Crohn hastalarının yaklaşık %20'sinde başvuru anında intestinal obstrüksiyon, apse veya fistül gibi komplikasyonlar saptanabilir(96,139).

#### 1.3.4.2. Laboratuvar Bulguları

Hastalarda sıklıkla anemi görülür; inflamasyon nedenli kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve B12 eksikliğine bağlı anemi şeklinde ortaya çıkabilir. Hastalığın aktif döneminde bir akut faz reaktanı olan ferritin değeri yüksek bulunabilir. Laboratuvar bulguları sıklıkla kronik hastalık anemisiyle uyumludur, ferritinin <100 μg/L olması eş zamanlı CRP de yükselmişse demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi ayrımını yapmaya yardımcı olur(140).

Aktif hastalık durumunda trombositoz görülebilir. Kortikosteroid tedavisi ve intraabdominal septik bir patolojide nötrofilik lökositoz görülebilir.

Hastaların tanısında ve takibinde rutin biyokimyasal değerlendirme yapılması gerekmektedir. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin düzeyi, lipid profili hastanın metabolik durumu hakkında bilgi verirken, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin ise hepatobiliyer patolojiler hakkında bilgi verir. Crohn hastalığının ekstraintestinal bulgularından biri primer sklerozan kolanjittir, 6 ay boyunca yüksek kalan ALP ve GGT düzeyleri bu patolojiyi akla getirmelidir. Hastalığın aktif döneminde inflamasyon nedeniyle negatif akut faz reaktanı olan albümin düşük saptanabilir, ayrıca emilim bozukluğu nedeniyle de albümin düşük saptanabilir.

ESR birçok değişkenden etkilendiği için CRP`ye göre duyarlılığı daha düşüktür. CRP düzeyinin ≥ 5 mg/L olması CDAI skoru ve endoskopik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde aktif hastalığı belirlemede önemli bir göstergedir. CRP düzeyinin düşmesi tedaviye yanıtın ve remisyonun değerlendirilmesinde önemlidir. Louis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Crohn hastalarında infliksimab tedavisi öncesinde ve sonrasında CRP düzeyleri

karşılaştırılmıştır ve tedavi öncesi daha yüksek CRP düzeyi olan hastalarda tedaviye daha iyi yanıt alındığı görülmüştür (141). Crohn hastalığında CRP, hastalık aktivitesini belirlemede ileal yerleşimli olanlarda ileokolonik ve kolonik yerleşimlilere göre daha az yararlıdır (142).

Crohn hastalarında fekal laktoferrin ve kalprotektin, cerrahi tedavi sonrası nüksü belirlemede yararlıdır. Bu biyobelirteçlerin gelecekteki olası hastalık alevlenmesini öngörmede kullanılabileceği düşünülmektedir (1).

#### 1.3.4.3. Endoskopi ve Biyopsi

Crohn düşünülen hastalara ileokolonoskopik inceleme yapılarak terminal ileum, ileoçekal valv ve tüm kolon segmentleri değerlendirilmeli ve hem lezyonlu hem de normal bölgelerden biyopsi alınmalıdır. Crohn hastalığındaki inflamasyon endoskopide farklı şekillerde ortaya çıkabilir: eritem, değişmiş vasküler patern, gevreklik, granülarite ve küçük ayrık yüzeysel ve aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler Crohn'a özgü değildir, görüldüğünde NSAİİ kullanımı sorgulanmalıdır.

İnflamasyon şiddetlendikçe derin, serpiginöz, lineer ülserasyonlar ve iç duvarda "parke taşı" görünümü gelişebilir. Crohn`da şiddetli inflamasyonda, barsak duvarında kas tabakası boyunca derin ülserasyonlar, mukozal dekolmanlar veya submukozayla sınırlı ve tanımlanmış bir kolon segmentinin üçte birinden fazlasına uzanan ülserasyon görülebilir. Crohn`da mikroskopik incelemede düzensiz villöz yapı, yamalı kronik inflamasyon, süreksiz kript ve granülomlar görülebilir (69,143–146).

#### 1.3.3.4. Radyolojik Bulgular

USG, erişiminin kolay ve ucuz olması, iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle Crohn hastalığında sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Değerlendirilmesinin kullanıcı deneyimine bağlı olması ve bağırsaktaki gaz ve lumen içeriğinin görüntüyü kısıtlaması gibi durumlar dezavantajlarıdır. USG'de bağırsak duvarı kalınlaşması, intraabdominal sıvı, bağırsak dilatasyonu, fistül ya da apse tespit edilebilir.

BT ve MR gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinde sıklıkla Crohn hastalığı bulgusu olan segmental duvar kalınlaşması tespit edilir. Bu tutulum şekli normal mukoza ile çevrili 'skip lezyon'ların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Aktif Crohn hastalarında striktür, fistül, inflamatuar kitle, apse veya perforasyon olup olmadığı değerlendirilmelidir.

### 1.3.5. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Crohn hastalığının aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ve Harvey Bradshaw İndeksi (HBI) kullanılmaktadır.

**Tablo 4**: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

| **Parametre** | **Katsayı/Puan** |
|---|---|
| **1.** Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı<br>(Bir hafta içinde bu şartlara uyan her bir gündeki toplam dışkılama sayısı) | X2 |
| **2.** Son 1 haftalık karın ağrısı durumu<br>0=Yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli | X5 |
| **3.** Son 1 haftalık genel iyilik durumu<br>0=İyi, 1=Ortalamanın biraz altı, 2=Kötü, 3=Çok kötü, 4=Berbat | X7 |
| **4.** Crohn hastalığına bağlı ortaya çıktığı düşünülen aşağıdaki belirti ve semptomlardan herhangi birisi<br>a. Eklem Bulguları (artrit veya artralji)<br>b. Göz Bulguları (iritis veya üveit)<br>c. Cilt Bulguları (eritema nodozum, piyoderma gangrenosum, aftöz ülserler)<br>d. Anal fissür, fistül veya perirektal apse<br>e. Barsakla ilişkili diğer fistül oluşumları<br>f. Son 1 hafta içinde >37 °C ateş olması | Hiçbiri yoksa 0 puan, her bir bulgu için 20 puan |
| **5.** Son 1 hafta içinde diyare için difenoksilat veya opiatların kullanımı | Yok ise 0 puan, var ise 30 puan |
| **6.** Batında ele gelen anormal kitle varlığı | Yok ise 0 puan, şüpheli 4 puan, var ise 10 puan |
| **7.** Son 1 hafta içinde hemogram testi yapıldıysa<br>(Normal Htc değeri-ölçülen Htc değeri) x 6<br>Normal Htc değeri erkekler için 47, kadınlar için 45 | |
| **8.** Hastanın kilosu | |

| | |
|---|---|
| 100x[(standart sağlıklı insan kilosu-hastanın kilosu)/ standart sağlıklı insan kilosu]<br>Sağlıklı bir insanın standart kilosu ortalama olarak boyunun son iki rakamına eşittir. | |
| CDAI hesaplanan skor <150= inaktif, 150-220= hafif aktivite, 220-450= orta aktivite, >450= ağır aktivite olarak kabul edilir. Klinik çalışmalarda ise total skor <150=remisyon, başlangıç değerine göre 100 puanlık düşüş ise tedaviye yanıt olarak kabul edilmektedir. | |

CDAI skorlama sistemi rutinde kullanımı zor olduğu için daha çok klinik çalışmalarda tercih edilirken, Harvey Bradshaw İndeksi rutinde daha çok tercih edilir.

**Tablo 5**: Harvey Bradshaw İndeksi

| |
|---|
| **1.** Genel İyilik Hali<br>0=iyi, 1=ortalamanın biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat |
| **2.** Karın Ağrısı<br>0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır |
| **3.** Günlük Sıvı Dışkılama Sayısı<br>0=0-1 kez, 1=2-3 kez, 2=4-5 kez, 3=6-7 kez, 4=8-9 kez, 5=>10 kez |
| **4.** Abdominal Kitle<br>0=yok, 1=şüpheli, 2=kesin, 3=ağrılı |
| **5.** Komplikasyonlar<br>Artralji, üveit, eritema nodozum, aftöz ülserler, piyoderma gangrenosum, anal fissürler, yeni fistüller, apseler (her biri için 1 puan) |
| Toplam skor <5=remisyon; 5-7= hafif hastalık, ≥8= ağır hastalık olarak kabul edilir |

### 1.3.6. Tedavi

Crohn hastalığının küratif tedavisi bulunmamaktadır. Tedavide genel yaklaşım, bağırsağın uygunsuz immün yanıtını baskılamaktır. Tedavi indüksiyon ve idame olmak üzere iki aşamadan oluşur. İndüksiyon aşamasında, başlangıçta hızlı bir şekilde klinik remisyonu sağlamak için yüksek dozda steroid dışı bir ilaç tedavisi uygulanır. Semptomların tedavisi için

gerektiğinde steroid de verilebilir. Budesonid karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına sahiptir ve biyoyararlanımı düşüktür, bu nedenle hafif ve orta aktiviteli vakalarda tercih edilebilir.

İdame aşamasında, remisyona girmiş hastalığın alevlenmesini engellemek için hastaya düşük dozda immünomodülatör veya biyolojik ilaç gibi steroid-dışı bir tedavi uygulanır. Steroidlerin uzun süreli ve uygunsuz kullanılması komplikasyon riskini (osteopeni ve enfeksiyonlar gibi) artırır (96,147). Bu nedenle steroidler idame tedavisinde pek tercih edilmez.

Uzun süreli idame tedavisinde kullanılan ilaçlar bağışıklık sisteminin çeşitli sinyal yolaklarını hedef alır. Tedavi seçenekleri arasında azatioprin, 6-merkaptopürin ve metotreksat gibi immünomodülatörlerin yanı sıra TNF-α, IL-12/23 ve integrin α4β7'ye karşı antikorlar gibi biyolojik ilaçlar bulunmaktadır. Bu tür tedavilere başlamadan önce, hastalar latent tüberküloz ve hepatit B gibi enfeksiyonlar açısından test edilmeli ve değerlendirilmelidir.

Sıklıkla ÜK tedavisinde kullanılan mesalamin, Crohn hastalığında etkisizdir. Crohn hastalığı remisyon indüksiyonunda aminosalisilatların etkinliğini değerlendirmek için yapılmış birçok randomize klinik çalışma mevcuttur, bunların sistematik olarak değerlendirilmesi sonucu yüksek doz mesalaminin plaseboya üstün olmadığı bulunmuştur (96,148). Crohn hastalığının idame tedavisinde immünomodülatörler (metotreksat ve tiyopurinler vb) kullanılabilir, ancak tek başına biyolojik ilaçlardan veya biyolojik ilaçlarla kombinasyon tedavisinden daha az etkilidir (149–152). Kombinasyon tedavisi (anti-TNF ve tiyopürin) orta ve ağır aktiviteli Crohn hastalığında etkili bir tedavi yöntemidir.

Ustekinumab, anti-IL-12/23 monoklonal antikorudur; vedolizumab bağırsağa özgü bir anti-integrin α4β7 monoklonal antikorudur. Tedavide kullanılacak biyolojik ilacın seçimi, geçmişte alınan tedavi, hastalığın tutulum yeri ve şiddeti, eşlik eden komorbiditelere göre hastaya özel olarak yapılır (96).

## 2. İnflamasyon

### 2.1. Genel Bilgiler

İnflamasyon, doku hasarı veya patojenler tarafından tetiklenen immün yanıtın bir bileşenidir. Akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut inflamasyon, başlangıç ve rezolüsyon olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Rezolüsyon, nötrofil infiltrasyonunda azalma, lökosit apoptozu, inflame bölgenin temizlenmesi ve doku rejenerasyonu ile karakterizedir. Buradan da anlaşılacağı gibi inflamatuar yanıt geçicidir ve tetikleyici ajan ortadan kaldırıldığında rezolüsyon gerçekleşir, aksi durumda inflamatuar yanıt kronikleşebilir.

Akut inflamasyonda, patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) veya hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler), patern tanıma reseptörleri (PRR'ler= TLR'ler) tarafından algılandığında bağışıklık sistemi hücreleri aktive olur ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler. Böylece hücre adezyon moleküllerinin (CAM'ler) ekspresyonu artar ve nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) aktivasyonu gerçekleşir (153).

### 2.2. Akut Faz Proteinleri

Mikrobiyal bileşiklerin veya doku hasarının hücresel patern tanıma molekülleri (TLR'ler, NOD, RIG-I, inflamazomlar vb) tarafından algılanması, doğal bağışıklığın regülasyonunu ve akut faz proteinlerinin üretilmesini sağlayan bir sitokin kaskadını başlatır. (Bu kaskadda görevli primer inflamatuar sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF`dir) Kemokin üretimini uyaran ve akut inflamasyonun kronikleşmesinde rol oynayan IL-6, akut faz proteinlerinin üretimini sağlayan güçlü bir inflamatuar sitokindir. Örneğin CRP plazma seviyeleri, IL-6'ya yanıt olarak 1000 kat artış gösterebilir (154).

Plazmada artış gösteren akut faz proteinlerinin (CRP de dahil) ana kaynağı karaciğerdir, hepatositler tarafından yaklaşık 200 akut faz proteini üretilir.

Demir metabolizmasında görev alan akut faz proteinleri dolaşımdaki serbest demirin patojenler tarafından kullanılmasını önler ve demirin hücre içinde tutulmasını sağlar. Serbest demirin kontrolünde rol oynayan akut faz proteinleri hepsidin, ferritin, haptoglobin ve hemopeksin yukarı regüle edilirken, transferrin aşağı regüle edilir.

Akut faz yanıtında artış gösteren fibrinojen ve fibronektin gibi hücre dışı matriks proteinleri mikropları bağlar ve fagositler tarafından temizlenmelerini kolaylaştırır. İBH hastaları ile sağlıklı kontrollerin koagülasyon parametrelerinin kıyaslandığı bir çalışmada aktif ÜK ve Crohn hastalarında (Crohnda daha belirgin olmak üzere) kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış fibrinojen ve trombosit seviyesi saptanmıştır (155). Bu durumun inflamasyonla ilişkili olabilecek protrombotik eğilimi gösterdiği düşünülmektedir.

### 2.3. İnflamasyonun Rezolüsyonu

İnflamasyonun rezolüsyonu, aktif bir süreçtir; özelleşmiş pro-çözücü mediatörler (SPM'ler) olarak adlandırılan, ω-3 ve ω-6 yağ asitlerinden sentezlenen lipid medyatörler bu süreçte kilit rol oynar. Akut inflamasyon bölgesinde ω-3 PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri)`dan derive DHA (dokosaheksaenoik asit) ile EPA (eikosapentaeinoik asit) ve ω-6 PUFA'dan derive araşidonik asit biyoaktif SPM'lere dönüştürülür. SPM'ler, nötrofil göçünün engellenmesini, apoptotik nötrofillerin fagositozunun artırılmasını, proinflamatuar sitokinlerin

ve kemokinlerin salınımının inhibe edilmesini sağlayarak inflamasyonun rezolüsyonunda kilit rol oynar.

Dolaşımdaki yüksek ω-3 PUFA seviyesinin veya ω-6/ ω-3 oranındaki değişimin, inflamatuar süreçte kritik rol oynadığı bilinen genlerin ekspresyonunu modüle edebileceği düşünülmektedir (156,157). Yapılan çalışmalarda EPA veya DHA'nın IL-1β ve TNF-α genlerinin ekspresyonunu ve bunların mRNA seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (157–160). Başka bir çalışmada bu bilgiyi destekler nitelikte, ω-3 PUFA'ların IL-1β, TNF-α genlerinin ve NF-κB sinyal yolağında yer alan genlerin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (161). NF-κB, siklooksijenaz geninin, adezyon moleküllerinin ve inflamatuar sitokinlerin yukarı regülasyonunda rol oynayan önemli bir transkripsiyon faktörüdür (157).

### 3. Omega-3 ve Omega-6 PUFAlar

Omega (ω)-6 yağ asitleri (linoleik asit; LA) ve Omega (ω)-3 yağ asitleri (α-linolenik asit; ALA), insan vücudunda sentezlenemediğinden esansiyel yağ asitleridir. LA ve ALA, bir dizi karmaşık desatürasyon ve uzama reaksiyonundan sonra daha yüksek doymamış türevlerine (PUFAlar) dönüşür. PUFAlar, ω-3 PUFA'lar ve ω-6 PUFA'lar olmak üzere iki sınıfa ayrılır; LA (ω-6 )'dan araşidonik asit (AA); ALA(ω-3)'dan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) sentezlenir (162–164).

İnsanlarda PUFA'ların bazı metabolitlerinin inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir. Örneğin ω-3 PUFA`dan sentezlenen prostaglandin E3 ve lökotrien B5, ω-6 PUFA'dan sentezlenen prostaglandin E2 ve lökotrien B4'e göre biyolojik olarak daha az aktif olmakla birlikte inflamasyonu tetikledikleri bilinmektedir (162,165,166). Bununla birlikte ω-6 PUFA'dan sentezlenen lipoksinler ve aspirinle tetiklenen lipoksinler ile ω-3 PUFA`dan sentezlenen resolvinler, maresinler ve protektinler özelleşmiş pro-çözücü mediatörler (SPM'ler) olarak adlandırılır, inflamasyonun rezolüsyonunda görev alarak antiinflamatuar etki gösterir (162,167,168).

#### 3.1. EPA ve DHA

Omega 3 yağ asitleri insan vücudunda sentezlenemediğinden esansiyeldir, esas olarak balık yağında bulunur. Omega 3 PUFA`dan derive EPA (EPA; 20:5, n-3) ve DHA (DHA; 22:6, n-3) sağlıklı bireylerin tam kanında tespit edilebilir ve yağ asitlerinin küçük bir bölümünü oluşturur. Kanda bulunan toplam yağ asitlerinin %0,5 - %2,8'ini EPA oluştururken, DHA ise diyetle alımındaki farklılığa bağlı olarak %1,3- %5`ni oluşturmaktadır (169–174).

DHA ve EPA, anti-inflamatuar, anti-trombotik ve bağışıklık sistemini düzenleyici özelliklere sahiptir (173,175,176). DHA ve EPA daha fazla beyin ve retina gibi nöral dokularda bulunmakla birlikte anne sütü, plazma ve spermde de bulunabilmektedir (173,177–179). Dolaşımda bulunan DHA ve EPA, yaralanmadan sonra dakikalar içinde inflame dokudan elde edilen eksüdada tespit edilebilir (173,180). İnflame dokuya gelen DHA ve EPA hızla biyoaktif olan resolvinlere, protektinlere ve maresinlere dönüştürülür (173,181).

### 3.2. Maresin 1

Maresinler, DHA'dan sentezlenen SPM'lerin üçüncü büyük ailesidir (173). Maresinlerin biyosentezi M2 makrofajlarında 12-lipoksijenaz (12-LOX) enziminin katalizlediği reaksiyonla başlatılır (182). Lipoksijenasyon reaksiyonunda, DHA'nın 14. karbon atomuna bir oksijen atomu bağlanır; 14S-HpDHA üretilir ve 13S,14S-epoksit maresin'e dönüştürülür. Daha sonra 13S,14S-epoksit maresin farklı enzimlerin kataliziyle maresin 1, maresin 2 ve MCTR`e dönüştürülür (162,183). 12-LOX, maresinlerin sentezinde anahtar bir enzimdir (184), makrofajlarda 12-LOX bulunmadığında 14S-HpDHA üretimi >%95 oranında azalır (162).

Maresin1, maresinler ailesinin ilk keşfedilen üyesidir; ilk olarak 2009 yılında fare peritonitinin inflamatuar eksudatında saptanmıştır (185,186). Bir epoksit-hidroliz reaksiyonu ile 13S, 14S-epoksit maresindeki çift bağ bir Z/E konfigürasyonuna yeniden yapılandırılarak nihai ürün maresin 1 (7R, 14S-dihidroksidokoza-4Z, 8E, 10E, 12Z, 16Z, 19Z-heksaenoik asit) elde edilir. Ayrıca trombositler ve nötrofiller de maresin1`in sentezinde görev almaktadır. Trombositlerdeki 12-LOX'un etkisiyle DHA 13S, 14S-epoksit maresin'e dönüştürülür, bu da daha sonra nötrofiller tarafından maresin 1'e dönüştürülür (162,187).

Maresin1, lipofilik yapısı nedeniyle hücre zarı reseptörleri (örneğin LGR6) ve sitoplazmada bulunan nükleer reseptörler aracılığıyla biyolojik olaylarda önemli rol oynar. LGR6 maresin1`in membran reseptörüdür; nötrofillerin, monositlerin ve makrofajların membranında eksprese edilir (188,189). Maresin1, nötrofillerin göçünü engellemek ve anti-inflamatuar sitokin (IL-10) ekspresyonunu indüklemek için LGR6'yı aktive eder, böylece inflamasyonun regresyonunu sağlar (189–191). Maresin1, inflamasyonu düzenlemek için nükleer bir reseptör olan RORα'yı da aktive edebilir. Aktive edilmiş RORα, karaciğerde M1 fenotipindeki makrofajların M2 fenotipine dönüşümünü teşvik edebilir (188,192). Maresin1 ve RORα etkileşiminin 12-lipoksijenaz (12-LOX) sentezini artırabileceği ve 12-LOX'un maresin1 sentezi için anahtar enzim olduğu düşünülmektedir (189,193).

Maresin1, immün yanıtın regülasyonunda önemli rol oynar. Deneysel otoimmün ensefalomiyelit yapıldığında, maresin1`in dolaşımdaki CD4 T hücrelerinin fenotipini ve oranını değiştirdiği; Treg hücrelerinin sayısını artırdığı ve patojenik Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (189,194).

Maresinler, TLR4/MAPK/NF-κB sinyal yolunu inhibe ederek IL-6, TNF-α ve IL-1β gibi pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu engeller (162). Bunun yanısıra maresinler, Nrf-2 sinyal yolunu aktive ederek oksidoredüktaz ve detoksifikasyon enzimlerinin ekspresyonunu artırırken, NF-κB sinyal yolunu inhibe ederek ROS oluşumunu azaltır (162,195).

# GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik kurul onayı, 16/05/2023 tarihi ve 2296 sayı ile SBÜ Şişli Hamidiye Etfal EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

### 2. Hasta Seçimi

Etik kurul onayı alındıktan sonra Mayıs-Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemiz Gastroenteroloji Servisi'nde yatışı olan ve/veya Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran, bilgilendirilmiş onam formunu kabul eden, çalışmaya kabul kriterlerini karşılayan Crohn tanılı remisyonda 26 hasta ve aktif 33 hasta, ÜK tanılı remisyonda 29 hasta ve aktif 25 hasta, İç Hastalıkları Polikliniği'ne rutin kontrol için başvuran ek hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

**<u>Çalışmaya Kabul Kriterleri</u>**

- 18 yaş üzeri ve 85 yaş altı hastalar
- Rutin kan testleri istenen (hemogram, total protein, albumin, LDH, ürik asit, ferritin, CRP, fibrinojen, sedimentasyon) Crohn ve/veya Ülseratif Kolit tanısı almış hastalar
- Crohn ve/veya Ülseratif Kolit tanısı almamış ve akut ve kronik bir hastalığı (akut ve kronik böbrek yetmezliği, akut ve kronik karaciğer hastalıkları, diyabet, malignite, kollajen doku hastalıkları, romatizmal hastalıklar, kalp-damar hastalıkları vb.) olmayan kontrol muayenesine gelen sağlıklı gönüllüler (kontrol grubu),
- Bilgilendirilmiş onam formunu kabul eden hastalar.

**Çalışma Red Kriterleri**

- 18 yaş altı, 85 yaş üstü hastalar
- Crohn ve/veya Ülseratif Kolit dışında ağır komorbiditesi olanlar (Akut/Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, malignite, kollajen doku hastalıkları, kalp-damar hastalığı, romatizmal hastalık, akut ve kronik karaciğer hastalığı, diyabet vb)
- Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar
- Bilgilendirilmiş onam formunu kabul etmeyen hastalar

Çalışmaya dahil edilmesi düşünülen katılımcılar değerlendirilirken son 1 hafta içerisinde diyetle omega 3 gıda takviyesi alımı, NSAİİ kullanımı veya balık tüketimi öyküsü olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalık varlığı, boy, vücut kitle indeksi, hastalığın aktivitesi ve süresi, MaR1, IL-1β, IL-6, Ferritin, ESR, CRP, Fibrinojen, Total Protein, Albümin, LDH, Ürik Asit, Hemogram parametrelerinin değerleri kayıt altına alınmıştır. Hematolojik indekler (NLR, NMR, LMR, PLR) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII: (Nötrofil×Platelet)/Lenfosit) tam kan sayımı sonuçlarından yola çıkılarak hesaplandı.

Çalışmaya katılan Crohn hastalarının aktivite düzeyleri Harvey Bradshaw İndeksi'ne göre belirlendi; skoru ≤ 5 olanlar remisyon, skoru >5 olanlar aktif hastalık olarak kabul edildi. ÜK hastalarının aktivite düzeyleri ise Mayo Skorlama Sistemi'ne göre belirlendi; skoru ≤ 5 olanlar remisyon, skoru >5 olanlar aktif hastalık olarak kabul edildi.

**3. Laboratuvar Analizi**

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların rutin laboratuvar testleri için 8-12 saat açlık sonrası alınan kan örneklerinden 1'er ml 2 adet sarı kapaklı jelli tüpe ayrıldı. Tüplerin biri MaR1 ölçümü için 3000 rpm'de 20 dk santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılarak 1 adet ependorfa, diğer tüp ise IL-1β ve IL-6 ölçümü için +4 °C'de 1000 rcf'de 20 dk santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılarak 2 adet ependorfa porsiyonlandı ve çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Ayırma işlemi yapılırken, eş zamanlı olarak rutin laboratuvar testleri çalışıldı. Sarı kapaklı jelli tüpe alınan kan örneği pıhtılaşması tamamlanınca 4000 rpm' de 10 dk santrifüj edildi, elde edilen serumdan Roche Cobas 8000 (Basel, İsviçre) cihazında CRP (immünotürbidimetrik yöntemle), ferritin (elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle) , Total Protein, Albümin düzeylerinin ölçümü yapıldı. Sodyum sitratlı tüpe alınan kan örneği 4000 rpm' de 10 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen plazmadan Stago Compact Max3 (Fransa) cihazında mekanik yöntemle fibrinojen düzeylerinin ölçümü yapıldı. EDTAlı tüpe alınan tam kandan Sysmex Alifax (Kobe, Japonya) cihazında kapiller fotometri yöntemi ile ESR değerinin ölçümü ve Mindray BC 6800 Plus (Shenzhen, Çin) cihazında akım sitometrik impedans yöntemi ile hemogram parametrelerinin analizi yapıldı.

Çalışmaya katılacak gönüllülerden numune toplama işlemi tamamlandıktan sonra IL-6 ölçümü için -80 °C'de saklanan serum örnekleri 12 saat +4 °C'de bekletilerek çözdürüldü ve 1 saat oda sıcaklığında bekletildi. IL-6 düzeylerinin ölçümü, Roche Cobas 8000 (Basel, İsviçre) cihazında elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle yapıldı.

**4. ELISA Çalışması**

Çalışmaya katılacak gönüllülerden numune toplama işlemi tamamlandıktan sonra MaR1 ve IL-1β ölçümü için -80 °C'de saklanan serum örnekleri 12 saat +4 °C'de bekletilerek çözdürüldü ve 1 saat oda sıcaklığında bekletildi.

Tüm hastaların serumlarında Crohn ve ÜK ile ilişkili olabileceği düşünülen maresin 1 (BT Lab, Zhejiang, China; Katalog No: EA0190Hu) ve IL-1β (Elabscience, Houston, Texas; Katalog No: E-EL-H0149), ELISA yöntemi kullanılarak Microplate ELISA Reader'da (BIO-TEK, Vermont, ABD) ölçüldü.

Kitler bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Assay (ELISA) testidir. Serum maresin 1 kitinin sensitivitesi 21.23 pg/ml, ölçüm aralığı 37.5- 2400 pg/ml, çalışma içi CV< %10, çalışmalar arası CV<%12'dir; IL-1β kitinin sensitivitesi 4.69 pg/ml, ölçüm aralığı 7.81-500 pg/ml ve CV<%10'dür.

Plakadaki kuyucuklar, insan maresin 1 ve IL-1β antikoru ile önceden kaplanmıştır. Serumda bulunan maresin 1 ve IL-1β bu kuyucuklardaki kaplanmış antikorlara bağlanmaktadır. Daha sonra bu kuyucuklara biyotinlenmiş insan maresin 1 ve IL-1β antikoru eklenir. Biyotinlenmiş bu antikorlar numunedeki maresin 1 ve IL-1β'ya bağlanır. Bunların üzerine

Streptavidin-HRP (Horseradısh Peroksidase) eklenir. Streptavidin-HRP, biyotinlenmiş maresin 1 ve IL-1β antikoruna bağlanmaktadır. Bu aşamada ELISA plakası kit prosedürüne göre belli bir süre inkübasyona bırakılır. Kuyucuklar bağlanmamış Streptavidin-HRP'leri ortamdan uzaklaştırmak için yıkama işlemine tabi tutulur. Daha sonra kuyucuklara peroksidazın substratı olan solüsyon eklenir. Substratın peroksidaz enzimi ile reaksiyonu sonucu renk değişimi oluşur. Reaksiyon, asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır. Bu rengin şiddeti maresin 1 ve IL-1β düzeyi ile orantılıdır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.

**5. İstatistiksel Analiz**

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi, SPSS Statistic Software (IBM Corp, 25 Version, Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Araştırma verilerinden kategorik nitelikte olanların değerlendirilmesinde chi-square testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım özelliği gösterip göstermediğini saptamak için Kolmogorov-Smirnov normality testi kullanıldı. İkiden fazla gruptan oluşan karşılaştırmalarda nonparametrik tipteki verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Testi ve Parametrik tipteki verilerin analizinde ise One-way ANOVA istatistik testi kullanıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde nonparametrik nitelikteki veriler için Spearman korelasyon testi ve parametrik nitelikteki veriler için Pearson korrelasyon testi kullanıldı. Maresin 1, IL-1β, ve albümin testlerinin aktif Crohn ve ÜK oluşun belirlenmesindeki tanısal performansı için receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı. Testlerin tanısal yeterliliği için AUC değeri test performansının pratik bir ölçüsü olarak kabul edildi. AUC değerinin > 0,70 olması minimum ayırım gücü cutoff olarak kabul edildi. AUC değerinin 0,8 - 0,9 arasında ve AUC değerinin >0,9'un üzerinde olması durumunda, testin sırasıyla yüksek ve çok yüksek (mükemmel) ayırt etme kabiliyetinin olduğu varsayıldı (196). Aktif Crohn ve ÜK oluşumu (bağımlı değişken) üzerine Maresin 1, IL-1β, IL-6, CRP, albümin, fibrinojen, MPV, PLR, LMR ve SII'den oluşan bağımsız değişkenin etkisini belirlemek ve aktif hastalık durumunu tahmin için Binary regresyon analizi uygulandı.

Ayrıca çalışma için minimum denek sayısı ve çalışmanın gücünü belirlemek amacı ile priory power analizleri yapıldı. Nonparametrik verileri grafiksel olarak göstermek için bar plots grafikleri kullanıldı.

**6. Çalışmanın Power Analizi**

Jing Wu ve arkadaşlarının serum maresin 1 düzeyinin menopoz sonrası osteoporozla ilişkisini araştırdığı bir çalışmanın verilerine göre (197), alfa tipi hata 0.05 ve güç 0.80 (PS Power and Sample Size Calculations Version 3.0) alınıp priory power analizi yapılarak minimum örnek büyüklüğü belirlendi. Çalışma için deneysel grubun örnek büyüklüğü 13 ve kontrol grubunun örnek büyüklüğü 7 olarak belirlendi. Ancak daha güçlü çalışma sonuçlarına

ve daha güçlü istatistiksel öngörüye ulaşmak istediğimizden bu bağımsız çalışmanın kontrolü için 30 ve experimental grupları için sırasıyla grup 2: 26 hasta, grup 3: 29 hasta, grup 4: 25 hasta ve grup 5: 33 hastadan oluşturuldu.

# BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin incelenmesi sonucunda (**Tablo 6**), grup 1 (E/K: 17/13), grup 2 (E/K: 16/10), grup 3 (E/K: 18/15), grup 4 (E/K: 12/17) ve grup 5 (E/K: 16/9)'teki katılımcıların ortalama yaşları sırasıyla 43±12 (26-58), 42±15 (23-75), 42±14 (22-69), 50±10 (27-70) ve 45±14 (20-68) yıl; ortalama BMI değerleri sırasıyla 24,1±3,3 (19,1-30,6), 23,8±3,8 (15,6-30,9), 23,9±5,1 (15,4-42,2), 25,9±3,9 (18,731,6) ve 25,9±4,4 (18,3-34,0) $kg/m^2$ olarak saptandı. Çalışma grupları arasında cinsiyet, yaş ve BMI değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Şekil 1)**. Benzer şekilde tanı süreleri açısından ise hasta grupları arasında fark yoktu ($p=0.1040$). Sigara ve alkol kullanımı açısından da çalışma grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Dolayısıyla çalışma verilerine ait diğer değişkenler açısından saptanan istatistiksel farkların, bu demografik özelliklerden bağımsız olduğu kabul edildi.

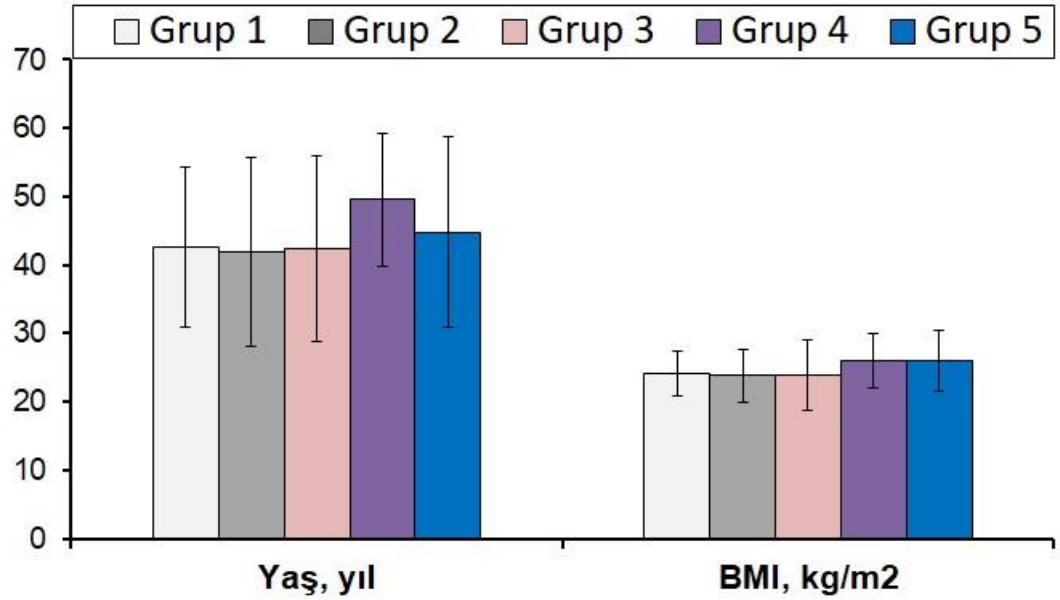
**Tablo 6:** Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve aktivite indeksi değerlerinin karşılaştırılması

| | **Kontrol Grubu (Grup 1)** | **Remisyon Crohn (Grup 2)** | **Aktif Crohn (Grup 3)** | **Remisyon ÜK (Grup 4)** | **Aktif ÜK (Grup 5)** | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **n,** | 30 | 26 | 33 | 29 | 25 | - |
| **Cinsiyet, K (%)** | 13 (%43) | 10 (%38) | 15(%45) | 17(%59) | 9 (%36) | [c] 0.4810 |
| **Yaş, yıl** | 43±12<br>45(26-58) | 42±15<br>42(23-75) | 42±14<br>42(22-69) | 50±10<br>51(27-70) | 45±14<br>47(20-68) | [a] 0.1139 |
| **BMI, kg/m$^2$** | 24,1±3,3<br>23,8(19,1-30,6) | 23,8±3,8<br>22,9(15,6-30,9) | 23,9±5,1<br>23,3(15,4-42,2) | 25,9±3,9<br>26,2(18,731,6) | 25,9±4,4<br>25,2(18,3-34,0) | [a] 0.0915 |
| **Tanı Süresi** | | 10,4±8,2<br>9,5(0,5-28,0) | 10,0±8,3<br>7,0(0,5-28,0) | 10,4±6,1<br>10,0(1,0-28,0) | 6,7±6,7<br>3,0(0,5-20,0) | [a] 0.1040 |
| **Aktivite İndeksi, skor** | | 2±1<br>2(1-4) | 8±2<br>8(6-12) | 2±1<br>2(0-4) | 8±2<br>7(6-12) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | <0,001, >0,05, <0,001, <0,001, >0,05, <0,001 | | | | | |
| **Sigara Kullanımı, n** | 7 | 11 | 13 | 5 | 6 | [a] 0.1598 |
| **Alkol kullanımı, n** | 3 | 4 | 6 | 2 | 2 | [a] 0.6118 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.01, | <0.01, <0.01 | >0.05, >0,05 | >0.05, >0.05 | >0.05, >0.05 | |

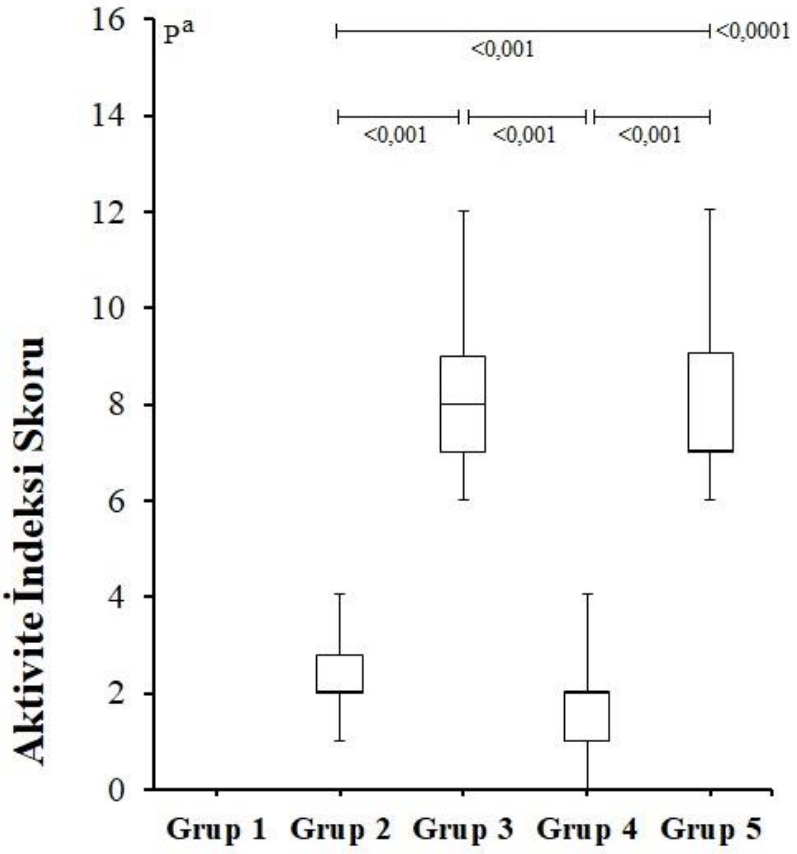
a Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA), c Chi-Square test.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi = p<0,05. ANOVA testleri ile elde edilen p değerleri <0,05 bulunduğunda, gruplar arasındaki p değerleri saptanır (sırasıyla grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5, grup 4-5). Nonparametrik veriler ortalama ±SS ve ortanca (min-maks) olarak verildi. SS: Standard sapma, K: Kadın, BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)

Remisyon durumunda olan Crohn hastalarından oluşan grup 2'nin aktivite indeksi, grup 3 ve 5'den daha düşük bulundu. Benzer şekilde remisyon durumunda olan ÜK hastalarından oluşan grup 4 hastalarının aktivite indeksi grup 3 ve 5'den daha düşüktü ($p<0.001$) (**Şekil 2**).




**Şekil 1**: Çalışma gruplarının yaş ve BMI verilerini temsil eden çubuk grafiği. Gruplar arasında yaş ve BMI açısından fark gözükmemektedir. a Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA)




**Şekil 2**: Çalışma gruplarının aktivite indeks skorlarını temsil eden çubuk grafiği. Crohn ve ÜK aktif olan grupların (grup 3 ve 5) remisyon gruplarına (grup 2 ve 4) kıyasla daha yüksek aktivite indeksine sahip oldukları görülmektedir. a Kruskal-Wallis Test

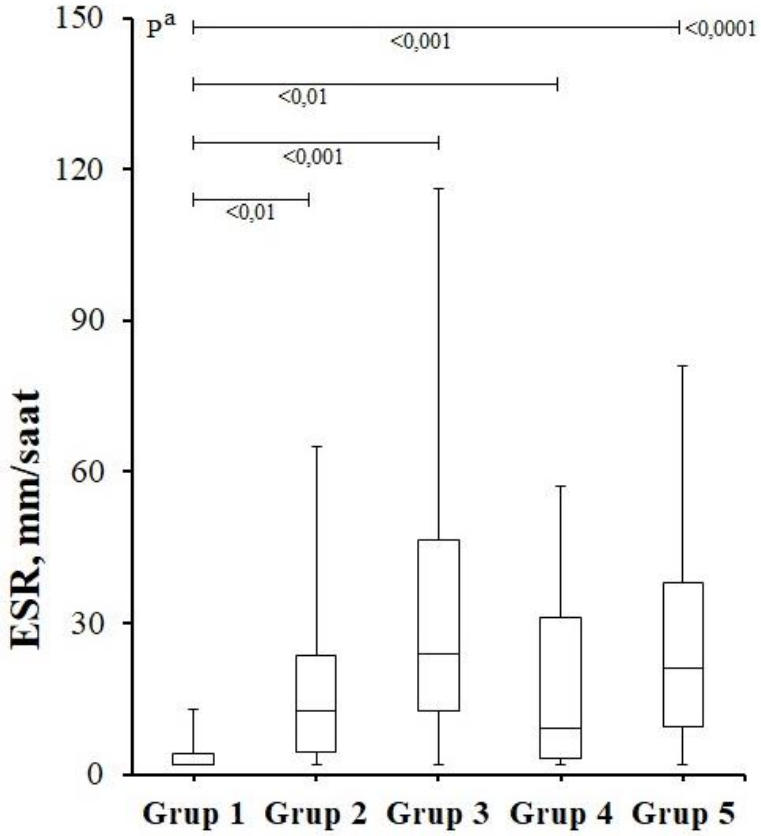
**Tablo 7: Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

| | Kontrol Grubu (Grup 1) | Remisyon Crohn (Grup 2) | Aktif Crohn (Grup 3) | Remisyon ÜK (Grup 4) | Aktif ÜK (Grup 5) | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **n,** | 30 | 26 | 33 | 29 | 25 | - |
| **ESR, mm/saat** | 4±3<br>2(2-13) | 16±15<br>13(2-65) | 31±26<br>24(2-116) | 18±18<br>9(2-57) | 29±24<br>21(2-81) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | <0.01, <0.001, <0.01, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| **Total Protein, g/dL** | 7,1±0,3<br>7,1(6,6-7,5) | 6,9±0,6<br>6,9(5,7-7,7) | 6,6±0,8<br>6,6(5,1-8,1) | 7,0±0,6<br>7,0(4,7-8,0) | 6,4±0,9<br>6,7(4,3-7,9) | [a] 0.0075 |
| Gruplararası p | >0.05, >0.05, >0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| **Albümin, g/dl** | 4,6±0,2<br>4,6(4,3-5,0) | 4,2±0,5<br>4,3(3,2-5,1) | 3,7±0,7<br>3,8(2,5-5,0) | 4,4±0,5<br>4,5(2,9-5,2) | 3,8±0,8<br>3,8(2,3-5,1) | [a]<0.0001 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.001, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, <0.01, >0.05, >0.05 | | | | | |
| **LDH, U/l** | 187±43<br>184(126-328) | 185±37<br>188(150-280) | 172±51<br>157(113-339) | 182±27<br>180(133-240) | 196±48<br>185(129-312) | [a] 0.2199 |
| **Ürik asit, mg/dL** | 4,9±1,4<br>4,8(2,8-7,5) | 5,3±1,4<br>5,2(3,7-7,9) | 5,9±2,2<br>5,4(2,9-9,9) | 4,7±1,0<br>4,4(3,7-6,3) | 8,0±3,2<br>8,0(5,7-10,2) | 0.3360 |

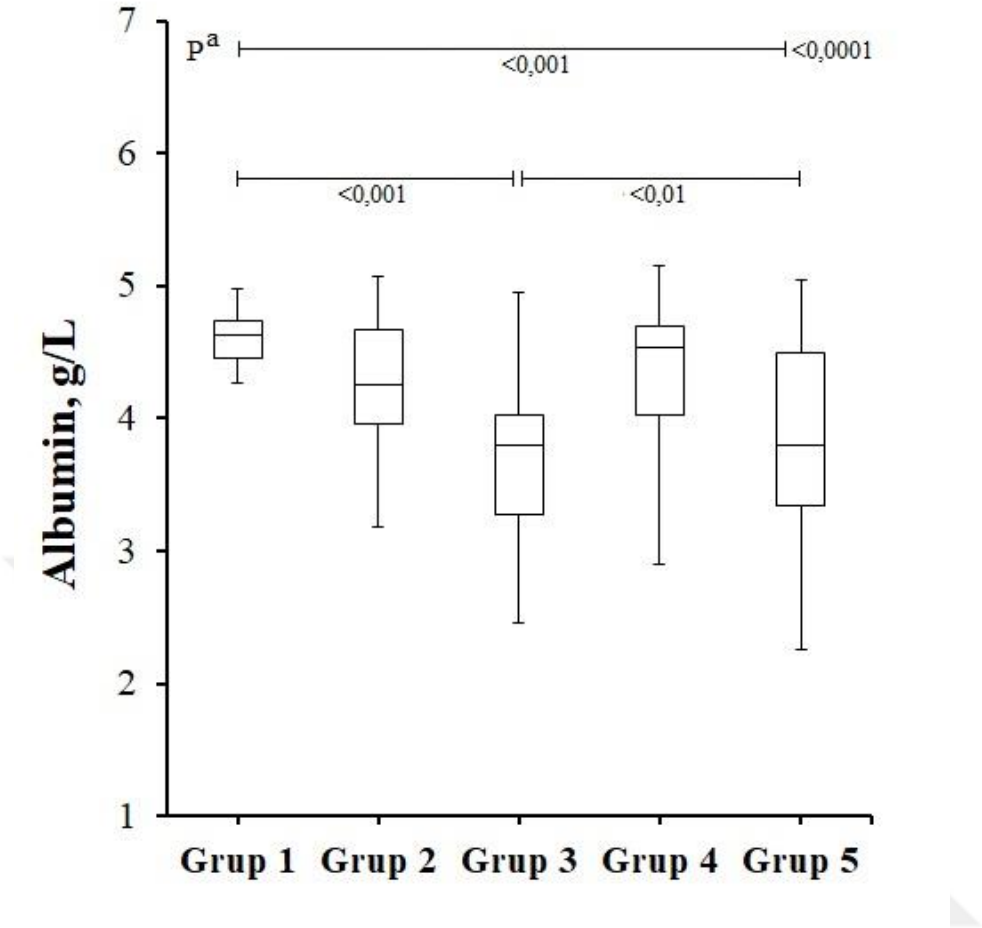
a Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA), b One-way ANOVA test

İstatistiksel anlamlılık düzeyi = p<0,05. ANOVA testleri ile elde edilen p değerleri <0,05 bulunduğunda, gruplar arasındaki p değerleri saptanır (sırasıyla grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5, grup 4-5). Nonparametrik veriler ortalama ±SS ve ortanca (min-maks) olarak verildi. SS: Standard sapma, ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı, LDH: laktat dehidrogenaz.

Çalışma gruplarının biyokimyasal test sonuçları incelendiğinde (**Tablo 7**), LDH ve ürik asit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi (p>0,05). Özellikle aktif gruplar başta olmak üzere tüm hasta gruplarında (grup 2, 3, 4 ve 5) ESR değerlerinin kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek olduğu saptandı (p<0.01) (**Şekil 3**). Gruplar total protein düzeyleri açısından kıyaslandığında sadece aktif ÜK hasta grubunun değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu (p<0.05). Albumin düzeyleri ise hem aktif Crohn hem de aktif ÜK grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.001) (**Şekil 4**). Ayrıca aktif Crohn grubunun albümin düzeyleri remisyon ÜK grubuna kıyasla daha düşüktü (p<0.01).




**Şekil 3**: Çalışma gruplarının ESR sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. Tüm hasta gruplarının ESR değerleri kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir. a Kruskal-Wallis Test




**Şekil 4**: Çalışma gruplarının albümin sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. Albümin düzeyleri aktif Crohn ve aktif ÜK grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmektedir.. a Kruskal-Wallis Test

**Tablo 8: Çalışma gruplarının tam kan parametrelerinin karşılaştırılması**

| | **Kontrol Grubu (Grup 1)** | **Remisyon Crohn (Grup 2)** | **Aktif Crohn (Grup 3)** | **Remisyon ÜK (Grup 4)** | **Aktif ÜK (Grup 5)** | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **n,** | 30 | 26 | 33 | 29 | 25 | - |
| **Lökosit, $10^3$/µL** | 7,0± 1,6<br>7,0(3,9-10,1) | 6,4± 1,9<br>6,8(2,2-9,0) | 8,3±2,7<br>7,8(3,0-14,3) | 7,0±2,3<br>6,8(3,2-12,9) | 8,3±3,2<br>8,4(2,3-13,7) | [a] 0.0246 |
| Gruplararası p | >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, **<0.05**, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| **Nötrofil, %** | 61,4±6,0<br>62,8(47,3-70,3) | 63,1±11,1<br>66,2(39,6-82,1) | 66,9±10,5<br>66,0(49,1-87,5) | 62,4±10,1<br>60,2(48,3-90,8) | 65,9±8,6<br>66,7(51,7-84,2) | [a] 0.1448 |
| **Lenfosit, %** | 29,8±6,2<br>28,2(20,2-45,0) | 27,8±9,6<br>25,3(14,3-50,1) | 23,0±9,7<br>23,6(4,8-42,3) | 27,5±8,7<br>29,0(8,2-41,8) | 23,6±7,8<br>23,3(9,7-37,9) | [a] 0.1627 |
| **Monosit, %** | 6,2±1,1<br>6,3(4,3-8,4) | 6,2±1,8<br>6,4(1,8-9,7) | 7,5±2,4<br>7,8(3,2-11,8) | 6,2±1,8<br>6,3(0,8-10,1) | 7,6±1,8<br>7,2(4,4-13,2) | [a] 0.0069 |
| Gruplararası p | >0.05, >0.05, >0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| **Eozinofil, %** | 2,2±1,5<br>1,5(0,5-6,0) | 2,5±2,5<br>2,0(0,3-13,0) | 2,3±2,8<br>1,5(0,0-13,5) | 3,5±4,3<br>2,1(0,1-19,3) | 2,4±2,2<br>1,4(0,0-9,1) | 0.5187 |
| **Bazofil, %** | 0,4±0,2<br>0,4(0,0-0,9) | 0,4±0,3<br>0,3(0,0-1,6) | 0,3±0,3<br>0,3(0,1-1,2) | 0,4±0,2<br>0,3(0,1-0,7) | 0,5±0,7<br>0,3(0,0-3,5) | [a] 0.3216 |
| **Eritrosit, $10^6$/µL** | 4,78±0,45<br>4,79(3,99-5,69) | 4,39±0,56<br>4,35(3,39-5,28) | 4,25±0,64<br>4,23(2,63-5,79) | 4,45±0,52<br>4,54(3,30-5,50) | 4,23±0,94<br>4,00(2,91-5,98) | [a] 0.0064 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.01, >0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| **Hemoglobin, g/dl** | 14,1±1,4<br>14,2(11,8-17,7) | 12,7±1,9<br>13,1(7,2-15,7) | 11,4±1,8<br>11,1(8,4-16,9) | 12,8±1,9<br>13,1(9,1-16,2) | 11,1±3,2<br>10,2(6,6-18,1) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.001, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |

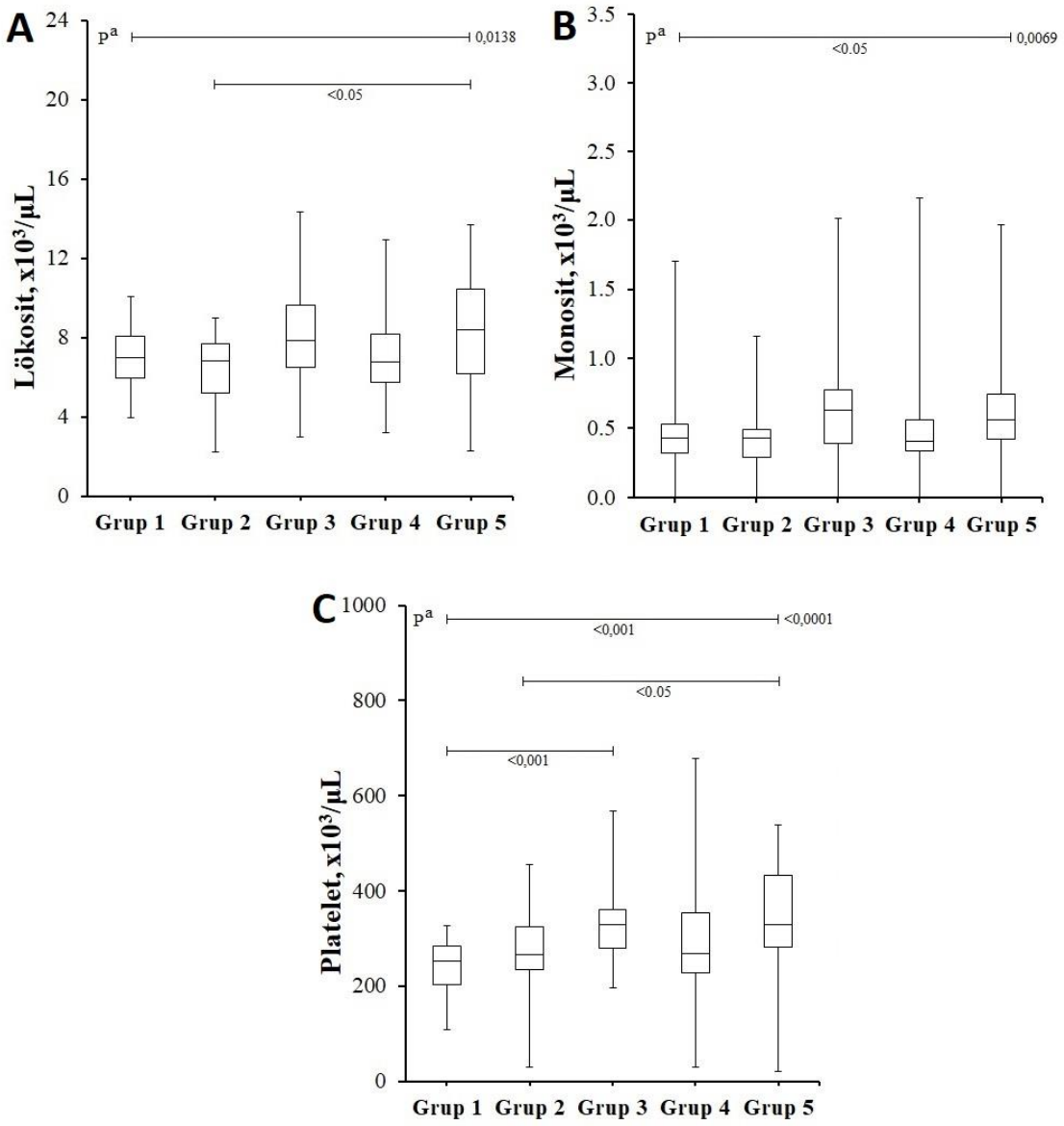
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hematokrit, %** | 42,1±3,5<br>42,6(36,3-50,6) | 38,2±5,1<br>38,7(24,9-45,3) | 35,0±5,2<br>33,9(25,3-50,7) | 38,1±4,5<br>39,2(30,0-46,2) | 34,2±8,7<br>31,9(22,6-51,8) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.001, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| MCV, fL | 88±4<br>88(81-97) | 87±7<br>88(65-101) | 83±7<br>83(70-96) | 86±8<br>86(66-109) | 81±7<br>81(65-91) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.01, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| MCH, pg | 88±4<br>88(81-97) | =87±7<br>88(65-101) | 83±7<br>83(70-96) | 86±8<br>86(66-109) | 81±7<br>81(65-91) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.01, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| Platelet, $10^3/\mu L$ | 244±52<br>252(109-326) | 264±84<br>267(30-456) | 334±84<br>330(196-567) | 298±138<br>268(29-679) | 346±126<br>328(21-538) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | >0.05, <0.001, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| MPV, fL | 10,1±1,1<br>9,7(8,2-12,3) | 9,5±1,0<br>9,2(7,9-11,2) | 9,5±1,0<br>9,1(8,0-11,4) | 8,9±0,8<br>8,7(7,7-11,4) | 9,2±1,2<br>9,2(7,2-10,8) | [a] 0.0022 |
| Gruplararası p | >0.05, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |

a Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA)

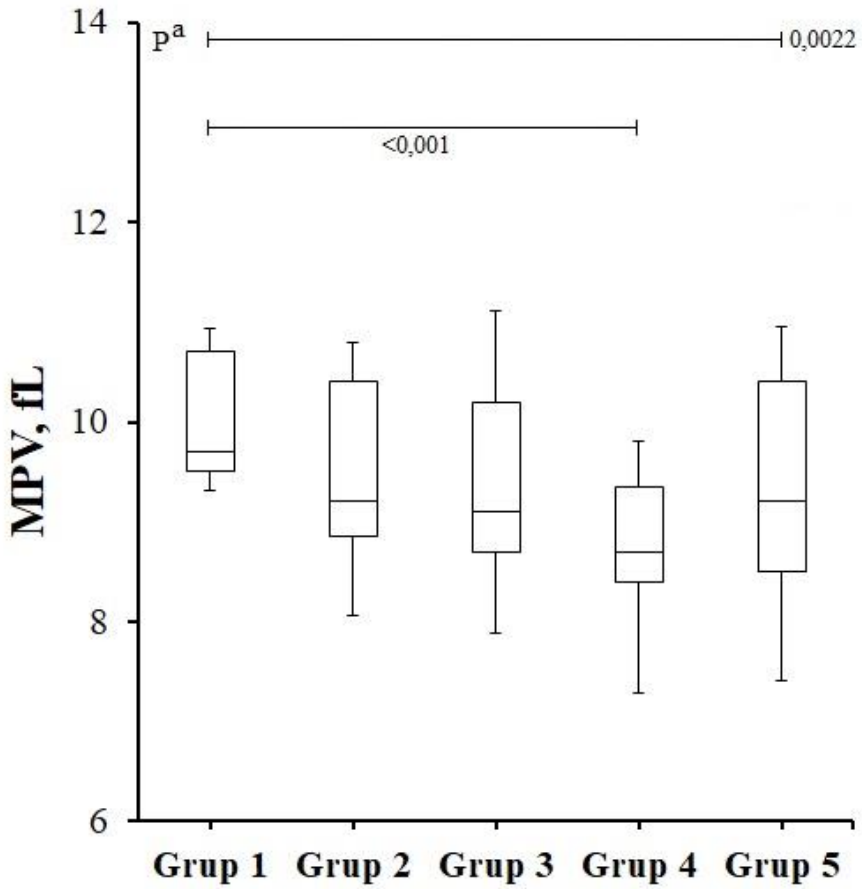
İstatistiksel anlamlılık düzeyi = p<0,05. ANOVA testleri ile elde edilen p değerleri <0,05 bulunduğunda, gruplar arasındaki p değerleri saptanır (sırasıyla grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5, grup 4-5). Nonparametrik veriler ortalama ±SS ve ortanca (min-maks) olarak verildi. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, MPV: Ortalama platelet hacmi

Çalışma gruplarının tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde (**Tablo 8**) nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı ve NMR değerleri açısında gruplar arasında fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Aktif ÜK grubunun lökosit sayısı remisyon Crohn grubundan daha yüksek saptanırken ($p<0,05$) diğer gruplar arasında fark olmaması (**Şekil 5A**), çıkan farkın grup özelliklerine bağlı olabileceğini düşündürdü. Aktif ÜK grubunun monosit sayısının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunması ise (**Şekil 5B**), genellikle spesifik bir belirleyici olmamakla beraber bu artış, bağırsaktaki veya vücudun diğer bölgelerindeki genel bir inflamasyonla ilişkili olabilir. Ayrıca birçok farklı durumla da ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu çalışmada bu bulgu daha fazla tartışılmayacaktır. Eritrosit sayısının, hemoglobin, hematokrit, MCV ve MCH değerlerinin hem aktif Crohn hem de aktif ÜK grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunması ($p<0,05$), hastaların klinik durumuyla uyumlu bir bulguydu (**Tablo 8**). Çünkü kronik hastalığın belirtilerinin ani bir şekilde kötüleştiği veya şiddetlendiği dönemi ifade eden akut alevlenmelerde daha belirgin olmak üzere eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokritte azalma ve buna bağlı anemi beklenen bir durumdur. Ayrıca anemi sınıflamasında MCV ile paralellik göstermektedir. Dolayısıyla gruplarda MCV ve MCH açısından benzer sonuçlara ulaşılması beklenmelidir. Tüm bunlara benzer şekilde platelet sayısının hem aktif Crohn hem de aktif ÜK grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunması ($p<0,05$), hastaların klinik durumuyla uyumlu bir bulguydu (**Şekil 5C**). Kontrol grubuna kıyasla MPV değerlerinin tüm hasta gruplarında düşük çıkma eğilimi gösterdiği saptandı (**Şekil 6**). Ancak istatistiksel olarak sadece remisyon ÜK'de anlamlı düşüklük bulunması, örneklem sayısıyla ilişkili olabilir. Bu nedenle bu konuda daha büyük örneklemle retrospektif çalışmalar yapılarak bu bulgu teyit edilmelidir. Maalesef prospektif çalışmalarda yeterli örneklem sayısına ulaşmak zaman alıcıdır ve mali sorunlar gibi güçlükler içermektedir.

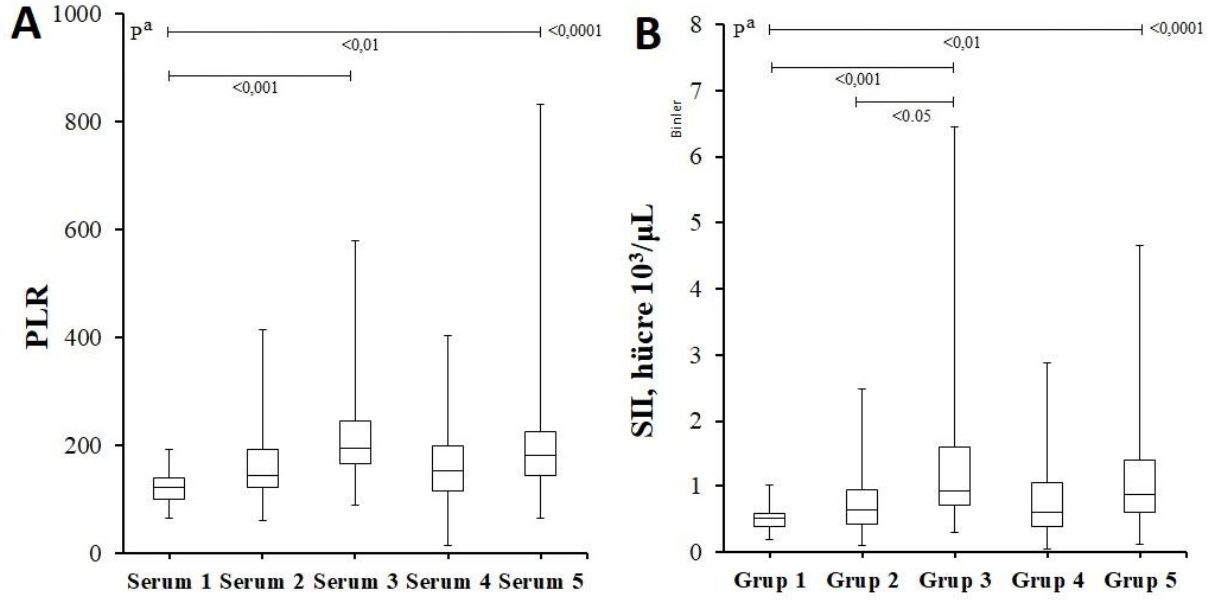



**Şekil 5**: Çalışma gruplarının lökosit, monosit ve platelet sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. Albümin düzeylerinin, aktif Crohn ve aktif ÜK grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmektedir. a Kruskal-Wallis Test




**Şekil 6**: Çalışma gruplarının MPV sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. Kontrol grubuna kıyasla remisyon ÜK grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmektedir. a Kruskal-Wallis Test

Çalışma grupları hematolojik indeksleri incelendiğinde NMR açısından gruplar arasında fark yokken (p>0,05), kontrol grubuna kıyasla aktif Crohn grubunun NLR değerleri daha yüksek; aktif Crohn ve aktif ÜK grubunda PLR değerleri daha yüksek; aktif Crohn ve aktif ÜK grubunda LMR değerleri ise daha düşük bulundu (p<0,05) (**Tablo 10**) (**Şekil 7A**).




**Şekil 7**: Çalışma gruplarının PLR sonuçlarını temsil eden çubuk grafiği. Kontrol grubuna kıyasla aktif Crohn ve aktif ÜK grubunda PLR değerleri daha yüksek bulundu. a Kruskal-Wallis Test

Yine remisyon Crohn grubunun LMR değerleri, aktif Crohn ve aktif ÜK hastalarından daha yüksek bulundu. Aktif Crohn hastalarının LMR değerleri, remisyon ÜK hastalarından daha düşük bulundu. Aktif Crohn ve ülseratif kolit hastalarında lenfosit, plazma hücreleri, polimorfonükleer lökositler ve eozinofiller tüm barsak katmanlarına infiltre olmuşlardır. Crohn olgularının yaklaşık yarısında sınırları belirli, kazeifikasyon nekrozu olmayan, multinükleuslu dev hücreler içeren granülomlar bulunur. Ancak, belirli bir durumun neden olduğu lenfosit düşüklüğü, hastaların genel sağlık durumu, tedavi rejimi ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle, hastalar tek tek spesifik durumun değerlendirilmesi için ele alınmalıdır.

Çalışma grupları sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) açısından incelendiğinde (**Tablo 10**), kontrol grubuna kıyasla aktif Crohn ve aktif ÜK gruplarının SII değerlerinin yükselmiş olduğu gözlemlendi ($p<0,01$) (**Şekil 7B**). Yine aktif Crohn hastalarının SII değerleri remisyon ÜK hastalarından daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

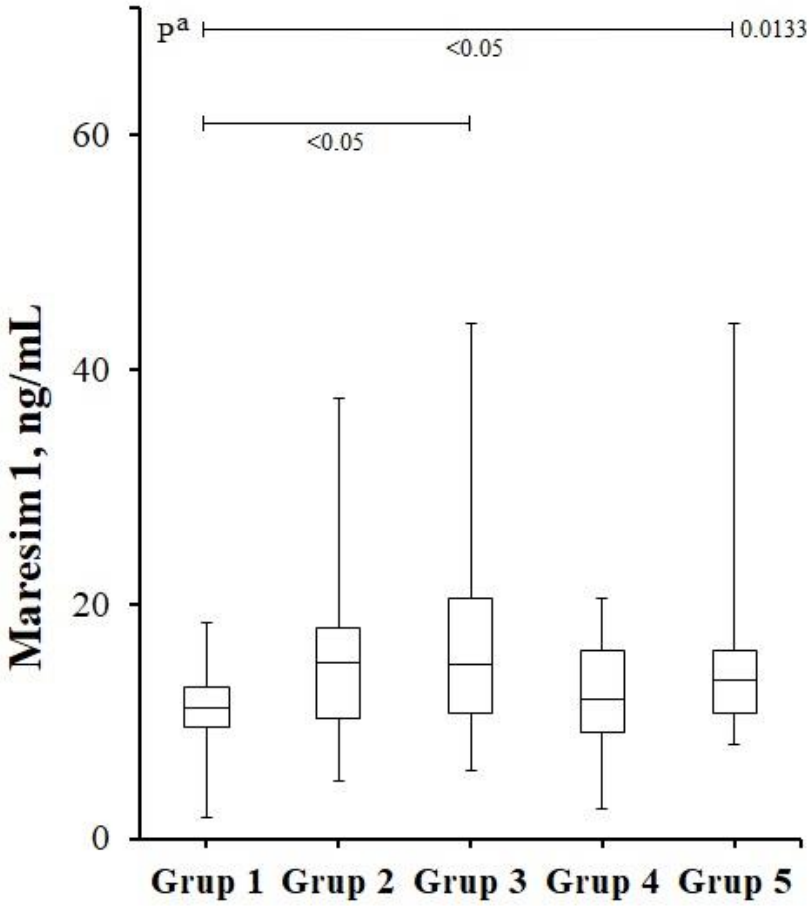
**Tablo 9:** Çalışma gruplarının tam kan parametrelerinden elde edilen hematolojik endekslerinin karşılaştırılması

| | **Kontrol Grubu (Grup 1)** | **Remisyon Crohn (Grup 2)** | **Aktif Crohn (Grup 3)** | **Remisyon ÜK (Grup 4)** | **Aktif ÜK (Grup 5)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **n,** | 30 | 26 | 33 | 29 | 25 | - |
| NLR, | 2,2±0,6<br>2,2(1,1-3,3) | 2,7±1,3<br>2,6(0,8-5,4) | 4,0±3,5<br>2,8(1,2-18,3) | 2,8±2,2<br>2,1(1,3-11,1) | 3,3±1,8<br>2,9(1,4-8,6) | [a] 0.0355 |
| Gruplararası p | >0.05, **<0.05**, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |
| PLR, | 122±31<br>123(65-192) | 166±75<br>143(61-414) | 217±98<br>194(89-580) | 170±87<br>153(14-404) | 212±154<br>181(66-832) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | >0,05, **<0,001**, >0,05, **<0,01**, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05 | | | | | |
| NMR, | 10,2±2,0<br>10,2(6,8-15,0) | 12,0±8,2<br>9,6(4,4-45,6) | 10,0±4,0<br>8,8(4,8-19,9) | 13,9±20,1<br>10,2(5,5-113,5) | 9,1±2,7<br>8,6(4,3-17,3) | [a] 0.3650 |
| LMR, | 5,0±1,5<br>4,5(2,8-8,0) | 4,8±1,8<br>4,5(2,0-9,0) | 3,5±2,4<br>2,6(0,7-13,2) | 5,0±2,5<br>4,5(1,6-12,3) | 3,3±1,4<br>3,1(1,2-6,8) | [a] <0.0001 |
| Gruplararası p | >0,05, **<0,01**, >0,05, **<0,01**, **<0.05**, >0,05, **<0,05**, **<0,05**, >0,05, **<0,05** | | | | | |
| SII, hücre $10^3/\mu L$ | 528±188<br>515(185-1008) | 703±466<br>637(91-2481) | 1325±1191<br>928(301-6471) | 777±564<br>619(47-2890) | 1151±937<br>883(125-4670) | [a]<0.0001 |
| Gruplararası p | >0.05, **<0.001**, >0.05, **<0.01**, **<0,05**, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05 | | | | | |

a Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA)

İstatistiksel anlamlılık düzeyi = p<0,05. ANOVA testleri ile elde edilen p değerleri <0,05 bulunduğunda, gruplar arasındaki p değerleri saptanır (sırasıyla grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5, grup 4-5). Nonparametrik veriler ortalama ±SS ve ortanca (min-maks) olarak verildi. MPV: Ortalama platelet hacmi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, NMR: Nötrofil-monosit oranı, LMR: Lenfosit-monosit oranı, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi

Çalışma grupları İnflamatuar ve antiinflamatuar parametreler açısından karşılaştırıldığında (**Tablo 10**), grupların serum ferritin düzeyleri arasında fark yoktu (p>0,05). Aktif Crohn ve aktif ÜK gruplarının serum maresin 1 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptandı (p<0,05) (**Şekil 8**). Bu bulgu literatürdeki bazı çalışmaların aksine bir bulgu olarak dikkat çekiciydi.




**Şekil 8**: Çalışma gruplarının serum maresin 1 düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. Kontrol grubuna kıyasla aktif Crohn ve aktif ÜK grubunda maresin 1 düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. a Kruskal-Wallis Test

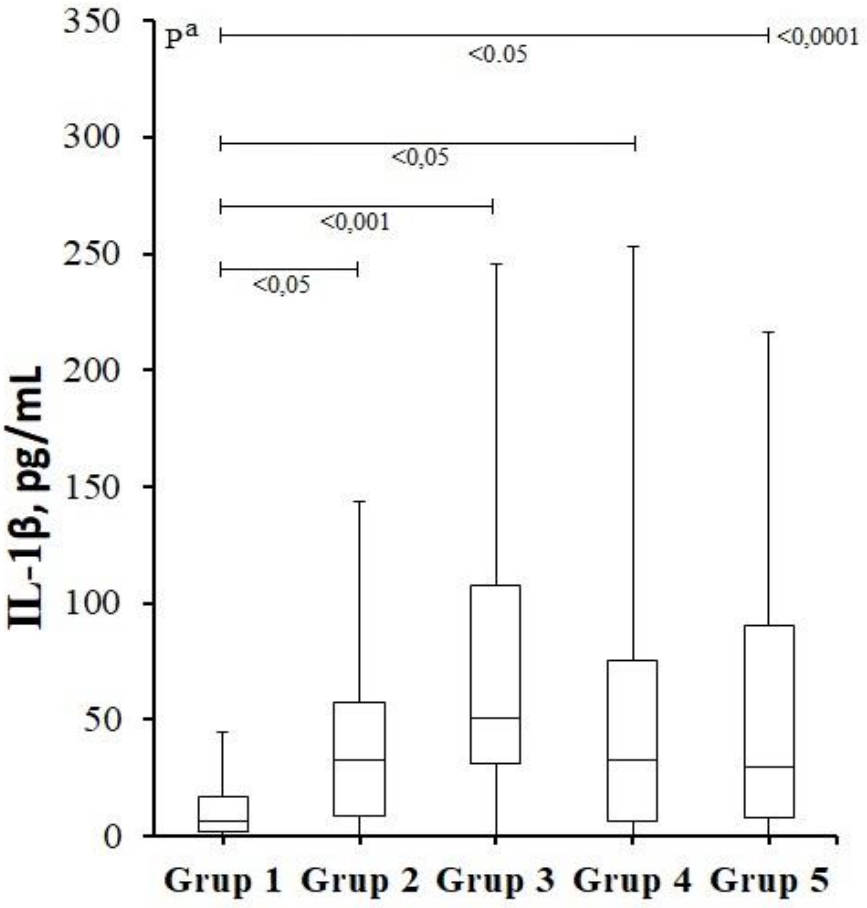
**Tablo 10: Çalışma gruplarının inflamatuar ve antiinflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması**

| | Kontrol Grubu (Grup 1) | Remisyon Crohn (Grup 2) | Aktif Crohn (Grup 3) | Remisyon ÜK (Grup 4) | Aktif ÜK (Grup 5) | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **n,** | 30 | 26 | 33 | 29 | 25 | - |
| **Maresin 1, ng/mL** | 11,2±3,3<br>11,2(1,8-18,5) | 15,8±8,0<br>15,0(4,9-37,5) | 17,1±9,6<br>14,8(5,5-44,0) | 12,2±4,4<br>11,9(2,6-20,4) | 16,3±9,3<br>13,5(8,1-44,0) | [a] 0,0133 |
| Gruplararası p | >0,05, **<0,05**, >0,05, **<0,05**, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05 | | | | | |
| **IL-1β, pg/ml** | 12,2±13,3<br>6,5(0,4-44,3) | 40,5±37,8<br>32,8(0,7-143,4) | 71,2±61,9<br>50,3(0,6-245,7) | 51,7±60,6<br>32,5(0,5-253,4) | 52,2±58,7<br>29,4(0,6-216,6) | [a]<0,0001 |
| Gruplararası p | **<0,05, <0,001, <0,05, <0,05**, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05 | | | | | |
| **IL-6, pg/mL** | 5,1±2,2<br>4,7(2,8-14,2) | 7,4±7,1<br>4,4(2,2-33,0) | 32,4±39,1<br>17,6(2,5-168,6) | 7,4±7,0<br>4,1(3,0-31,5) | 24,2±22,3<br>16,6(3,3-91,5) | [a]<0,0001 |
| Gruplararası p | >0,05, **<0,001**, >0,05, **<0,001, <0,001**, >0,05, **<0,001**, **<0,001**, >0,05, **<0,001** | | | | | |
| **CRP, mg/l** | 2,0±2,3<br>1,3(0,3-8,4) | 9,3±15,2<br>3,7(0,3-70,8) | 39,5±44,9<br>25,9(1,6-187,5) | 9,2±18,5<br>2,5(0,3-87,0) | 34,4±38,8<br>23,7(0,4-151,5) | [a]<0,0001 |
| Gruplararası p | >0,05, **<0,001**, >0,05, **<0,001**, **<0,01**, >005, >0,05, **<0,01**, >0,05, >0,05 | | | | | |
| **Ferritin, µg/l** | 78,1±61,6<br>64,5(9,8-220,0) | 68,6±61,2<br>58,3(8,8-293,5) | 118,8±116,4<br>95,4(6,6-443,3) | 58,0±54,9<br>34,5(7,5-172,1) | 113,7±180,6<br>47,7(6,4-740,8) | 0,2184 |
| **Fibrinojen, g/L** | 3,72±1,07<br>3,69(2,03-5,68) | 3,72±1,07<br>3,69(2,03-5,68) | 4,74±1,39<br>4,56(2,81-9,03) | 3,84±1,11<br>3,45(1,74-6,93) | 4,39±1,17<br>4,56(2,35-6,67) | <0,0001 |
| Gruplararası p | >0,05, **<0,001, <0,05, <0,001**, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05, >0,05 | | | | | |

a Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA)

İstatistiksel anlamlılık düzeyi = p<0,05. ANOVA testleri ile elde edilen p değerleri <0,05 bulunduğunda, gruplar arasındaki p değerleri saptanır (sırasıyla grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5, grup 4-5). Nonparametrik veriler ortalama ±SS ve ortanca (min-maks) olarak verildi. SS: Standard sapma, IL-1β: İnterlökin 1beta, IL-6: interlökin-6, CRP: C-reaktif protein.

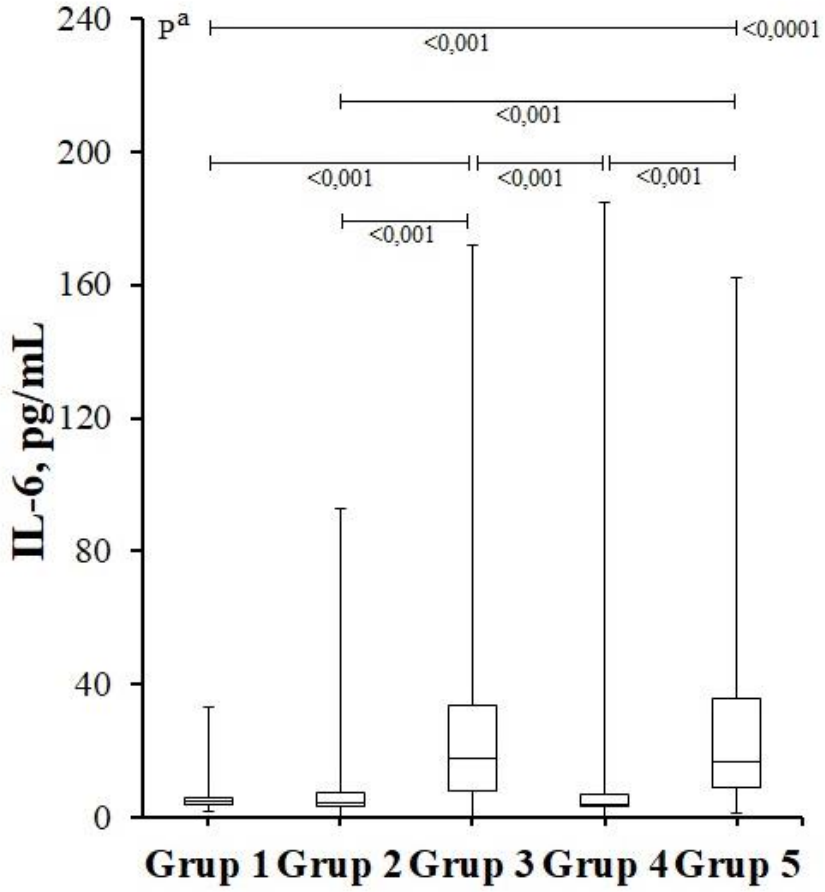
Çalışma grupları proinflamatuar sitokinler yönünden kıyaslandığında (**Tablo 10**), tüm hasta gruplarının (Grup 2, 3, 4 ve 5) serum IL-1β düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$) (**Şekil 9**). IL-1β düzeylerinde saptanan bu tablo inflamatuar barsak hastalıklarının fizyopatolojisinin anlaşılması ve tanıda iyi bir marker adayı olarak tartışılmaya değer bulundu.




**Şekil 9**: Çalışma gruplarının serum IL-1β düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. Kontrol grubuna kıyasla tüm hasta gruplarında IL-1β düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. a Kruskal-Wallis Test

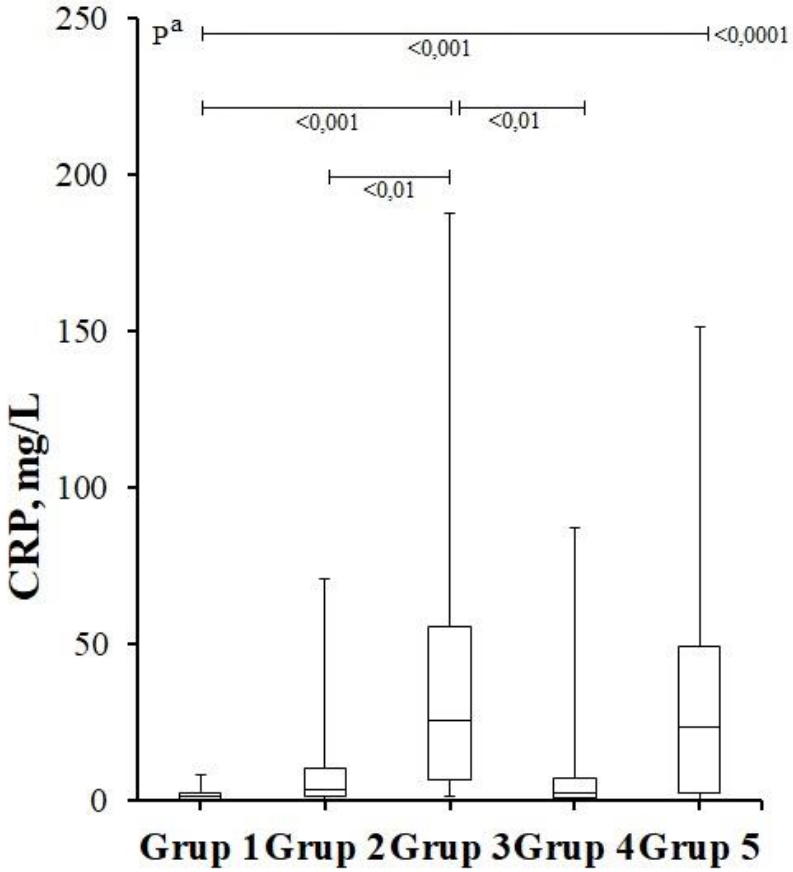
Gruplar diğer bir proinflamatuar sitokin olan serum IL-6 açısından kıyaslandığında (**Tablo 10**), aktif Crohn ve aktif ÜK gruplarının serum IL-6 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,01$) (**Şekil 10**). Remisyon Crohn ve ÜK grubunun IL-6 düzeyleri, aktif Crohn ve aktif ÜK düzeylerine kıyasla oldukça düşük bulundu ($p<0,01$). IL-6 düzeylerindeki bu azalma

kontrol seviyelerine yaklaşmaktaydı. Ayrıca remisyondaki gruplar arasında IL-6 düzeyleri açısından fark yoktu (p>0,05).




**Şekil 10**: Çalışma gruplarının serum IL-6 düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. Şekilde aktif gruplara kıyasla kontrol ve remisyondaki hasta gruplarının IL-6 düzeylerinde belirgin düşüklük görülmektedir. a Kruskal-Wallis Test

Çalışma grupları birçok klinikte yaygın kullanımı olan serum CRP açısından değerlendirildiğinde, aktif Crohn ve aktif ÜK gruplarının serum IL-6 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti (p<0,01) (**Şekil 11**). Remisyon Crohn ve remisyon ÜK grubunun IL-6 düzeyleri, aktif Crohn düzeylerine kıyasla oldukça düşük bulundu (p<0,01). IL-6 düzeylerindeki bu azalma kontrol seviyelerine yakındı (p>0,05). Ayrıca remisyondaki gruplar arasında IL-6 düzeyleri açısından fark yoktu (p>0,05).




**Şekil 11**: Çalışma gruplarının serum CRP düzeylerini temsil eden çubuk grafiği. Şekilde aktif gruplara kıyasla kontrol ve remisyondaki hasta gruplarının IL-6 düzeylerinde belirgin düşüklük görülmektedir. a Kruskal-Wallis Test

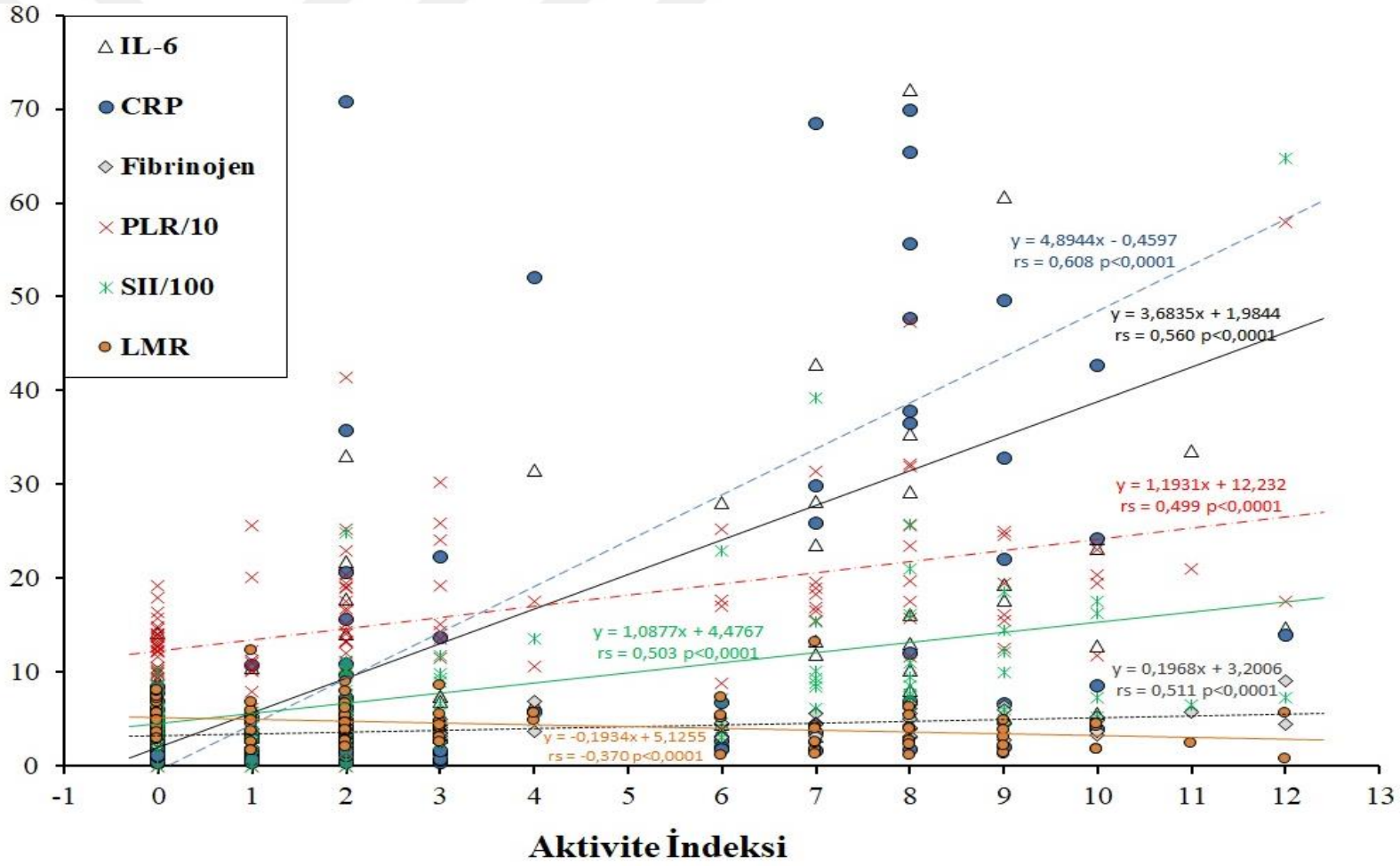
Korelasyon matriks analizi sonuçlarına göre (**Tablo 11**) aktivite indeksi ile maresin1, IL-1β, IL-6, CRP, fibrinojen, albümin, MPV, PLR ve SII değerleri arasında düşük dereceden orta dereceye kadar değişen düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptanır iken aktivite indeksi ile LMR değerleri arasında düşük derecede negatif bir korelasyon olduğu gözlendi. Yine IL-1β ile CRP ve MPV arasında düşük derecede bir korelasyon vardı. IL-6 düzeyleri ile CRP, fibrinojen ve SII değerleri arasında pozitif korelasyon varken IL-6 düzeyleri ile LMR arasında negatif bir korelasyon gözlendi.

Tüm katılımcılara ait CRP düzeyleri fibrinojen, PLR ve SII değerleriyle pozitif ancak LMR değerleriyle negatif bir korelasyon göstermekteydi. Fibrinojen ve PLR arasında orta

derecede pozitif bir korelasyon vardı. SII değerleri PLR değerleri ile yüksek derecede pozitif ve LMR değerleri ile düşük derecede negatif bir korelasyon gösterdiği saptandı.

Korelasyon matriks analizi sonucunda elde edilen korelasyonların istatistiksel anlamlılık düzeylerini test etmek amacıyla, veriler nonparametrik veya parametrik niteliğine göre yeniden analiz edildiklerinde; aktivite indeksi değerleri ile IL-6, CRP, fibrinojen, PLR ve SII arasında saptanan korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla, Spearman r (rs) = 0.560, 95% CI: 0.4322 - 0.6661, p <0.0001; rs = 0.608, 95% CI: 0.4896 - 0.7048, p <0.0001; rs = 0.511, 95% CI: 0.3697 - 0.6296, p <0.0001; rs = 0.499, 95% CI: 0.3585 - 0.6169, p <0.0001; rs = 0.503, 95% CI: 0.3629 - 0.6201, p <0.0001) (**Şekil 12**). Aktivite indeksi değerleri ve LMR değerleri arasında saptanan düşük derecedeki negatif korelasyonun ise istatistiksel anlamlı olduğu saptandı (rs = -0.370, 95% CI: -0.5089 - -0.2118, p <0.0001).

| **Tablo 11**: Tüm çalışma gruplarına ait AP şiddeti ve biyokimyasal parametreleri arasında yapılan korelasyon matriks analizi | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **A:** | **B:** | **C:** | **D:** | **E:** | **F:** | **G:** | **H:** | **I:** | **J:** | **K:** |
| **A:** Aktivite İndeksi | 1,0000 | | | | | | | | | | |
| **B:** Maresin1 | 0.2653 | 1,0000 | | | | | | | | | |
| **C:** IL-1β | 0.2764 | -0.0463 | 1,0000 | | | | | | | | |
| **D:** IL-6 | **0.4808** | 0.1294 | 0.2739 | 1,0000 | | | | | | | |
| **E:** CRP | **0.5060** | 0.2303 | **0.3035** | **0.7938** | 1,0000 | | | | | | |
| **F:** Fibrinojen | **0.4673** | 0.1676 | 0.1934 | **0.4902** | **0.6056** | 1,000 | | | | | |
| **G:** Albümin | -0.2005 | 0.0140 | -0.1025 | -0.1062 | -0.1273 | -0.1536 | 1,0000 | | | | |
| **H:** MPV | -0.1522 | -0.0498 | -0.3012 | -0.1245 | -0.1812 | -0.2858 | 0.2404 | 1,0000 | | | |
| **I:** PLR | **0.4116** | 0.0882 | 0.0697 | 0.2345 | **0.3196** | **0.5124** | -0.0942 | -0.2421 | 1,0000 | | |
| **J:** LMR | **-0.3535** | -0.0721 | -0.2609 | **-0.3459** | **-0.3949** | -0.2310 | 0.0110 | 0.1180 | -0.2825 | 1,0000 | |
| **K:** SII | **0.4522** | 0.1310 | 0.1125 | **0.4512** | **0.4926** | 0.6777 | -0.1109 | -0.2218 | **0.8457** | **-0.3680** | 1,000 |
| Her bir korelasyon katsayısı (r) diğer değişkenleri dikkate almadan bağımsız olarak hesaplanır. Korelasyon matriks analizinde Pearson korelasyon analizi kullanılır. Verilerin parametrik olup olmadıklarına göre uygun olan korelasyon analizi yapılır. Korelasyon değeri <0,30 ise ihmal edilebilir korelasyondur. 0.30 - 0.50 düşük pozitif korelasyon, 0.50 - 0.70 orta derecede pozitif korelasyon, >0.70 yüksek pozitif korelasyon olarak nitelendirilir (198). | | | | | | | | | | | |



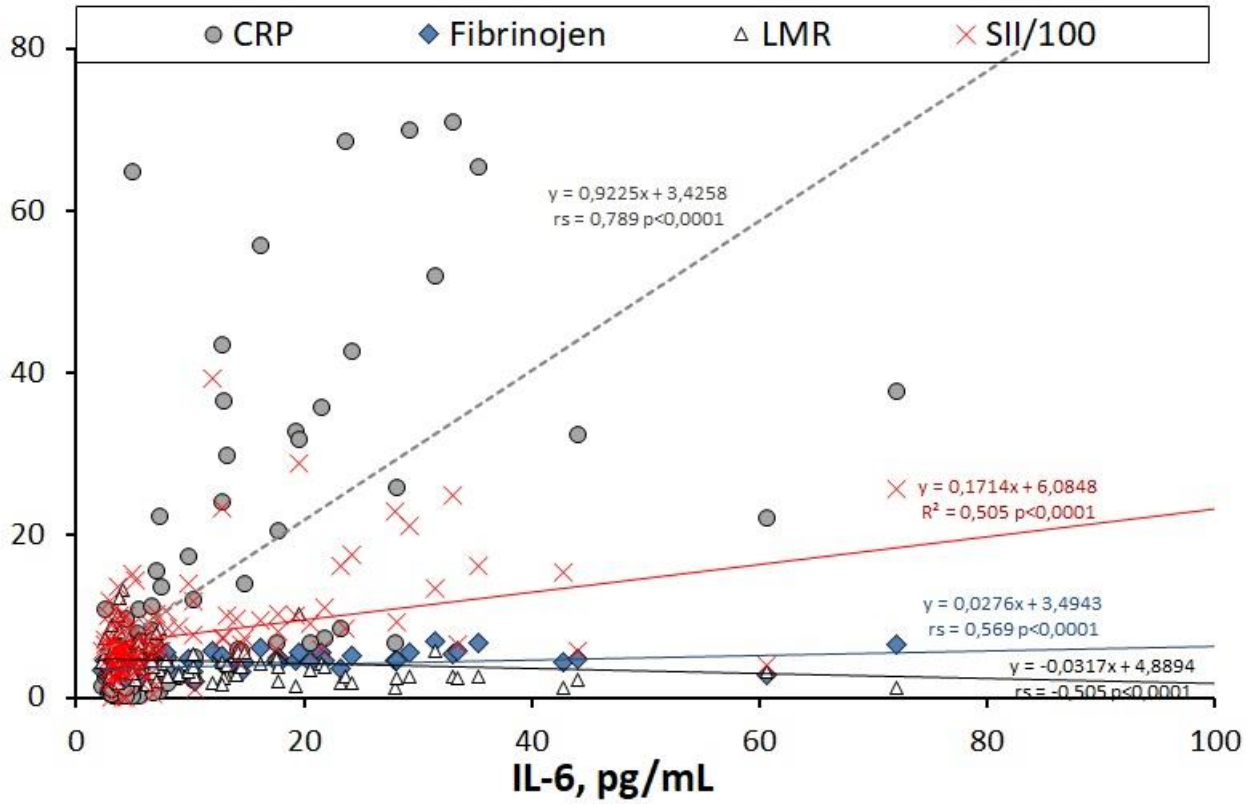

**Şekil 12**: Tüm hasta gruplarının Aktivite indeksi ile IL-6, CRP, Fibrinojen, PLR, SII ve LMR arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği. Aktivite indeksi skoru, en yüksek korelasyonu CRP ile göstermektedir. rs: Spearman korelasyon

Korelasyon matriks analizinde IL-1β düzeylerinin CRP ile gösterdiği pozitif korelasyon, istatistiksel olarak da anlamlıyken MPV ile gösterdiği negatif korelasyonun önemsiz olduğu bulundu (sırasıyla, rs = 0.3537, 95% CI: 0,197 - 0.493, p <0.0001 ve rs = -0.2253, 95% CI: -0.3814 - -0.05672, 0.0074).

Korelasyon matriks analizinde IL-6 düzeyleri ile CRP, fibrinojen ve SII değerleri arasında saptanan pozitif korelasyonun (rs = 0.789, 95% CI: 0,716 - 0.845, p <0.0001; rs = 0.569, 95% CI: 0.439 - 0.677 ve rs = 0.505, 95% CI: 0.366 - 0.622, p <0.0001) ve MPV ile saptanan negatif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (rs = -0.505, 95% CI: -0.622 - -0.365) (**Şekil 13**).

CRP düzeyleri ile fibrinojen, PLR ve SII değerleri arasında saptanan pozitif korelasyon (rs = 0.693, 95% CI: 0.589 - 0.774, p<0.0001; rs = 0.391, 95% CI: 0.236 - 0.527, p<0.0001 ve rs = 0.540, 95% CI: 0.407 - 0.651, p<0.0001) ve LMR değerleri arasında saptanan negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı (rs = -0.406, 95% CI: -0.5391 - -0.2524, p<0.0001).

Fibrinojen ve PLR arasında saptanan korelasyon da istatistiksel olarak anlamlı idi (rs = 0.500, 95% CI: 0.355 - 0.622, p<0.0001). SII değerlerinin PLR ile gösterdiği pozitif korelasyon ve LMR değerleri ile gösterdiği negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı (rs = 0.758, 95% CI: 0.675 - 0.822, p<0.0001 ve rs = -0.539, 95% CI: -0.650 to -0.406, p<0.0001).




**Şekil 13**: Tüm gruplarının IL-6 ile CRP, Fibrinojen, PLR, SII ve LMR arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği. Aktivite indeksi skoru, en yüksek korelasyonu LMR değerleri ile göstermektedir. rs: Spearman korelasyon

Bağımlı değişken olarak seçilen inflamatuar barsak hastalığının aktif durumu (İBH-A) üzerine Maresin 1, IL-1β, IL-6, CRP, fibrinojen, albümin, MPV, PLR, LMR ve SII'den oluşan 10 adet bağımsız değişkenin etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analiz verileri **Tablo 12**'de yer almaktadır.

**Tablo 12**: On bağımsız değişkenin İBH-Aktif hastalık durumu üzerine etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analizi

| **Değişkenler** | **B** | **SE** | **OR** | **95% CI** | | **P** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Maresin1 | 0,116 | 0,048 | 1,123 | 1,021 | 1,234 | 0,017 |
| IL1β | 0,010 | 0,005 | 1,010 | 1,000 | 1,020 | 0,059 |
| ~~IL6~~ | 0,045 | 0,032 | 1,046 | 0,983 | 1,114 | 0,154 |
| ~~CRP~~ | -0,012 | 0,018 | 0,988 | 0,954 | 1,024 | 0,512 |
| ~~Fibrinojen~~ | 0,031 | 0,343 | 1,031 | 0,526 | 2,021 | 0,929 |
| Albümin | -1,517 | 0,557 | 0,219 | 0,074 | 0,653 | 0,006 |
| ~~MPV~~ | 0,166 | 0,275 | 1,180 | 0,688 | 2,023 | 0,547 |
| ~~PLR~~ | 0,004 | 0,005 | 1,004 | 0,994 | 1,014 | 0,455 |
| ~~LMR~~ | -0,045 | 0,131 | 0,956 | 0,739 | 1,237 | 0,731 |
| ~~SII~~ | 0,000 | 0,001 | 1,000 | 0,998 | 1,001 | 0,741 |
| Sabit | 1,102 | 4,312 | 3,010 | | | 0,798 |

Genel tahmin yüzdesi= %78,6, Omnibus Test (Chi-square= 54,894, p<0,0001); p-değeri anlamlılık düzeyinden küçükse, $H_0$ hipotezi reddedilir. Hosmer and Lemeshow Test (Chi-square= 11,703, p=0,165), Nagelkerke R2=0,518. İBH-A: İnflamatuvar bağırsak hastalığı-aktif, CRP: C-reaktif proteim, IL: İnterlökin, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLR: Platelet-lenfosit oranı, LMR: Lenfosit-monosit oranı, SII: Sistemik immün enflamatuvar indeks.

IBH-aktif durumun tahmini için oluşturulan 10 bağımsız değişkenli model, toplamda uygun gözükmekteydi ($p<0.0001$). Ancak maresin 1 ve albümin hariç aktif hastalığın oluşumuna etkisi olduğu düşünülen diğer tüm bağımsız değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Bu nedenle yeterli etkiye sahip olmayan bağımsız değişkenler (IL-6, CRP, Fibrinojen, MPV, PLR, LMR ve SII) modelden çıkarıldı. Ayrıca SII-fibrinojen, IL-1β-MPV ve CRP, SII-PLR ve IL-6-CRP parametreleri arasında multikolinearite saptandı (**Tablo 13**). Maresin 1, IL-1β ve albümin'den oluşan daha basit bir modelle Binary regresyon analizi tekrarlandığında (**Tablo 14**), bu 3 bağımsız değişkenli modelin de 10 bağımsız değişkenli modele yakın doğrulukta tahmin yapabildiği saptandı (sırasıyla, genel tahmin yüzdesi %78,6'ya karşı %75,2). Bu modelde Maresin 1, IL-1β ve albümin bağımsız değişkenlerinin IBH'nın aktif hastalık durumu üzerine etkileri, istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, P=0,005, p=0,015 ve p<0,0001). Ayrıca Nagelkerke R2 değerinin 0,423 bulunması, bu 3 bağımsız değişkenli modelin İBH-aktif hastalık durumunu (bağımlı değişkeni) iyi düzeyde açıkladığını göstermekteydi. Ayrıca modelde kullanılan 3 bağımsız değişkenin kolinearite göstermediği tespit edildi (**Tablo 15**). Bu basit modelden elde edilen B katsayıları ile oluşturulan formül, IBH-aktif hastalık durumu olasılığının tahmininde kullanılabilir. Olasılık değeri 0.5 kesim noktası üzerinde ise olayın gerçekleştiği şeklinde, yani 1 olarak kabul edilir.

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(B0+B1*X1+B2*X2+B3*X3)}}$$

**Tablo 13**: 10 değişkenli model için korelasyon matriks analizi

| | Sabit | Maresin1 | IL-1β | IL-6 | CRP | Fib. | Alb | MPV | PLR | LMR | SII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sabit | 1,000 | -0,048 | -0,278 | -0,259 | 0,033 | -0,418 | -0,630 | -0,784 | -0,228 | -0,018 | 0,173 |
| Maresin1 | -0,048 | 1,000 | 0,228 | -0,022 | -0,048 | -0,101 | -0,185 | 0,013 | 0,034 | -0,005 | -0,040 |
| IL1β | -0,278 | 0,228 | 1,000 | 0,042 | -0,084 | -0,015 | -0,039 | 0,307 | 0,032 | 0,175 | -0,018 |
| IL6 | -0,259 | -0,022 | 0,042 | 1,000 | **-0,517** | -0,060 | 0,195 | 0,189 | 0,126 | 0,033 | -0,117 |
| CRP | 0,033 | -0,048 | -0,084 | -0,517 | 1,000 | -0,251 | 0,209 | -0,118 | 0,011 | 0,068 | -0,063 |
| Fib. | -0,418 | -0,101 | -0,015 | -0,060 | -0,251 | 1,000 | 0,115 | 0,231 | 0,130 | -0,136 | -0,390 |
| Alb. | -0,630 | -0,185 | -0,039 | 0,195 | 0,209 | 0,115 | 1,000 | 0,143 | 0,104 | -0,184 | -0,070 |
| MPV | -0,784 | 0,013 | 0,307 | 0,189 | -0,118 | 0,231 | 0,143 | 1,000 | 0,075 | -0,004 | -0,036 |
| PLR | -0,228 | 0,034 | 0,032 | 0,126 | 0,011 | 0,130 | 0,104 | 0,075 | 1,000 | -0,087 | -0,768 |
| LMR | -0,018 | -0,005 | 0,175 | 0,033 | 0,068 | -0,136 | -0,184 | -0,004 | -0,087 | 1,000 | 0,163 |
| SII | 0,173 | -0,040 | -0,018 | -0,117 | -0,063 | **-0,390** | -0,070 | -0,036 | -0,768 | 0,163 | 1,000 |

Binari logistik regresyon analizinde saptanan odds ratio (OR) sonuçlarına göre maresin 1 ve IL-1β düzeylerindeki 1 birimlik artışın, İBH-aktif hastalık durumu oluşma olasılığını sırasıyla 1,103 ve 1.011 kat arttırdığı tespit edildi (p=0.005 ve p<0.015) (**Table 14**). Bunun tam aksine albümindeki 1 birimlik artışın, İBH-aktif hastalık durumu oluşma olasılığını 0,087 kat azalttığı saptandı (p<0,0001).

**Tablo 14**: Üç bağımsız değişkenin İBH-A durum üzerine etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analizi

| **Değişkenler** | **B** | **SE** | **OR** | **95% CI** | | **P** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Maresin1 | 0,098 | 0,035 | 1,103 | 1,030 | 1,180 | 0,005 |
| IL1β | 0,011 | ,004 | 1,011 | 1,002 | 1,019 | 0,015 |
| Albümin | -1,693 | 0,380 | 0,184 | 0,087 | 0,387 | 0,000 |
| Constant | 4,434 | 1,649 | 84,276 | | | 0,007 |

Genel tahmin yüzdesi= %75,2 Omnibus Test (Chi-square= 47,562, p<0,0001), Hosmer and Lemeshow Test (Chi-square= 16,140, p=0,078), Nagelkerke R2=0,423.

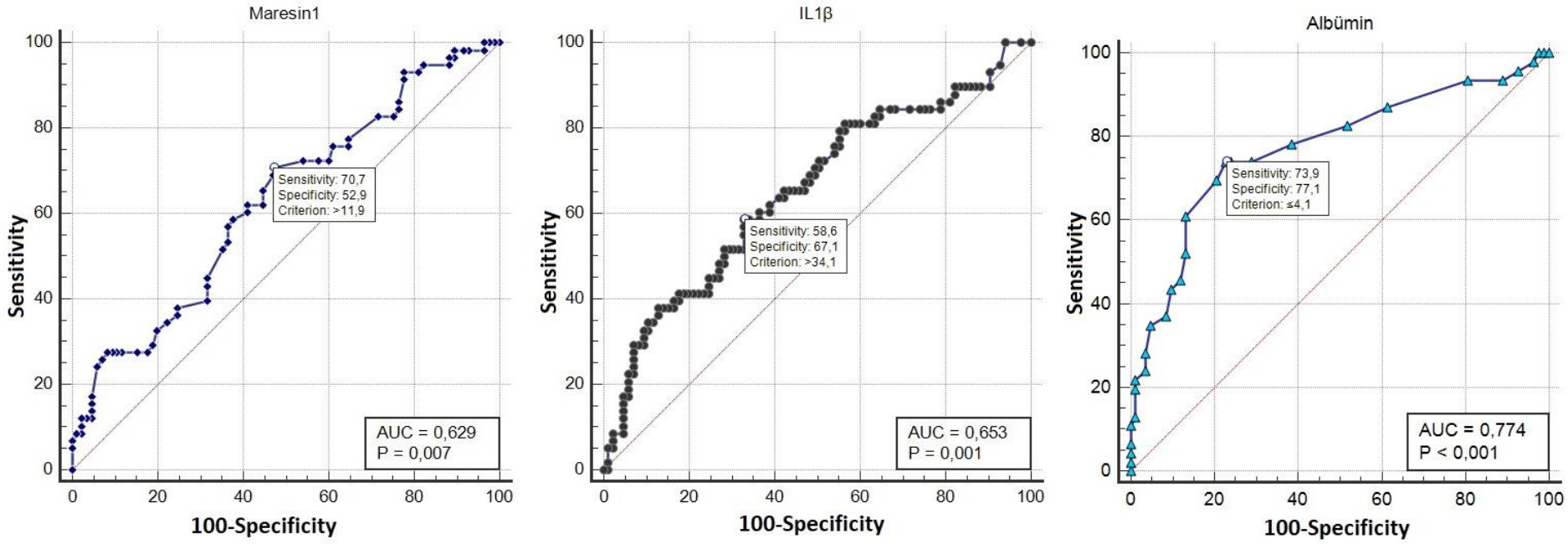
**Tablo 15**: Üç değişkenli model için korelasyon matriks analizi

| | Constant | Maresin1 | IL1β | Albümin |
|---|---|---|---|---|
| Constant | 1,000 | -0,288 | -0,155 | -0,924 |
| Maresin1 | -0,288 | 1,000 | 0,185 | -0,050 |
| IL1β | -0,155 | 0,185 | 1,000 | -0,031 |
| Albümin | -0,924 | -0,050 | -0,031 | 1,000 |

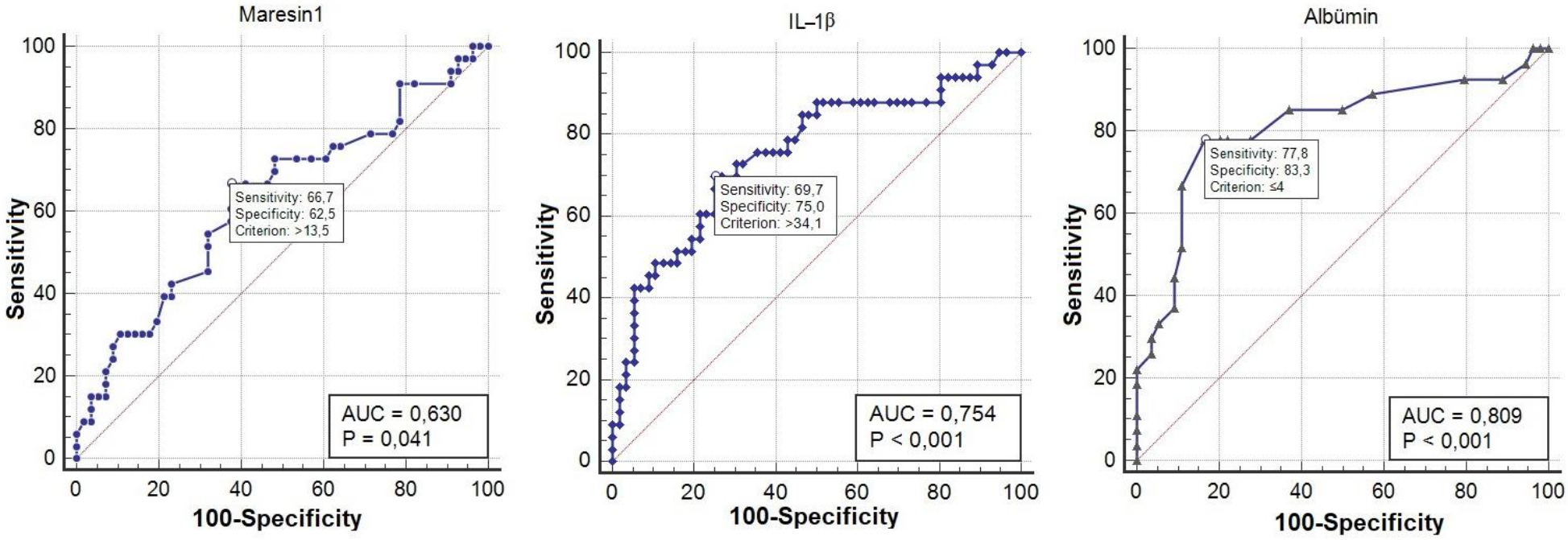
Serum maresin 1, IL-1β ve albumin testlerinin IBH-aktif hastalık durumunun belirlenmesindeki tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı., Maresin 1 testinin en iyi eşik değerinde (>11,9 ng/mL); sensitivitesi %70,7, spesifitesi %52,9 ve AUC (Area Under The Curve: Eğri altıda kalan alan) değeri 0,629 olarak saptandı (p<0,001) (**Şekil 14**). IL-1β testinin en iyi eşik değerinde (>34,1 pg/mL); sensitivitesi %58,6, spesifitesi %67,1 ve AUC 0,653 olarak saptandı (p=0.001). Albumin testinin en iyi eşik değerinde (≤4,1 g/dL); sensitivitesi %73,9, spesifitesi %77,1 ve AUC 0,774 olarak saptandı (p<0,001).

Serum maresin 1, IL-1β ve albumin testlerinin aktif Crohn durumunun belirlenmesindeki tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Serum maresin 1 testinin en iyi eşik değerinde (>13,5 ng/mL); sensitivitesi %66,7, spesifitesi %62,5 ve AUC değeri 0.630 olarak saptandı (p<0,001) (**Şekil 15**). IL-1β testinin en iyi eşik değerinde (>34,1 pg/mL); sensitivitesi %69,7, spesifitesi %75,5 ve AUC 0.754 olarak saptandı (p<0.001). Albumin testinin en iyi eşik değerinde (≤4,0 g/dL); sensitivitesi %77,8, spesifitesi %83,3 ve AUC 0.809 olarak saptandı (p<0.001).

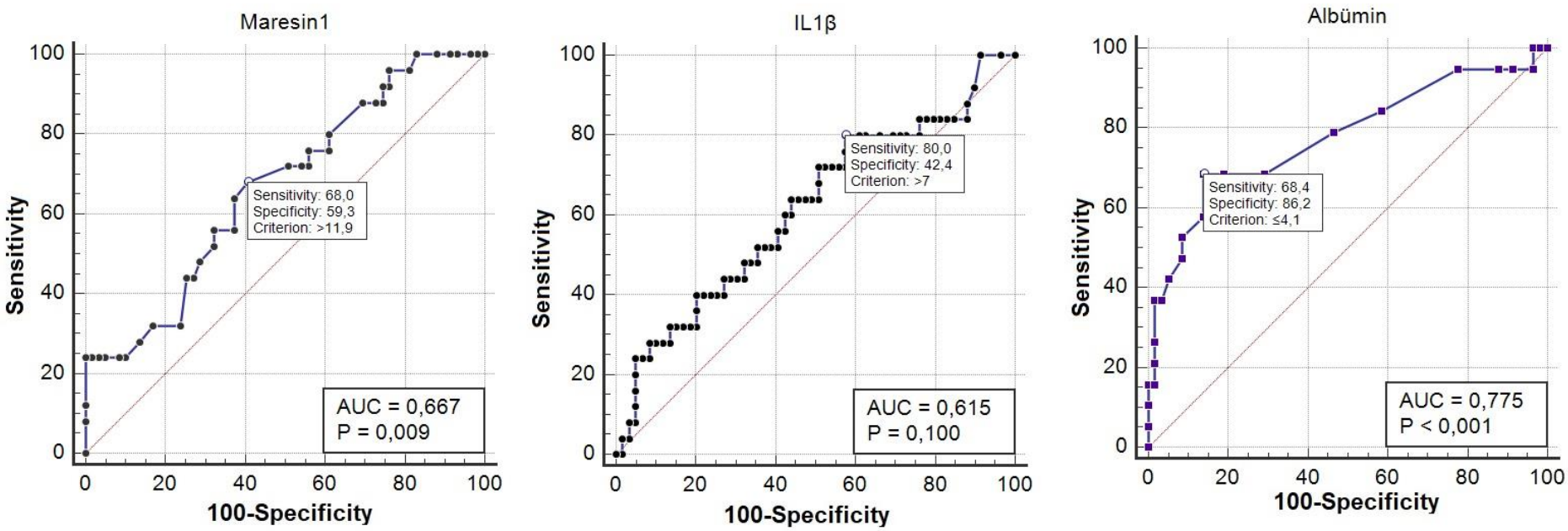
Serum maresin 1, IL-1β ve albumin testlerinin aktif ÜK durumunun belirlenmesindeki tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Serum maresin 1 testinin en iyi eşik değerinde (>11,9 ng/mL); sensitivitesi %68,0, spesifitesi %59,3 ve AUC değeri 0.667 olarak saptandı (p=0,009) (**Şekil 16**). IL-1β testinin en iyi eşik değerinde (>7 pg/mL); sensitivitesi %80,0, spesifitesi %42,4 ve AUC 0.615 olarak saptandı (p=0.100). Albumin testinin en iyi eşik değerinde (≤4,1 g/dL); sensitivitesi %68,4, spesifitesi %86,2 ve AUC 0.775 olarak saptandı (p<0.001).




**Şekil 14**: Serum maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin İBH-Aktif hastalık durumu oluşumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. Serum albümin testinin performansının yeterli olduğu görülmektedir (AUC >0,70).




**Şekil 15**: Serum maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin Aktif Crohn hastalık durumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. Serum IL-1β ve albümin test performanslarının yeterli olduğu görülmektedir (AUC >0,70).




**Şekil 16**: Serum maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin aktif ÜK hastalık durumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. Serum albümin test performansının yeterli olduğu görülmektedir (AUC >0,70).

# TARTIŞMA

İBH, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden, tekrarlayıcı nitelikte, kronik inflamatuar bir hastalıktır; Crohn ve ülseratif kolit (ÜK) olarak ikiye ayrılır. İBH'nın, genetik yatkınlık, bağırsak mikrobiyotasının bozulması, bağırsak epitelinin disfonksiyonu ve hastalığa zemin hazırlayan çevresel faktörlerin etkisiyle, immün yanıtın aşırı ve uygunsuz tepkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bununla birlikte hastalığın altında yatan asıl etyoloji tam olarak bilinmemektedir.

Crohn ve ÜK, tutulum şekli ve yeri ile birbirinden ayırt edilebilmekle birlikte, hastaların en az %10'unda tutulum özellikleri benzer olduğundan başlangıçta birbirinden ayırt etmek zor olabilmektedir (1). Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir fakat en sık terminal ileum ve kolonda, atlamalı ve transmural bir inflamasyona neden olur. Transmural inflamasyon, bağırsakta fibroz, striktür ve fistül gibi hastalığın potansiyel komplikasyonlarına neden olabilir. Buradan da anlaşılacağı gibi Crohn, tipik olarak ilerleyicidir ve çeşitli komplikasyonları nedeniyle, ÜK'e göre daha sık cerrahi müdahale gerektirir. ÜK ise kolonu en sık da rektumu etkiler; mukoza ve submukoza ile sınırlı diffüz bir inflamasyon görülür (2,3).

İBH'nın asıl etyolojisi tam olarak bilinmediğinden küratif bir tedavisi yoktur. Genel tedavi yaklaşımı, indüksiyon ve idame olarak ikiye ayrılmaktadır. İndüksiyon tedavisi, hastalığın alevlenme döneminde remisyonu indüklemek için uygulanmaktadır ve amacı uygunsuz immün yanıtı baskılamaktır. İdame tedavisi ise hastalığı remisyonda tutmak için uygulanan uzun süreli tedavidir. Alevlenme ve remisyon dönemlerinde uygulanan ilaç tedavileri, dozları ve uygulama şekilleri ile istenmeyen etkileri farklı olmaktadır, bununla birlikte alevlenme döneminde tedavisi uygun şekilde yapılamayan hastalarda komplikasyon gelişme riski artmaktadır. Dolayısıyla Crohn ve ÜK'de öncelikle hastalık aktivitesinin belirlenmesi gerekmektedir. Bunun için farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir; hastanın klinik durumu, laboratuvar sonuçları ve endoskopik bulguları birlikte değerlendirilmektedir.

İBH patogenezinde rol oynayan intestinal epitelin, bariyer fonksiyonunu sürdürebilmesi için mukozanın sağlam olması gerekmektedir. İBH'da görülen mukozal inflamasyonun iyileşmesi sağlanamadığında görülen kronik inflamasyon nedeniyle displazi gelişmekte ve kolorektal kanser riski artmaktadır. Bu nedenle alevlenme döneminde tedavide, klinik

remisyondan ziyade mukozal iyileşme yani endoskopik remisyon amaçlanmaktadır. ÜK ve/veya Crohn hastalığında kullanılması amaçlanan ilaçların onay sürecinde, inflamasyonu daha objektif değerlendirmek için endoskopik hastalık aktivitesinin belirlenmesi gerekli görülmektedir (199). Buna ek olarak klinisyenler rutin uygulamada da aktiviteyi belirlemek için endoskopiyi gerekli görmektedir. Endoskopi; invazif, zaman alıcı ve nispeten pahalı olduğundan hastalığın aktivitesini belirmede kullanılacak noninvazif potansiyel biyobelirteçler araştırılmaktadır.

İBH tanısında ve takibinde kullanabileceğimiz noninvazif potansiyel belirteçler arayışımızda en basit olanı hemogram indeksleriydi. Bu çalışmadaki amacımız hemogram parametrelerini ve özellikle SII indeksinin invaziv olmayan bir aktivasyon belirteci olarak kullanışlılığını belirlemekti. SII indeksi, nötrofil, trombosit ve lenfosit değerlerinden hesaplanmaktadır. Bu indeksin artmış bulunması, yüksek nötrofil ve trombosit sayımlarına ve düşük lenfosit sayımlarına bağlıdır. Bu bulgu güçlü bir inflamatuar yanıtın göstergesi olarak kullanılmaktadır (200). SII indeksinin, birçok inflamatuar hastalıklarda ve birçok kanser türünde hastalığın prognozu ve aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (201–205). Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada SII indeksinin, aktif Crohn ve aktif ÜK gruplarında kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek saptanması, yukarıdaki bilgileri doğrular nitelikteydi. Benzer şekilde aynı hasta grubunda plateletlerin yüksek bulunması da bunu teyit etmektedir. Kaldı ki, inflamatuvar reaksiyonun aktif olduğu malignitelerde SII değerinin kötü prognostik değer taşıdığının saptanması ve güçlü bir inflamatuar yanıtın olduğu aktif romatizmal hastalıklarda SII'nin önemli bir aktivasyon göstergesi olduğunun bulunması (206,207), bulgularımızla örtüşmektedir. Bu çalışmalarda olduğu gibi aktif Crohn ve aktif ÜK'de gözlenen şiddetli inflamasyona bağlı yükselen SII indeksinin aktivasyon belirteci olarak değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Ancak aktif vaka sayımızdaki yetersizlik nedeni ile bu bulgumuzun daha geniş bir popülasyonda teyit edilmesi gerekmektedir.

Almăşan ve arkadaşları (208), periodontitis hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek NLR değerleri saptamıştır. Buna benzer şekilde, Zahorec ve arkadaşları sepsis dahil olmak üzere aktif hastalık süreçlerinin NLR değerinde artışa yol açtığını göstermiştir (209). Bizim bulgularımıza göre, NLR'nin altta yatan inflamasyonun olduğu aktif Crohn hastalarında kontrol grubuna kıyasla artmış bulunması bu bilgileri destekler nitelikteydi. Zhao ve arkadaşları (210), şiddetli COVID-19 hastalarında hafif hastalık grubuna göre NLR ve PLR'yi anlamlı derecede daha yüksek ve LMR'yi daha düşük saptamıştır. Biz de buna benzer şekilde, aktif Crohn ve ÜK'de kontrol grubuna kıyasla daha yüksek PLR ve daha düşük LMR tespit ettik ve

bu sonuçların inflamatuar yanıtın göstergesi olabileceğini düşündük. Lissoni ve arkadaşları (211), Covid-19 Kaynaklı Şiddetli Akut Solunum Sendromu'nda, hastalarda LMR'yi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptamıştır ve hastalığın ciddiyetini gösteren klinik bir belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Bizim bulgularımızda LMR'nin aktif Crohn ve ÜK'de hem kontrol grubuna hem de remisyon grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanması, LMR'nin hem bir aktivasyon belirteci hem de inflamatuar yanıt göstergesi olabileceğini düşündürdü. Tam kan sayımından elde edilen hematoloji indeksleri, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle klinik araştırmalarda sıkça değerlendirilmiştir; inflamatuar yanıtı ve hastalık şiddetini göstermede değerli paramatreler olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat daha doğru ve güvenilir sonuçlara ulaşmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapmış olduğumuz çalışmada, İBH aktivite düzeyiyle inflamatuar ve antiinflamatuar belirteçlerin ilişkisini araştırmayı amaçladık. İnflamatuar belirteçler olarak rutinde sıklıkla istenen ve rahat ulaşılabilir testler olan biyokimya (CRP, ferritin, albümin vb), koagülasyon (fibrinojen), hemogram ve sedimentasyon testlerinin yanı sıra İBH'nın aktivasyonunda rol oynadığı düşünülen ve bu konuda yapılmış klinik çalışmanın az olduğu IL-1β ve IL-6 parametrelerini tercih ettik. Antiinflamatuar belirteç olarak ise, hem umut verici yeni terapötik olma ihtimali nedeniyle hem de İBH'nın aktivasyonu ile ilişkisini araştırmak için ω-3 balık yağı kaynaklı maresin 1'i tercih ettik. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların aktivite düzeyleri, klinik rutinde sıkça kullanılan Harvey Bradshaw İndeksi (Crohn) ve Mayo Skorlama Sistemi (ÜK) kullanılarak belirlendi.

Solem ve arkadaşlarının çalışmasında, Crohn hastalarında yüksek CRP düzeyi, orta-şiddetli klinik aktivite, kolonoskopide aktif hastalık ve histolojik olarak şiddetli inflamasyon ile koreleydi. ÜK hastalarında ise yüksek CRP düzeyi, şiddetli klinik aktivite, sedimantasyon hızında artış, anemi, hipoalbüminemi ve kolonoskopide aktif hastalık ile korele iken, histolojik bulgularla korele değildi (212). Jones ve arkadaşları, Crohn hastalarında hsCRP'nin SES-CD endoskopik aktivite skoru ile korele olduğunu, CDAI klinik aktivite skoru ile korele olmadığını bildirmiştir (213).

Bizim çalışmamızda ortalama serum CRP konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülerde 2,0 mg/L, remisyondaki Crohn hastalarında 9,3 mg/L, aktif Crohn hastalarında 39,5 mg/L ve remisyon ÜK hastalarında 9,2 mg/L ve aktif ÜK hastalarında ise 34,4 mg/L olarak saptandı. Korelasyon analizinde, hastalık aktivite düzeyi ile CRP arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı. Literatürdeki araştırmaların sonuçları ve bizim çalışmamız göstermektedir

ki CRP, İBH'da hastalık aktivitesini belirlemede yararlı bir belirteçtir, fakat tek başına yeterli değildir.

Turner ve arkadaşları, ÜK hastalarında inflamatuar yanıtın izleminde ESR ve CRP kullanımını değerlendirmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, CRP ve ESR değerlerinin hastalık aktivitesini belirlemede benzer derecede faydalı olduğu (ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC); ESR= 0.7; CRP= 0.81) ve CRP düzeylerinin ESR'e kıyasla endoskopik aktivite düzeyi ile daha fazla korele olduğu saptanmıştır (CRP ve ESR için korelasyon katsayısı sırasıyla 0.55 ve 0.41'dir) (214). Holtman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde, ESR'nin İBH teşhisi için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %66 ve %84 olarak saptanmıştır (215). Bizim çalışmamızda ise ortalama ESR değeri: sağlıklı gönüllülerde 4 mm/saat, remisyon Crohn hastalarında 16 mm/saat, aktif Crohn hastalarında 31 mm/saat, remisyon ÜK hastalarında 18 mm/saat ve aktif ÜK hastalarında 29 mm/saat saptanmıştır. Gruplar arasındaki ESR değerleri kıyaslandığında sağlıklı gönüllülerde anlamlı derecede düşük saptanırken, remisyon ve aktif hasta grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Elde edilen sonuçlara göre ESR, inflamatuar yanıtı belirlemede yararlı bir belirteç olmasına rağmen İBH'da hastalık aktivitesini belirlemede tek başına yeterli değildir. Ancak CRP ile birlikte kullanıldığında daha faydalı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

İnflamasyonda görülen hiperkatabolik durum ve TNF alfa, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin uyarısıyla karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezi artarken, albümin sentezi azaldığı için inflamatuar yanıt ile ters ilişkili olarak albümin düzeyleri düşmektedir (216). İBH'lı hastalarda, diyare ve inflamasyonlu bağırsak mukozasından emilimin azalması gibi nedenlerle protein kaybı olmaktadır. Bu mekanizmayla protein kaybı özellikle Crohn hastalarında çok yüksektir ve hastalık nüksü olanlarda hipoalbüminemiye neden olmaktadır (217–219). İBH'lı hastalarda, düşük serum albümin ve yüksek CRP seviyeleri şiddetli hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Aynı zamanda kortikosteroid ve anti-TNF tedavilerine yanıtsızlık ve kolektomi için artmış risk ile de ilişkili bulunmuştur (220–224).

Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde Crohn hastalarının aktivite düzeyini belirlemek için Harvey Bradshaw İndeksi ve ÜK hastalarının aktivite düzeyini belirlemek için Mayo Skorlama Sistemini kullanmıştır. Serum albümin düzeyi, aktif İBH'da, remisyondakilere kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (225). İBH aktivitesi ile serum albümin düzeyi ilişkisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda da benzer şekilde albümin düzeyleri aktif hastalık grubunda daha düşük bulunmuştur (219,226,227). Daniluk ve arkadaşları, İBH'lı çocuklarda ESR, CRP ve albüminin fekal

kalprotektin ile birlikte kullanılmasının tanısal değerini araştırmıştır. ESR, CRP ve albüminin fekal kalprotektin ile birlikte kullanılmasının tanısal performansı Crohn hastalarında ÜK'e kıyasla daha fazla olmak üzere önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır. (AUC 0.917, p = 0.038) (228).

Bizim çalışmamızda serum albümin düzeyleri, literatürdeki sonuçlarla uyumlu olarak aktif İBH'lı hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. ROC analizi yapılarak, serum maresin 1, IL-1β ve albümin düzeylerinin İBH aktivite düzeyini belirlemedeki tanısal değeri incelendiğinde, albüminin hem aktif Crohn ve hem de aktif ÜK'de değerli olduğu bulunmuştur (AUC sırasıyla 0.80; 0.77).

Sinyal yolaklarındaki kusurlar, İBH patogenezinde oldukça önemli rol oynayan uygunsuz inflamatuar yanıta yol açabilir. Klinik çalışmalarda sıklıkla araştırılan ve ilk kez 1998 yılında İBH ile ilişkilendirilen NF-κB sinyal yolağı (5) bu yolakların en önemlilerindendir. İBH hastalarının iltihaplı bağırsak örneklerinden izole edilen makrofajlar ve epitel hücreleri, artmış NF-κB p65 seviyeleri göstermiştir (229). NF-κB'nin aktivasyon durumunun biyopsilerde aktive p65'in immünofloresan boyamasıyla analiz edilmesi, NF-κB'nin sadece ifade edilmediğini, aynı zamanda İBH hastalarında mukozal makrofajlarda ve epitel hücrelerinde aktivasyon durumunda olduğunu açıkça göstermiştir. İlginç bir şekilde, aktive olmuş NF-κB miktarı bağırsak inflamasyonunun şiddeti ile önemli ölçüde korelasyon göstermiştir. İBH hastalarında, mukozal makrofajlarda artan NF-κB ekspresyonuna, bu hücrelerin TNF-α, IL-1 ve IL-6 üretme ve salgılama kapasitesindeki artış eşlik etmektedir. NF-κB ile indüklenen bu sitokinler, lamina propria immün hücrelerinin daha fazla uyarılması, aktivasyonu ve farklılaşmasından sorumludur ve bu da mukozal inflamasyonun devam etmesine neden olur (230). Bu verilere dayanılarak, İBH'nın patogenezinde rol oynadığı düşünülen NF-κB sinyal yolağının, hastalığın aktivasyonuyla da ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Stevens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bağırsağı infiltre eden makrofajların proinflamatuar sitokinler olan TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 üretebildiği saptanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanarak yapılan araştırmada, IL-1 beta ve IL-6 mRNA düzeyleri aktif İBH'da yüksek olarak bulunmuştur. IL-6 transkriptlerinin sadece aktif İBH örneklerinde yüksek bulunması, IL-6 aracılı immün sürecin Crohn ve ÜK'in aktivasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (231). Literatürde yapılmış çalışmalara bakıldığında, IL-6 serum seviyelerinin ÜK ve Crohn hastalığının alevlenme döneminde yükseldiği ve remisyon döneminde azaldığı gösterilmiştir (232–235). ÜK'nin oluşumu ve gelişimi sırasında, T lenfositleri ve B lenfositlerini aktive eden IL-1β fazla miktarda üretilir. IL-1β, nötrofil

infiltrasyonunu artıran diğer proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu teşvik eder. IL-1β'nın, $Ca^{2+}$ salınımını etkileyen $H_2O_2$ salınımını indüklediği ve ÜK hastalarında kolonik düz kas disfonksiyonuna neden olduğu, böylece ishal oluşumunu etkilediği düşünülmektedir (236,237). Dolayısıyla IL-1β'nın inflamasyonu artırarak ve ishal oluşumunu tetikleyerek, ÜK'in klinik aktivasyonunda rol oynadığı sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda, İBH'nın patogenezinde ve aktivasyonunda rol oynayan NF-κB sinyal yolağının aktifleşmesiyle salınımı artan IL-1β ve IL-6 proinflamatuar sitokinlerinin serum düzeyiyle hastalık aktivitesinin ilişkisini inceledik. Serum IL-1β ve IL-6 seviyelerinin, Aktif Crohn ve Aktif ÜK'de anlamlı düzeyde artmış olduğunu bulduk. Korelasyon analizinde hastalık aktivitesiyle, IL-1β'nın ihmal edilebilir düzeyde (r=0.27) ve IL-6'nın zayıf (r=0,48) korelasyonu olduğunu saptadık. ROC analizinde serum maresin 1, IL-1β ve albümin düzeylerinin İBH'da aktivite düzeyini belirlemedeki tanısal performansı incelendiğinde, IL-1β'nın aktif Crohn'da tanıda değerli olduğu (AUC=0.75), aktif ÜK'de ise tanıda tek başına yetersiz olduğu saptanmıştır (AUC=0.61). Literatüre bakıldığında, IL-1β ve IL-6 düzeylerinin İBH aktivasyonuyla ilişkisini araştıran klinik çalışma çok az sayıdaydı, çalışmamız bu açıdan değerlidir. Çalışmamızın dezavantajı ise çalışma gruplarındaki hasta sayımızın yeterli düzeyde olmamasıdır. Dolayısıyla bu konuda daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ülseratif kolit hastalarının kolon epitelinde, sağlıklı bireylere göre daha düşük PPAR-γ sentezi olduğu gösterilmiştir (238,239). 5-ASA'nın, kolon mukozasında PPAR-γ sentezini artırabileceği ve inflamasyonun şiddetini azaltabileceği gösterilmiştir (240,241). İBH'da, PPAR-γ'nın 5-ASA aktivitesine aracılık eden başlıca fonksiyonel reseptör olduğunun gösterildiği çalışma da bu bilgiyi destekler niteliktedir (242). 5-ASA türevi ilaçlar, ÜK'de daha etkili olmakla birlikte İBH hastalarının tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. 5-ASA türevi ilaçlar ve PPAR-γ ile ilgili yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi bir hastalığın patogenezinde rol oynayan mekanizmanın saptanması, bu mekanizma aracılığıyla etki göstererek hastalığın tedavisinde kullanılabilecek potansiyel terapötikler için umut verici olmaktadır. İBH'nın patogenezinde rol oynayan asıl etyoloji bilinmediğinden, hastalığın muhtemel oluşum mekanizması ve yeni potansiyel terapötikler için yapılan araştırmalar halen güncelliğini korumaktadır. Bununla birlikte İBH'nın tedavisinde uygunsuz immün yanıtın inhibe edilmesi gerektiği genel kabul görmektedir.

İBH'sı olan hastaların remisyonda kalarak yaşam kalitesini sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmesi için, hastalığın aktifleşmesine sebep olan inflamasyonun rezolüsyonu gerçekleşmelidir. İnflamasyon rezolüsyonu, aktif bir süreçtir ve bu süreçte ω-3 ve ω-6 yağ

asitlerinden sentezlenen SPM'lerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. İlk defa 2009 yılında fare peritonitinin inflamatuar eksüdasından izole edilen Maresin 1, DHA'dan derive bir SPM'dir.

Kasuga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (180), peritonitli farelere intravenöz yolla döteryumla işaretli EPA (d5-EPA) ve DHA (d5-DHA) verilmiştir. d5-EPA ve d5-DHA, 2 saat içinde lokal olarak inflamatuar eksüdalarda tespit edilmiştir ve 48. saatteki seviyeleri 24. saate göre önemli ölçüde daha yüksek olarak saptanmıştır. İnflamasyon (peritonit) olmadan, periton lavajlarında d5-EPA ve d5-DHA tespit edilememiştir. Bu çalışmanın sonuçlarından EPA ve DHA'nın inflame dokuda lokal olarak artışının akut inflamasyonun rezolüsyonunda etkili olduğu çıkarılabilir. Serhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, farelerdeki peritonitin seyri sırasında, nötrofiller 12 saat içinde hızla maksimuma ulaşmıştır ve 72 saat içinde azalarak sonunda eksüdalardan kaybolmuştur. Böylece akut enflamasyonun rezolüsyonu gerçekleşmiştir. Bu 72 saatlik süreçte endojen DHA, 17-HDHA'nın (protektin ve rezolvinlerin öncülü) yanı sıra 14S-HDHA (maresin 1'in öncülü)'ya dönüştürülmüştür. 17-HDHA ve 14S-HDHA 'nın akut fazda ilk 2-4 saatte üretilmeye başlandığı ve 72 saatte 14S-HDHA > 17-HDHA olacak şekilde maksimum seviyeye ulaştığı gösterilmiştir(186). Bu iki çalışmanın sonuçlarına göre DHA ve DHA'dan derive biyoaktif lipid medyatörlerin(maresin 1 de dahil) sentezi akut inflamasyonun ilk 2-4. saatinde başlamakta ve 72 saatte maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz aktif Crohn ve aktif ÜK hastalarının serum örnekleri, hastaneye başvurularının ilk 72 saatinde alınmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, aktif Crohn ve aktif ÜK hasta gruplarının serum maresin 1 düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Bu iki aktif hastalık grubunda, eş zamanlı ölçülen CRP düzeyleri de kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ve aktif bir inflamasyon olduğu düşünüldü. Bu verilerden yola çıkarak maresin 1'in inflamasyonda akut olarak yükselen ve inflamasyonun rezolüsyonunda görevli antiinflamatuar bir belirteç olduğu sonucuna varılabilir. MaR1'in, SI-ALI'li farelerin karaciğerinde NF-κB p65'i inhibe ederek TNF-α, IL-6 ve IL-1β'in üretimini azalttığının ve hepatoprotektif etki gösterdiğinin saptandığı çalışmada (243), MaR1'in SI-ALI'e sebep olan akut inflamasyonun tedavisinde klinik kullanımı olabileceğinin düşünülmesi, bizim vardığımız sonucu desteklemektedir.

Marcon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (244), mürin modellerinde DSS ile indüklenerek akut ve kronik iki ayrı protokolle kolit oluşturulmuş ve çok düşük dozlarda MaR1 ile hem ön muamele hem de terapötik tedavinin etkileri araştırılmıştır. MaR1 tedavisinin, ICAM-1'in ekspresyonunu azaltıp nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek ve NF-kB yolağını inhibe ederek hem akut hem de kronik kolitte faydalı etki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca MaR1 ile hem ön muamelenin hem de terapötik tedavinin faydalı etkilerinin olması, MaR1'in İBH'nın

önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilecek potansiyel yeni terapötik olduğunu düşündürmüştür. Yapılan birkaç klinik çalışmada (197,245,246), kronik inflamasyon ile ilişkilendirilen hastalıklarla maresin 1'in ilişkisi araştırılmıştır ve maresin 1 düzeyi düşük bulunmuştur. Buradan maresin-1 düşüklüğünde inflamasyonun rezolüsyonunun gerçekleşemediği ve kronik inflamasyona dönüştüğü sonucuna varılabilir.

IL-6, karaciğerde akut faz proteinlerinin üretilmesini sağlayan primer sitokin olmasının yanı sıra, akut inflamasyonun kronik inflamasyona dönüşmesinde rol oynar (154). Dolayısıyla İBH'nın aktivasyonuna sebep olan inflamasyonda IL-6 ve bununla birlikte CRP, fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin artışı beklenen bir durumdur. Fakat inflamasyonun kronik hale gelmesini istemediğimiz için aynı zamanda istenmeyen ve engellenmesi gereken bir durumdur. Çalışmamızda, aktif Crohn ve ÜK hasta gruplarında sağlıklı olanlara ve remisyondakilere kıyasla IL-6 ve akut faz proteinlerinin serum seviyelerinin anlamlı düzeyde artmış olması ve IL-6 ile akut faz proteinleri arasında kolinearite saptanması bu bilgiyi doğrulamaktadır. Maresin 1'in NF-kB sinyal yolağını inhibe ederek IL-1β ve IL-6 proinflamatuar sitokinlerinin salımını azaltabileceği ve aktif İBH'daki inflamasyonun rezolüsyonunda etkili olabileceği düşünüldü.

Çalışma verilerimizin istatistiksel analizi sonucunda maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin üçü birlikte kullanıldığında İBH- aktif hastalık durumunu %78,6'lik doğrulukla tahmin edebildikleri saptanmıştır. Bu nedenle serum IL-1β ve albümin testleri başta olmak üzere, maresin 1, IL-1β ve albüminin üçünün birlikte kullanılmasının aktif Crohn ve ÜK'in tanı ve takibinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

Literatüre baktığımızda, yeni bir biyobelirteç olan maresin-1'in antiinflamatuar özelliği nedeniyle terapötik etkisinin araştırıldığı çalışmalar, genellikle hayvansal çalışmalardı ve klinik çalışma çok azdı. Bununla birlikte, İBH'nın maresin-1 ile ilişkisinin araştırıldığı klinik bir çalışmaya rastlamadık, yapmış olduğumuz çalışma bu açıdan değerlidir. Özetle maresin-1'in antiinflamatuar etkisi nedeniyle İBH ve diğer inflamatuar hastalıkların tedavisinde umut verici yeni bir terapötik olabileceği düşünülmektedir, fakat bu konuda daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

# SONUÇLAR

Serum maresin 1 ve IL-1β testleri, İBH-aktif hastalık durumu ve aktif ÜK tanısında yeterli ayırt etme kabiliyetine sahip değillerdi (AUC değeri <0.70 olduğu için). Ancak aktif Crohn hastalık durumunun belirlenmesinde hem IL-1β ve hem de albümin testleri, yeterli ayırt etme kabiliyetine sahipti.

Yapılan ROC analizinde, aktif Crohn hastalık durumunun belirlenmesine yönelik önemli tanısal performanslara ulaşılmasına rağmen hiçbir testin tek başına kullanım için yeterli duyarlılık ve özgüllük toplamına sahip olmadığı görüldü. Bu yaklaşım, Wians ve arkadaşlarının belirttiği gibi bir laboratuvar testinin klinik tanıda tek başına kullanılabilmesi için yeterli performans kriteri ile ilgilidir (duyarlılık ve özgüllük toplamı >170 olmalı) (247).

Tüm istatistiksel analiz sonuçları özetlenecek olursa (grupların istatistiksel karşılaştırmaları, korelasyon, Binary regresyon ve ROC analizi) maresin 1, IL-1β ve albümin testlerinin aktif Crohn ve aktif ÜK hastalık durumu ile yakın ilişkili olduğu saptandı. Buradan hareketle, bu testlerin birbirinden bağımsız olarak özellikle aktif Crohn oluşumunun tahmininde prediktif belirteçler olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca maresin 1, IL-1β ve albümin testleri üçü birlikte kullanıldığında İBH- aktif hastalık durumunu %78,6'lik doğrulukla tahmin edebildikleri saptandı.

Bu nedenle başta serum IL-1β ve albümin testleri olmak üzere, maresin 1, IL-1β ve albümin üçünün birlikte kullanılması aktif Crohn veya ÜK'in tanı ve takibinde faydalı olacaktır.

# KAYNAKLAR


1. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. StatPearls [Internet]. 2023 Aug 4 [cited 2023 Nov 15]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/

2. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. Transl Res [Internet]. 2012 [cited 2024 Jan 8];159(4):313–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424434/

3. Rodrigues BL, Mazzaro MC, Nagasako CK, Ayrizono M de LS, Fagundes JJ, Leal RF. Assessment of disease activity in inflammatory bowel diseases: Non-invasive biomarkers and endoscopic scores. World J Gastrointest Endosc. 2020 Dec 16;12(12):504–20.

4. Zittan E, Kelly OB, Gralnek IM, Silverberg MS, Hillary Steinhart A. Fecal calprotectin correlates with active colonic inflammatory bowel disease but not with small intestinal Crohn's disease activity. JGH Open [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Nov 27];2(5):201. Available from: /pmc/articles/PMC6207015/

5. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease. Gut [Internet]. 1998 [cited 2024 Jan 9];42(4):477–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9616307/

6. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body - Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]. [cited 2023 Nov 23]. Available from: https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-2542005R-bk

7. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Nov 23];8(11). Available from: /pmc/articles/PMC6912289/

8. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J Gastroenterol [Internet]. 2006 Jul [cited 2023 Nov 23];101(7):1559–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863561/

9. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology [Internet]. 2004 [cited 2023 Nov 23];126(6):1504–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168363/

10. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. YGAST. 2011;140:1785-1794.e4.

11. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 23];140(6):1785-1794.e4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530745/

12. Shapiro JM, Zoega H, Shah SA, Bright RM, Mallette M, Moniz H, et al. Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Rhode Island: Report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry (OSCCAR). Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Nov 23];22(6):1456. Available from: /pmc/articles/PMC4868763/

13. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. The Lancet [Internet]. 2017 Apr 29 [cited 2023 Nov 22];389(10080):1756–70. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673616321262/fulltext

14. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology [Internet]. 2012 [cited 2023 Nov 23];142(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/

15. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. J Crohns Colitis [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Nov 23];3(2):92–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172251/

16. Loftus CG, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Nov 23];13(3):254–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206702/

17. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut [Internet]. 1996 [cited 2023 Nov 23];39(5):690. Available from: /pmc/articles/PMC1383393/?report=abstract

18. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Ümit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. Journal of International Medical Research. 2003;31(2):141–8.

19. Can G, Poşul E, Yılmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermiş F, et al. Epidemiologic features of ınflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study. Korean J Intern Med [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Nov 24];34(3):519. Available from: /pmc/articles/PMC6506751/

20. Zheng HB, de la Morena MT, Suskind DL. The Growing Need to Understand Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. Front Immunol [Internet]. 2021 May 26 [cited 2023 Nov 20];12. Available from: /pmc/articles/PMC8187749/

21. Goyette P, Boucher G, Mallon D, Ellinghaus E, Jostins L, Huang H, et al. High density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. Nat Genet [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Nov 20];47(2):172. Available from: /pmc/articles/PMC4310771/

22. Ho GT, Porter RJ, Kalla R. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Res [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 20];9. Available from: /pmc/articles/PMC7194476/

23. Chen GB, Lee SH, Brion MJA, Montgomery GW, Wray NR, Radford-Smith GL, et al. Estimation and partitioning of (co)heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immunochip data. Hum Mol Genet [Internet]. 2014 Sep 9 [cited 2023 Nov 20];23(17):4710. Available from: /pmc/articles/PMC4119411/

24. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. Nature 2019 569:7758 [Internet]. 2019 May 29 [cited 2023 Nov 21];569(7758):655–62. Available from: https://www.nature.com/articles/s41586-019-1237-9

25. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet [Internet]. 2017 Mar 25 [cited 2023 Nov 21];389(10075):1218–28. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673617301824/fulltext

26. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant R V., Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2023 Nov 21];321(2):156–64. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2720727

27. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. 2015 [cited 2023 Nov 21]; Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001

28. Yen TH, Wright NA. The gastrointestinal tract stem cell niche. Stem Cell Rev [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 Nov 21];2(3):203–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625256/

29. Von Moltke J, Ji M, Liang HE, Locksley RM. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2–epithelial response circuit. Nature [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Nov 21];529(7585):221. Available from: /pmc/articles/PMC4830391/

30. Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, et al. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. Front Nutr [Internet]. 2021 Sep 13 [cited 2023 Nov 21];8:718356. Available from: /pmc/articles/PMC8475765/

31. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2023 Nov 21];14(1). Available from: /pmc/articles/PMC4253991/

32. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. Revista espanola de enfermedades digestivas [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Nov 21];107(11):686–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541659/

33. Meddings J. The significance of the gut barrier in disease. Gut [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Nov 21];57(4):438–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334657/

34. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Nov 21];111(12):1692–701. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725645/

35. Angelidou I, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, Arelaki S, Arampatzioglou A, Kambas K, et al. REDD1/Autophagy Pathway Is Associated with Neutrophil-Driven IL-1β Inflammatory Response in Active Ulcerative Colitis. J Immunol [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2023 Nov 22];200(12):3950–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29712770/

36. Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. Immunity [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2023 Nov 22];50(4):992–1006. Available from: http://www.cell.com/article/S1074761319301347/fulltext

37. Nakase H, Sato N, Mizuno N, Ikawa Y. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. Autoimmun Rev. 2022 Mar 1;21(3):103017.

38. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. Nature Reviews Disease Primers 2020 6:1 [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2023 Nov 22];6(1):1–20. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-020-0205-x

39. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. Nature Immunology 2019 20:8 [Internet]. 2019 Jun 24 [cited 2023 Nov 22];20(8):970–9. Available from: https://www.nature.com/articles/s41590-019-0415-0

40. Thomas S, Baumgart DC. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflammopharmacology [Internet]. 2012 Feb 20 [cited 2023 Nov 22];20(1):1–18. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-011-0104-6

41. Baraldo S, Faffe DS, Moore PE, Whitehead T, McKenna M, Silverman ES, et al. Interleukin-9 influences chemokine release in airway smooth muscle: Role of ERK. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Nov 22];284(6 28-6):1093–102. Available from: https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajplung.00300.2002

42. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Nov 22];4(1):33–46. Available from: http://www.cmghjournal.org/article/S2352345X1730053X/fulltext

43. Basson AR, Chen C, Sagl F, Trotter A, Bederman I, Gomez-Nguyen A, et al. Regulation of Intestinal Inflammation by Dietary Fats. Front Immunol [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2023 Nov 24];11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603741/

44. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother [Internet]. 2002 [cited 2023 Nov 25];56(8):365–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442909/

45. Hart A, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Bergmann MM, Boeing H, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. Gut [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Nov 25];58(12):1606–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628674/

46. Schreiner P, Martinho-Grueber M, Studerus D, Vavricka SR, Tilg H, Biedermann L. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. Digestion [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Nov 25];101 Suppl 1(Suppl1):120–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31927540/

47. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, et al. Dietary Patterns and Self-Reported Associations of Diet with Symptoms of Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci [Internet]. 2013 May [cited 2023 Nov 25];58(5):1322. Available from: /pmc/articles/PMC3552110/

48. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: Breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Nov 24];46(9):780. Available from: /pmc/articles/PMC5688338/

49. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012 486:7402 [Internet]. 2012 May 9 [cited 2023 Nov 24];486(7402):222–7. Available from: https://www.nature.com/articles/nature11053

50. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012 489:7415 [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2023 Nov 24];489(7415):220–30. Available from: https://www.nature.com/articles/nature11550

51. Opstelten JL, Plassais J, Van Mil SWC, Achouri E, Pichaud M, Siersema PD, et al. Gut Microbial Diversity Is Reduced in Smokers with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2016 Aug 10 [cited 2023 Nov 24];22(9):2070. Available from: /pmc/articles/PMC4991341/

52. Gui X, Yang Z, Li MD. Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge. Front Physiol [Internet]. 2021 Jun 17 [cited 2023 Nov 24];12:673341. Available from: /pmc/articles/PMC8245763/

53. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van Den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. Am J Gastroenterol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Nov 24];111(2):163–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416189/

54. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Nov 17];103(9):2394–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684177/

55. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: A Cohort Study. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Mar 3 [cited 2023 Nov 17];156(5):350. Available from: /pmc/articles/PMC3369539/

56. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. Gastroenterology [Internet]. 2012 [cited 2023 Nov 17];143(5):1199. Available from: /pmc/articles/PMC3480540/

57. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J

Gastroenterol [Internet]. 2014 Nov 13 [cited 2023 Nov 17];109(11):1728–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25223575/

58. Ko Y, Kariyawasam V, Karnib M, Butcher R, Samuel D, Alrubaie A, et al. Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk Factors: A Population-Based Case-Control Study of Middle Eastern Migration to Australia. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Nov 24];13(8):1453-1463.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771246/

59. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Nov 24];60(1):49–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20966024/

60. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet [Internet]. 2007 May 12 [cited 2023 Nov 26];369(9573):1641–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499606/

61. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut [Internet]. 2008 Feb [cited 2023 Nov 26];57(2):205–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905821/

62. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Nov 26];103(6):1443–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18513271/

63. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. Am J Gastroenterol [Internet]. 2001 Mar [cited 2023 Dec 25];96(3):776–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280550/

64. Danese S, De La Motte C, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. Am J Gastroenterol [Internet]. 2004 May [cited 2023 Dec 25];99(5):938–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128364/

65. Cioffi M, Rosa A De, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. World J Gastrointest Pathophysiol [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2023 Dec 25];6(1):13. Available from: /pmc/articles/PMC4325297/

66. Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, et al. Diagnostic Value of ASCA and Atypical p-ANCA in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. Middle East J Dig Dis [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Nov 26];5(2):93. Available from: /pmc/articles/PMC3990141/

67. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2007 Apr [cited 2023 Nov 26];102(4):803–13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK74491/

68. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. Inflamm Res [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Nov 26];67(10):801–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083975/

69. Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory Bowel Disease Biomarkers. Med Res Rev [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Nov 26];42(5):1856. Available from: /pmc/articles/PMC10321231/

70. Chatzikonstantinou M, Konstantopoulos P, Stergiopoulos S, Kontzoglou K, Verikokos C, Perrea D, et al. Calprotectin as a diagnostic tool for inflammatory bowel diseases. Biomed Rep [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Nov 26];5(4):403. Available from: /pmc/articles/PMC5038578/

71. Freeman K, Willis BH, Fraser H, Taylor-Phillips S, Clarke A. Faecal calprotectin to detect inflammatory bowel disease: a systematic review and exploratory meta-analysis of test accuracy. BMJ Open [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Nov 27];9(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852550/

72. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut [Internet]. 2011 May [cited 2023 Nov 27];60(5):571–607. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464096/

73. Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Rep (Oxf) [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Nov 27];6(2):75. Available from: /pmc/articles/PMC5952948/

74. Geboes K, Peeters M, Baert F. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. Article in The American Journal of Gastroenterology [Internet]. 1997 [cited 2023 Nov 27]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/13959025

75. Y B, J K, C S. Clinical Significance of Isolated Peri-Appendiceal Lesions in Patients With Left Sided Ulcerative Colitis. Gastroenterology Res [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 27];4(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942315/

76. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2023 Nov 27];61(4):535–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21997563/

77. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Pariente B, Pineton de Chambrun G, Walsh AJ, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Nov 27];45(6):801–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112419/

78. Di Ruscio M, Cedola M, Mangone M, Brighi S. How to assess endoscopic disease activity in ulcerative colitis in 2022. Ann Gastroenterol [Internet]. 2022 Aug 31 [cited 2023 Nov 27];35(5):462. Available from: /pmc/articles/PMC9399578/

79. Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, Svrcek M, Borralho P, Walsh A, et al. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. J Crohns Colitis [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Nov 27];14(11):1503–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504534/

80. Villanacci V, Antonelli E, Reboldi G, Salemme M, Casella G, Bassotti G. Endoscopic biopsy samples of naïve 'colitides' patients: role of basal plasmacytosis. J Crohns Colitis [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 27];8(11):1438–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931895/

81. Zezos P, Patsiaoura K, Nakos A, Mpoumponaris A, Vassiliadis T, Giouleme O, et al. Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. Colorectal Dis [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Nov 27];16(12):O420–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040651/

82. Jeruc J, Jeruc J. Histomorphological Diagnosis of Ulcerative Colitis and Associated Conditions. Ulcerative Colitis - Etiology, Diagnosis, Diet, Special Populations, and the Role of Interventional Endoscopy [Internet]. 2022 Jan 26 [cited 2023 Nov 27]; Available from: https://www.intechopen.com/chapters/80182

83. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Nov 27];6(10):965–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040452/

84. Loughrey MB, Shepherd NA. Diagnostic dilemmas in chronic inflammatory bowel disease. Virchows Arch [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Nov 27];472(1):81–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103205/

85. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Caprioli F, Saragoni L, Salviato T, Mescoli C, et al. Histopathology of inflammatory bowel disease - Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). Dig Liver Dis [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Nov 27];52(3):262–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31884010/

86. 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 [Internet]. 1999 [cited 2023 Nov 27];34(1):55–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10048734/

87. Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. J Clin Pathol [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Nov 27];66(12):1005–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999270/

88. Tanaka M, Saito H, Kusumi T, Fukuda S, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2001 [cited 2023 Nov 27];16(12):1353–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11851832/

89. SC T, LJ W. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J [Internet]. 1955 [cited 2023 Nov 30];2(4947):1041–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13260656/

90. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Nov 30];49(4):671. Available from: /pmc/articles/PMC7510557/

91. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.

92. Segal JP, Jean-Frédéric LeBlanc A, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. Clinical Medicine [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Nov 26];21(2):135. Available from: /pmc/articles/PMC8002778/

93. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. Curr Rev Musculoskelet Med [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Dec 1];4(3):123. Available from: /pmc/articles/PMC3261248/

94. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Dec 1];108(8):1268–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649185/

95. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet [Internet]. 2017 Dec 23 [cited 2023 Dec 5];390(10114):2769–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050646/

96. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. JAMA [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 5];325(1):69. Available from: /pmc/articles/PMC9183209/

97. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Núñez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. J Biol Chem [Internet]. 2001 Feb 16 [cited 2023 Dec 6];276(7):4812–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11087742/

98. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. Gastroenterology [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2023 Dec 6];124(4):993–1000. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12671896/

99. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature [Internet]. 2007 Jul 26 [cited 2023 Dec 6];448(7152):427–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17653185/

100. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. Nat Genet [Internet]. 2008 [cited 2023 Dec 6];40(8):955–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18587394/

101. Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. Nat Rev Immunol [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Dec 6];8(6):435. Available from: /pmc/articles/PMC2674208/

102. Shaw MH, Reimer T, Sánchez-Valdepeñas C, Warner N, Kim YG, Fresno M, et al. T cell-intrinsic role of Nod2 in promoting type 1 immunity to Toxoplasma gondii. Nat Immunol [Internet]. 2009 [cited 2023 Dec 6];10(12):1267–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881508/

103. Hrnčířová L, Krejsek J, Šplíchal I, Hrnčíř T. Crohn's disease: a role of gut microbiota and Nod2 gene polymorphisms in disease pathogenesis. Acta Medica (Hradec Kralove) [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 6];57(3):89–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649363/

104. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. Science [Internet]. 2005 Feb 4 [cited 2023 Dec 6];307(5710):731–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692051/

105. Sartor RB. Key questions to guide a better understanding of host-commensal microbiota interactions in intestinal inflammation. Mucosal Immunol [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Dec 6];4(2):127–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248723/

106. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. Gastroenterology [Internet]. 2010 [cited 2023 Dec 6];139(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816835/

107. Maslowski KM, MacKay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. Nat Immunol [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Dec 6];12(1):5–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169997/

108. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. Gut [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 7];50(3):307. Available from: /pmc/articles/PMC1773145/

109. Buhner S, Buning C, Genschel J, Kling K, Herrmann D, Dignass A, et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? Gut [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Dec 7];55(3):342. Available from: /pmc/articles/PMC1856071/

110. Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. Gastroenterology [Internet]. 2000 [cited 2023 Dec 7];119(6):1740–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113095/

111. May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? Gastroenterology [Internet]. 1993 [cited 2023 Dec 7];104(6):1627–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500719/

112. Muise AM, Walters TD, Glowacka WK, Griffiths AM, Ngan BY, Lan H, et al. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) result in a mis-localised cytoplasmic protein that is associated with Crohn's disease. Gut [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Dec 7];58(8):1121–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19398441/

113. Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermüller N, et al. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 7];281(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11408275/

114. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clin Proc [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Dec 7];94(1):155–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611442/

115. Van Der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. Annu Rev Physiol [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 Dec 7];71:241–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18808327/

116. Van der Sluis M, De Koning BAE, De Bruijn ACJM, Velcich A, Meijerink JPP, Van Goudoever JB, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. Gastroenterology [Internet]. 2006 [cited 2023 Dec 7];131(1):117–29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831596/

117. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. Semin Immunol [Internet]. 2007 Apr [cited 2023 Dec 7];19(2):70–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485224/

118. Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. Gut [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Dec 7];60(11):1580–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252204/

119. Smythies LE, Sellers M, Clements RH, Mosteller-Barnum M, Meng G, Benjamin WH, et al. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. J Clin Invest [Internet]. 2005 Jan 3 [cited 2023 Dec 7];115(1):66–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630445/

120. Smith PD, Ochsenbauer-Jambor C, Smythies LE. Intestinal macrophages: unique effector cells of the innate immune system. Immunol Rev [Internet]. 2005 Aug [cited 2023 Dec 7];206:149–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16048547/

121. Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. Nat Immunol [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Dec 7];8(10):1086–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873879/

122. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. J Clin Invest [Internet]. 2008 Jun 2 [cited 2023 Dec 7];118(6):2269–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18497880/

123. Niess JH, Brand S, Gu X, Landsman L, Jung S, McCormick BA, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. Science [Internet]. 2005 Jan 14 [cited 2023 Dec 7];307(5707):254–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15653504/

124. Medina-Contreras O, Geem D, Laur O, Williams IR, Lira SA, Nusrat A, et al. CX3CR1 regulates intestinal macrophage homeostasis, bacterial translocation, and colitogenic Th17 responses in mice. J Clin Invest [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 Dec 7];121(12):4787–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045567/

125. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology [Internet]. 2011 [cited 2023 Dec 6];140(6):1756-1767.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530742/

126. Ardizzone S, Porro GB. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. Drugs [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 9];65(16):2253–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16266194/

127. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? Dig Dis [Internet]. 2009 [cited 2023 Dec 9];27(3):215–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786744/

128. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. J Immunol Res [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 9];2019. Available from: /pmc/articles/PMC6914932/

129. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of

Crohn disease in Japan. Am J Clin Nutr [Internet]. 1996 [cited 2023 Nov 25];63(5):741–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8615358/

130. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2005 Feb [cited 2023 Dec 9];11(2):154–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677909/

131. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. Gut [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 9];40(6):754–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9245929/

132. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 9];145(5):970–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912083/

133. Caviezel D, Maissen S, Niess JH, Kiss C, Hruz P. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Intest Dis [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 9];2(4):200–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221147/

134. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 9];142(3):482–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22155183/

135. Monick MM, Powers LS, Walters K, Lovan N, Zhang M, Gerke A, et al. Identification of an Autophagy Defect in Smokers' Alveolar Macrophages. J Immunol [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2023 Dec 9];185(9):5425. Available from: /pmc/articles/PMC3057181/

136. Banerjee R, Pal P, Girish BG, Reddy DN. Risk factors for diagnostic delay in Crohn's disease and their impact on long-term complications: how do they differ in a tuberculosis endemic region? Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Dec 9];47(10):1367–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572889/

137. Li Y, Ren J, Wang G, Gu G, Wu X, Ren H, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: A retrospective study in Chinese patients. Dig Liver Dis [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Dec 9];47(7):544–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840874/

138. Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, Guntaka S, Mays JL, Wang A, et al. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Dec 9];23(10):1825–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885229/

139. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, et al. Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn's Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort. J Crohns Colitis [Internet]. 2018 Feb 28 [cited 2023 Dec 9];12(3):265–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506105/

140. Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 9];15(7):771–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33691543/

141. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. Scand J Gastroenterol. 2002 Jul;37(7):818–24.

142. Yang DH, Yang SK, Park SH, Lee HS, Boo SJ, Park JH, et al. Usefulness of C-Reactive Protein as a Disease Activity Marker in Crohn's Disease according to the Location of Disease. Gut Liver [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Dec 9];9(1):80. Available from: /pmc/articles/PMC4282861/

143. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. World J Gastroenterol [Internet]. 2018 Sep 9 [cited 2023 Dec 9];24(35):4014. Available from: /pmc/articles/PMC6148432/

144. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Dec 9];11(1):3–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660341/

145. Daniel Jacobs J, Lee S. Endoscopy for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. In: Endoscopy - Novel Techniques and Recent Advancements. IntechOpen; 2019.

146. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. Am J Gastroenterol [Internet]. 2002 Dec [cited 2023 Dec 9];97(12):3102–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492196/

147. Feld LD, Rubin DT, Feld AD. Legal Risks and Considerations Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Primer. Am J Gastroenterol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Dec 17];113(11):1577–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008471/

148. Lim WC, Wang Y, Macdonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Jul 3 [cited 2023 Dec 17];2016(7). Available from: /pmc/articles/PMC6457996/

149. Rian B, Eagan GF, Ames J, Ochon R, Edorak INF, An EJ, et al. Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. https://doi.org/101056/NEJM199502023320503 [Internet]. 1995 Feb 2 [cited 2023 Dec 17];332(5):292–7. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199502023320503

150. Rian B, Eagan GF, Edorak INF, An EJ, Rvine I, Ary G, et al. A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease. https://doi.org/101056/NEJM200006013422202 [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2023 Dec 17];342(22):1627–32. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200006013422202

151. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2023 Dec 17];362(15):1383–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393175/

152. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, Macdonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Oct 30 [cited 2023 Dec 17];2015(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517527/

153. Alfaro S, Acuña V, Ceriani R, Cavieres MF, Weinstein-Oppenheimer CR, Campos-Estrada C. Involvement of Inflammation and Its Resolution in Disease and Therapeutics. Int J Mol Sci. 2022 Sep 14;23(18):10719.

154. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. N Engl J Med [Internet]. 2023 Feb 2 [cited 2023 Dec 17];388(5):439. Available from: /pmc/articles/PMC9912245/

155. Dolapcioglu C, Soylu A, Kendir T, Ince AT, Dolapcioglu H, Purisa S, et al. Coagulation parameters in inflammatory bowel disease. Int J Clin Exp Med [Internet]. 2014 May 30 [cited 2023 Dec 24];7(5):1442. Available from: /pmc/articles/PMC4073770/

156. Weaver KL, Ivester P, Seeds M, Case LD, Arm JP, Chilton FH. Effect of Dietary Fatty Acids on Inflammatory Gene Expression in Healthy Humans. J Biol Chem [Internet]. 2009 Jun 6 [cited 2023 Dec 20];284(23):15400. Available from: /pmc/articles/PMC2708836/

157. Molfino A, Amabile MI, Monti M, Muscaritoli M. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Critical Illness: Anti-Inflammatory, Proresolving, or Both? Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 20];2017. Available from: /pmc/articles/PMC5488236/

158. Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, Little CB, Harwood JL, Caterson B. n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. J Biol Chem [Internet]. 2000 Jan 14 [cited 2023 Dec 20];275(2):721–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625599/

159. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. Lipids [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 20];36(9):1007–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724453/

160. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. Proc Nutr Soc. 2002 Aug;61(3):345–58.

161. Allam-Ndoul B, Guénard F, Barbier O, Vohl MC. Effect of n-3 fatty acids on the expression of inflammatory genes in THP-1 macrophages. Lipids Health Dis [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2023 Dec 20];15(1). Available from: /pmc/articles/PMC4820929/

162. Li QF, Hao H, Tu WS, Guo N, Zhou XY. Maresins: anti-inflammatory pro-resolving mediators with therapeutic potential. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 21];24(13):7442–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706084/

163. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. Biochem Pharmacol [Internet]. 2009 Mar 15 [cited 2023 Dec 21];77(6):937–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022225/

164. Perica MM, Delaš I. Essential fatty acids and psychiatric disorders. Nutr Clin Pract [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Dec 21];26(4):409–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775637/

165. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2023 Dec 21];83(6 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16841861/

166. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochem Soc Trans [Internet]. 2017 Oct 15 [cited 2023 Dec 21];45(5):1105–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900017/

167. Romano M, Cianci E, Simiele F, Recchiuti A. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in resolution of inflammation. Eur J Pharmacol [Internet]. 2015 Aug 5 [cited 2023 Dec 22];760:49–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895638/

168. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 22];8(2):115–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716788/

169. Gong J, Rosner B, Rees DG, Berson EL, Weigel-DiFranco CA, Schaefer EJ. Plasma docosahexaenoic acid levels in various genetic forms of retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992 Aug;33(9):2596–602.

170. Kew S, Mesa MD, Tricon S, Bitckley R, Minihane AM, Yaqoob P. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. Am J Clin Nutr [Internet]. 2004 [cited 2023 Dec 20];79(4):674–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15051614/

171. Newcomer LM, King IB, Wicklund KG, Stanford JL. The association of fatty acids with prostate cancer risk. Prostate [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2023 Dec 20];47(4):262–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11398173/

172. Wakai K, Ito Y, Kojima M, Tokudome S, Ozasa K, Inaba Y, et al. Intake frequency of fish and serum levels of long-chain n-3 fatty acids: a cross-sectional study within the Japan Collaborative Cohort Study. J Epidemiol [Internet]. 2005 Nov 7 [cited 2023 Dec 20];15(6):211–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16276030/

173. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. Eur J Pharmacol [Internet]. 2016 Aug 8 [cited 2023 Dec 20];785:144. Available from: /pmc/articles/PMC4854800/

174. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med [Internet]. 2002 Apr 11 [cited 2023 Dec 20];346(15):1113–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948270/

175. Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2023 Dec 20];83(6 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16841857/

176. Iigo M, Nakagawa T, Ishikawa C, Iwahori Y, Asamoto M, Yazawa K, et al. Inhibitory effects of docosahexaenoic acid on colon carcinoma 26 metastasis to the lung. Br J Cancer [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 20];75(5):650–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043019/

177. Crawford MA, Leigh Broadhurst C, Guest M, Nagar A, Wang Y, Ghebremeskel K, et al. A quantum theory for the irreplaceable role of docosahexaenoic acid in neural cell signalling throughout evolution. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Dec 20];88(1):5–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206328/

178. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Dec 20];75(3):645–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22765297/

179. Bazan NG. Synaptic lipid signaling: significance of polyunsaturated fatty acids and platelet-activating factor. J Lipid Res [Internet]. 2003 Dec [cited 2023 Dec 20];44(12):2221–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13130128/

180. Kasuga K, Yang R, Porter TF, Agrawal N, Petasis NA, Irimia D, et al. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. J Immunol. 2008 Dec 15;181(12):8677–87.

181. Serhan CN. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. FASEB J. 2011 May;25(5):1441–8.

182. Tang S, Wan M, Huang W, Stanton RC, Xu Y. Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and Their Potential Role in Inflammatory-Related Diseases. Mediators Inflamm [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 22];2018. Available from: /pmc/articles/PMC5838489/

183. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. FASEB J [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Dec 22];31(4):1273–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087575/

184. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. Biochim Biophys Acta [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 22];1851(4):397–413. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139562/

185. Saito-Sasaki N, Sawada Y, Nakamura M. Maresin-1 and Inflammatory Disease. Int J Mol Sci. 2022 Jan 25;23(3).

186. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. J Exp Med. 2009 Jan 16;206(1):15–23.

187. Abdulnour REE, Dalli J, Colby JK, Krishnamoorthy N, Timmons JY, Tan SH, et al. Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2023 Dec 22];111(46):16526–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369934/

188. Im DS. Maresin-1 resolution with RORα and LGR6. Prog Lipid Res [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Dec 20];78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360520/

189. Wang X, Botchway BOA, Zhang Y, Huang M, Liu X. Maresin1 can be a potential therapeutic target for nerve injury. Biomed Pharmacother [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Dec 20];161. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36870281/

190. Tang Q, Che C, Lin J, He H, Zhao W, Lv L, et al. Maresin1 regulates neutrophil recruitment and IL-10 expression in Aspergillus fumigatus keratitis. Int Immunopharmacol [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Dec 20];69:103–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690344/

191. Zhao M, Li C, Zhang J, Yin Z, Zheng Z, Wan J, et al. Maresin-1 and its receptors RORα/LGR6 as potential therapeutic target for respiratory diseases. Pharmacol Res [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Dec 20];182. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35781060/

192. Wang SW, Lan T, Sheng H, Zheng F, Lei MK, Wang LX, et al. Nobiletin Alleviates Non-alcoholic Steatohepatitis in MCD-Induced Mice by Regulating Macrophage Polarization. Front Physiol [Internet]. 2021 May 20 [cited 2023 Dec 20];12. Available from: /pmc/articles/PMC8174844/

193. Han YH, Shin KO, Kim JY, Khadka DB, Kim HJ, Lee YM, et al. A maresin 1/RORα/12-lipoxygenase autoregulatory circuit prevents inflammation and progression of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Invest. 2019 Mar 11;129(4):1684–98.

194. Sánchez-Fernández A, Zandee S, Mastrogiovanni M, Charabati M, Rubbo H, Prat A, et al. Administration of Maresin-1 ameliorates the physiopathology of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroinflammation. 2022 Dec 2;19(1):27.

195. Li R, Wang Y, Zhao E, Wu K, Li W, Shi L, et al. Maresin 1, a Proresolving Lipid Mediator, Mitigates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Mice. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:9203716.

196. Faraggi D, Reiser B. Estimation of the area under the ROC curve. Stat Med [Internet]. 2002 Oct 30 [cited 2024 Jan 22];21(20):3093–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12369084/

197. Wu J, Li XY, Fang X, Teng FY, Xu Y. Decreased Serum Maresin 1 Concentration Is Associated With Postmenopausal Osteoporosis: A Cross-Sectional Study. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2024 Jan 13];8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083231/

198. Hinkle DE. Applied Statistics for the Behavioral Sciences. 5th ed. Boston: Houghton Mifflin; 2003.

199. Khanna R, Ma C, Jairath V, Vande Casteele N, Zou G, Feagan BG. Endoscopic Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity in Clinical Trials. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 10];20(4):727-736.e2. Available from: http://www.cghjournal.org/article/S1542356520316748/fulltext

200. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jan 16];20(23):6212–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271081/

201. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, Hollenstein M, Gnant M, Sahora K, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. J Gastrointest Surg [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jan 16];24(3):610–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923999/

202. Dong M, Shi Y, Yang J, Zhou Q, Lian Y, Wang D, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920937425.

203. Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. Clin Rheumatol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jan 16];40(2):661–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623648/

204. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jan 16];46(2):286–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869876/

205. Sun L, Jin Y, Hu W, Zhang M, Jin B, Xu H, et al. The Impacts of Systemic Immune-Inflammation Index on Clinical Outcomes in Gallbladder Carcinoma. Front Oncol. 2020;10:554521.

206. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. J Cancer. 2018;9(18):3295–302.

207. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpinar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Curr Health Sci J. 2020;46(4):352–7.

208. Almășan O, Leucuța DC, Hedeșiu M. Blood Cell Count Inflammatory Markers as Prognostic Indicators of Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jan 22];12(6):12. Available from: /pmc/articles/PMC9225277/

209. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 22];122(7):474–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161115/

210. Zhao Y, Yu C, Ni W, Shen H, Qiu M, Zhao Y. Peripheral blood inflammatory markers in predicting prognosis in patients with COVID-19. Some differences with influenza A. J Clin Lab Anal [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jan 22];35(1). Available from: /pmc/articles/PMC7744870/

211. Lissoni P. Evidence of Abnormally Low Lymphocyte-To-Monocyte Ratio In COVID-19-Induced Severe Acute Respiratory Syndrome. Journal of Immunology and Allergy [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2024 Jan 22]; Available from: https://www.maplespub.com/

212. Solem CA, Loftus E V., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Jan 9];11(8):707–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16043984/

213. Jones J, Loftus E V., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, Mcconnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Jan 9];6(11):1218–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799360/

214. Turner D, Mack DR, Hyams J, LeLeiko N, Otley A, Markowitz J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. J Crohns Colitis [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Jan 11];5(5):423–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21939916/

215. Holtman GA, Leeuwen YL Van, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Pediatrics [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jan 11];137(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681783/

216. Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2005 [cited 2024 Jan 10];39(4 Suppl 2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758650/

217. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 10];2017. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127306/

218. Nardone OM, de Sire R, Petito V, Testa A, Villani G, Scaldaferri F, et al. Inflammatory Bowel Diseases and Sarcopenia: The Role of Inflammation and Gut Microbiota in the Development of Muscle Failure. Front Immunol [Internet]. 2021 Jul 13 [cited 2024 Jan 10];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326845/

219. Godala M, Gaszyńska E, Walczak K, Małecka-Wojciesko E. Evaluation of Albumin, Transferrin and Transthyretin in Inflammatory Bowel Disease Patients as Disease Activity and Nutritional Status Biomarkers. Nutrients [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jan 10];15(15). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37571416/

220. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MGW, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut [Internet]. 1996 [cited 2024 Jan 10];38(6):905–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8984031/

221. Miranda-García P, Chaparro M, Gisbert JP. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Jan 10];39(8):508–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020243/

222. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jan 10];13(11):654–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580687/

223. García-Bosch O, Aceituno M, Ordás I, Etchevers J, Sans M, Feu F, et al. Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Infliximab for Ulcerative Colitis: Predictive Factors of Response-An Observational Study. Dig Dis Sci [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jan 10];61(7):2051–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921082/

224. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, Caliskan Z, Atalay R, Ozturk O, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. North Clin Istanb [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 10];7(1):49. Available from: /pmc/articles/PMC7103752/

225. Wang Y, Li C, Wang W, Wang J, Li J, Qian S, et al. Serum Albumin to Globulin Ratio is Associated with the Presence and Severity of Inflammatory Bowel Disease. J Inflamm Res [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 10];15:1907. Available from: /pmc/articles/PMC8933625/

226. Vanis N, Mehmedović A, Mesihović R, Saray A. Anaemia and inflammatory bowel disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2013;34(2):35–42.

227. Benjamin J, Makharia GK, Kalaivani M, Joshi YK. Nutritional status of patients with Crohn's disease. Indian J Gastroenterol. 2008;27(5):195–200.

228. Daniluk U, Daniluk J, Krasnodebska M, Lotowska JM, Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease. Adv Med Sci [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jan 10];64(1):9–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237086/

229. Neurath MF, Pettersson S, Meyer Zum Buschenfelde KH, Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. Nat Med [Internet]. 1996 Sep [cited 2024 Jan 9];2(9):998–1004. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8782457/

230. Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-κB in inflammatory bowel disease. J Intern Med [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2024 Jan 9];263(6):591–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x

231. Stevens C, Walz G, Singaram C, Lipman ML, Zanker B, Muggia A, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci [Internet]. 1992 Jun [cited 2024 Jan 9];37(6):818–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1587185/

232. Ciećko-Michalska I, Wierzbicka-Tutka I, Szczepanek M, Fedak D, Mach T. [Could the cytokines concentration be a marker of IBD activity and be useful in evaluation of IBD differentiation?]. Przegl Lek. 2016;73(5):301–4.

233. Takac B, Mihaljević S, Stefanić M, Glavas-Obrovac L, Kibel A, Samardzija M. Importance of interleukin 6 in pathogenesis of inflammatory bowel disease. Coll Antropol. 2014 Jun;38(2):659–64.

234. Lochhead P, Khalili H, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Chan AT. Association Between Circulating Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 and Risk of Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Jan 9];14(6):818-824.e6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844874/

235. Pawłowska-Kamieniak A, Krawiec P, Pac-Kożuchowska E. Interleukin 6: Biological significance and role in inflammatory bowel diseases. Adv Clin Exp Med [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jan 9];30(4):465–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908198/

236. Cao W, Vrees MD, Potenti FM, Harnett KM, Fiocchi C, Pricolo VE. Interleukin 1beta-induced production of H2O2 contributes to reduced sigmoid colonic circular smooth muscle contractility in ulcerative colitis. J Pharmacol Exp Ther [Internet]. 2004 Oct [cited 2024 Jan 9];311(1):60–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15205451/

237. Wu P, Guo Y, Jia F, Wang X. The Effects of Armillarisin A on Serum IL-1β and IL-4 and in Treating Ulcerative Colitis. Cell Biochem Biophys [Internet]. 2015 Nov 25 [cited 2024 Jan 9];72(1):103. Available from: /pmc/articles/PMC4457911/

238. Dubuquoy L, Å Jansson E, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor γin ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 Jan 5];124(5):1265–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730867/

239. Yamamoto-Furusho JK, Jacintez-Cazares M, Furuzawa-Carballeda J, Fonseca-Camarillo G. Peroxisome proliferator-activated receptors family is involved in the response to treatment and mild clinical course in patients with ulcerative colitis. Dis Markers. 2014;2014:932530.

240. Wang X, Sun Y, Zhao Y, Ding Y, Zhang X, Kong L, et al. Oroxyloside prevents dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF-κB pathway through PPARγ activation. Biochem Pharmacol [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2024 Jan 5];106:70–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947454/

241. Hayashi Y, Aoyagi K, Morita I, Yamamoto C, Sakisaka S. Oral administration of mesalazine protects against mucosal injury and permeation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2009 Nov 25 [cited 2024 Jan 5];44(11):1323–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891583/

242. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. J Exp Med. 2005 Apr 18;201(8):1205–15.

243. Sun S, Wang L, Wang J, Chen R, Pei S, Yao S, et al. Maresin1 prevents sepsis-induced acute liver injury by suppressing NF-κB/Stat3/MAPK pathways, mitigating inflammation. Heliyon [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Jan 10];9(11):e21883. Available from: /pmc/articles/PMC10665730/

244. Marcon R, Bento AF, Dutra RC, Bicca MA, Leite DFP, Calixto JB. Maresin 1, a proresolving lipid mediator derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids, exerts protective actions in murine models of colitis. J Immunol [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2024 Jan 10];191(8):4288–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038091/

245. Beegun I, Koenis DS, Alusi G, Dalli J. Dysregulated Maresin Concentrations in Plasma and Nasal Secretions From Patients With Chronic Rhinosinusitis. Front Immunol [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2024 Jan 13];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531873/

246. Miao T, Huang B, He N, Sun L, Du G, Gong X, et al. Decreased Plasma Maresin 1 Concentration Is Associated with Diabetic Foot Ulcer. Mediators Inflamm [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 13];2020. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377160/

247. Wians FH. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean? Lab Med [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2024 Jan 22];40(2):105–13. Available from: https://dx.doi.org/10.1309/LM4O4L0HHUTWWUDD