

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA
AKTİVASYONUN FENOTİPİNİN MOLEKÜLER DÜZEYDE
BELİRLENMESİ**

DR. ESENGÜL GİRGİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA
AKTİVASYONUN FENOTİPİNİN MOLEKÜLER DÜZEYDE
BELİRLENMESİ**

DR. ESENGÜL GİRGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ENDER BERAT ELLİDOKUZ

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, ilgi ve desteklerini esirgemeyen, eğitimime katkısı olan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarımıza,

Tez sürecim ve uzmanlık eğitimim boyunca, her zaman bize vakit ayırıp bizimle ilgilenen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tüm süreci sabır ve anlayışla yürüten, birlikte özveriyle çalıştığımız, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ender Berat ELLİDOKUZ hocama sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışmadaki tüm destekleri ve katkıları için Dokuz Eylül Üniversitesi Temel Onkoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalından Doç. Dr. Zerrin IŞIK, Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ hocalarıma ve Translasyonel Onkoloji Programı doktora öğrencisi Asım LEBLEBİCİ'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulup, bu zorlu süreci birbirimize destek olarak geçirdiğimiz tüm asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma,

Birlikte büyüdüğümüz, öğrendiğimiz, mesafeler fark etmeksizin varlıklarını hep hissettiren canım arkadaşlarım Nihal GÖZLER ve Eda BAŞER'e,

Birlikte çok şey paylaşıp güzel anılar biriktirdiğimiz, her zaman yanımda olup beni hiç yalnız bırakmayan, bilgisi ve varlığıyla bana hep destek olan canım arkadaşım Pelin ABDAL YILDIRIM'a

Hayatımın her aşamasında yanımda olup bana güç veren, beni her zaman daha ileriye taşıyan, bugünlere gelmemde en büyük destekçim olan hayatımın vazgeçilmezleri canım annem, ablam ve kardeşime en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esengül Girgin

İzmir-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tanım.....	2
2.2.Epidemiyoloji.....	2
2.3.Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.3.1.Genetik Faktörler.....	3
2.3.2.Mikrobiyata.....	4
2.3.3.İmmun sistem.....	6
2.3.4.Çevresel faktörler.....	8
2.4.Klinik Gidiş ve Sınıflandırma.....	10
2.4.1.Ülseratif Kolit.....	10
2.4.2.Crohn Hastalığı.....	11
2.5.Ekstraintestinal tutulum.....	12
2.6.Tanı.....	13
2.6.1. Laboratuvar.....	13
2.6.2. Endoskopik İncelemeler.....	14
2.6.3. Radyolojik görüntülemeler.....	15
2.6.4. Histolojik Bulgular.....	16
2.7. Prognoz.....	18
2.8. Komplikasyonlar.....	18

2.9.Tedavi	19
2.9.1.Ülseratif Kolitte Tedavi	19
2.9.2.Crohn Hastalığında Tedavi	21
2.10.İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Gen Ekspresyon Analizleri.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Hastalık Aktivasyonunu Etkileyen Faktörlerin Saptanması.....	25
3.1.1. Araştırmanın Türü.....	25
3.1.2. Hasta Seçimi	25
3.1.2.1.Araştırmaya Dahil etme kriterleri	26
3.1.2.2.Araştırmada Dışlama Kriterleri.....	26
3.1.3.Araştırmanın Uygulanması ve Veri toplama Gereçleri.....	26
3.1.4. İstatistiksel Analiz.....	27
3.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Biyoinformatik İncelemeler.....	28
3.2.1.Verilerin toplanması.....	28
3.2.2.Verilerin işlenmesi ve DEG'lerin taranması.....	29
3.2.3.Ortak zenginleştirme yollarının kullanılması.....	29
3.2.4. Protein-protein etkileşimlerinin gösterilmesi.....	29
4.BULGULAR	30
4.1 Çalışmaya Katılan Hastaların Tanımlayıcı İstatistiksel Analizleri.....	30
4.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Aktivasyonu ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi	34
4.3. Nonparametrik Korelasyon Analizleri.....	40
4.3.1.İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Nonparametrik Korelasyon Analizi	40
4.3.2.Ülseratif Kolitte Nonparametrik Korelasyon Analizi	41
4.3.3.Crohn Hastalığında Nonparametrik Korelasyon Analizi	42
4.4 Lojistik Regresyon Analizi Bulguları.....	43
4.4.1.İnflamatuvar bağırsak hastalığı için lojistik regresyon analizi	43

4.4.2.Ülseratif Kolit için lojistik regresyon analizi.....	44
4.4.3.Crohn hastalığı için lojistik regresyon analizi	45
4.5.İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Biyoinformatik yöntem kullanılarak saptanan bulgular.....	46
4.6. İBH hastalık aktivasyon anketi veri analizi ile biyoinformatik analizle saptanan DEG'lerin değerlendirilmesi	53
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇ	67
7.KAYNAKLAR.....	68
8.EKLER.....	100

TABLÖLER

Tablo-1 Ülseratif Kolitte hastalık tutulumuna göre Montreal sınıflaması.....	10
Tablo-2 Ülseratif Kolit hastalık şiddetine göre Montreal sınıflaması.....	11
Tablo-3 Crohn Hastalığında Montreal sınıflaması.....	12
Tablo-4 Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki farklar.....	17
Tablo-5 GEO Veritabanından indirilen veri setlerinin hastalıklara ve normal kolon dokusuna göre içerdiği örnek sayılarının dağılımı.....	28
Tablo-6 Hastalıklara göre çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri.....	31
Tablo-7 Hastalıklara göre çalışmaya katılan kişilerin tedavi ve alışkanlıkları ile bunların hastalık grupları içerisindeki oranları.....	33
Tablo-8 İnflamatuvar bağırsak hastalığında aktivasyonu etkileyen faktörler.....	39
Tablo-9 İBH için Nonparametrik Korelasyon Analizi.....	40
Tablo-10 Ülseratif Kolit için nonparametrik korelasyon analizi.....	41
Tablo-11 Crohn Hastalığı için nonparametrik korelasyon analizi	42
Tablo-12 İBH için Lojistik regresyon Analizi.....	43
Tablo-13 Ülseratif Kolit için Lojistik regresyon analizi.....	44
Tablo-14 Crohn Hastalığı Hastalık Aktivasyonu için lojistik regresyon analizi.....	45
Tablo-15 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Saptanan DEG'lerin Katlanma Oranlarına Göre Regülasyon Değişiminin Gösterimi.....	47
Tablo-16 İBH ile ilişkili Saptanan KEGG Yolakları, Yolaklarda Görev Alan Regülasyonunda Değişim Olan DEG'ler.....	48

ŞEKİLLER

Şekil-1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve sağlıklı bağırsaktaki intestinal mukoza.....	5
Şekil-2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının gelişiminde immünite.....	6
Şekil-3 İnflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminde etkili olan genetik yatkınlık, mikrobiyota, immün sistem ve çevresel etkenlerin etkileşimi.....	9
Şekil-4 İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili KEGG yollarının ve yollarda yer alan moleküllerin gösterimi.....	24
Şekil-5 DEG'lerin Volcano plot ile gösterimi.....	46
Şekil-6 İBH'da saptanan DEG'lerin rol aldığı KEGG yollarının birbiriyle etkileşimi ve DEG'lerin artmış/azalmış regülasyonlarının gösterimi.....	50
Şekil-7 DEG'lerin arasındaki protein- protein etkileşiminin STRING analizi ile gösterimi...	51
Şekil-8 DEG'lerin arasındaki protein- protein etkileşiminin Cytoscape ile gösterimi ve katlanma oranlarına (fcye) göre ekspresyonu değişen genlerin gösterimi.....	52
Şekil-9 İnflamatuvar bağırsak hastalığında saptanan aktivasyonla ilişkili faktörler.....	55

KISALTMALAR

İBH: İnflamatuar bağırsak hastalığı

ÜK: Ülseratif Kolit

CH: Crohn hastalığı

GİS: Gastrointestinal sistem

PUKİ: Pittsburgh Uyku kalitesi indeksi

SNP: Single nucleotide polymorphism (Tek nükleotid polimorfizmi)

GWAS: Genome-Wide Association Studies (Genom çapında ilişkilendirme çalışması)

NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2

TLR: Toll like reseptör

MDP: Muramil dipeptidaz

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

OKS: Oral kontraseptif

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

NK: Normal kolon mukozası

DEG: Farklılaşmış gen analizi

PPİ: Protein-protein etkileşimi

GEO: Gene Expression Omnibus

SG: Sağlıklı grup

STRING: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi)

EİM: Ekstra intestinal manifestasyonlar

PSK: Primer sklerozan kolanjit

AS: Ankilozan spondilit

pANCA: Perinükleer anti nötrofil sitoplazmik antikor

ASCA: Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları

USG: Ultrason görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

KS: Kortikosteroid

CMV: Sitomegalovirus

İV: İntravenöz

MTX: Metotreksat

AZP: Azatiopürin

5-ASA: 5-Aminosalisilik asit, Mesalazin

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TPH1: Triptofan hidroksilaz 1

DSS: Dekstran sülfat sodyum

Fc: Fold change (Katlanma oranı)

MAdCAM-1: Mucosal addressin-cell adhesion molecule 1

sEH: Solubl epoksit hidroksilaz enzimi

EET: Epoksieikosatrienoik asit

sPLA2-IIA: Salgı fosfolipaz A2 tip IIA

PTGDS: Glikoprotein prostaglandin D2 sentaz

ÖZET

Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) relaps ve remisyonlarla seyreden gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, mikrobiyota ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Remisyonadaki hastalarda hastalık aktivasyonunu tetikleyen faktörlerle ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda İBH’da aktivasyona neden olan faktörlerin saptanması ve bu faktörlerin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Buna ek olarak İBH ile ilişkili olabilecek gen ve proteinler ve bu genlerin rol aldığı yolların belirlenmesi ve İBH için yeni tanı ve tedavi hedeflerinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: İBH aktivasyonunu etkileyen faktörleri saptamak için hastalara anket uygulanmış, anket verileri SPSS ile analiz edilmiştir. Anlamalı çıkan sonuçlar için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Bunlara ek olarak GEO (Gene Expression Omnibus) veri tabanından İBH tanılı hastaların ve sağlıklı kolon doku örneklerinin mikrodarray veri setleri indirilmiştir. Veri setleri, Rstudio programında işlenerek ekspresyonu farklılaşmış genler (DEG) tespit edilmiştir. Bu DEG’lerin Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) ile zenginleştirilmiş yolak analizleri yapılmıştır. Saptanan DEG’lerin protein-protein etkileşimi STRING veri tabanı ile analiz edilmiş, CYTOSCAPE ile protein-protein etkileşim ağı görselleştirilmiştir.

Bulgular: İnflamatuvar bağırsak hastalığında aktivasyona neden olabilecek faktörler değerlendirildiğinde; kadın cinsiyet ($p=0,015$), kış mevsimi ($p=0,022$), alkol tüketimi ($p=0,002$), antibiyotik kullanım sıklığı ($p=0,017$), fiziksel aktivite ($p=0,013$), stres ($p=0,015$), mevsim değişimi ($p=0,007$), uyku kalitesi ($p=0,001$), turşu-sirke tüketimi ($p=0,016$) ve lifli gıda tüketimi ($p=0,035$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Fiziksel aktivite yapmamak ($p=0,005$) (OR:5,43 %95 güven aralığı, 1,6-18,43), kötü uyku kalitesi ($p=0,005$) (OR:3,49 %95 güven aralığı 1,44-8,44), NSAİİ kullanımı ($p=0,05$) (OR:2,89 %95 güven aralığı 1-8,39), mevsim değişimi etkisi ($p=0,008$) (OR:5,11 %95 güven aralığı 1,5-17) hastalık aktivasyonu ile ilgili bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. İBH’da gen ekspresyon analizleri yapılarak, ekspresyonu en fazla artış gösteren on DEG; LCN2, MMP1, MMP3, CHI3L1, DEFA6, DUOX2, SLC6A14, REG1B, DEFA5, REG1A saptanmıştır. DEG’ler KEGG yolları ile zenginleştirme analizi yapıldığında, İBH ile en çok ilişkinin İL-17 sinyal yolağı, romatoid artrit yolağı ve TNF sinyal yolağında olduğu izlenmiştir.

Sonuç: İBH'nın aktivasyonu için bağımsız değişkenler olarak fiziksel aktivite, mevsim değişimi, NSAİİ kullanımı ve kötü uyku kalitesi anlamlı saptanmıştır. Bu faktörlerin moleküler mekanizmaları incelenmiş, uyku ile ilişkili olduğu düşünülen serotonerjik sinaps yolağında bulunan TPH1 geni İBH'da azalmış ekspresyon göstermiştir. NSAİİ kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülen araşidonik asit metabolizması yolağı incelenmiştir. Bu yolda rol alan genlerden EPHX2 geninin ekspresyonunda azalma, PTDGS ve PLA2G2A genlerin ekspresyonlarında artma izlenmiştir. Diğer faktörlerin İBH aktivasyonundaki etkilerinin moleküler mekanizmaları saptanamamıştır. İBH'da ekspresyonu farklılaşmış on gen tespit edilmiştir. Bu genlerle ilgili yapılacak ileri çalışmalar ve moleküler analizler, İBH'nın tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilecek gen ve proteinlerin saptanması ile yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), ülseratif kolit (ÜK), crohn hastalığı (CH), hastalık aktivasyonu

ABSTRACT

Objective: Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract with relapses and remissions. Genetic predisposition, environmental factors, microbiota and immunological factors are thought to be effective in the development of the disease. There are insufficient data on the factors that trigger disease activation in patients in remission. In our study, we aimed to determine the factors that cause activation in IBD and to elucidate the molecular mechanisms of these factors. In addition, it was aimed to identify genes and proteins that may be associated with IBD and the pathways in which these genes are involved, and to identify new diagnostic and therapeutic targets for IBD.

Material and Method: A questionnaire was applied to the patients to determine the factors affecting IBD activation, and the questionnaire data were analyzed by SPSS. Logistic regression analysis was performed for significant results. $p < 0.05$ was considered statistically significant. In addition, microarray datasets of patients with IBD and healthy colon tissue samples were downloaded from the GEO (Gene Expression Omnibus) database. The datasets were processed in the RStudio program to identify genes with differentiated expression (DEG). Enriched pathway analyses of these DEGs were made with the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). The protein-protein interaction of the detected DEGs was analyzed with the STRING database, and the protein-protein interaction network was visualized with CYTOSCAPE.

Results: When the factors that can cause activation in inflammatory bowel disease are evaluated; A statistically significant relationship was found between disease activation and female gender ($p=0.015$), winter season ($p=0.022$), alcohol consumption ($p=0.002$), frequency of antibiotic use ($p=0.017$), physical activity ($p=0.013$), stress ($p=0.015$), seasonal change ($p=0.007$), sleep quality ($p=0.001$), pickle-vinegar consumption ($p=0.016$), and fiber-rich food consumption ($p=0.035$). Not doing physical activity ($p=0.005$) (OR:5.43, 95% confidence interval, 1.6-18.43), poor sleep quality ($p=0.005$) (OR:3.49, 95% confidence interval 1.44 - 8.44), NSAID use ($p=0.05$) (OR:2.89 95% confidence interval 1-8.39), seasonal change effect ($p=0.008$) (OR:5.11 95% confidence interval 1.5-17) were identified as independent variables related to disease activation. By performing gene expression analysis in IBD, the ten DEGs with the highest expression increase; LCN2, MMP1, MMP3, CHI3L1, DEFA6, DUOX2, SLC6A14, REG1B, DEFA5, REG1A were detected. When the enrichment analysis of DEGs

with KEGG pathways was performed, it was observed that the most association with IBD was in the IL-17 signaling pathway, rheumatoid arthritis pathway and TNF signaling pathway.

Conclusion: Physical activity, seasonal change, NSAID use, and poor sleep quality were found to be significant as independent variables for the activation of IBD. The molecular mechanisms of these factors were examined, and the TPH1 gene in the serotonergic synapse pathway, which is thought to be associated with sleep, showed decreased expression in IBD. The arachidonic acid metabolism pathway, which is thought to be related to NSAID use, was investigated. A decrease in the expression of the EPHX2 gene, one of the genes involved in this pathway, and an increase in the expression of the PTDGS and PLA2G2A genes were observed. The molecular mechanisms of the effects of other factors on IBD activation have not been determined. Ten genes whose expression is differentiated in IBD have been identified. Further studies and molecular analyzes of these genes will contribute to the identification of genes and proteins that can be used as biomarkers in the diagnosis of IBD and to the determination of new therapeutic targets.

Key words: Inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), disease activation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH), az oranda tanımlanamamış koliti içeren, gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalığıdır (1). İBH prevalansı giderek artmakta ve dünya genelinde yaklaşık beş milyon kişinin etkilendiği düşünülmektedir (2).

İBH patogeneğinde genetik yatkınlığı olan bir konakçıda, çevresel ve mikrobiyal faktörlerin etkisiyle, ortak bağırsak mikrobiyotasına karşı uygun olmayan ve süreklilik gösteren inflamatuvar yanıtın rol aldığı düşünülmektedir (3). İBH etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak genetik faktörler, çevresel, mikrobiyal faktörler ve immün sistemin etkili olduğu düşünülmektedir.

İBH remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalık grubudur. ÜK rektum ve proksimalindeki kolon bölümlerini tutan ve sürekli mukozal inflamasyonla karakterize (4) iken, CH tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilen, transmural, segmental ve asimetrik inflamasyonla karakterize (5) bir bağırsak hastalığıdır.

ÜK’de mukuslu veya mukussuz kanlı ishal ayırt edici özellik olarak karşımıza çıkar, hastalık kademeli başlangıç gösterir, sıklıkla spontan remisyon ve sonrasında nüksler izlenmektedir (6). CH en sık ishal ve karın ağrısı olmakla birlikte, diğer semptomlar yorgunluk, kilo kaybı, ateş, anemi, tekrarlayan fistül vb perianal bulgulardır (7,8). CH semptomları relaps ve remisyonlarla seyretnmektedir (5).

İBH tanıli hastalarda aktivasyonu sağlayan faktörlerle ilgili yeterince çalışma mevcut değildir. Aktivasyon sıklığı azaltılarak hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması sağlanabilecektir. Çalışmamızda İBH hastalarında, tetikleyici olabilecek etkenlerin sorgulanması ve gen ekspresyon profilleri birlikte kullanılarak hastalık aktivasyonuna neden olabilecek faktörler ve bu faktörlerin moleküler mekanizmasının saptanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

2.1.Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemdeki (GİS) inflamasyon sonucu gelişen nüks ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır (2). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); ülseratif kolit (ÜK), crohn hastalığı (CH) ve bu gruplara uymayan indetermine kolit olarak sınıflandırılır.

Ülseratif kolit transmural tutulum olmaksızın genellikle kolonla sınırlı seyreden, tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır ; az sayıda hastada ileal inflamasyon- backwash ileit de izlenebilir (9).

Crohn hastalığı, mukozada transmural tutulumla seyreden tüm gastrointestinal sistemi (ağızdan anüse kadar) etkileyen tekrarlayıcı bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (9).

2.2.Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığının insidansının en yüksek olduğu dönem ikinci ila dördüncü dekat arası, İkinci yüksek insidansı altıncı ve sekizinci dekatları arasındadır (10).

İBH insidansı dünya genelinde artış göstermektedir (11). En yüksek CH ve ÜK insidansı kuzey Avrupa, Birleşik Krallık ve Kuzey Amerika'da bildirilmiştir (12). CH ve ÜK için insidans ve prevalans oranları arasında coğrafi bölgeler arasında ve coğrafi bölgelerin içinde bile ciddi farklılıklar bulunmaktadır (11). CH için insidans 0,1-20,2 /100000 kişi/yıl iken ÜK için 0,5-31,5/100000 kişi/yıldır (11). İBH prevalansı artmaya devam etmektedir. Günümüzde İBH prevalansının Avrupa'da 2,5-3 milyon ve Kuzey Amerika'da 1-1,5 milyon kişi aralığında olduğu tahmin edilmektedir (11). Monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki konkordans incelendiğinde CH için ÜK'ye göre daha güçlü bir genetik yatkınlık mevcuttur (13,14).

Ülkemizde insidansı değerlendiren yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. 2009'da yapılan bir araştırmada ülkemizdeki yıllık ÜK insidansı 4,4/100.000 kişi, CH insidansı 2,2/100.000 kişi olarak saptanmıştır (15).

İrk ve etnik kökenle ilişkili veri sayısı az olup, en yüksek insidans beyaz ve Yahudi insanlarda gözlenirken, Asyalı ve Hispanik popülasyonlarda son zamanlarda artış görülmektedir (16).

İBH insidansında cinsiyetler arasında minimal farklılık izlenmektedir. CH'da kadın cinsiyetinde hafif bir baskınlık mevcutken, ÜK'de erkek cinsiyette hafif bir baskınlık bulunmaktadır (17).

2.3.Etyoloji ve Patogenez

İnflamatuar bağırsak hastalığının patogeneğinde, genetik yatkınlığı olan bir konakçıda çevresel ve mikrobiyal faktörlerin etkisiyle, ortak bağırsak mikrobiyotasına karşı uygun olmayan ve süreklilik gösteren bir inflammatuar yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir (3).

İBH etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik özellikler, çevresel etmenler ve mikrobiyal faktörler ile immün sistem yanıtı arasındaki etkileşimlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (18).

2.3.1.Genetik Faktörler

İBH gelişiminde en güçlü risk faktörü ailede İBH'dan etkilenmiş bir bireyin varlığıdır (14,19). Birinci derece akrabalarında İBH olan hastalarda, sağlıklı popülasyona göre, İBH gelişim riski beş kata kadar daha fazla izlenebilmektedir (20,21). En yüksek risk İBH tanılı iki ebeveynin çocuğunda >%30 olarak görülür (14). CH için pozitif aile öyküsü ÜK'den daha sık izlenmekte, CH tanılı hastaların akrabalarında İBH gelişme riski ÜK'ye göre daha yüksek oranlarda izlenmektedir (14). Diğer verilerle birlikte incelendiğinde CH için ÜK'den daha baskın bir genetik etkinlik gözlenmektedir (14). Soygeçmişinde İBH öyküsü olan hastaların tanı yaşı sporadik- ailesinde İBH öyküsü olmayan- hastalara göre daha erkendir (19).

Genetik testler ve analizlerdeki teknolojik gelişmeler sayesinde tek nükleotid polimorfizmlerini (single gene polymorphism-SNP) tanımlayan birçok genom çapında ilişkilendirme çalışması (Genome Wide Association Studies-GWAS) tamamlanabilmiştir (22). İBH genetiğine ilişkin bilgilerin çoğuna genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Gene GWAS) yoluyla ulaşılmıştır (3,23,24).

GWAS verilerini birleştiren meta analizle 41 lokus CH'ya özgü, 30 lokus ÜK'ye özgü olmak üzere İBH ile ilişkili toplam 201 lokus tanımlanmıştır (22,25). Tanımlanan lokusların yaklaşık %68'i her iki hastalıkta da izlenmekte olup, ÜK ve CH'nın ortak inflamatuvar süreçleri paylaştığını göstermektedir (22).

2001 yılında 16.kromozom üzerinde bulunan nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) geninin CH için duyarlılık geni tespit edildi (26). NOD like reseptör (NLR) ailesinin mensubu olan NOD2 geni, hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerde bulunan muramil dipeptit (MDP) için hücre içi reseptörü olarak görev alan bir proteini kodlamaktadır (27,28). MDP uyarısı, bakteriyel çoğalma ve antijen sunumunu denetleyen otofajiyi uyarır, doğal ve adaptif bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev alır (28–30). NOD2, MDP ilişkisiz olarak, T hücre yanıtı gibi yollarda da işlev göstermektedir(31). NOD2'nin defektif çalışmasıyla bakteriyel klirensin bozulup inflamasyon artışına yol açtığı; dolayısıyla NOD2 fonksiyonunun yitirilmesinin CH gelişiminde önemli bir etken olduğu birçok araştırmacı tarafından kabul görmektedir (32).

Otofajide görevli olan ATG16L1 ve IRGM genleri ile CH arasında ilişki GWAS ile tanımlanmıştır (33,34). Otofaji gen ürünleri, doğal ve adaptif bağışıklık sistemi reaksiyonları, mikroorganizmaya verilen cevaplar ve bunların çalışmasında görevli olup; bu mekanizmadaki bozukluklar CH patogeneze neden olabilmektedir (35).

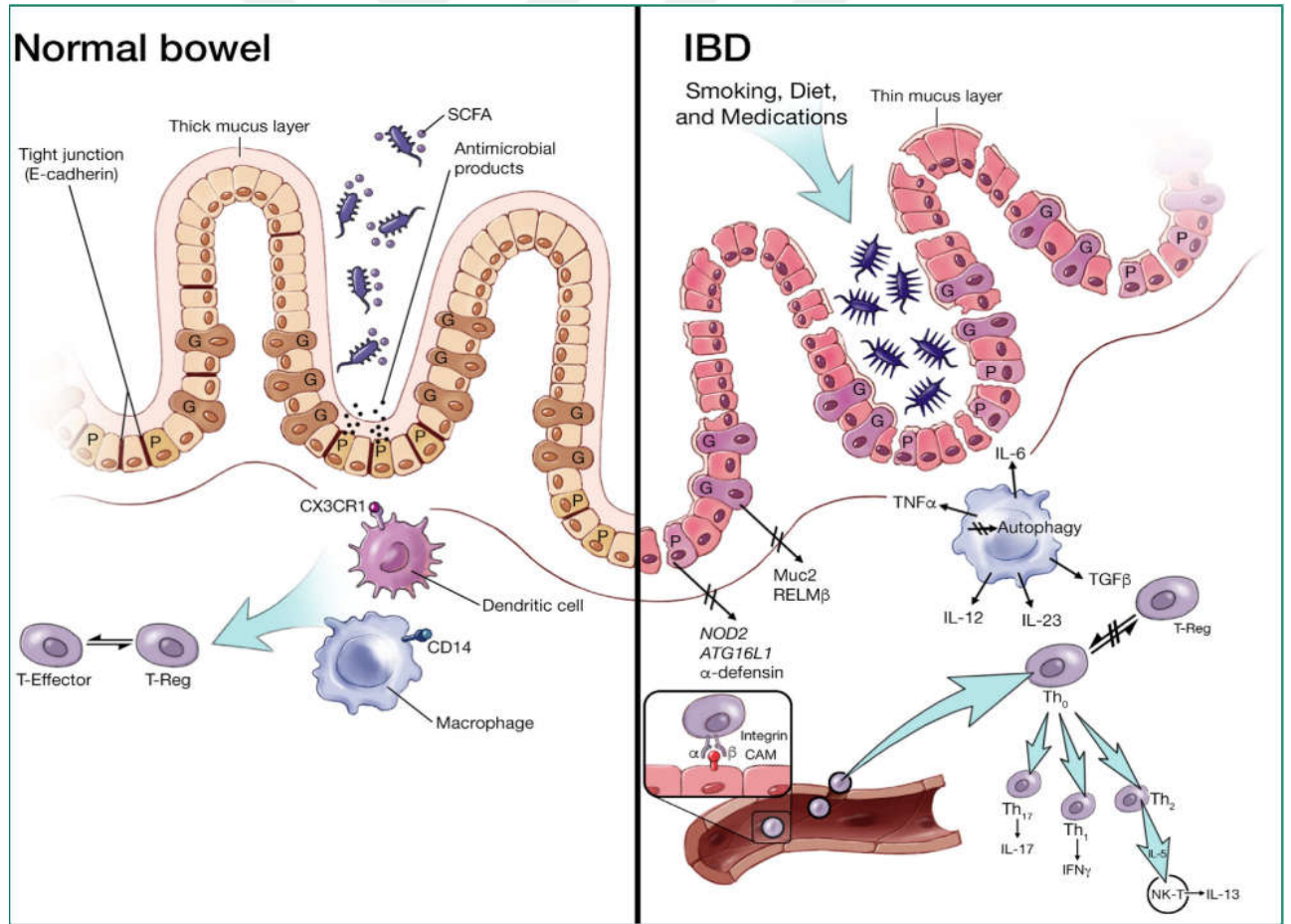
Genetik çalışmaların yaygınlaşması ile son dönemde IL23R geniyle İBH arasında ilişki saptanmıştır (36). IL23R geni interlökin-23 (IL-23) reseptörünün bir alt birimini kodlamaktadır ve sitokinin proinflamatuvar etkisiyle Th17 hücrelerinin gelişiminde yer almaktadır (37). IL23R, IL12B, JAK2 ve STAT3 duyarlılık gen lokuslarının işlev gösterdiği Th17 ve IL-23 yolunun; ÜK ve CH ikisinin de patogenezinde tanımlanmış olması nedeniyle İBH hastalık patogenezinde yer aldığı belirtilmiştir (37,38).

2.3.2.Mikrobiyata

GİS mikrobiyotasının insan fizyolojisinde ve metabolizmasında çok sayıda önemli etkileri mevcuttur (13). Vitamin sentezi, bağırsak salgı sekresyonunu ve motiliteyi düzenlemek, yiyeceklerden sindirimi zor besinlerin çıkartılmasını sağlamak ve bağırsaktaki immün sistemi etkileyerek mukozal toleriteyi düzenlemek, mikrobiyotanın başlıca işlevleri arasında yer almaktadır (39).

Bağırsak mikrobiyotası hayatın ilk iki haftasında oluşmakta, sonraki dönemde belirgin değişiklik olmamakta, mikrobiyotanın yalnızca %20-30'unun izole edilmesine karşın, mikrobiyotadaki değişimin İBH ile ilişkili olduğu izlenmiştir (40). Yapılan birçok çalışma ÜK ve CH tanıları olan hastaların hem inflamasyon olan ve hem de olmayan bağırsak segmentlerinin bağırsak florasını incelemiş; sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında fekal mikrobiyotada belirgin düzeyde azalmış bir biyoçeşitlilik saptanmıştır (41).

Sağlıklı bağırsakta baskın olan türler Firmicutes ve Bacteroidetes filumlarıdır ve bu organizmalar epitelyal metabolik substrat üretime destek olmaktadır (18). Crohn hastalarının intestinal florasında Firmicutes ve Bacteroidetes eksikliği, enterobakterilerde aşırı çoğalma; ÜK'de clostridium türlerinde azalma ve Escherichia colide (E.coli) aşırı çoğalma tespit edilmiştir (40,42,43). Mukoza ile ilişkili E.coli'nin, CH'da ileum ve kolonda belirgin artışı nedeniyle hastalık patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (44).

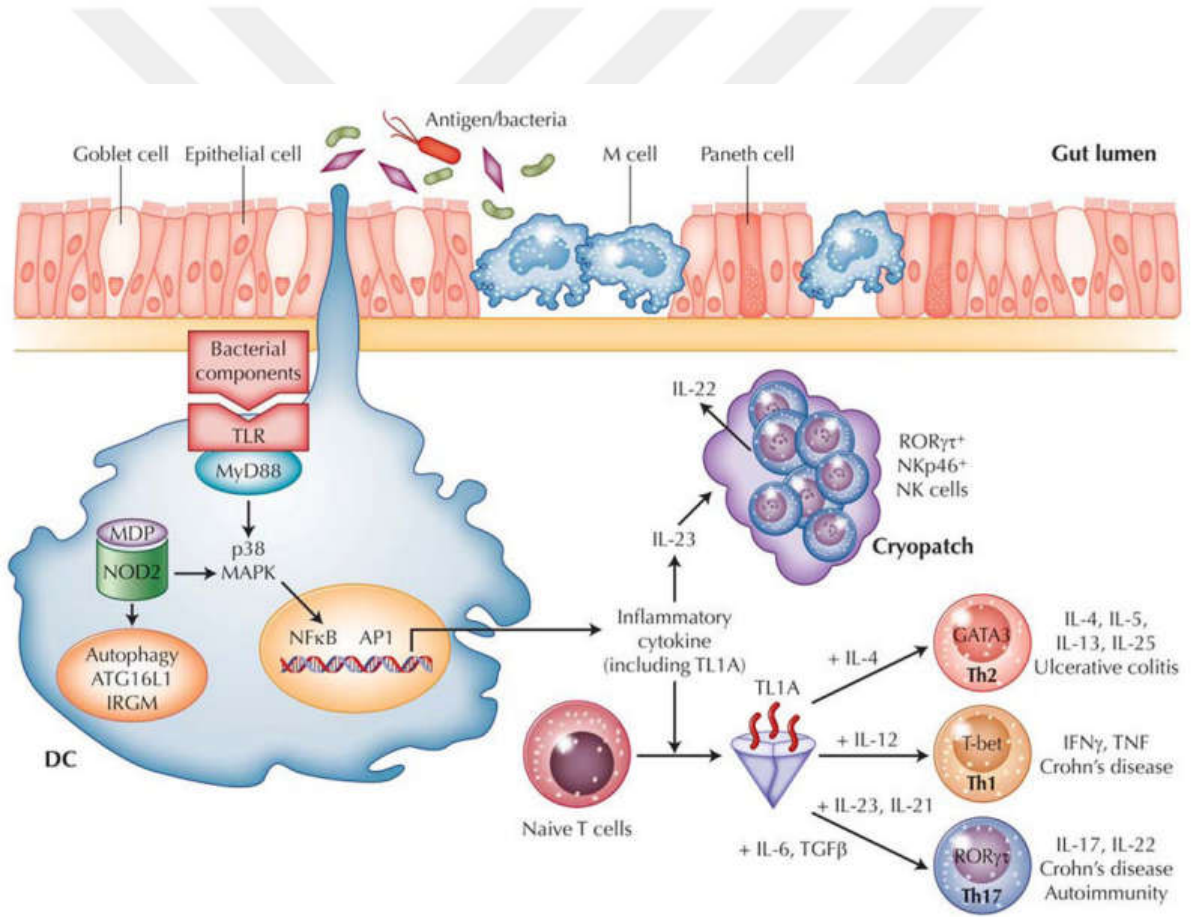


Şekil-1: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve sağlıklı bağırsaktaki intestinal mukoza (45)

G:Goblet hücresi, IFN γ : İnterferon gama, IL: İnterlökin, NK-T: Natural killer T hücresi, P:Paneth hücresi, Th: T helper hücresi, TGF β :Tümör growth faktör β , TNF α : Tumor necrosis factor α .

2.3.3.İmmun sistem

İBH ile ilgili çalışmalardan elde edilen kanıtlar, İBH tanılı hastalardaki anormal bağırsak inflamasyon yanıtına doğal (innate) ve adaptif immün sistemdeki işlev bozukluklarının katkıda bulunduğunu göstermektedir. Son yıllardaki çalışmalar ÜK ve CH'daki bağırsak inflamasyonun farklı biçimlerde ortaya çıktığını düşündürmüştür. CH'daki inflamasyonda uzun süredir devam etmekte olan Th1 yanıtı tarafından ortaya çıktığı düşünülürken; ÜK'deki inflamasyon geleneksel olmayan Th2 yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (46,47). İBH'da inflamasyon gelişiminde yeni tanımlanan Th17 hücrelerinin de etkisi olduğu saptanmıştır (48).



Şekil-2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının gelişiminde immünite (49)

2.3.3.1.Doğal (innate) bağışıklık yanıtı

Doğal bağışıklık yanıtı, dakikalar-saatler içinde, antijene nonspesifik olarak, epitel hücreleri, nötrofiller, dendritik hücreler, monosit, makrofajlar vb. gibi çeşitli hücrelerle ortaya çıkmaktadır (50). Doğal bağışıklık yanıtı; hücre yüzeyindeki TLR ve sitoplazmadaki NOD like reseptörler gibi reseptörlerin aracılığıyla mikrobiyal antijenlerin tanınmasıyla başlamaktadır (51). İBH ile ilgili yapılan son araştırmalarda, İBH tanılı bireylerde doğal bağışıklık yanıtında rol alan hücrelerin davranışının, NOD ve TLR proteinlerinin ekspresyonunun ve fonksiyonunun belirgin derecede farklılaştığını göstermektedir (18).

Otofaji, hücre içinde homeostazın devamlılığı ve mikroorganizmalara karşı konak savunmasında çok büyük rol oynamaktadır (18). CH, otofajide rol alan ATG16L1 ve IRGM genleriyle ilişkilendirilmiş; bu gen mutasyonlarında, otofaji sürecinde bozulmalar meydana gelerek hastalık riskinde artış gözlenmiştir (52). Endoplazmik retikulum stresıyla ortaya çıkan katlanmamış protein yanıtındaki bozulma, apoptotik hücre ölümünü uyararak İBH patogenezinde rol almaktadır (52).

İBH hastalarında epitel bariyerinde bozukluk ve bağırsak geçirgenliğinde artışın da patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (53). Bağırsaktaki ilk savunma hattını mukus tabakasında oluşturmakta olup, mukusun bakteri translokasyonunu engellediği ve inflamasyonun önlenmesindeki katkısıyla ilgili birçok çalışma mevcuttur (49). İkinci savunma hattı, bağırsaktaki enterosit, goblet ve paneth hücreleri gibi özel epitel hücrelerinin oluşturduğu tabaka, hem bakterilerin geçişine izin vermeyen bir bariyer oluşturmakta hem de epitel hücreleri tarafından antimikrobiyal peptit salgılamasında rol almaktadır (18). Antimikrobiyal peptit hatalı ekspresyonu CH tanılı hastalarda gözlenen bir bulgu olmuştur (54).

2.3.3.2.Adaptif immün yanıt

Adaptif immünite günler içinde, antijene oldukça spesifik olarak, T hücre tipi ve sayısı ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Th1 hücrelerini IL-12'yi uyarmakta ve yüksek miktarda IFN- γ , IL-12 ve TNF- α salgılatmaktadır (55); Th2 hücreleri de İL-4, İL-5 ve İL-13 salgılanmasını sağlamaktadır (56). CH'da mukozal T hücrelerinde, ÜK hastalarından ve kontrol T hücrelerinden daha fazla miktarda IFN- γ ve IL-2 üretildiği izlenirken; UK'deki atipik NK hücrelerinde, CH ve kontrol T hücrelerinden daha fazla oranda IL-13 salgılandığı

saptanmıştır (57–59). Bu sonuçlar CH ile Th1 immün yanıt ve ÜK ile Th2 aracılı immün yanıt arasındaki ilişkiyi desteklemiştir (60). Th17 hücreleri, yüksek miktarlarda IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üretimini sağlayan T hücre subgrubu olarak tanımlanmaktadır (18). İBH mukozasında sağlıklı bağırsak mukozasına göre IL-17A transkript seviyeleri belirgin yükseklik saptanmıştır (61–63). İBH’da regülatuar T hücreleri (Treg) ile ilgili yeterince bilgi olmamasına rağmen, CD4+, CD25+, FoxP3+ ve CD8+ Treg hücrelerinin sayı ve işlevi, İBH’da bozukluk gösterebilmekte ve bu bozuklukların inflamasyonun devam etmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (64).

GİS lenfoid dokusunda bulunan lenfositlerin eksprese ettiği $\alpha 4\beta 7$ integrin ve bağırsak venül endotelinde bulunan mukosal addressin-cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1), bağırsak aracılı İBH immünitesinde anahtar mediatörler olarak yer almaktadır (65,66).

2.3.4.Çevresel faktörler

İBH patogenezinde, çeşitli çevresel faktörlerin etkisi çalışmalarla gösterilmiştir (17).

Sigara, diyet, ilaçlar, coğrafya ve sosyal durum, stres, bağırsak florası, değişmiş bağırsak geçirgenliği ve apendektomi gibi etmenler İBH için başlıca çevresel risk faktörü olarak izlenmektedir (67). Ne yazık ki hastalığın gelişmesini başlatan veya remisyonadaki İBH reaktivasyonuna yol açan mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır (68).

Çevresel etkenler içinde İBH için en güçlü etken sigara içimidir (69,70). Sigara içimi ÜK ve CH üzerinde belirgin derecede zıt bir etki yaratmakta, bu durumda da farklı İBH formlarında farklı patojenik etmenlerin olduğunu göstermektedir (71). Sigara içimi, CH için bilinen bir risk faktörü olarak hastalığın nüksetme sıklığını ve ameliyat gerekliliğini artırmakta, sigaranın bırakılması hastalık prognozunda iyileşme sağlamaktadır (72). Sigaranın bırakılması ÜK hastalık riskinde artışa yol açmaktadır ve sigara içmenin bu İBH formu için koruyucu rolü olduğunu düşünülmektedir (73).

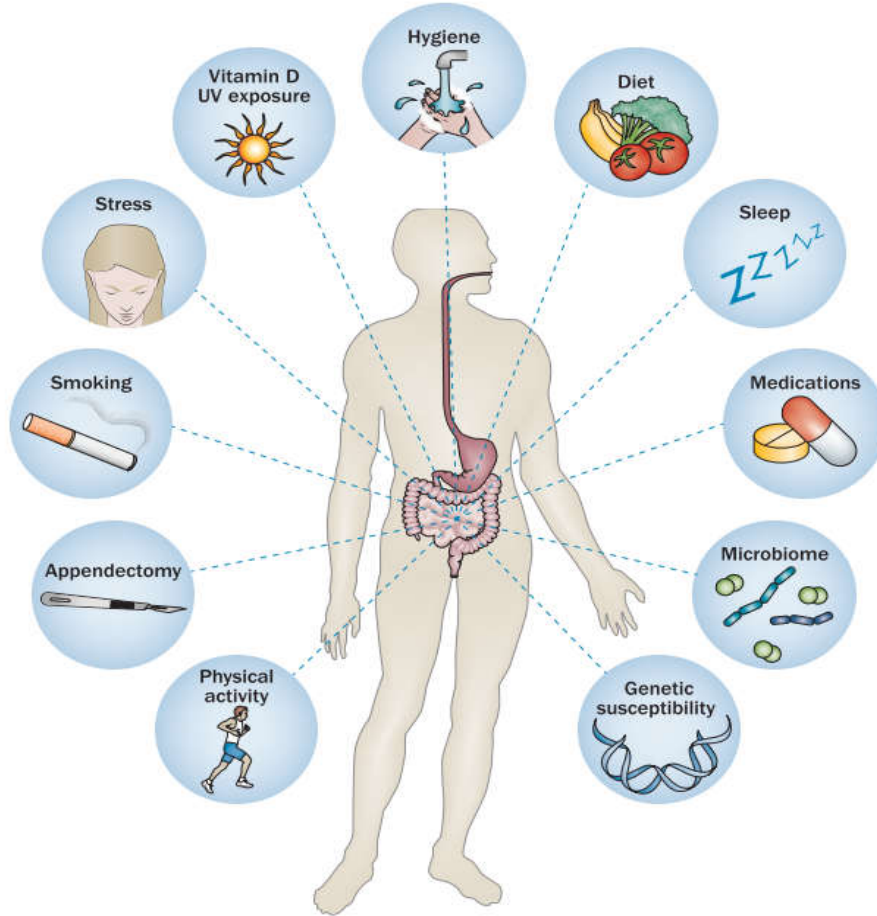
Oral kontraseptif ilaçlar (OKS) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) da İBH ilişkili diğer çevresel faktörlerdendir. Bu ilaçlar, ÜK veya CD ile neden-sonuç ilişkisi açısından araştırılmış, doğrudan nedensel bir ilişki saptanmamıştır; ancak OKS kullanan kadınlarda, OKS kullanmayan kadınlara oranla 2 kat daha fazla CH gelişme riski olduğu saptanmıştır (74). NSAİİ kullanımı ile İBH arasında belirgin bir ilişki mevcuttur, klinik

açından remisyondaki hastaların NSAİİ kullanımının daha yüksek nüks riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (75).

Düşük plazma D vitamini CH riskinde artışla ilişkilidir, bu hastalara D vitamini replasmanı yapılması hastalık relapslarını azaltabilmektedir(76).

Appendektomi, ÜK için koruyucu bir etki sağlarken, CH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (77).

İBH gelişimini etkileyen önemli faktörlerden biri gıda alımıdır (78). Meyve sebze tüketiminin CH riskini azaltmasıyla ilgili kanıtlar çalışmalarla gösterilmiştir (39). Yağ ve şekerden zengin fastfood tüketimi CH gelişimini şiddetlendirebilmektedir (78). Hayvansal protein tüketimi ve n-6 yağ asitleri ÜK riskinde artışla ilişkilendirilirken; n-3 yağ asitleri ve diyetteki lif tüketimi koruyucu olabilmektedir (76).



Şekil-3 İnflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminde etkili olan genetik yatkınlık, mikrobiyota, immün sistem ve çevresel etkenlerin etkileşimi (79)

2.4.Klinik Gidiş ve Sınıflandırma

2.4.1.Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, rektumu ve devamındaki kolonu değişik derecelerde etkileyen, biyopside granülom oluşumu izlenmeyen ve sürekli mukozal inflamasyon ile karakterize relaps ve remisyonlarla seyreden kronik bir inflamatuvar hastalıktır (4).

ÜK için, mukuslu veya mukussuz kanlı ishal ayırt edici özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık kademeli başlangıç gösterir, sıklıkla spontan remisyon ve sonrasında nüksler izlenmektedir (6). Proktit, defekasyona sıkışma hissi ve taze renkli kanama ile ilişkilidir ancak paradoksal olarak hastalarda kabızlık da izlenebilmektedir. Proktosigmoidit, sol taraflı kolit, yaygın kolit veya pankolitte semptomlar hastalığın yaygınlığına bağlı olarak izlenmektedir; hastalığının tutulum derecesi ve ciddiyetiyle ilişkili olarak ishal, kan ve mukus sıklığının artması, tenezm, defekasyona sıkışma hissi, karın ağrısı, ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (6).

Tablo 1: Ülseratif kolitte hastalık tutulumuna göre Montreal sınıflaması (80)

Tutulum tipi	Anatomik lokalizasyon
E1: Ülseratif proktit	Rektuma sınırlı tutulum
E2: Sol kolon tutulumlu ÜK (Distal ÜK)	Splenik fleksuranın distaline kadar tutulum (rektum, sigmoid, inen kolon)
E3: Ekstensif kolit (pankolit)	Splenik fleksuranın proksimaline uzanan tutulum (rektumdan transvers kolon-çekuma kadar)

Tablo-2: Ülseratif Kolit hastalık şiddetine göre Montreal sınıflaması (80)

Hastalığın Şiddeti	Klinik Özellikler
S0 (Klinik remisyon)	Semptom yoktur.
S1 (Hafif şiddette hastalık)	-Günde dört veya daha az kanlı/kansız dışkılama -Sistemik hastalık bulgusu olmaması -İnflamatuvar belirteçlerin normal olması (ESH gibi)
S2 (Orta şiddette hastalık)	-Günde dört ya da daha fazla dışkılama -Sistemik toksisitenin minimal bulgularının olması
S3 (Ağır şiddet hastalık)	-Günde altı ya da daha fazla kanlı dışkılama -Nabız ≥ 90 atım/dk, vücut ısı $\geq 37,5$, hemoglobin $\leq 10,5$ g/dl -ESH ≥ 30 mm/sa

2.4.2.Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı tüm gastrointestinal sistem boyunca izlenebilen, transmural, segmental ve asimetrik inflamasyonla karakterize, semptomları relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır (5). CH'da en çok görülen semptomlar ishal ve karın ağrısı olmakla birlikte sık rastlanan diğer semptomlar; yorgunluk, kilo kaybı, ateş, anemi, tekrarlayan fistül vb perianal bulgulardır (7,8). Karın ağrısı genellikle sağ alt kadranda ve postprandiyal olarak kötüleşebilmektedir (81). Kolon tutulumu olanlarda majör semptom olarak rektal kanama ya da kanlı ishal izlenebilmektedir (5). Hastaların yaklaşık üçte birinin başvuru sebebi perianal hastalıktır (82).

Crohn hastalığının sınıflandırılmasında, tanı aldığı yaş, hastalık tutulum bölgesi ve tutulum tipini değerlendiren Montreal sınıflaması kullanılmaktadır (80). Hastalar, hastalık tutulum yerlerine göre incelendiğinde; %35-45'inde proksimal kolon ve terminal ileum tutulumu, %30'unda ince bağırsak, %20'sinde sadece kolon, %5'ten az vakada ise izole üst GİS tutulumu izlenmiştir (83).

Tablo-3 Crohn Hastalığında Montreal sınıflaması (80)

A (Tanı yaşı)	A1 (<16 yaş) A2 (17-40 Yaş) A3 (> 40 Yaş)
L (Lokalizasyon)	L1: İleum L2: Kolon L3: İleokolonik L4: Üst GİS tutulumu
B (Hastalık davranışı)	B1: Sitrüktizan ve penetran olmayan B2: Sitrüktizan B3: Fistülizan P: Perianal hastalık varlığı

2.5.Ekstraintestinal tutulum

İBH temel olarak bağırsağı etkilemekle birlikte, yalnızca GİS’le sınırlı olmayan sistemik bir inflamatuvar hastalıktır (84). İBH’nin bağırsak dışı bulguları ekstraintestinal manifestasyonlar (EİM) terimi ile ifade edilmektedir ve sıklıkla izlenen bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır (85,86). İBH’lı hastaların yaklaşık yarısında, İBH tanısı konmadan önce ortaya çıkabilen bir EİM gözlenmektedir (85,87–89). İBH hastalarında ekstraintestinal semptom varlığı hem morbidite hem de mortaliteye ciddi katkı sağlamaktadır (90,91).

EİM’ler en sık deri, göz, eklemler, akciğer, safra yolları olmak üzere hemen hemen her organ sistemini etkileyebilmektedir. Oral lezyonlar, kolelitiyazis, nefrolitiyazis, amiloidoz ÜK’ye kıyasla CH’da çok daha sık izlenmekteyken; deri ve göz belirtileri açısından iki hastalık arasında belirgin fark yoktur (92). Kadınlarda iritis/üveit gibi bazı EİM’ler, erkeklerde primer sklerozan kolanjit (PSK) ve ankilozan spondilit (AS) gibi EİM’ler daha yaygın seyretmektedir (88).

Eritema nodozum, episklerit, tip 1 artrit gibi EİM’ler hastalık aktivitesi ile ilişkiyken; tip 2 artrit ve spondiloartropati, hastalık aktivitesinden bağımsızdır; pyoderma gangrenozum veya üveit gibi bazı EİM’lerin bağırsak inflamasyonu ile ilişkisi belirsizdir (92–95).

Kas-iskelet sistemine ait eklem bulguları, hastaların yaklaşık %20-30'unda görülen en yaygın EİM'lerdir (96,97) ve cinsiyetler arasında görülme farkı yoktur. Hastalarda periferik artrit, aksiyel artropati, izole sakroileit görülebilir (92).

EİM cilt bulguları olarak en sık eritema nodozum, pyoderma gangrenozum ve oral ülserler görülmektedir (92). Eritema nodozum CH'nın %15'ini etkileyen, kadınlarda daha sık gözlenen İBH'daki en sık cilt bulgusudur (88,97,98).

İBH'da %2-5 oküler EİM izlenmektedir (99). Göz bulguları; konjonktivit, iritis, episklerit, sklerit ve ön üveit olmak üzere farklı inflamasyon derecelerinde görülebilir (92).

PSK, küçük kanallı PSK, yağlı karaciğer hastalığı, granümatöz hepatit, otoimmün pankreas ve karaciğer hastalıkları, kolestaz, safra taşı oluşumu İBH'nın hepatobiliyer EİM'leridir (100). İBH'lı hastaların yaklaşık yarısı hastalık seyri sırasında hepatobiliyer belirtiler göstermektedir (101).

2.6.Tanı

İBH tanısı; anamnez ve fizik muayene bulguları esas alınarak, laboratuvar bulguları, endoskopik incelemeler, histolojik ve radyolojik görüntülemeler birlikte değerlendirilerek konulur (102).

Fizik muayenede karında palpasyonla hassasiyet, kitle, distansiyon; perforasyon varlığında rijidite saptanabilir. İBH hastalarında rektal muayene önemlidir. Crohn hastalarının %20-80'inde perianal bölgede cilt değişiklikleri, fissür, abse gibi bulgular izlenebilmektedir (103).

2.6.1. Laboratuvar

Laboratuvar testleri tanı koymada ve tedavinin izlenmesinde kullanılabilir. Başlangıç testleri olarak tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) istenmektedir (104). Dışkı kültürü ve Clostridium difficile toksini de dikkate alınması gereken testlerdendir (104).

CRP, CH'da hemen hemen her zaman yükselmesine rağmen, ÜK'de sadece %50 oranında yükseklik göstermektedir; bu yüzden çok kullanışlı bir tanı testi değildir (105). Tam kan sayımında, mikrositer anemi, lökositoz (bant formu artmış) ve trombositoz İBH'yı düşündürmektedir (106). İBH'da laboratuvar değerlendirmesinde düşük demir düzeyi ve hipoalbüminemi de görülebilmektedir (106).

Fekal kalprotektin yüksekliği %89-98 duyarlılık ve %81-91 özgüllükle İBH tanısını desteklemektedir (107). Dışkıdaki laktoferrin düzeyi de %80 duyarlılık, %82 spesifite ile İBH tanısına katkı sağlamaktadır (108,109).

Perinükleer anti nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) ve Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) gibi serolojik testler İBH tanısına katkı sağlamak ve CH ile ÜK ayırımına yardımcı olmaktadır (110). pANCA pozitifliği, UK'de %70 oranında izlenirken, CH'da yalnızca %18 oranında görülmektedir (111,112). ASCA pozitifliği düşük duyarlılık (%50) göstermesine rağmen yüksek özgüllükle (%96-100) CH tanısını düşündürmektedir (110).

2.6.2. Endoskopik İncelemeler

Endoskopik incelemeler İBH tanısını koymada altın standart yöntemdir (102).

ÜK'de inflamasyon genellikle rektumu kapsayarak proksimale doğru yayılım göstermektedir (113). Ödemli mukoza, eritem, vasküler işaretlerin kaybı ve mukozal kırılganlık, ÜK için tipik endoskopik bulguları oluşturmaktadır (113). Ciddi vakalarda erozyon, ülserasyon ve spontan kanamalar da izlenebilmektedir. Kronik inflamasyon sonucunda lümen daralması ve psödopolipler oluşabilmekte ve bu da mukozal atrofiyle sonuçlanabilmektedir (114–116). ÜK hastaların yaklaşık dörtte üçünde apendiks ağzı çevresinde inflamasyon izlenebilmektedir (117). ÜK hastalarında inflamasyon, genellikle kolonda sınırlı olmasına rağmen nadiren ileal inflamasyon (backwash ileit) görülebilmektedir (118).

Longitudinal ülserler, kaldırım taşı görünümü ve/veya küçük aftöz ülserasyonların süreklilik göstermeyen dağılımı CH için tipik endoskopik bulguları oluşturmaktadır (119,120). Hafif şiddette CH, yamalı eritem, normal mukozal vasküler paternde bozulma ve hafif düzeyde kırılganlık ile izlenebilmektedir (16). Terminal ileumda tutulum sıktır, ÜK'den farklı olarak CH'da rektum korunmuş izlenmektedir (16). CH'da üst GİS semptomları yoksa

rutin olarak üst endoskopi yapılması önerilmez (120–122). Gastroduodenal CH'da, erozyon, eritem ve ülser gibi nonspesifik lezyonlarla izlenebilmektedir (123).

2.6.3. Radyolojik görüntülemeler

Radyolojik görüntülemeler İBH'da teşhis konulmasında, hastalığının yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesinde, olası komplikasyonların araştırılmasında kullanılabilmektedir (124).

Ultrason (USG), sadece bağırsağı değerlendirmede kapsamlı bir test olmamakla birlikte CH'nın komplikasyonu olan safra taşı ve böbrek taşlarını göstermede ve terminal ileumdaki hastalıkları göstermekte kullanılabilmektedir (124). Doppler görüntüleme hastalık aktivite derecesinin değerlendirilmesinde kullanılabilmekte; zayıf hastalarda anlamlı bir duyarlılıkla komplike abse varlığını gösterebilmektedir ve bu konuda kullanışlı bir ilk basamak test olarak karşımıza çıkmaktadır (125,126).

Modern Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri ince bağırsağın hızlı ve doğru değerlendirmesi sağlamaktadır (124). MRG, hastalık aktivitesini göstermede, inflamatuvar ve fibrotik striktür arasında ayrım yapmada, ekstra lüminal komplikasyonların (abse vb.) saptanmasında ve iç fistülizasyonun tespitinde bilgi sağlamaktadır (124). Perianal hastalık değerlendirmesinde pelvik MRG fayda sağlamaktadır (124).

Bağırsak BT görüntülemesi (BT enteroklizisi veya BT enterografisi) doku karakterizasyonunda zayıf etkinlikte olmasına rağmen MRG'ye benzer bulgular sağlamaktadır ve abse gibi ekstraluminal komplikasyonların saptanmasında altın standart görüntüleme yöntemidir (124). BT görüntüleme hastalardaki obstrüksiyon ve sepsis gibi akut komplikasyonların hızlı ve doğru bir şekilde saptanmasında önemli bir role sahiptir (124).

Yüksek kaliteli Baryum floroskopi çalışmaları erken evre mukozal hastalıkta kesitsel görüntülemelere (BT ya da MRG) göre üstünlük sağlamakla birlikte, daha ileri evre hastalıkta kesitsel yöntemlerle benzer duyarlılık göstermektedir; ayrıca submukozal hastalık hakkında da bilgi vermektedir (124).

Düz karın grafisi, ciddi İBH şüphesi olan hastalarda ilk değerlendirmede kolon dilatasyonunu dışlamak için kullanılmakta olup; ÜK'de hastalık yaygınlık değerlendirmesi ve proksimal kabızlığı göstermede, CH'da sağ iliak fossada kitle formasyonunu ve ince bağırsak dilatasyonunu göstermede fayda sağlamaktadır (124).

2.6.4. Histolojik Bulgular

İBH şüphesi olan hastalarda endoskopik görüntülemelerde mukoza normal görünümde olsa bile, terminal ileum ve rektumu içerecek şekilde en az beş bölgeden mukozal biyopsi alınması önerilmektedir (127). Biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi İBH fenotipini belirlemek, hastalık şiddetini saptamak ve diğer hastalıkların dışlanması fayda sağlamaktadır (128). İBH’da, bazal plazmasitoz, karışık lamina propria iltihabı, dallanmış bezler ve izole dev hücreler karakteristik histoloji bulgularıdır (128).

ÜK’de aktif hastalıkta mukozada ülserasyonlar, kript abseleri, goblet hücre kaybı ile lenfosit ve granülosit infiltrasyonu gibi histolojik değişiklikler izlenmektedir (6). CH’da fokal ve yamalı kronik inflamasyon (lenfosit ve plazma hücreleri), fokal kript distorsiyonu ve granülomlar tanı için anlamlı histolojik değişikliklerdir (122). Kript abseleri ÜK’de CH’ya göre daha sık oranda izlenmektedir. Kazeifiye olmayan granülomlar CH’lı kişilerde %5-25 oranında görülebilmekle birlikte, tanıda CH’yı desteklemektedir (113).

ÜK ve CH arasındaki klinik, histopatolojik, tutulum yeri ve endoskopik farklar kısaca tablo-4’te gösterilmiştir.

Tablo-4 Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki farklar

	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
Tutulum yeri ve tutulum tipi	Kolonda sınırlı tutulum (nadiren ileum tutulumu-backwash ileit) Rektum tutulumu sık Diffüz ve yüzeysel(mukozal) tutulum	Tüm gastrointestinal sistemi tutar En sık ileum ve kolon tutulumu Rektum korunur Segmental(atlamalı) ve transmural tutulum
Klinik özellikler	Sık ve az miktarda kanlı diyare, anemi, tenezm, nadiren karın ağrısı	Kansız diyare, karın ağrısı, malabsorbsiyon bulguları
Endoskopik özellikler	Ödemli mukoza, eritem, vasküler işaretlerin kaybı ve mukozal kırılganlık Ciddi vakalarda erozyon, ülserasyon ve spontan kanamalar Lümeninde daralma, psödopolipler ve mukozal atrofi Apendiks ağzı çevresinde inflamasyon	Longitudinal ve aftöz ülserler, kaldırım taşı görünümü Hafif vakalarda yamalı eritem, vasküler paternde bozulma, hafif düzeyde kırılganlık Fissür, fistül ve darlıklar Terminal ileumda tutulum sık, rektum korunmuş Gastroduodenal CH: Erozyon, eritem ve ülser
Histopatolojik özellikler	Mukozada ülserasyonlar, kript abseleri, goblet hücre kaybı, lenfosit ve granülosit infiltrasyonu	Transmural inflamasyon, fokal ve yamalı kronik inflamasyon (lenfosit ve plazma hücreleri), fokal kript distorsiyonu ve granülomlar
pANCA	+++	+
ASCA	---	+++
Sigara	Sigara içmek koruyucu olabilir	Sigara içmek risk faktörüdür

2.7. Prognoz

Crohn hastalığında tanı anında, hastaların yaklaşık %5-10'unda terminal ileum proksimalinde inflamasyon ve %10-20'sinde perianal hastalık varlığına rastlanılmıştır(129). CH tanısı alan hastaların tanı anında, beşte birinde darlık ve penetran hastalık saptanırken, beşte dördünde penetran/striktizan olmayan hastalık varlığı izlenmiştir (130). CH tutulum yerinde değişiklik beklenmemesine rağmen penetran/striktizan olmayan CH tanılı hastaların yaklaşık üçte birinde, beş yıl içinde penetran ya da striktüze edici komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir ve 20 yıl içinde tüm crohn hastalarının yarısında komplike hastalık gelişebilmektedir (130). Biyolojik tedavi öncesi hastalık aktivitesiyle ilgili bilgiler incelendiğinde crohn hastalarının üçte ikisi remisyon ve relapsla seyreden bir seyir izlemekte, yaklaşık %20'si çoğunlukla aktif hastalık olarak devam etmekte, yaklaşık %13'ü de uzun süreli remisyona girmektedir (131). CH'da yaşam beklentisinde bir miktar azalma olmaktadır (132).

Ülseratif kolit değişken bir seyir gösterebilmektedir; proktit ve distal kolit tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında, 25 yıllık izlemde hastalık yaygınlığının arttığı; yaygın kolit ve pankoliti olan ÜK hastalarının yaklaşık %75'inde de farklı derecelerde hastalık yaygınlığının azaldığı gözlemlenmiştir (133). Biyolojik tedavi öncesi hastalık aktivitesiyle ilgili bilgiler incelendiğinde ÜK hastalarının yaklaşık %57'si relaps ve remisyonlarla giden bir klinik seyir izlemekte, yaklaşık dörtte biri uzun süreli remisyona girmekte, yaklaşık %20'si de çoğunlukla aktif hastalık olarak devam etmektedir (134). ÜK hastalarda şiddetli hastalık bulguları olsa da genel popülasyona göre yüksek mortalite riski yoktur (135).

2.8. Komplikasyonlar

İBH'da, toksik megakolon, kolorektal kanserler, bağırsakta darlık ve fistül gelişimi, ince bağırsakta tıkanıklık, malnütrisyon gibi bağırsak ilişkili komplikasyonlar izlenebilmektedir (136).

ÜK ve CH olan hastalarda kolon kanseri ve diğer kanserlerin (hepatobiliyer karsinom, lenfoma gibi) gelişmesinde artmış risk mevcuttur (137). Crohn enteriti varlığı, ince bağırsak karsinomu riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (137).

2.9.Tedavi

2.9.1.Ülseratif Kolitte Tedavi

ÜK'de yeni tedavi hedefleri, steroid içermeyen remisyon tedavisinin sürdürülmesi, hastaneye yatışın ve cerrahinin önlenmesi, mukozal iyileşmenin sağlanması, yaşam kalitesinin artırılması, sakatlıkların önlenmesi gibi sonuçların sağlanmasını amaçlamaktadır (138). ÜK tedavisinin temel yapıtaşları mesalazin, kortikosteroidler, immünosupresif ilaçlar ve TNF alfaya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır (infliksimab, adalimumab vb.) (139). Tedavi ÜK'nin hastalık aktivitesi (hafif-orta-şiddetli) ve kolonun tutulum derecesi (proktit, sol taraflı kolit, pankolit) göz önüne alınarak planlanmalıdır (140–142).

Hafif ila orta derecede aktif ÜK için birinci basamak tedavi seçeneği oral mesalazindir(5-Aminosalisilik asit, 5-ASA) (140,143). Hafif-orta proktitte, topikal mesalazin (fital), hafif-orta derecede aktif proktosigmoiditte topikal veya oral mesalazin tercih edilirken yaygın kolit varlığında mutlaka oral mesalazin kullanılmalıdır (144). Kombine tedavi (oral+topikal) tekli tedaviden daha yüksek oranlarda remisyon sonuçları sağlamaktadır (145,146). Oral mesalazinin etki süresi genellikle iki ila dört hafta arasında değişmektedir (147). Semptomlarda düzelme yavaş olduğunda tedaviye oral kortikosteroidler (KS) eklenmelidir (141). ÜK hastalarının %70'ine yakınında KS'e yanıt alınmasına rağmen, %22'sinde steroid bağımlılığı ortaya çıktığı gözlenmiş ve hasta popülasyonun yalnızca yarısında kortikosteroidsiz remisyon sağlanabilmiştir (148). KS bağımlı ve ideal doz mesalazinden fayda görmeyen hastalarda, azatiopürin ya da merkaptopürin tedavi için kullanılabilir ilaç seçeneklerindendir(149). Geleneksel tedaviye yanıt alınamayan orta şiddetli aktif ÜK'de, azatiopürinle kombine olarak ya da tek başına TNF alfa antikorları olan adalimumab veya infliksimab kullanılabilir (150–152).

Şiddetli koliti olan hastalarda kolektomi riskinin yüksek olması ve intravenöz (İV) KS tedavi gerekliliği nedeniyle hastanede yatarak takip edilmelidir (153). Şiddetli ÜK'de İV olarak KS tedavisine yanıt %70'e yaklaşmakla birlikte, ilk KS dozundan sonraki iki aya kadar %30 civarında kolektomi oranları mevcuttur (154). Şiddetli koliti olan vakalarda eşlik eden enfektif nedenler incelenmeli, clostridium difficile ve sitomegalovirus negatifliği gösterilmelidir (155,156). İntravenöz KS ile üç gün tedaviye rağmen günlük dışkı sayısının fazla olması, dışkıda kan varlığı, CRP düzeylerinin yüksek olması, steroide refrakterlikle ve %85'e varan ani kolektomi riskiyle ilişkili olarak saptanmıştır (157). 3-5 gün İV kortikosteroid sonrası yanıt olmaması acil kurtarma tedavisi için bir önemli bir belirteçtir

(140,141). Etkili kurtarma tedavileri infliksimab, siklosporin, takrolimus ve cerrahiden oluşmaktadır (144). Siklosporin gibi infliksimab da oldukça etkili bir tedavi ajanıdır, %70 klinik cevap, %40 remisyon oranlarına ulaşabilmektedir (158).

Mesalazin ÜK remisyon tedavisinin temel ilacıdır. Remisyon indüksiyonunda kullanılacak tedavi kişi bazında hastalık tutulumu, şiddeti, önceki tedavi yanıt ve yanısızlıkları gibi birçok faktörün değerlendirilmesi ile belirlenir (144). Proktit ve distal kolit remisyonunda rektal mesalazin tercih edilmelidir (159). Optimal doz mesalazin tedavisi altında relaps sayısı fazla olan, steroid bağımlı ve daha önce şiddetli alevlenmede siklosporin veya takrolimus kullanan hastalarda, azatiopürin veya TNF alfa monoklonal antikoru ilaçlar remisyonun idamesini sağlamak için kullanılmaktadır (150,152,158,160,161).

Anti-TNF alfa ilaçların kullanılmaya başlanması ile İBH tedavi protokollerinde belirgin değişiklikler olmuştur (162). Anti-TNF ajanlar ile tedavi, yapısal bağırsak hasarının önlenmesi ve mukozal iyileşme gibi etkiler sağlamıştır (163). Bu ilaçların etki mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır (164). Anti-TNF ajanlar, aktive T lenfositler üzerindeki mTNFye direkt bağlanarak apoptozu indüklemekten ziyade (165); lamina propria T hücrelerinde eksprese edilen TNFR-II aracılığıyla, monositlerde eksprese edilen mTNF ile antiapoptotik sinyal yolağını keserek apoptozu indükleyebilmektedirler (166). Fc bölgesi içeren Anti-TNF ajanlar M2 tipi yara iyileşmesinde görevli makrofajları uyararak mukozal düzelmeye fayda sağlayabilmektedir (167,168). Anti-TNF antikoru, infliksimab (kimerik monoklonal antikor, ÜK ve CH'da endike), adalimumab (rekombinant insan monoklonal antikoru, ÜK ve CH'da endike), golimumab (insan monoklonal antikoru-ÜK'de endike), sertolizumab pegol (PEGile insanlaştırılmış Fab fragmanı, CH'da endike) ve etanercepti (rekombinant reseptör füzyon proteini) içermektedir (169).

Azatiopürin kesilmesi nüks oranlarda belirgin bir artışa neden olmaktadır (170). İnfliksimab veya adalimumab ile indüksiyona yanıt alınan steroid dirençli ÜK hastalarında remisyonun devam etmesi için bu tedavinin devamı önerilmektedir (171).

ÜK tedavisi genellikle tıbbi tedavi olmakla birlikte, hastaların yaklaşık dörtte birinde sonunda operasyon gerekliliği ortaya çıkabilmektedir (172,173). Yoğun medikal tedaviyle yanıt alınamayan, hastaneye başvuran şiddetli vakalar, cerrahi için acil endikasyonları; uzun süreli tedavilere direnç ya da intolerans gösteren, displazi veya kolorektal kanser tanısı olan vakalar cerrahi için elektif endikasyonları oluşturmaktadır (174).

2.9.2.Crohn Hastalığında Tedavi

Budesonid ve prednizon gibi kortikosteroidler, yıllardır CH tedavisinde vazgeçilmez tedavi yöntemlerinden biri olmuştur (7). Hafif-orta şiddette ileal CH ve orta-şiddetli ileokolonik CH'da önerilen tedavi rejimlerinden biridir (7). KS etkilerini hemen göstererek remisyon sağlamakta kullanılmaktadır ancak remisyonun sürdürülmesinde etkin değildir (7,8). Kolonik CH tedavisinde ilk basamak tedavide sistemik steroidler tercih edilmektedir (8). Mesalazinin, CH indüksiyon ve idame tedavisinde etkinliğiyle ilgili yeterli kanıt mevcut değildir(7). CH tedavisinde antibiyotik endikasyonu, septik komplikasyon varlığı, aşırı bakteri çoğalması veya perianal hastalık durumlarında ortaya çıkmaktadır (175).

CH'da remisyon idamesinde, immünosupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar etkinlikleri gösterilmiş, tedavide kullanılan ilaçlardır (7). Azatiopürin, KS ile indüksiyon tedavisi almış hastalarda remisyonun idamesinin sağlanmasında etkili olmaktadır (176,177). Birkaç çalışmada tiopürin kullanımının, CH'da cerrahi ihtiyacını azalttığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir (178,179).

Biyolojik ajanlar hastalıkta remisyon sağlamakta, diğer tedavilerden daha iyi tedavi yanıtları ortaya çıkarmakta, CH için indüksiyon ve/veya idame tedavide yer almakta olan önemli bir farmakolojik gruptur (7). Anti-TNF tedavileri (infiximab, adalimumab, certolizumab vb) son yıllarda CH tedavisinde önemli bir rol oynamakta ve gittikçe tedavilerde daha çok yer bulmaktadır. Orta ve şiddetli CH tedavisinde, üstekinumab ve vedolizumab gibi biyolojik ajanların da etkili olduğu gösterilmiş, ABD ve Avrupa tedavide kullanılması onaylanmıştır (180,181). Anti-TNF tedavileri yüksek riskli hastalarda birinci sırada tedavide tercih edilen ilaçlardır (8). Anti -TNF tedavileri ve üstekinumab, vedolizumaba göre hızlı ilaç etkisinin görülmesinde daha üstün olduğu için daha çok tercih edilmektedir (8).

Üveit, ankilozan spondilit, pyoderma gangrenozum gibi şiddetli ekstraintestinal bulguları olan hastalarda tedavide öncelikle tercih edilecek ilaç grubu Anti-TNF ajanlardır (7). Vedolizumab, enfeksiyon açısından riskli, komorbid durumları ya da tedavi güvenliği düşünülen yaşlı hastalarda ön plana çıkmaktadır (180).

Vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrine karşı geliştirilmiş IgG1 monoklonal antikordur (182). Vedolizumab, sistemik immünite etkilenmeksizin sadece gastrointestinal inflamasyonunu azaltan MAdCAM-1'e bağırsakta çalışan lenfositlerin bir alt grubunun adezyonunu önlemektedir (183).

Janus kinaz inhibitörleri (tofacitib ve filgotinib) ve anti-adhezyon molekülleri (etrolizumab ve anti-MADCAM1) gibi diğer biyolojik ajanların CH tedavisinde etkinliğiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir (184).

CH seyrinde hastalarda çok sayıda cerrahi gerekliliği oluşabilmekte olup, cerrahi kararı multidisipliner ekip ile birlikte verilerek uygun koşullar sağlandığında yapılmalıdır (185). CH’da cerrahinin başlıca endike olduğu durumlar; tıbbi tedaviye yetersiz yanıt, steroid bağımlılığı ya da KS direnci, kompleks perianal hastalık, kolorektal kanser önleme veya tedavisi ve CH komplikasyonlarını (obstrüksiyon, perforasyon, masif kanama, sepsis, fistülizan hastalık vb.) içermektedir (186).

2.10.İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Gen Ekspresyon Analizleri

Teknolojinin gelişimi ve gen ekspresyonlarıyla ilgili incelemelerin artışı ile İBH’nın patogenezi, tanı ve tedavisi üzerine yoğunlaşan çalışma sayılarında belirgin artış izlenmiştir.

Binlerce gen ekspresyonunun aynı anda ölçülmesini sağlayabilen güçlü bir teknoloji olan mikroarray teknolojisi (187), çeşitli hastalıkların patogeneze ışık tutmak ve öngörücü gen ekspresyon profillerini saptamak için kullanılabilmektedir (188,189). Kyoto Encyclopedia of Gene and Genome (KEGG) veritabanı, gen fonksiyonlarının sistematik analizi için kullanılabilen, ücretsiz erişilebilen bir veritabanıdır (190). KEGG’in geliştirdiği hesaplama araçları, gen ekspresyon profillerinden gen regülasyonunu sağlayan ağların tahmin edilmesi ve tam genom sekansından biyokimyasal yolların tekrar yapılandırılması gibi olanaklar sunmaktadır (190). İBH ile ilişkili KEGG yolağı şekil-4’te gösterilmiştir.

İBH’da gen ekspresyon profillemesi gibi moleküler yöntemler, hastalıkla ilgili yeni biyomarker araştırmalarında faydalı olabilmektedir (191).

2013 yılında yapılan bir çalışmada gen ekspresyon profillemesi kullanımının, İBH’nın sınıflandırılmasında ve klinik seyriyle ilişkili gen transkripsiyonlarını tanımlamada kullanılabileceği gösterilmiş; bu yöntemle immün yanıt mekanizmalarında (PTN, OLFM4, LILRA2, CD36), otofajide veya kortikosteroid yanıtında (STS, MDM2) etkili gen panelleri saptanmıştır (192).

ÜK ile ilişkili olabilecek genleri saptamak için, biyoinformatik analiz ve makine öğrenimi entegre edilerek oluşturulan lojistik regresyon analizi modeli, ÜK tanısının erken konulmasında fayda sağlayabilmektedir (193). ÜK hastalığını inflamasyon öncesi dönemde

saptayabilmek amacıyla genom çapında gen ekspresyon verilerinin çeşitli modellemelerinin yapıldığı bir araştırmada, CH'dan farklı olarak (194), ÜK hastalarında tanı öncesi preinflamatuvar bir durum varlığı saptanmıştır (195).

Gen ekspresyon profilleri kullanılarak yapılan bir çalışmada ÜK'de pankolit ve sol kolon tutulumlu kolit için inflamasyonda transkripsiyonel açıdan farklılıklar olabileceği gösterilmiştir (196). Yine aynı çalışma preneoplastik süreçte olası kritik genleri (INSRA, MKNK2 ve LAMC2'yi) tanımlayabilmektedir (196).

Histolojik olarak klinik remisyondaki ÜK hastaları ile aktif ÜK ve normal kişilerden alınan örneklerden gen ekspresyon profillemesi kullanılan bir çalışmada, remisyondaki hastaların bağırsak mukozasının transkripsiyonel olarak normal ve aktif ÜK hastalarından farklı olduğunu saptamıştır (197). Remisyondaki ÜK hastalarında, İBH olmayan grupla karşılaştırıldığında; epitel hücre büyümesi, apoptoza duyarlılık ve immün yanıt fonksiyonlarında yol alan REG4, S100P, SERPINB5, SLC16A1, DEFB1, AQP3 ve AQP8 genlerini kapsayan 29 gende anlamlı regülasyon değişikliği izlenmiştir (197). Tieranu ve arkadaşlarının ÜK hastalarında, endoskopik olarak aktif ve remisyonda olan hastalar ile normal kolon dokusundan alınan örneklerden elde edilen gen verileri incelendiğinde, aktif ÜK hastalarında REG1A ve CHI3L1 genlerinde artmış ekspresyon saptanırken; remisyondaki ÜK hastalarında ISG15 gen ekspresyonuyla anlamlı ilişki saptanmıştır (198).

İBH tanılı kişilerde, gen ekspresyon analizleri kullanılarak tedavi yanıtını öngörmeyi amaçlayan birçok çalışma mevcuttur. ÜK hastalarında anti-TNF yanıtı tahmin etmek için kullanılan gen ekspresyon profillemesi analizinde, Anti TNF yanıtı hastalar ile yanıtı olmayan hastalar karşılaştırılmış, adaptif immün sistemde rol alan, TNFRSF11B (osteoprotegerin), STC1, PTGS2, IL13Rα2, IL11 genlerinin ekspresyonlarında farklılık saptanmıştır (199). İBH tanılı kişilerde, infliksimab tedavisinin ilk kullanımının öncesi ve sonrasında antimikrobiyal peptitlerin mukozal gen ekspresyonlarını inceleyen bir çalışmada infliksimaba yanıt veren İBH'lı kişilerin kolon mukozasında DEF1B ekspresyonunun ciddi miktarda azaldığını, ileal CH'da infliksimab tedavi öncesinde normal kolona kıyasla PYY ve CHGB gen ekspresyonlarında azalma mevcutken, tedavi sonrası infliksimab yanıtı CH'da PYY ekspresyonlarında belirgin azalmanın devam ettiğini göstermişlerdir (200).

[illegible]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma İBH hastalık aktivasyonunu belirleyen biyobelirteç ve hedeflerin saptanması amacıyla iki aşamalı olarak planlanmıştır. İlk aşamada hastalık aktivasyonu ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla hastalara anket uygulanmış ve istatistiksel analizleri yapılmıştır. İkinci aşamada İBH ile ilişkili biyoinformatik incelemeler yapılarak veriler elde edilmiştir.

3.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Hastalık Aktivasyonunu Etkileyen Faktörlerin Saptanması

3.1.1. Araştırmanın Türü

Tek merkezli, kesitsel ve tanımlayıcı bir araştırmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar No: 2021/14-39 etik kurul numarası) alındıktan sonra araştırmaya başlanılmıştır.

3.1.2. Hasta Seçimi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji bilim dalı inflamatuvar polikliniğine son bir yıl içinde başvuran hastalardan 18-80 yaş arası 120 adet İBH tanılı hasta alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı bir yıllık inflamatuvar polikliniğine başvuran hasta sayısı üzerinden power analizi yapılarak saptanmıştır. %5 kabul edilen hata payı, %95 güven düzeyinde %80 power analiz ile çalışmaya en az 135 olgu dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak pandemi koşulları nedeniyle 120 hastaya anket uygulanabilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara İBH tanısı klinik, radyolojik görüntüleme, endoskopi ve patolojik inceleme bulgularının tümünün değerlendirilmesiyle konulmuştur.

3.1.2.1.Araştırmaya Dahil etme kriterleri

1. Klinik, radyolojik görüntüleme, endoskopi ve patolojik inceleme bulgularının tümünün değerlendirilmesiyle İBH tanısı almış hastalar
2. 18-80 yaş arası hastalar
3. Tedavi ve takip süreci devam eden hastalar

3.1.2.2.Araştırmada Dışlama Kriterleri

1. Malignitesi olan hastalar
2. Alkol ve madde bağımlılığı olan hastalar
3. Yeni tanı almış hastalar

3.1.3.Araştırmanın Uygulanması ve Veri toplama Gereçleri

İBH hastalarının atak sıklığını tetikleyen etmenleri değerlendirmek üzere gönüllü hastalara poliklinik koşullarında yüz yüze, pandemi nedeniyle yüz yüze görüşülemeyen hastalara telefonla ulaşılarak anket uygulanmıştır. Çalışmaya alınan hastalardan öncelikle bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Ankette hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, meslek, hastalığın türü, tanı yaşı, kullandığı tedaviler, yıllık poliklinik başvuru sayısı, yıllık atak sayısı, tanı anından itibaren yatış gerektiren atak sayısı sorgulanmıştır. Sonrasında atak sıklığını tetikleyen faktörler olarak mevsimsel değişiklikler, alkol, sigara, kahve tüketimi, İBH tedavisi dışında düzenli kullandığı ilaçlar, antibiyotik kullanma sıklığı, fiziksel aktivite durumu, uykusuzluk, stres, diyet değişikliği, beslenmesindeki besin gruplarının içeriği, uyku kalitesi ölçümü kullanılmıştır. Hastalık atak sıklığını değerlendirmek için kullanılan anket EK-2 olarak çalışmanın son bölümünde sunulmuştur. Uyku kalitesi ölçümü için Pittsburgh uyku kalitesi ölçüm indeksi kullanılmıştır. Pittsburgh uyku kalite indeksi bir aylık bir zaman aralığındaki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunu değerlendiren özbeöz bildirim ölçeğidir(202). PUKİ sorulan 19 sorudan yedi bileşen skoru üretir. Bunlar öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. Bu yedi bileşen için puanların toplamı bir genel puan verir. Bu puana göre toplam PUKİ puanının >5 olması ise kötü uyku kalitesini; ≤ 5 olması iyi uyku kalitesini göstermektedir. Global PUKİ skoru > 5 , iyi ve kötü uyuyanları ayırt etmede %89.6

tanısal duyarlılık ve %86.5 özgüllük sağlamaktadır(202). Türkçe Pittsburgh Uyku kalite indeksinin geçerliği ve güvenilirliği Ağargün ve arkadaşları tarafından incelenmiş klinik ve psikiyatrik çalışmalarda kullanılmaya uygun bulunmuştur(203). Türkçe Pittsburgh Uyku kalite indeksinin kullanımı için ilgili kişilerden izin alınmış EK-3 olarak çalışmanın son kısmına eklenmiştir.

3.1.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences version 24.0 (SPSS for Windows Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya median (ortanca) ve minimum(min)-maksimum(max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) ve frekans (n) olarak tanımlandı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanıldı, normal dağılıma uyanlarda T testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyona ait Rho (r) ve p değerleri gösterildi.

Çalışmada yıllık atak sayısının median değerine göre hastalar, aktivasyonun az olduğu grup ve aktivasyon sık olduğu grup olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan değişkenlerin, iki grup için etkileri değerlendirilerek aktivasyon ile ilişkileri saptandı. Tüm İBH hastaları için yapılan analizler, CH ve ÜK hastalıkları için de ayrı ayrı yapılarak değişkenlerin hastalık spesifik ilişkileri de saptandı.

Hastalık aktivasyonu ile ilişkili bulunan değişkenler arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek, p değerleri ve rölatif risk (OR) oranları sunuldu.

Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Biyoinformatik İncelemeler

3.2.1. Verilerin toplanması

GEO (Gene Expression Omnibus) veritabanında (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) inflamatuvar bağırsak hastalıkları aratıldı. Organizmalar içinde homo sapiens olarak filtreleme yapıldı. Çalışma tipi diziye göre ekspresyon profili oluşturma seçildi. Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array yöntemi kullanılarak, standardizasyonu sağlamak için GPL 570 chipi tercih edildi. Normal kolon mukozası (NK), ülseratif kolit ve crohn hastalığı olan hastalardan alınan doku biyopsilerinden elde edilen mikroarray veri setleri dahil edildi. Plazmadan çalışılan veri setleri çalışmaya dahil edilmedi.

Bu koşulları sağlayan altı mikroarray veri seti çalışmaya alındı. Kullanılan veri setleri GSE11831 (195), GSE14580 (199), GSE16879 (200), GSE36807 (192), GSE38713 (197), GSE47908 (196) olarak seçildi. Seçilen veri setleri ve içerdikleri örneklerin hastalıklara göre dağılımı tablo-5'te gösterildi. Altı veri setinden 138'i ÜK, 50'si CH ve 52'si sağlıklı kolon olmak üzere toplan 240 örnek elde edilmiştir.

Tablo-5 GEO Veritabanından indirilen veri setlerinin hastalıklara ve normal kolon dokusuna göre içerdiği örnek sayılarının dağılımı

	ÜLSERATİF KOLİT(N)	CROHN HASTALIĞI(N)	NORMAL KOLON(N)
GSE11831	-	-	17
GSE14580	30	-	-
GSE16879	24	37	-
GSE36807	15	13	7
GSE38713	30	-	13
GSE47908	39	-	15
TOPLAM	138	50	52

3.2.2. Verilerin işlenmesi ve DEG'lerin taranması

Veri setlerindeki matris dosyasını çıkarmak için Rstudio programı (version 1.4.1106) kullanıldı. R programında Bioconductor ve Cran (The Comprehensive R Archive Network) ortamlarında bulunan paketlerden affy, annotate, sva, xlsx, bioMart enrichR, pathfindR ile analiz edildi. İndirilip normalize edilen veriler medyan yöntemi ile birleştirildi ve batch etkisini ortadan kaldırmak için 'sva' paketi kullanıldı. Veri grubunda sağlıklı kolon grubu ile İBH grubu t-test ile gen ekspresyonları incelendi. Katlanma oranları (logFC) ve düzeltilmiş p değerleri kullanılarak ekspresyonunda değişiklik olan genler (DEG: differentially expressed genes) değerlendirildi. Katlanma oranı $|\logFC| \geq 1$ ve $p < 0.05$ olacak şekilde seçilerek DEG'ler tanımlandı. 176 tanesinde artmış regülasyon olmak üzere toplam 271 DEG saptandı. Çalışmanın spesifitesini arttırmak amacıyla $|\logFC| \geq 2,5$ olarak alındığında, 18'inde artmış regülasyon olmak üzere toplam 23 DEG saptandı. Saptanan tüm DEG'ler volkan haritası ile gösterildi.

3.2.3. Ortak zenginleştirme yollarının kullanılması

Taranan DEG'leri işlevsel düzeyde analiz etmek için], Kyoto Genler ve Genler Ansiklopedisi (KEGG) (<https://www.kegg.jp/kegg/>) veritabanı kullanılarak, R programının enrichR paketi ile p değeri $< 0,05$ olacak şekilde zenginleştirilmiş yollar saptandı. R programındaki "ggplot2" paketi ile yollar ve yolda görevli genler görselleştirildi.

3.2.4. Protein-protein etkileşimlerinin gösterilmesi

Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes (STRING version 11.5) (<https://string-db.org/>) çevrimiçi şekilde kullanılan bir araç olarak en az iki protein ürünü arasındaki korelasyonu değerlendirerek protein-protein etkileşimini göstermek için kullanıldı. Güven sınırı 0,4 olarak seçildi. Ücretsiz erişilen bir program olan Cytoscape programı (version 3.9.1), protein etkileşim ağını görselleştirme ve İBH'da proteinleri kodlayan aday genlerin ilişkisini analiz etmek için kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1 Çalışmaya Katılan Hastaların Tanımlayıcı İstatistiksel Analizleri

Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak çalışmaya dahil edilen 120 hastanın verileri SPSS programı ile incelendi. Çalışmaya katılan kadın sayısı 50 (%41,7), erkek sayısı 70 (%58,3) olarak bulundu. Çalışmadaki ÜK'li hasta sayısı 49 (%40,8), CH olan hasta sayısı ise 71 (%58,2) olarak saptandı. Hastaların %8,3'ü (n:10) öğrenci, %48,3'ü (n:58) aktif olarak çalışıyor, %43,3'ü (n:52) çalışmıyordu. Çalışmaya katılan hastaların eğitim durumu incelendiğinde %19,2 (n:23) okuma-yazma bilmiyor ya da ilkokul mezunu, %40'ı (n:48) ortaokul veya lise mezunu, %40,8'i (n:49) üniversite mezunu olarak saptandı.

Araştırmaya katılan hastaların ortalama yaşı $41,52 \pm 12,89$ (SS) (min:19, max:69) olarak saptandı. Hastaların VKİ ortalaması $24,75 \pm 5,58$ (min:14,6, max:53,3) olarak saptandı. İBH tanı alma yaşı ortalama $32,52 \pm 12,50$ (min:5, max:60) olarak saptandı. Yıllık ortalama atak sayısı $2,43 \pm 3,41$ (min:0 max:20) olarak saptandı. Yıllık atak sayısının median değeri 1,5 (min:0, max:20) olarak saptandı. Median değer ve üstünde atak sayısı olan grup, yüksek hastalık aktivasyonu ve daha fazla atak sayısı ile ilişkilendirildi. Yatış gerektiren atak sayısı ortalama değeri $5,06 \pm 13,19$; median değeri 2 (min:0, max:100) olarak saptandı. İBH tanılı hastalar için yıllık gastroenteroloji poliklinik başvuru sayısı ortalama $8,67 \pm 7,54$; median 6 (min:1, max: 45) olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri tablo-6'da gösterildi.

Çalışmaya katılan tüm hastalar ülseratif kolit ve crohn hastalığı olarak ayrı ayrı analiz edildi. ÜK'li kadın hasta sayısı 21 (%42,9), erkek hasta sayısı 28 (%57,1); CH olan kadın hasta sayısı 29 (%40,8), erkek hasta sayısı 42 (%59,2) olarak saptandı. ÜK için eğitim durumu incelendiğinde; okuma-yazma bilmeyen ya da ilkokul mezunu hasta sayısı 14 (%28,6), ortaokul ya da lise mezunu hasta sayısı 19 (%38,8), üniversite mezunu hasta sayısı 16 (%32,7) olarak saptandı. CH için eğitim durumu değerlendirildiğinde; okuma-yazma bilmeyen ya da ilkokul mezunu hasta sayısı 9 (%12,7), ortaokul ya da lise mezunu hasta sayısı 29 (%40,8), üniversite mezunu hasta sayısı 33 (%46,5) olarak saptandı. ÜK'de çalışma durumu değerlendirildiğinde öğrenci sayısı 4 (%8,2), aktif olarak çalışan hasta sayısı 19 (%32,8), çalışmayan hasta sayısı 26 (%40,8) olarak saptanırken, CH'da öğrenci sayısı 6 (%8,5), aktif olarak çalışan hasta sayısı 39 (%54,9), çalışmayan hasta sayısı 26 (%36,6) olarak saptandı.

Çalışmaya katılan hastalarda ortalama yaş ÜK için $44,57 \pm 13,61$ (min:20, max:69); CH için $39,41 \pm 12,01$ (min:19, max:66) olarak saptandı. VKİ ortalaması ÜK’de $25,09 \pm 4,05$ (min:16,9, max:36,9); CH’da $24,52 \pm 6,45$ (min:14,6, max:53,2) olarak saptandı. Çalışmaya katılan ÜK hastaları için tanı alma yaşı $35,16 \pm 14,31$ (min:5, max:60); CH için tanı alma yaşı ortalama $30,69 \pm 10,81$ (min:12, max:56) olarak saptandı. ÜK hastaları için bir yılda gastroenteroloji poliklinik başvuru sayısı ortalama $7,41 \pm 6,35$; median değeri 6 (min:1, max:30), CH için ortalama poliklinik başvuru sayısı $9,54 \pm 8,19$; median değeri 6 (min:1, max:45) olarak saptandı. Yatış gerektiren atak sayısı ÜK’de ortalama $3,39 \pm 4,77$; median değer 2 (min:0, max:20) olarak, CH’da ortalama $6,21 \pm 16,64$; median değer 2 (min:0, max:100) olarak saptandı.

Tablo-6 Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

		ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI	İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI
Katılımcı Sayısı (n/%)		49(40,8)	71(58,2)	120 (100)
Cinsiyet	Kadın (n/%)	21(42,9)	29(40,8)	49 (40,8)
	Erkek (n/%)	28(57,1)	42(59,2)	71(59,2)
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)		$44,57 \pm 13,61$	$39,41 \pm 12,01$	$41,52 \pm 12,89$
Eğitim Durumu	Okuma-Yazma Bilmiyor, İlkokul Mezunu (n/%)	14 (28,6)	9 (12,7)	23 (19,2)
	Ortaokul-Lise Mezunu (n/%)	19 (38,8)	29 (40,8)	48 (40)
	Üniversite Mezunu (n/%)	16 (32,7)	33 (46,5)	49 (40,8)
Meslek	Öğrenci (n/%)	4 (8,2)	6 (8,5)	10 (8,3)
	Çalışıyor (n/%)	19 (32,8)	39 (54,9)	58(48,3)
	Çalışmıyor (n/%)	26 (40,8)	26 (36,6)	52(43,3)
VKİ (Ortalama $\pm$ SS)		$25,09 \pm 4,05$	$24,52 \pm 6,45$	$24,75 \pm 5,58$
Tanı Yaşı (Ortalama $\pm$ SS)		$35,16 \pm 14,31$	$30,69 \pm 10,81$	$32,52 \pm 12,50$
Yıllık Atak Sayısı (Ortalama $\pm$ SS)		$1,88 \pm 1,87$	$2,82 \pm 3,81$	$2,4 \pm 3,19$
Yatış Gerektiren Atak Sayısı (Ortalama $\pm$ SS)		$3,39 \pm 4,77$	$6,21 \pm 16,64$	$5,06 \pm 13,19$
Yıllık Poliklinik Başvuru Sayısı (Ortalama $\pm$ SS)		$7,41 \pm 6,35$	$9,54 \pm 8,19$	$8,67 \pm 7,54$

Çalışmaya alınan tüm hastalarda İBH tedavisi kullanımı incelendiğinde; mesalazin kullanımı %92,5 (n:111), steroid kullanımı %65,8 (n:79), azatiopürin-metotreksat (Azp-mtx) kullanımı %69,2 (n:83), anti-TNF kullanımı %59,2 (n:71), anti-integrin kullanımı %16,5 (n:20), diğer biyolojik ajan kullanımı %2,5 (n:3) olarak saptandı. ÜK tanılı hastalarda hastalığa yönelik tedavi kullanımı incelendiğinde, mesalazin kullanımı %98 (n:48), steroid kullanım %69,4 (n:34), azatiopürin-metotreksat kullanımı %53,1 (n:26), anti-TNF kullanımı %42,9 (n:21), anti-integrin ilaç kullanımı %8,2 (n:4) olarak saptanmış, diğer biyolojik ajan kullanımı saptanmamıştır. CH tanılı hastalarda, hastalığa yönelik tedavi incelendiğinde mesalazin kullanımı %88,7 (n:63), steroid kullanımı %63,4 (n:45), azp-mtx kullanımı %80,3 (n:57), anti TNF kullanımı %59,2 (n:50), anti-integrin kullanımı %22,5 (n:16), diğer biyolojik ajan kullanımı %4,2 (n:3) olarak bulundu. Çalışmaya katılan hastaların tedavi ve alışkanlık özellikleri tablo-7’de gösterildi.

İBH hastaların alkol tüketim sıklığı %12,5 (n:15), sigara tüketim oranı %25 (n:30), kahve tüketimi oranı %35,8 (n:43) olarak saptandı. Tüm İBH hastalarında düzenli fiziksel aktivite yapanların oranı %51,7 (n:62) olarak saptandı. İBH tanılı hastalarda antibiyotik kullanım sıklığı değerlendirildiğinde yılda üçten az antibiyotik kullananların oranı %79,2 (n:95), yılda üç ve daha fazla antibiyotik kullananların oranı %20,8 (n:25) olarak saptandı. İBH hastaları için uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirildiğinde hastaların %44,2’sinde (n:53) iyi uyku kalitesi, %55,8’inde (n:67) kötü uyku kalitesi saptandı.

ÜK’li hastalarda alkol tüketim sıklığı %8,2 (n:4), sigara tüketim oranı %16,3 (n:8), kahve tüketimi oranı %61,2 (n:30) olarak saptandı. ÜK tanılı hastalarda düzenli fiziksel aktivite yapma oranı %51 (n:25) olarak saptandı. ÜK hastalarında antibiyotik kullanım sıklığı değerlendirildiğinde yılda üçten az antibiyotik kullanım oranı %81,6 (n:40), yılda üç ve daha fazla antibiyotik kullanım oranı %18,4 (n:9) olarak saptandı. ÜK hastalarında uyku kalitesi değerlendirildiğinde %46,9’unda (n:23) iyi uyku kalitesi, %53,1’inde (n:26) kötü uyku kalitesi saptandı.

CH tanılı hastalarda alkol tüketim sıklığı %15,5 (n:11), sigara tüketim oranı %31 (n:22), kahve tüketimi oranı %66,2 (n:47) olarak saptandı. CH tanı hastalarda düzenli fiziksel aktivite oranı %52,1 (n:37) olarak saptandı. Crohn hastalarında antibiyotik kullanım sıklığı değerlendirildiğinde, yılda üçten az antibiyotik kullananların oranı %77,5(n:75), yılda üç ve daha fazla antibiyotik kullananların oranı %22,5 (n:16) olarak saptandı. CH için uyku kalitesi değerlendirildiğinde %42,3’ünde (n:30) iyi uyku kalitesi, %57,3’ünde (n:41) kötü uyku kalitesi izlenmiştir.

Tablo-7 Çalışmaya Katılan Hastaların Kullandıkları Tedavilerin ve Alışkanlıklarının Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı

	Ülseratif Kolit N:49	Crohn Hastalığı N:71	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı N:120
İBH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar			
5- asa kullanımı (%/n)	98(48)	88,7(63)	92,5(111)
Steroid kullanımı (%/n)	69,4(34)	63,4(45)	65,8(79)
Azp-mtx kullanımı (%/n)	53,1(26)	80,3(57)	69,2(83)
Anti-tnf kullanımı (%/n)	42,9(21)	59,2(50)	59,2(71)
Anti integrin kullanımı (%/n)	8,2(4)	22,5(16)	16,5(20)
Alkol kullanımı			
Alkol kullananlar (%/n)	8,2(4)	15,5(11)	12,5(15)
Alkol kullanmayanlar (%/n)	91,8(47)	84,5(60)	87,5(105)
Sigara kullanımı			
Sigara kullanmayanlar (%/n)	36,7(18)	28,2(20)	31,7(38)
Sigara kullananlar (%/n)	16,3(8)	31(22)	25(30)
Sigarayı bırakanlar (%/n)	46,9(23)	40,8(29)	43,3(52)
Kahve tüketimi			
Tüketenler (%/n)	61,2(30)	66,2(47)	35,8(43)
Tüketmeyenler (%/n)	38,8(19)	33,8(24)	64,2(77)
Fiziksel aktivite yapma			
Yapmayanlar (%/n)	49(24)	47,9(34)	48,3(58)
Haftada üç kez veya daha az yapanlar (%/n)	26,5(13)	32,4(23)	30(36)
Haftada dört kez veya daha fazla (%/n)	24,5(12)	19,7(14)	21,7(26)
Antibiyotik kullanım Sıklığı			
Yılda üç defadan az kullananlar (%/n)	81,6(40)	77,5(55)	79,2(95)
Yılda üç defa ve daha fazla kullananlar (%/n)	18,4(9)	22,5(16)	20,8(25)
Uyku kalitesi			
İyi Uyku Kalitesi (%/n)	46,9(23)	42,3(30)	44,2(53)
Kötü Uyku Kalitesi (%/n)	53,1(26)	57,7(41)	55,8(67)
İBH Tedavi Dışındaki Kullanılan Tedaviler			
Demir preparatı kullanımı (%/n)	28,6 (14)	16,9 (12)	21,7 (26)
NSAİİ kullanımı (%/n)	30,6 (15)	16,9 (12)	22,5 (27)
OKS-HRT kullanımı (%/n)	0 (0)	1,4 (1)	0,8 (1)
PPİ kullanımı (%/n)	36,7 (18)	22,5 (16)	28,3 (34)
D vitamini kullanımı (%/n)	46,9 (23)	32,4 (23)	38,3 (46)
B12 vitamini kullanımı (%/n)	32,7 (16)	40,8 (29)	37,5 (45)
Folik asit kullanımı (%/n)	4,1 (2)	8,5 (6)	6,7 (8)
Diğer ilaçlar kullanımı (%/n)	16,3 (8)	22,5 (16)	20 (24)

Hastaların İBH tedavisi dışında kullandıkları ilaçlar incelendiğinde demir preparatı %21,7 (n:26), NSAİİ kullanımı %22,5 (n:27), OKS-HRT kullanımı %0,8 (n:1), PPI kullanımı %28,3 (n:34), D vitamini kullanımı %38,3 (n:46), B12 vitamini kullanımı %37,5 (n:45), folik asit kullanımı %6,7 (n:8), diğer ilaç kullanımı %20 (n:24) olarak saptanmıştır.

ÜK tanılı hastalarda İBH tedavisi dışında kullandıkları ilaçlar incelendiğinde demir preparatı %28,6 (n:14), NSAİİ kullanımı %30,6 (n:15), OKS-HRT kullanımı %0 (n:0), PPI kullanımı %36,7 (n:18), D vitamini kullanımı %46,9 (n:23), B12 vitamini kullanımı %32,7 (n:16), folik asit kullanımı %4,1 (n:2), diğer ilaç kullanımı %16,3 (n:8) olarak saptanmıştır.

CH tanılı hastalarda İBH tedavisi dışında kullandıkları ilaçlar incelendiğinde demir preparatı %16,9 (n:12), NSAİİ kullanımı %16,9 (n:12), OKS-HRT kullanımı %1,4 (n:1), PPI kullanımı %22,5 (n:16), D vitamini kullanımı %32,4 (n:23), B12 vitamini kullanımı %40,8 (n:29), folik asit kullanımı %8,5 (n:6), diğer ilaç kullanımı %22,5 (n:16) olarak saptanmıştır.

Hastaların en sık atak geçirdikleri mevsim sorgulandığında, ilkbahar mevsiminde 19 kişi (%15,8), yaz mevsiminde 24 kişi (%20), sonbahar mevsiminde 22 kişi (%18,3), kış mevsiminde 47 kişi (%39,2) daha fazla atak geçirmektedir.

4.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Aktivasyonu ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastalarda yıllık atak sayısı sorgulandı. Median değer 1,5 olarak saptandı. Median değerın altında kalanlar aktivasyonun az olduğu grup, yıllık atak sayısı 1,5 üstünde olanlar ise aktivasyonun fazla olduğu grup olarak değerlendirildi.

Tüm İBH hastalarında cinsiyete göre atak sıklığı karşılaştırıldığında kadın cinsiyete sahip olmak daha fazla atak sayısı ile ilişkilendirildi (p=0,015). Kadın hastaların %64'ünde aktivasyonun daha fazla olduğu gözlemlendi.

Alkol tüketen kişilerde atak sıklığının daha az olduğu saptandı (p=0,002). Alkol tüketen kişilerin %86,7'sinde daha az atak sıklığı gözlemlendi.

Sigara kullanmak ile atak sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kahve tüketimi de atak sıklığında anlamlı bir farklılık ortaya çıkarmadı.

5 -ASA kullanımı, steroid kullanımı, Azatiopürin-metotreksat kullanımı, Anti TNF kullanımı, anti integrin ve diğer biyolojik ajan kullanımı ile atak sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilmedi.

Hastaların İBH tedavisi harici kullandığı ilaç tedavileri incelendiğinde; demir preparatları, oral kontraseptif ilaçlar (OKS)- hormon replasman tedavileri (HRT), proton pompa inhibitörleri, B12 vitamini, D vitamini kullanımı ile aktivasyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

NSAİİ kullanan hastaların %70,4'ünde daha fazla hastalık alevlenmesi izlendi. NSAİİ kullanımı ile atak sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,02$).

Antibiyotik kullanım sıklığı ile hastalık aktivasyonu değerlendirildiğinde, yıllık antibiyotik kullanımı üçten fazla olan hastalarda, atak sıklığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ($p=0,017$). Yılda üçten fazla antibiyotik kullanan hastaların %72'sinde daha yüksek atak sayıları saptandı.

Fiziksel aktivite ile atak sayısı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$). Egzersiz yapmayan kişilerin %63,8'inde daha fazla atak sayısı görülürken; haftada üç defa ve daha az egzersiz yapanların %44,4'ünde, haftada dört defa ve daha fazla egzersiz yapanların %30,8'inde artmış atak sayısı saptanmıştır.

Stres ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,015$). Stresin aktivasyona etkisinin az olduğunu ifade eden grubun %76,5'unda düşük atak sayısı izlendi.

Mevsim değişimi ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,007$). Mevsim değişimi etkisinin çok olduğunu ifade eden grubun %78.6'sında daha fazla atak sayısı gözlenmiştir.

Uykusuzluk, diyet değişimi ve antibiyotik kullanımı ile atak sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Meslek grupları ve eğitim durumu ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Uyku kalitesi kötü olan hastaların %64,2'sinde daha yüksek atak sayısı izlenirken, uyku kalitesi iyi olan hastaların %66'sında daha az atak saptandı. Uyku kalitesi ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

Beslenmedeki diyet içerikleri değerlendirildiğinde; protein, tahıl, kuru baklagil, yağ, taze-kuru meyve, mayalı-mayasız süt ürünleri ve baharat tüketimi ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Lifli gıda tüketimi ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0,035$). Lifli gıda tüketmeyen kişilerin %62,5'inde artmış atak sayısı izlenirken, hemen hemen her gün lifli gıda tüketen kişilerin %28,6'sında artmış atak sayısı saptanmıştır.

Turşu-sirke tüketimi ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,016$). Haftada iki-üç kez turşu-sirke tüketen hastalarda %78,9'unda daha az atak sayısı gözlenirken hiç tüketmeyen grubun %61,7'sinde artmış atak sayısı gözlenmiştir.

Multivitamin, çinko, magnezyum, omega 3, propolis/arısütü, probiyotik kullanan hastalarda da hastalık atak sıklığı açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Glutensiz diyet, fodmap diyeti ile de hastalık aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Mevsimplere göre atak sıklığı incelendiğinde ilkbahar, yaz ve sonbahar ayında atak sayısı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kış ayının atak sıklığını arttığını ifade edenlerin %63,8'inde atak sıklığında artış izlendi. İstatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,022$).

Atak sayısı fazla olan grupta tanı alma yaşı ortalama $31,6 \pm 12,55$ (min:5, max:60), az olan grupta $33,4 \pm 12,48$ (min:13, max: 58) olarak saptandı. Aktivasyonun fazla izlendiği grupta yatış gerektiren atak sayısı ortalama $6,2 \pm 13,24$ (median:2, min:0, max: 92), aktivasyonun az olduğu grupta ortalama yatış gerektiren atak sayısı $3,81 \pm 13,14$ (median:1, min:0, max: 100) olarak bulundu. Yıllık poliklinik başvuru sayısı atak sıklığının fazla olduğu grupta ortalama $10,9 \pm 9,15$ (min:1, max:45), atak sıklığının az olduğu grupta $6,36 \pm 4,39$ (min:1, max:20) olarak saptandı.

Aktivasyon değerlendirilirken İBH, ÜK ve CH olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde ÜK'de kadın cinsiyette artmış risk izlenirken ($p=0,013$), Crohn hastalığında cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmedi, tüm İBH hastalarında ($p=0,015$) da artmış risk izlendi.

Meslek ve eğitim durumu da ÜK ve CH olarak ayrı ayrı incelendiğinde hastalık aktivasyonu açısından anlamlı fark izlenmedi.

5-ASA, Azatiopürin-MTX, kortikosteroid, anti TNF tedavi kullanımı ile hastalık aktivasyonu arasında, ÜK ve CH olarak subgrup analizinde de anlamlı fark saptanmadı. Anti

integrin kullanımı ile aktivasyon arasında CH'da ilişki saptandı ($p=0,005$), ÜK için ve tüm İBH hastaları için değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Mevsimler hastalık aktivasyonu için değerlendirildiğinde ilkbahar ve yaz mevsimlerinde ÜK ve CH olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı.

Sonbahar mevsimi ile İBH tüm hasta grubu olarak değerlendirildiğinde aktivasyon açısından anlamlı bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen CH ile ataklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,027$).

Kış mevsimi ile hastalık aktivasyonu ÜK ve CH olarak subgruplar halinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmazken İBH olarak değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmiştir ($p=0,022$).

Alkol ile hastalık aktivasyonu açısından ÜK hastaları değerlendirildiğinde ($p=0,05$), CH değerlendirildiğinde ($p=0,019$) ve İBH olarak değerlendirildiğinde ($p=0,002$) anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sigara ve kahve tüketimi ile CH ve ÜK ayrı grup olarak değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi.

Hastaların İBH tedavisi harici kullandığı ilaç tedavileri incelendiğinde; demir preparatları, oral kontraseptif ilaçlar- hormon replasman tedavileri, proton pompa inhibitörleri, B12 vitamini, D vitamini ile atak sıklığı ÜK ve CH için ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

NSAİİ ile hastalık aktivasyonu ÜK ve CH için ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak İBH olarak tüm grup değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,021$) bir ilişki tespit edildi.

Antibiyotik kullanım sıklığı ile hastalık aktivasyon ilişkisi değerlendirildiğinde Crohn hastalığı ($p=0,027$) ve tüm İBH hastalığında ($p=0,017$) anlamlı ilişki saptandı, ÜK açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Fiziksel aktivite ile hastalık aktivasyonu iki ana İBH grubu için ayrı ayrı değerlendirildiğinde ÜK'de anlamlı bir ilişki izlenmezken CH'da istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,003$) bir ilişki saptandı. Tüm İBH hastalarında fiziksel aktiviteyle hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,013$) bir ilişki saptandı.

Stres ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki ÜK açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki izlenmezken CH'da ($p=0,014$) ve tüm İBH hastaları ($p=0,015$) için anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Uykusuzluk, diyet değişimi ve antibiyotik kullanım etkisi ile hastalık aktivasyonu arasında, tüm İBH hastaları olarak değerlendirildiğinde de ÜK ve CH için ayrı ayrı değerlendirildiğinde de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Mevsim değişikliği ile hastalık aktivasyonu arasında ÜK ($p=0,024$) ve İBH ($p=0,007$) açısından anlamlı bir ilişki varken CH'da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Uyku kalitesi ile hastalık aktivasyonu değerlendirildiğinde ÜK'de anlamlı bir ilişki saptanmazken CH'da ($p=0,001$) ve tüm İBH hastalarında ($p=0,001$) istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo-8 İnflamatuvar bağırsak hastalığında aktivasyonu etkileyen faktörler

		Aktivasyon azalmış	Aktivasyon artmış	p
Cinsiyet	Kadın %/n	36/18	64/32	0,015
	Erkek %/n	58,6/41	41,4/29	
Alkol tüketimi	Evet %/n	86,7/13	13,3/2	0,002
	Hayır %/n	43,8/46	56,2/59	
Sigara	Kullanmayan %/n	47,4/18	52,6/20	0,96
	Aktif içici %/n	50/15	50/15	
	Eski içici %/n	50/26	50/26	
Antibiyotik kullanım sıklığı	Yılda 3ten az %/n	54,7/52	45,3/43	0,017
	Yılda 3 ve daha fazla %/n	28/7	72/18	
NSAİİ kullanımı	Evet %/n	29,6/8	70,4/19	0,021
	Hayır %/n	54,8/51	45,2/42	
Fiziksel aktivite	Yapmayan %/n	36,2/21	63,8/37	0,013
	Haftada 3 ve daha az yapanlar %/n	55,6/20	44,4/16	
	Haftada 4 ve daha fazla yapanlar%/n	69,2/18	30,8/8	
Kış mevsimi	Etkiler %/n	36,2/17	63,8/30	0,022
	Etkilemez %/n	57,5/42	42,5/31	
Stres	Etkilemez %/n	76,5/13	23,5/4	0,015
	Etkiler %/n	44,7/46	55,3/57	
Uyku kalitesi	İyi Uyku Kalitesi %/n	66/35	34/18	0,001
	Kötü Uyku Kalitesi %/n	35,8/24	64,2/43	
Mevsim Değişimi (çok etkiler grubu)%/n		21,4/6	78,6/22	0,007
Lifli Gıda Tüketimi (her gün tüketen grup) %/n		71,4/15	28,6/6	0,035

4.3. Nonparametrik Korelasyon Analizleri

4.3.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Nonparametrik Korelasyon Analizi

Çalışmaya katılan hastaların tümünde yaş, hastalık tanı alma yaşı, yıllık atak sayısı, yatış gerektiren atak sayısı, yıllık poliklinik başvuru sayısı, vücut kitle indeksi için spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi tablo-9’da gösterildi.

Tablo-9 İBH için Nonparametrik Korelasyon Analizi

	1	2	3	4	5
1.Yaş	1				
2.Tanı alma yaşı	,809**	1			
3.Yıllık Atak Sayısı	-0,117	-0,076	1		
4.Yatış gerektiren atak sayısı	0,052	-0,117	,266**	1	
5.Yıllık poliklinik başvuru sayısı	-,312**	-,272**	,320**	,218*	1
6.VKİ (Vücut kitle indeksi)	,306**	0,179	-0,057	-0,105	0,043

** p<0.01 *p<0.05

Yaş arttıkça tanı alma yaşı artmaktadır, yaş ile tanı alma yaşı arasında pozitif korelasyon ($r= 0,8$) izlendi ($p<0,001$). Yaş ile yıllık poliklinik başvuru sayısı arasında negatif yönde bir korelasyon ($r: -0,31$) mevcuttur ($p=0,001$). Yaş ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon ($r: 0,3$) izlenmektedir ve yaş arttıkça VKİ’de artış görülmektedir ($p=0,001$).

Tanı alma yaşı ile yıllık poliklinik başvuru sayısı arasında zayıf negatif korelasyon izlenmektedir ($r= -0,27$). Tanı alma yaşı küçüldükçe polikliniğe yıllık başvuru sayısında artış izlenmektedir ($p=0,003$).

Yıllık atak sayısı ile yatış gerektiren atak sayısı ($r=0,26$) ve yıllık poliklinik başvuru sayısı ($r= 0,32$) arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttur. Yıllık atak sayısı arttıkça, yatış gerektiren atak sayısı ($p=0,003$) ve yıllık poliklinik başvuru sayısı ($p<0,001$) artmaktadır. Yatış gerektiren atak sayısı ile yıllık poliklinik başvuru sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon ($r= 0,21$) mevcuttur. Yatış gerektiren atak sayısı arttıkça, yıllık polikliniğe başvuru sayısında da artış izlenmektedir ($p=0,017$).

Yıllık poliklinik başvuru sayısı ile yıllık atak sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon ($r= 0,32$) izlenmektedir. Yıllık polikliniğe başvuru sayısı arttıkça yıllık atak sayısında da artış izlenmektedir ($p<0,001$).

Vücut kitle indeksi ile yaş arasında pozitif korelasyon ($r= 0,3$) izlenmekte, yüksek vücut kitle indeksi daha yüksek yaşlarda görülmektedir ($p=0,001$).

4.3.2. Ülseratif Kolitte Nonparametrik Korelasyon Analizi

Ülseratif kolit tanılı hastalar için yaş, hastalık tanı alma yaşı, yıllık atak sayısı, yatış gerektiren atak sayısı, yıllık poliklinik başvuru sayısı ve vücut kitle indeksi için spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi tablo-10'da gösterildi.

Tablo-10 Ülseratif Kolit için nonparametrik korelasyon analizi

	1	2	3	4	5
1.Yaş	1				
2.Tanı alma yaşı	,803**	1			
3.Yıllık Atak Sayısı	-0,17	-0,17	1		
4.Yatış gerektiren atak sayısı	0,129	-0,08	0,248	1	
5.Yıllık poliklinik başvuru sayısı	-0,25	-0,233	,296*	,362*	1
6.VKİ (Vücut kitle indeksi)	0,254	0,254	-0,024	-0,165	0,068

** $p<0.01$ * $p<0.05$ ÜK

ÜK hastalarında yaş ile tanı alma yaşı arasında pozitif korelasyon ($r= 0,8$) izlendi. Yaş arttıkça tanı alma yaşının da arttığı izlendi ($p:<0,001$).

Yıllık atak sayısı ile yıllık poliklinik başvuru sayısı arasında pozitif korelasyon ($r= 0,29$) izlendi. ÜK'de yıllık atak sayısı arttıkça, yıllık polikliniğe başvuru sayısının da arttığı izlendi ($p=0,039$).

Yatış gerektiren atak sayısı ile yıllık poliklinik başvuru sayısı arasında pozitif korelasyon ($r= 0,36$) izlendi. Yatış gerektiren atak sayısı arttıkça yıllık poliklinik sayısının da arttığı izlendi ($p=0,011$).

4.3.3.Crohn Hastalığında Nonparametrik Korelasyon Analizi

Crohn hastalığı tanılı hastalar için yaş, hastalık tanı alma yaşı, yıllık atak sayısı, yatış gerektiren atak sayısı, yıllık poliklinik başvuru sayısı ve vücut kitle indeksi için spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi sonuçları tablo 11’de gösterildi.

Tablo-11 Crohn Hastalığı için nonparametrik korelasyon analizi

	1	2	3	4	5
1.Yaş	1				
2.Tanı alma yaşı	,808**	1			
3.Yıllık Atak Sayısı	-0,074	0,011	1		
4.Yatış gerektiren atak sayısı	0,02	-0,133	,273*	1	
5.Yıllık poliklinik başvuru sayısı	-,300*	-,243*	,340**	0,112	1
6.VKİ (Vücut kitle indeksi)	,330**	0,122	-0,068	-0,087	0,047

** p<0.01 *p<0.05 CH

Yaş ile tanı alma yaşı arasında güçlü pozitif korelasyon ($r= 0,8$) izlendi. Yaş arttıkça tanı alma yaşının da arttığı saptandı ($p:<0,001$). Yaş ile yıllık poliklinik başvuru sayısı arasında negatif korelasyon ($r= -0,3$) izlendi. CH’da yaş arttıkça, yıllık polikliniğe başvuru sayısında azalma izlendi ($p=0,011$). Yaş ile VKİ arasında pozitif korelasyon ($r= 0,33$) saptandı. Yaş arttıkça VKİ’de de artış gözlemlendi ($p=0,005$).

Tanı alma yaşı ile yıllık polikliniğe başvuru sayısı arasında negatif korelasyon izlendi ($r= -0,24$). Tanı alma yaşı büyüdükçe yıllık poliklinik başvuru sayısında azalma izlendi ($p=0,041$).

Yıllık atak sayısı ile yatış gerektiren atak sayısı ($r= 0,27$) ve yıllık poliklinik başvuru sayısı ($r= 0,34$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Yıllık atak sayısı arttıkça, yatış gerektiren atak sayısında ($p=0,021$) ve yıllık polikliniğe başvuru sayısında ($p=0,004$) artış saptandı.

4.4 Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

4.4.1.İnflamatuvar bağırsak hastalığı için lojistik regresyon analizi

İBH ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanan, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, uyku kalitesi, cinsiyet, kış mevsimi, antibiyotik kullanım sıklığı, NSAİİ, Stres, Mevsim değişimi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tablo-12’de lojistik regresyon analizinin sonuçları gösterilmiştir.

Tablo-12 İBH için Lojistik regresyon Analizi

	B	S.E.	Wald	df	p	OR	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Fiziksel aktivite			8,759	2	,013			
Fiziksel aktivite yapmayan	1,713	,613	7,807	1	,005	5,543	1,667	18,430
Fiziksel aktivite yapan	,760	,636	1,426	1	,232	2,138	,614	7,439
Uyku Kalitesi (Kötü Uyku Kalitesi)	1,252	,450	7,743	1	,005	3,496	1,448	8,444
NSAİİ kullanımı	1,063	,543	3,829	1	,050	2,894	,998	8,390
Mevsim değişikliği etkisi			11,601	3	,009			
Mevsim değişikliği etkisi “az etkiler”	-,520	,648	,645	1	,422	,595	,167	2,116
Mevsim değişikliği etkisi “Etkiler”	-,350	,565	,383	1	,536	,705	,233	2,135
Mevsim değişikliği etkisi “Çok etkiler”	1,631	,615	7,042	1	,008	5,111	1,532	17,054
Constant	-2,134	,632	11,403	1	,001	,118		

İBH hastalık aktivasyonu için alkol tüketimi, fiziksel aktivite, uyku kalitesi, cinsiyet, kış mevsimi, antibiyotik kullanım sıklığı, NSAİİ, stres, mevsim değişimi değişkenlerinin lojistik regresyon analizi. Fiziksel aktivite, uyku kalitesi, NSAİİ ve mevsim değişiminde anlamlı risk izlenmiştir.

Düzenli fiziksel aktivite yapmayanlarda, fiziksel aktivite yapanlara göre 5,54 kat daha fazla hastalık aktivasyonu riski olduğu saptandı ($p=0,005$) (OR:5,43, %95 güven aralığı, 1,6-18,43).

Uyku kalitesi kötü olan İBH hastalarında, iyi uyku kalitesi olanlara oranla hastalık aktivasyonunda 3,49 kat daha fazla risk saptandı ($p=0,005$) (OR:3,49 %95 güven aralığı 1,44-8,44).

NSAİİ kullanan İBH hastalarında hastalık aktivasyon riski kullanmayanlara oranla 2,8 kat daha yüksek saptandı ($p=0,05$) (OR:2,89 %95 güven aralığı 1-8,39).

Mevsim değişimi İBH hastaları için hastalık aktivasyonunu 5,11 kat daha fazla arttırmıştır ($p=0,008$) (OR:5,11 %95 güven aralığı 1,5-17).

4.4.2. Ülseratif Kolit için lojistik regresyon analizi

Ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivasyonu ile ilişkili izlenen kadın cinsiyet, alkol ve mevsim değişimi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tablo-13'te lojistik regresyon analizinin sonuçları gösterilmiştir.

Kadın cinsiyette olmak, erkek cinsiyete göre 6 kat daha fazla artmış aktivasyon riskiyle ilişkilendirildi ($p=0,02$) (OR:6 %95 güven aralığı, 1,3-27).

Tablo-13 Ülseratif Kolit için lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	df	p	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Cinsiyet (Kadın)	1,792	,767	5,453	1	,020	6,001	1,334	27,002
Mevsim değişikliği etkisi			7,506	3	,057			
Mevsim değişikliği etkisi “az etkiler”	-2,623	1,305	4,038	1	,044	,073	,006	,937
Mevsim değişikliği etkisi “Etkiler”	-1,020	,902	1,279	1	,258	,361	,062	2,111
Mevsim değişikliği etkisi “Çok etkiler”	,784	,893	,770	1	,380	2,189	,380	12,597
Constant	-,284	,569	,249	1	,618	,753		

ÜK hastalarında hastalık aktivasyonu ile ilişkili cinsiyet, mevsim değişimi ve alkol tüketiminin lojistik regresyon analizi. Cinsiyet ile hastalık aktivasyonu açısından artmış risk izlenmiştir.

4.4.3.Crohn hastalığı için lojistik regresyon analizi

Crohn hastalığı ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanan; sonbahar, alkol tüketimi, anti integrin kullanımı, antibiyotik kullanım sıklığı, fiziksel aktivite, stres, uyku kalitesi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonuçları tablo-14'te gösterildi.

Tablo-14 Crohn Hastalığı Hastalık Aktivasyonu için lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	df	p	OR	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Anti integrin kullanımı	1,899	,919	4,266	1	,039	6,677	1,102	40,459
Fiziksel aktivite			6,757	2	,034			
Fiziksel aktivite yapmayan	2,342	,989	5,605	1	,018	10,404	1,497	72,325
Fiziksel aktivite yapan	1,224	1,009	1,470	1	,225	3,400	,470	24,589
Stres etkisi “etkiler”	1,980	1,182	2,804	1	,094	7,243	,714	73,505
Uyku Kalitesi (Kötü Uyku Kalitesi)	1,196	,614	3,794	1	,051	3,308	,992	11,025
Constant	-4,375	1,477	8,774	1	,003	,013		

CH'da hastalık aktivasyonu ile ilişkili sonbahar, alkol tüketimi, anti integrin kullanımı, antibiyotik kullanım sıklığı, fiziksel aktivite, stres, uyku kalitesi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Anti-integrin kullanımı, fiziksel aktivite ve uyku kalitesi, hastalık aktivasyonu için artmış riskle ilişkili saptanmıştır.

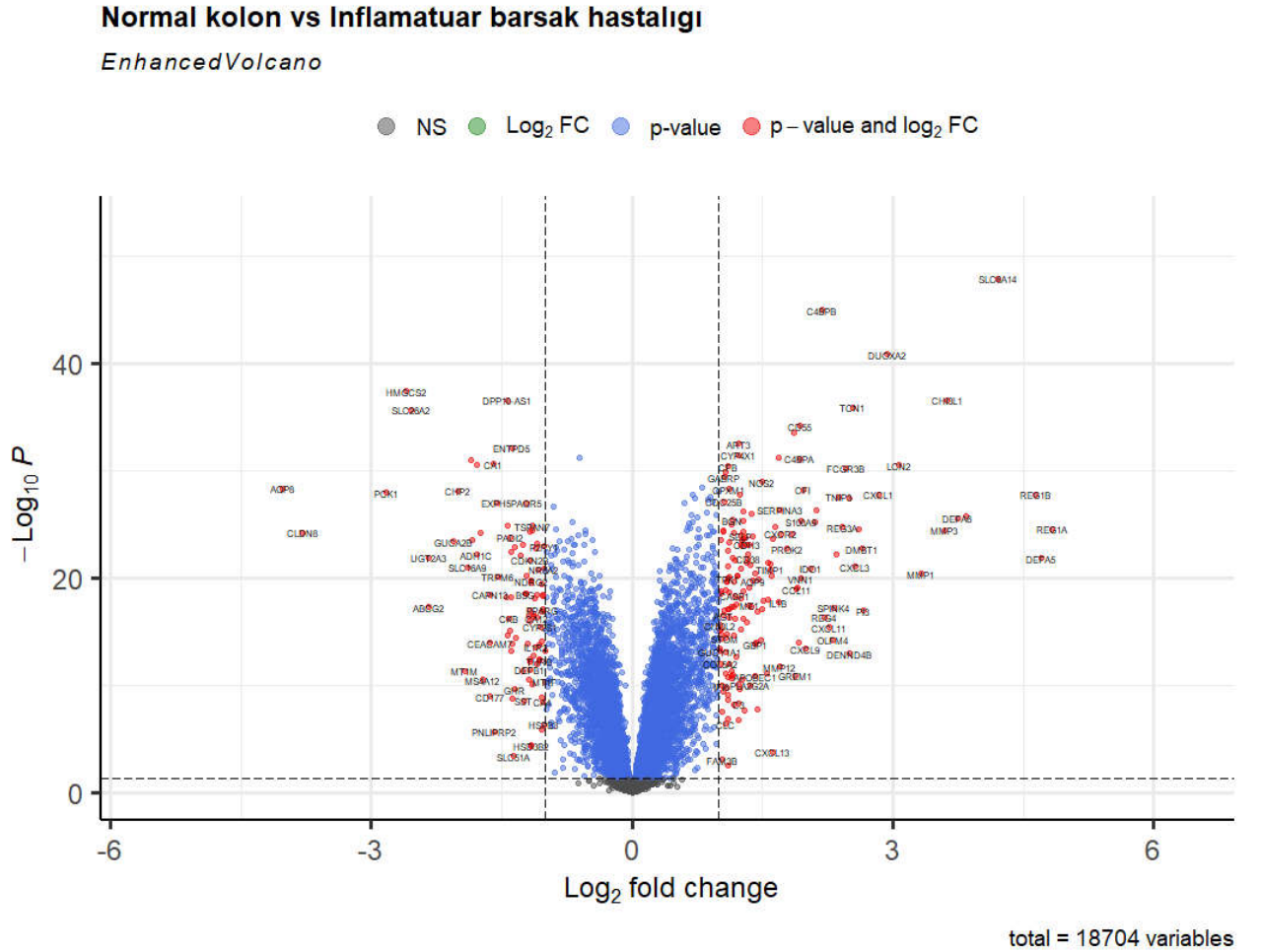
Anti-integrin tedavi kullananlarda kullanmayanlara göre 6,6 kat daha fazla hastalık aktivasyonu izlendi ($p=0,039$) (OR:6,67 %95 güven aralığı 1,1-40,4).

Düzenli fiziksel aktivite yapmayan hastalarda, düzenli fiziksel aktivite yapanlara oranla 10,4 kat daha fazla hastalık aktivasyonu riski saptandı ($p=0,018$) (OR:10,4 %95 güven aralığı 1,4-72,3).

Uyku kalitesi kötü olan hastaların, iyi uyku kalitesi olan hastalarla kıyaslandığında hastalık aktivasyonu açısından 3,3 kat daha riskli olduğu saptandı ($p=0,05$) (OR:3,3 %95 güven aralığı 1-11).

4.5.İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Biyoinformatik yöntem kullanılarak saptanan bulgular

R programı ile normal doku ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve crohn hastalığı) karşılaştırıldığında $|\log Fc| \geq 1$ olarak alındığında differensiye eksprese gen (DEG) olarak 271 gen saptandı. Bu genlerden 95 tanesinde azalmış regülasyon olurken 176 tanesinde artmış regülasyon izlenmiştir. Katlanma oranı ($|\log Fc|$)1 ve üstü olan tüm DEG'ler volcano plot ile şekil-5'te gösterildi. Saptanan gen sayısı fazla olduğu için spesifiteyi arttırmak amacıyla katlanma oranı $|\log Fc| \geq 2,5$ olarak alındığında beş tanesi azalmış regülasyon, 18 tanesi artmış regülasyon gösteren 23 tane DEG saptandı. İBH için gen ekspresyonunda anlamlı regülasyon değişikliği olan genler tablo-15'te gösterildi.



Şekil-5 DEG'lerin Volcano plot ile gösterimi

İBH hastaları ile normal kolon dokusundan alınan örnekler analiz edildiğinde $1 \leq |\log Fc|$ olarak saptanan DEG'lerin gösterilmesi

Tablo-15 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Saptanan DEG'lerin Katlanma Oranlarına Göre Regülasyon Değişiminin Gösterimi

mRNA	hgnc_symbol	fcS	Regülasyon değişimi
343	AQP8	-4,02	Azalmış
9073	CLDN8	-3,79	Azalmış
5105	PCK1	-2,83	Azalmış
3158	HMGCS2	-2,59	Azalmış
1836	SLC26A2	-2,54	Azalmış
4319	MMP10	2,5	Artmış
6947	TCN1	2,53	Artmış
2921	CXCL3	2,56	Artmış
6372	CXCL6	2,6	Artmış
1755	DMBT1	2,65	Artmış
5266	PI3	2,66	Artmış
2919	CXCL1	2,84	Artmış
405753	DUOXA2	2,93	Artmış
3934	LCN2	3,06	Artmış
4312	MMP1	3,33	Artmış
4314	MMP3	3,6	Artmış
1116	CHI3L1	3,62	Artmış
1671	DEFA6	3,75	Artmış
50506	DUOX2	3,84	Artmış
11254	SLC6A14	4,2	Artmış
5968	REG1B	4,64	Artmış
1670	DEFA5	4,71	Artmış
5967	REG1A	4,83	Artmış

Azalmış regülasyonun (downregüle) en çok görüldüğü genler; AQP8, CLDN8, PCK1, HMGCS2, SLC6A2 genleri olarak saptanmıştır. AQP8 geninin ekspresyonunda, normal kolon dokusuyla karşılaştırıldığında İBH hastalarında -4,02 kat azalmış regülasyon izlenmiştir. CLDN8 geninin ekspresyonunda -3,79 kat, PCK1 geninin ekspresyonunda -2,83 kat, HMGCS2 geninin ekspresyonunda -2,59 kat, SLC26A2 geninin ekspresyonunda -2,54 kat azalmış regülasyon izlenmiştir.

Artmış regülasyonun (upregüle) en fazla olduğu genler; LCN2, MMP1, MMP3, CHI3L1, DEFA6, DUOX2, SLC6A14, REG1B, DEFA5, REG1A genleri olarak saptanmıştır. REG1A geninin ekspresyonunda, İBH'lı hastalar ile normal kolon dokusu karşılaştırıldığında 4,83 kat artmış regülasyon saptandı. DEFA5 geninin ekspresyonunda 4,71 kat, REG1B genin ekspresyonunda 4,64 kat, SLC6A14 geninin ekspresyonunda 4,2 kat artmış regülasyon izlenmiştir. LCN2, MMP1, MMP3, CHI3L1, DEFA6, DUOX2 genlerinin ekspresyonunda üç

ila dört kat arası artmış regülasyon izlenmiştir. MMP10, TCN1, CXCL3, CXCL6, DMBT1, PI3, CXCL1, DUOXA2 genlerinin ekspresyonunda 2,5-3 kat arası artmış regülasyon izlenmiştir.

İBH’da saptanan DEG’ler ile zenginleştirme analizleri kullanılarak ortak yollar saptandı. Anlamlı saptanan yollar ve o yollarda görevli, regülasyonunda artma-azalma olan genler tablo-16’da gösterildi. Yolların ve yollarda yer alan genlerin etkileşimi şekil-6’da gösterildi.

Tablo 16-İBH ile ilişkili Saptanan KEGG Yolları, Yollarda Görev Alan Regülasyonunda Değişim Olan DEG’ler

P değeri	Term	Overlap	Artmış regülasyon	Azalmış regülasyon
3,90424×10⁻⁸	IL-17 sinyal yolağı	6/94	CXCL3, CXCL6, CXCL1, LCN2, MMP1, MMP3	
1,38166×10⁻⁶	Romatoid artrit	5/93	CXCL3, CXCL6, CXCL1, MMP1, MMP3	
0,000114008	TNF sinyal yolağı	4/112	CXCL3, CXCL6, CXCL1, MMP3	
0,000565003	NOD-like reseptör sinyal yolağı	4/181	CXCL3, CXCL1, DEFA6, DEFA5	
0,00073461	PPAR sinyal yolağı	3/74	MMP1	PCK1, HMGCS2
0,00073461	Lipid ve ateroskleroz	4/215	CXCL3, CXCL1, MMP1, MMP3	
0,00128398	Sitokin ve sitokin reseptörü ile viral protein etkileşimi	3/100	CXCL3, CXCL6, CXCL1	
0,00669441	Kanserde transkripsiyonel misregülasyon	3/192	MMP3, DEFA6, DEFA5	
0,00669441	Kemokin sinyal yolağı	3/192	CXCL3, CXCL6, CXCL1	
0,008742673	Lejyonellozis	2/57	CXCL3, CXCL1	
0,011917774	Helikobakter pylori enfeksiyonunda epitelyal hücre sinyali	2/70	CXCL3, CXCL1	
0,012509429	Tiroid hormon sentezi	2/75	DUOXA2, DUOX2	
0,015649206	Sitokin-sitokin reseptör etkileşimi	3/295	CXCL3, CXCL6, CXCL1	
0,017013472	Staphylococcus aureus enfeksiyonu	2/95	DEFA6, DEFA5	
0,01774585	Amebiyozis	2/102	CXCL3, CXCL1	
0,01774585	NF-kappa B sinyal yolağı	2/104	CXCL3, CXCL1	
0,030290612	Keton cisimlerinin sentezi ve degradasyonu	1/10		HMGCS2

Oluşturulan yolaklar incelendiğinde İBH ile en çok ilişkinin İL-17 sinyal yolağı, romatoid artrit yolağı ve TNF sinyal yolağında olduğu izlenmiştir.

İBH ve İL-17 sinyal yolağıyla ilişkili 94 genin altısında (CXCL3, CXCL6, CXCL1, LCN2, MMP1, MMP3) artmış regülasyon saptanmıştır (p:3,90424E-08).

İBH ve Romatoid artrit yolağıyla ilişkili 93 genin beş tanesinde (CXCL3, CXCL6, CXCL1, MMP1, MMP3) artmış regülasyon izlenmiştir (p:1,38166E-06).

TNF sinyal yolağı ve İBH ile ilişkili 112 genden dördünün (CXCL3, CXCL6, CXCL1, MMP3) regülasyonunda artış izlenmiştir (p=0,000114008)

NOD like reseptör sinyal yolağı ve İBH ile ilişkili 181 genin dört tanesinde (CXCL3, CXCL1, DEFA6, DEFA5) artmış regülasyon saptanmıştır (p=0,000565003)

İBH ve PPAR sinyal yolağıyla ilişkili 74 genin üç tanesinin ekspresyonunda regülasyon değişimi olmuştur. MMP1 geninde artmış regülasyon izlenirken, PCK1, HMGCS2 genlerinde azalmış regülasyon izlenmiştir (p=0,00073461).

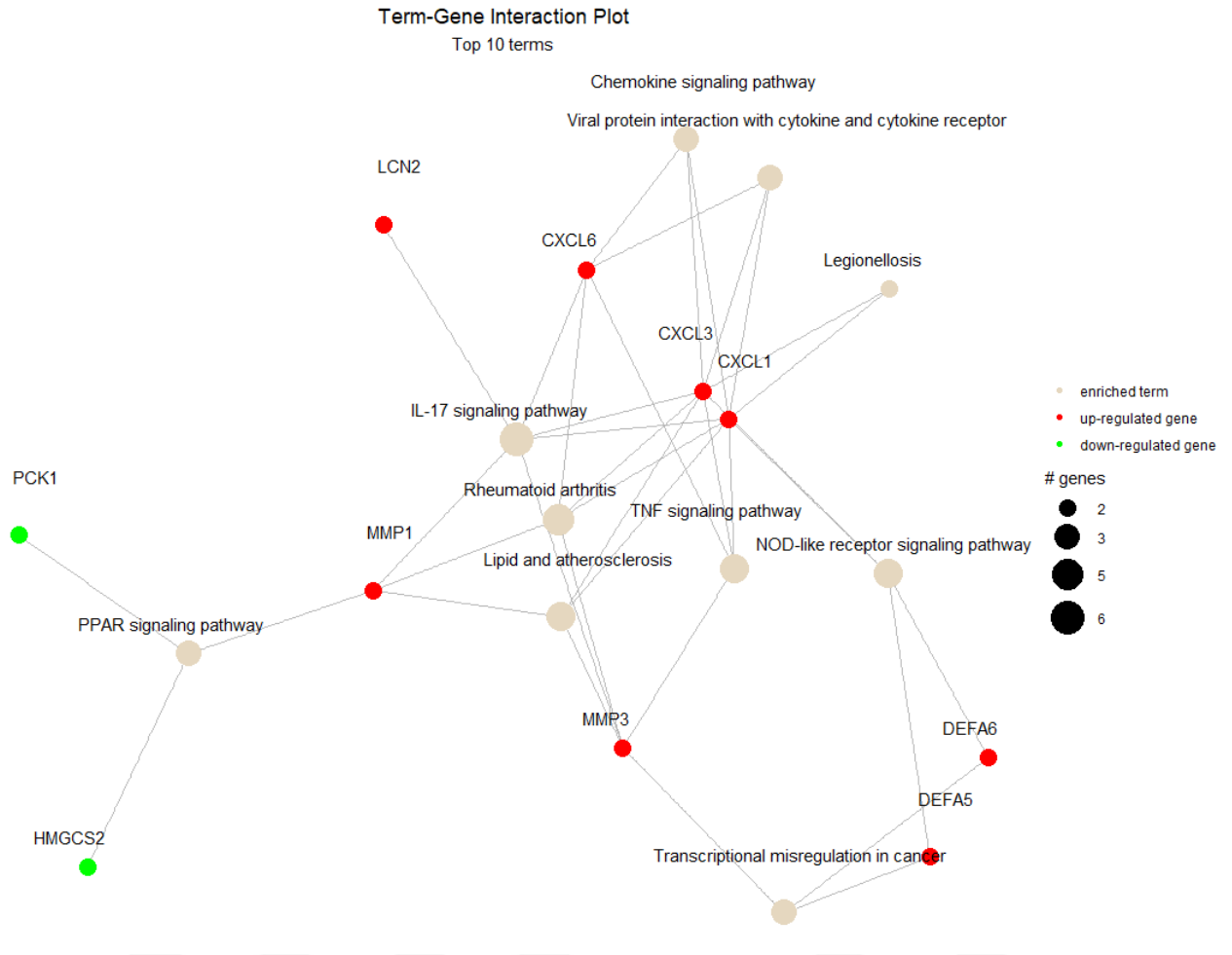
İBH ve lipid ve ateroskleroz yolağıyla ilişkili 125 genden dört tanesinde (CXCL3, CXCL1, MMP1, MMP3) artmış regülasyon saptanmıştır (p=0,00073461).

İBH ve viral protein etkileşim ve sitokin-sitokin reseptörü yolağıyla ilişkili 100 genin üçünde (CXCL3, CXCL6, CXCL1) artmış regülasyon saptanmıştır (p=0,00128398)

Kanserde transkripsiyonel misregülasyon yolağı ve İBH ile ilişkili 192 genin üçünde (MMP3, DEFA6, DEFA5) artmış regülasyon saptanmıştır (p=0,00669441).

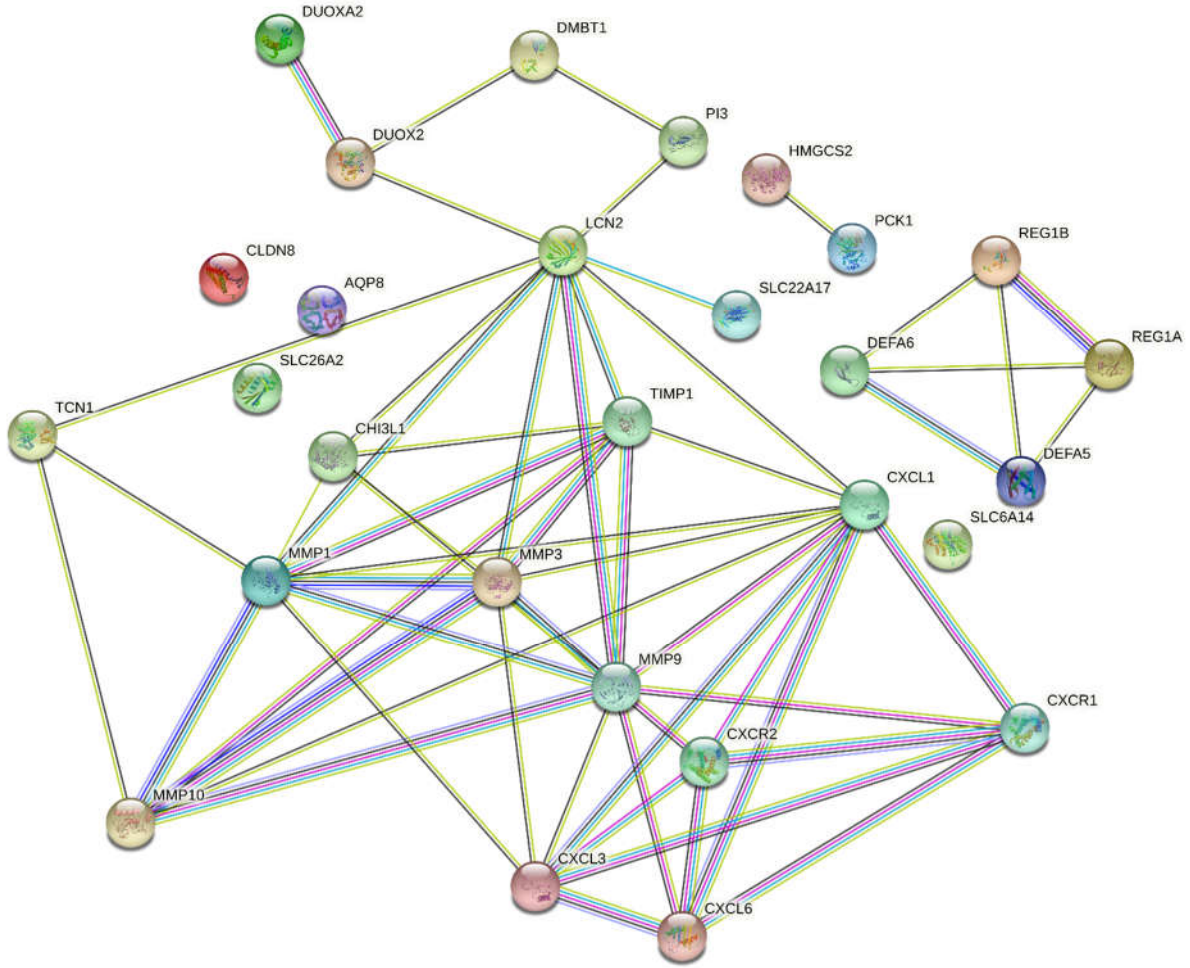
Kemokin sinyal yolağı ve İBH ile ilişkili 192 genin üçünde (CXCL3, CXCL6, CXCL1) artmış regülasyon saptanmıştır (p=0,00669441).

İBH ile helikobakter pylori enfeksiyonunda epitelyal hücre sinyali ile ilişkili 70 genin ikisinde (CXCL3, CXCL1) (p=0,011), tiroid hormon sentezi yolağındaki 75 genin ikisinde (DUOXA2, DUOX2) (p=0,012), sitokin-sitokin reseptör etkileşimi yolağındaki 295 genin üçünde (CXCL3, CXCL6, CXCL1) (p=0,015), Staphylococcus aureus enfeksiyonu yolağıyla ilişkili 95 genin ikisinde (DEFA6, DEFA5) (p=0,017), amebiyozis yolağı ile ilişkili 102 genin ikisinde (CXCL3, CXCL1) (p=0,0017), NF-kappa B sinyal yolağıyla ilişkili 104 genin ikisinde (CXCL3, CXCL1) (p=0,017) artmış regülasyon izlenmiştir. Keton cisimlerinin sentezi ve degradasyonu yolağı ile ilişkili on genden HMGCS2 geninde azalmış regülasyon izlenmiştir (p=0,03).



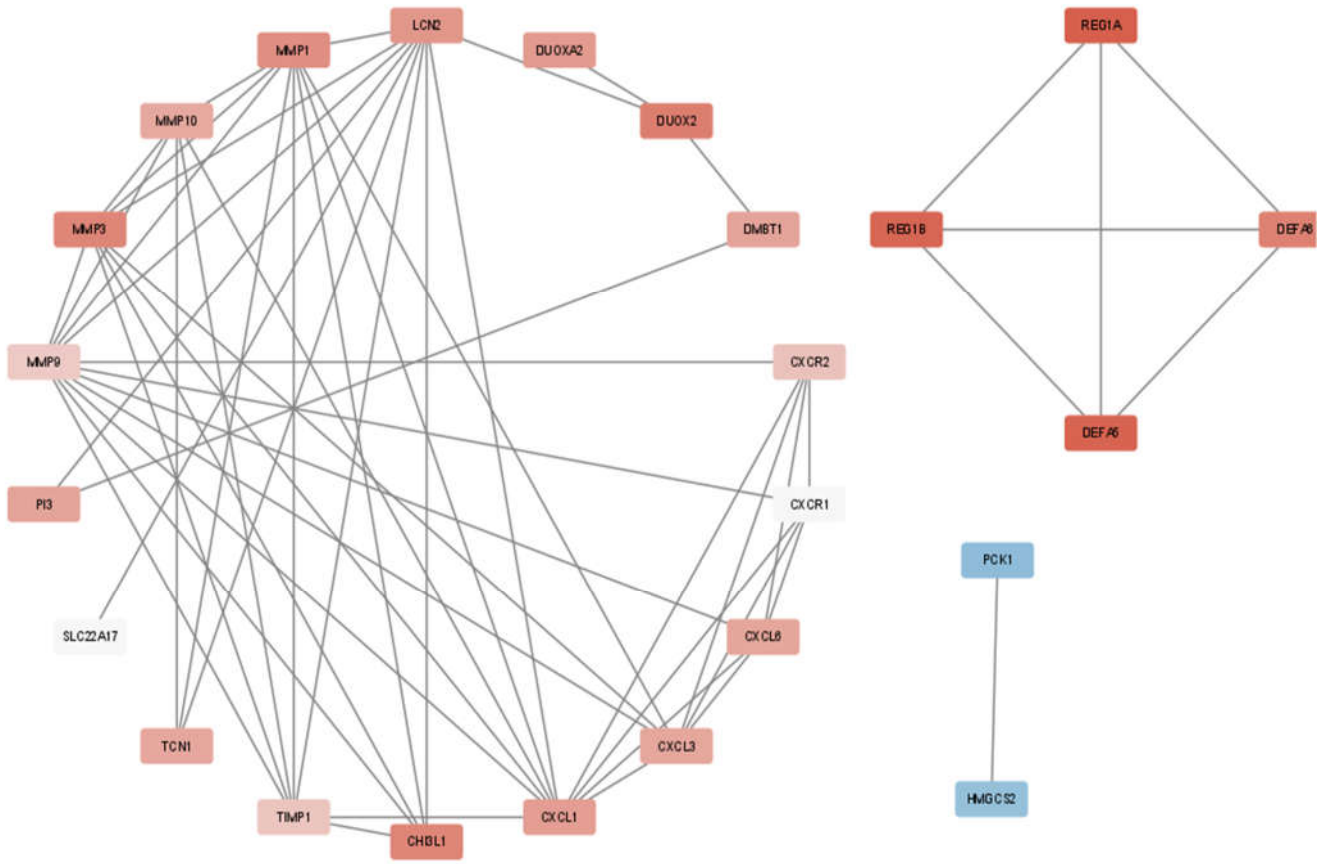
Şekil-6 İBH’da saptanan DEG’lerin rol aldığı KEGG yolaklarının birbiriyle etkileşimi ve DEG’lerin artmış/azalmış regülasyonlarının gösterimi

Şekilde downregüle olmuş PCK1 ve HMGCS2 genlerinin PPAR yolağıyla ilişkisi gösterilmiştir. CXCL6, CXCL3, CXCL1, MMP3, MMP1 genlerinin aynı anda birkaç yolakla ilişkili olduğu gözlenmiştir.



Şekil-7 DEG'lerin arasındaki protein- protein etkileşiminin STRING analizi ile gösterimi

String analizi ile protein-protein etkileşimi incelendiğinde proteinler arasında 57 tane etkileşim izlenmiştir. Bu etkileşimler cytoscape programı ile incelendiğinde diğer genlerle etkileşimi en fazla olan genler MMP9, CXCL1, LCN2, MMP1, MMP3, CXCL3 ve TIMP1 olarak izlenmiştir. Genlerin birbiriyle olan etkileşim oranlarına göre ilişkisi şekil-7'de gösterilmiştir.



Şekil-8 DEG'lerin arasındaki protein-protein etkileşiminin Cytoscape ile gösterimi ve katlanma oranlarına (fct) göre ekspresyonu değişen genlerin gösterimi

İBH'da anlamlı saptanan DEG'lerin protein-protein etkileşimine ek olarak, gen ekspresyonlarının katlanma oranına göre görselleştirilmiştir. Katlanma oranı yüksekten alçağa, koyu kırmızıdan maviye doğru bir renk skalası içinde gösterilmiştir.

4.6. İBH hastalık aktivasyon anketi veri analizi ile biyoinformatik analizle saptanan DEG'lerin değerlendirilmesi

İBH hastalarında hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılan anket verilerinden elde edilen sonuçlar ile biyoinformatik inceleme ile saptanan veriler birlikte değerlendirilerek hastalık aktivasyonunu belirleme ve aktivasyonu engelleme hedefleri araştırıldı.

KEGG yolağı veri tabanında (<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>), İBH yolağı, sirkadien ritim yolağı, serotonerjik sinaps yolağı, araşidonik asit metabolizması yolağı, TRP (transient reseptör potansiyel) kanallarının inflamatuvar aracılı düzenlemesi yolaklarında etkili olan genler ile biyoinformatik analiz ile saptadığımız DEG'ler incelendi.

Serotonin sinaps yolağında yer alan TPH1 geninin ekspresyonunun ($|\log Fc|$: -1,45), İBH hastalarında normal kolon dokusuyla karşılaştırıldığında, downregüle olduğu (azalmış regülasyon gösterdiği) saptandı.

Araşidonik asit metabolizması yolağında yer alan EPHX2 geninin ekspresyonun

($|\log Fc|$: -1,03) İBH tanılı hastalarda normal kolon dokusuyla karşılaştırıldığında azalmış regülasyon gösterdiği saptandı. Aynı yolakta yer alan PTGDS ($|\log Fc|$:1,15) ve PLA2G2A ($|\log Fc|$:1,36) genlerinin ekspresyonlarında artmış regülasyon izlendi.

5.TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı remisyon ve relapslarla seyreden gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (2). İBH etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, çevresel ve mikrobiyal faktörler ile immün sistem yanıtı arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (18). İBH’da hastalık gelişimine neden olan faktörler ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen, remisyonadaki hastalarda alevlenmelere neden olan, hastalık aktivasyonunu sağlayan tetikleyici durumlarla ilgili yeterince bilgi mevcut değildir. Hastalık aktivasyonuna yol açan faktörler saptanarak, hastalık prognozunun iyileştirilmesi, komplikasyonların engellenmesi, morbidite ve mortalitenin azalması sağlanabilecektir. Çalışmamızda aktivasyona yol açabilecek faktörler kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte İBH hastalarında gen ekspresyon profilleri incelemesi yapılarak belirli DEG’ler ve yolaklar saptanmıştır. Bu bulgular bize İBH’nın tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilecek gen ve proteinlerin saptanması ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi için kaynak olacaktır.

Klinik olarak elde ettiğimiz aktivasyonu etkileyen faktörler ve bu faktörlerle ilişkili olabilecek yolaklar dikkate alınarak biyoinformatik bulgular gözden geçirilmiştir. Bu şekilde hastalık aktivasyonun fenotipi, moleküler düzeyde saptanmaya çalışılmıştır.

Hastalık aktivasyonuna yol açan faktörleri değerlendirmek için yaptığımız çalışmamızın verileri istatistiksel analizle değerlendirmiş, aktivasyonla ilişkili saptanan etkenler şekil-9’da gösterilmiştir. Bağımsız olarak hastalık aktivasyonu ile ilişkili bulunan faktörler tartışmaya dahil edilmiştir.



Şekil-9 İnflamatuvar bağırsak hastalığında saptanan aktivasyonla ilişkili faktörler. Şekildeki tüm değişkenler hastalık aktivasyonu ile ilişkili saptanmıştır. Sarı renkle gösterilen etkenler diğer değişkenlerden bağımsız olarak hastalık aktivasyonunu etkilemektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyku arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. İBH tanılı hastalarda sağlıklı popülasyona kıyasla, uykuya dalmada güçlük, uykuyu sürdürmede zorlanma, uyku ilacı kullanma sıklığında artış, uyku kalitesinde kötüleşme ve artmış yorgunluk gözlenebilmektedir (204). Aktif İBH hastalarının %77'sinde kötü uyku kalitesi gözlenirken, remisyondaki İBH hastalarının %49'unda kötü uyku kalitesi oranları saptanmıştır (205). Crohn hastalarında kötü uyku kalitesi sıklığının yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (206,207). İBH'da uyku yoksunluğunun etkilerini araştıran bir hayvan deneyinde, kronik uyku bozukluklarının akut bozukluğa göre, kolonda çok daha şiddetli klinik ve histolojik bulgularla sonuçlanabileceğini göstermiş, uyku bozukluklarının İBH hastaları için relaps ve daha şiddetli hastalık aktivitesi için tetikleyici bir çevresel faktör olabileceğini öne sürmüştür (208). İBH'da uyku kalitesi bozulan kişilerde daha fazla hastalık aktivasyonu izlenmiştir (209,210). Remisyondaki İBH tanılı hastalarda izlenebilen uyku

bozuklukları hastalık alevlenmelerinde artışla ilişkili bulunmuştur (204). Klinik olarak remisyonadaki İBH'lı hastalarda uyku bozukluğu olanlarda subklinik hastalık aktivasyonu riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (211). İBH hastalarında anormal PUKİ değerinin, %83'lük histolojik inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmek için pozitif prediktif değer sağladığı (211) ve CH'da prognozu öngörmede (206) faydalı olabileceği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, uyku kalitesi ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Uyku kalitesi kötü olan hastaların %64,2'sinde artmış aktivasyon izlenirken, uyku kalitesi iyi olan hastaların %34'ünde artmış aktivasyon saptanmıştır. Kötü uyku kalitesi hastalık aktivasyonu için 3,49 kat artmış riskle ilişkili izlenmiştir ($p=0,005$) (OR:3,49 %95 güven aralığı 1,44-8,44). Bizim çalışmamız ve önceki çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde uyku bozuklukları ile hastalık aktivasyonu arasında güçlü bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Uyku kalitesi ölçümleri hastalık prognozu hakkında bilgi verebilmekte ve hastaların tedavi sürecinde dikkate alınması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalar klinik olarak remisyonunda olsa bile kötü uyku kalitesinin vücuttaki etkileri ile inflamasyon artışına yol açabileceği ve relapslarla sonuçlanabileceği düşünülmektedir.

Uyku ile ilişkili olabilecek moleküler mekanizmalar değerlendirildiğinde, sirkadien ritim, sirkadien devamlılık, serotonerjik sinaps yolları değerlendirilmiştir. Serotonerjik yolda görev alan TPH1 geni, inflamatuvar bağırsak hastalığında anlamlı izlenen DEG'lerden biri olarak ortak saptanmıştır. Serotonerjik yolda rol alan TPH1 (Triptofan hidroksilaz 1) geninin ekspresyonu, İBH tanılı hastalarda normal kolon dokusuyla karşılaştırıldığında, $|\log Fc|$ (katlanma sayısı): -1,45 olarak down regüle olduğu izlenmiştir. Triptofan hidroksilaz 1 (TPH1), periferik dokularda triptofandan serotonin sentezini sağlamakta; çoğunlukla bağırsak enterokromaffin hücrelerinde, daha az olarak da melatonin üretimi için prekürsör olarak serotonin sağlayan epifiz bezinde üretilmektedir (212,213). TPH1 eksprese eden GİS hücreleri kandaki 5-HT sentezini sağlamaktadır ve üretilen 5-HT aktivasyon bölgesinde trombosit salınımını olduğunda, yoğun trombosit granülleri olarak kan dolaşımına katılmaktadır (214). TPH1in katkı sağladığı öncüller, kardiyovasküler sistem, bağırsak motilitesi, kanser gelişimi, üreme fonksiyonu gibi birçok farklı sistemde nörotransmitter etkileri olan serotonin üretiminde yer almaktadır (215,216). Bu gen ekspresyonunda azalmanın serotonin ve serotonin ürünü olan melatonin sentezinde azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Uykunun moleküler ve immünolojik olarak hastalık aktivasyona yol açabilecek mekanizmaları üzerine

daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır. Uyku ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkinin aydınlatılması, relapsların azalması ve hastanın yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlayabilir.

Fiziksel aktivite ve egzersiz, inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimi için riski azaltıcı bir faktör olabilmektedir (217). İBH tanılı hastalarda, aktif semptomlar olduğunda hastaların fiziksel aktivite ve spor etkinliklerine katılımlarını kısıtlamaktadır (218–220). İBH ve fiziksel aktivite ile ilgili çalışmaların çoğu, hastaların egzersiz yapabilme yeteneği ile ilgili olup hastalık seyrine fiziksel aktivitenin etkisi üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (217). Birçok çalışmada düzenli egzersiz ile CH gelişimi arasında ters ilişki saptanmıştır (221–224). Veriler sınırlı olmasına rağmen, erken yaşlarda düzenli egzersizle CH gelişiminin önlenilebileceği düşünülmektedir (225). Remisyonda İBH hastalarında daha yüksek egzersiz oranları daha düşük relaps riskiyle ilişkili saptanmıştır (226). Çalışmamızda düzenli fiziksel aktivite yapan kişilerde, hastalık aktivasyon riski düşük saptanmıştır ($p=0,013$). Bağımsız bir değişken olarak düzenli egzersiz yapmamak hastalık aktivasyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0,005$) (OR:5,43, %95 güven aralığı, 1,6-18,43).

Fiziksel aktivite İBH hastalarında, yaşam kalitesini arttırmakta ve İBH tedavisinde ek fayda sağlayabilmektedir (227). Orta düzeyde egzersiz, mukozal immünitede ve bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı olarak korunmasına katkı sağlayabilmektedir (225). Güncel çalışmalar, düzenli egzersiz programlarının, iskelet kasından salınan miyokinlerin anti inflamatuvar etkileri ile İBH için olumlu etkileri olduğu düşündürmektedir (228). Orta derecede fiziksel egzersiz (aerobik ve/veya direnç), immünitinin düzenlenmesinde ve fiziksel fonksiyonlarda olumlu etkiler göstererek İBH iyileşmesine katkı sağlamaktadır (229). İBH hastalarında düzenli olarak orta düzeyde bir fiziksel aktivite yapılması önerilmektedir (229–231). İBH’da fiziksel aktivite yapılabilirliği birçok çalışmada incelenmiştir. İBH tanılı hastaların düşük veya orta yoğunluklu düzenli egzersiz programlarını, hastalık alevlenmesine neden olmaksızın uygulayabilecekleri, egzersizin hastaların psikolojik durumunun düzelmesine ve hayat kalitesinin artmasına katkı sağlayabileceği saptanmıştır (225,227,232–236). Egzersiz ile İBH tanısı olan ve olmayan kişilerde benzer sitokin yanıtları ve fekal kalprotektin düzeyleri saptanmış, İBH’da egzersizin güvenli olduğunu öne sürülmüştür (236). Düzenli fiziksel aktivitenin, remisyonadaki hastalarda, hastalık aktivasyonunu önlemek üzerine etkileri yeterince incelenmemekle birlikte, bizim çalışmamızdaki aktivasyonu azaltıcı etkisi, hastalığın prognozu üzerine olumlu etkileri ve hastalık ortaya çıkmasını engelleme gibi

etkilerinden dolayı İBH hastalarında alevlenmeleri azaltılabileceği düşünülmektedir. Fiziksel aktivite ile İBH arasındaki moleküler mekanizmalar değerlendirildiğinde ortak anlamlı bir yolak saptanamamıştır. Fiziksel aktivitenin aktivasyonu etkileyici etkisi ve bu etkinin moleküler düzeydeki mekanizması ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır

Mevsimsel özellikler ile İBH gelişimi ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki daha önce birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının ortaya çıkışının mevsimsel dağılımı incelendiğinde, ilkbahar-yaz aylarında (237), aralık-ocak aylarında(238) ve ülkemizdeki bir çalışmada kış-ilkbahar başlangıcında (239) hastalık ortaya çıkışında artış olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. ÜK hastalarında hastalık aktivasyonunun mevsimsel dağılımı incelendiğinde, ağustos ile ocak ayları arasında (240), eylül ile şubat ayları arasında (241), ekim ve kasım aylarında(242), ilkbahar aylarında (243), ilkbahar ve sonbahar aylarında (242) artmış aktivasyon çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Mevsim özellikleri ile İBH için hastalık aktivasyonu arasında ilişki saptanmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (244). CH aktivasyonunun sonbahar ve kış aylarında arttığını(245) gösteren çalışmalarla birlikte, CH alevlenmelerinde mevsimsel özelliklerin etkili olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (241,243). Bakteri süperenfeksiyonlarının (246) ve D vitamini düzeylerinin (247) mevsimsel değişkenlik özellikleriyle hastalık aktivitesinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda mevsim değişimi ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,007$). Mevsim değişimi etkisinin çok olduğunu ifade eden grubun %78,6'sında daha fazla atak sayısı gözlenmiştir. Mevsim değişimi İBH hastaları için hastalık aktivasyonunu 5,11 kat daha fazla arttırmıştır ($p=0,008$) (OR:5,11 %95 güven aralığı 1,5-17). Kış ayının, hastalık atak sıklığını arttırdığını ifade edenlerin %63,8'inde istatistiksel açıdan anlamlı atak sıklığı artışı izlenmiştir ($p=0,022$). Mevsim özelliklerinin hastalık aktivasyonu üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, mevsimle ilişkili olabilecek ekzojen diğer faktörlerin etkisi dışlanamamıştır. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Mevsim değişiminin moleküler etkileri araştırıldığında GİS'te yer alan ısı değişikliklerinden etkilenen TRP (transient reseptör potansiyel) kanallarının inflamatuvar aracılı düzenlemesi yollarında ortak gen araştırılmıştır. Anlamlı bir moleküler yolak ve gen izlenememiştir. Mevsim değişiminin hastalık aktivasyona etkisi ve bu etkinin moleküler mekanizmaları ile ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar ile İBH arasındaki ilişki hakkında hala tartışmalar devam etmektedir (248). NSAİ ilaçlarla tedavinin ÜK ve CH için hastalık alevlenmesi riskinin arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (248–254). Hastalık aktivasyonunun, NSAİ ilaçların kullanım miktarıyla (ayda beş ve/veya daha fazla) ilişkili olabileceği (254) ve NSAİ alımından sonra erken dönemde ortaya çıkabileceği (249) gösterilmiştir. NSAİ kullanımı ile İBH aktivasyonu arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (255,256). Bizim çalışmamızda tüm İBH tanılı hastalar değerlendirildiğinde, NSAİ kullanımı ile artmış atak sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,021$). NSAİ kullanan hastaların %70,4'ünde daha fazla atak sayısı gözlenmiştir. NSAİ kullanan kişilerde hastalık aktivasyon riski, NSAİ kullanmayanlara oranla 2,8 kat daha yüksek izlenmiştir ($p=0,05$). NSAİ kullanımının İBH aktivitesinde etkili olabileceği moleküler mekanizmalar araştırılmıştır. NSAİ ile ilişkili olabileceği düşünülen araşidonik asit metabolizması yolağı araştırılmıştır. Araşidonik asit metabolizması yolağında İBH ile ilişkili DEG'lerden üç genin ekspresyonu değişmiş olarak saptanmıştır. EPHX2 geninin ekspresyonu azalmış regülasyon, PTGDS ve PLA2G2A genlerinin ekspresyonu artmış regülasyon göstermektedir.

EPHX2 geni, solubl epoksit hidroksilazı kodlamaktadır (257). Solubl epoksit hidroksilaz enzimi (sEH), epoksieikosatrienoik asitlerin (EET) inaktivasyonu, endojen epoksit bozunması gibi işlevler göstermektedir (258). EET'ler, anti-inflamatuvar, vazodilatör, analjezik özelliklere sahiptir (259). İBH ve EPHX2 geni ile ilgili çalışmalar, sınırlı sayıda ve az hasta sayısını içermektedir. ÜK hastalarında EPHX2 ekspresyonunda azalma, EET düzeylerinde artış izlenmiştir (260). İBH'lı hastaların kolon doku örneklerinin ex vivo olarak incelenmesi, EPHX2 geninin inhibisyonunun proinflamatuvar sitokin düzeyinde azalmalarla sonuçlanabileceğini göstermiştir (261). Fare modelinde sEH gen eksikliği veya inhibisyonunun inflamasyonu azalttığı ve tedavi için potansiyel olabileceği gösterilmiştir (262). İBH ve EPHX2 geni ile ilgili moleküler süreçler hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PTGDS (glikoprotein prostaglandin D2 sentaz) geni lipokalin gen ailesinin bir üyesi olup prostaglandin metabolizması ve lipid taşınması yollarında rol alır (263). PTGDS geninin tümör gelişiminde rol aldığı ve birçok kanserde artmış ekspresyon gösterdiği izlenmiştir (264–266). Kolon kanseri için biyomarker olabilecek genlerden biri olarak tanımlanmıştır (267).

PLA2G2A geni, salgı fosfolipaz A2 tip IIA'yı (sPLA2-IIA) kodlamaktadır(268). sPLA2-IIA fosfolipid hücre zarlarının bağlarını hidrolize edebilmekte, lizofosfolipidler ve serbest yağ asitleri üretebilmektedir(269). PLA2G2A, inflamasyon, aterogenez, antibakteriyel etki gösterebilmektedir(270). PLA2G2A geninin, karaciğer(271), bağırsak(272), yağ dokusu(270), düz kas hücrelerinde(273) ve trombositlerde(274) eksprese edildiği izlenmiştir. İnce bağırsakta paneth hücrelerinde eksprese edildiği bildirilmiştir(275). Ülseratif kolit tanılı hastaların doku örneklerinde PLA2G2A ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(276). İltihaplı kolit mukozasında toplanan nötrofiller ve makrofajların da PLA2G2A eksprese edebildiği gösterilmiştir(277,278). PLA2G2A seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar için biyobelirteç olarak(279), mide kanseri prognozunu değerlendirmede(280) ve mide kanseri tedavi hedefi olarak(281) kullanılabilir. PLA2G2A ekspresyonunun azalmış regülasyonu, ÜK epitel hücrelerinin antimikrobiyal fonksiyonlarının düzenlenmesine katkı sağlayabilir(276).

Sigara günümüzde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, üzerine hala en çok araştırma yapılan çevresel etken olarak karşımıza çıkmaktadır(76). Sigaranın, CH gelişimi riskini arttırdığı(282) ve ÜK gelişimi için koruyucu olduğu(283–285) gösterilmiştir. CH tanılı kişilerde sigara içenlerde daha fazla hastalık aktivasyonu görülmüştür(285–287). CH için sigara tüketiminin artmış komplikasyon ve hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği (288,289), sigarayı bırakmanın CH relapslarını(290) ve postoperatif hastalık nükslerini önleyebileceği(72) düşünülmektedir. Sigara içmek ÜK'de daha az atak, daha az komplikasyon ve daha az hastane yatışıyla ilişkilendirilmiştir(291,292). Bizim çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak, sigara içilmesi ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,9$).

Alkol tüketimi ile İBH aktivasyonu arasındaki ilişki belirsizdir. ÜK gelişiminde, alkol tüketiminin koruyucu etkisi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(284,291). İBH tanılı kişilerde alkol tüketiminin alkole bağlı lümenal immünite ve bağırsak geçirgenliğinde artış veya alkollü içeceklerdeki yüksek şeker miktarıyla ilişkili olabilecek mekanizmalarla GİS yakınmalarında kötüleşme yapabildiği gösterilmiştir(293). ÜK'de alkol tüketimi ile artmış relaps riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(294). Bizim çalışmamızda alkol tüketimi sıklığı %12,5 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 120 hastadan 15 kişinin alkol

tükettiği izlenmiştir. Hastalık aktivasyonu açısından değerlendirildiğinde alkol kullanan hastaların %86,7'sinde daha az atak sıklığı saptanmıştır ($p=0,002$). Alkol tüketiminin yüksek olduğu grupta atak sıklığının az olması alkolün anksiyeteyi azaltıcı etkisine bağlı olabilir. Ancak hasta grubumuzun yaklaşık %90'ının alkol tüketmiyor olması ve gruplar arasındaki dağılımın eşitsizliğinden dolayı alkol ile aktivasyon arasındaki ilişkinin anlamlılığı tartışmalıdır.

İBH ile ilgili çalışmalarda, stresle hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki belirsizdir, ancak çalışmaların çoğunluğu stresle atak sıklığının artabileceğini öne sürmektedir. ÜK hastalarında, akut psikolojik stres, sistemik ve mukozal proinflatuar yanıtları uyarak ÜK alevlenmelerine katkı sağlayabilmektedir(295). CH'da stres ve stresle ilişki etkiler, hastalık aktivasyonu etkileyebilmektedir(296,297). Retrospektif bir çalışmada İBH hastalarında antidepresan kullanımı ile relaps sayısı ve steroid ihtiyacında azalma izlenirken(298), bir cochrane analizinde psikolojik müdahalelerin İBH aktivasyonu üzerine etkisi bulunmamıştır(299). Bizim çalışmamızda İBH hastalarında stres ile aktivasyon arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($p=0,015$). Stresin atak üzerine etkisinin az olduğunu ifade eden grubun %23,5'inde daha fazla atak sayısı saptanırken, stresin etkisinin fazla olduğunu ifade eden grubun %55,3'ünde daha fazla atak sayısı gözlenmiştir. Stres ve hastalık aktivasyonu ile yeterince çalışma mevcut olmayıp bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İBH alevlenmesi için risk faktörü olarak diyeti inceleyen birçok sayıda araştırma mevcuttur. ÜK hastalarında, işlenmiş kırmızı et , protein, alkol, kükürt ve sülfat tüketiminin, ÜK'de artmış hastalık alevlenmesi riskiyle ilişkili olduğunu gösterilmiştir(294). CH aktivasyonunda, beslenmesinde yağdan zengin diyet, doymuş yağlar, monoansatüre yağ asitleri, omega-6/omega-3 çoklu doymamış yağ asidi oranı yüksek olan hastalarda, daha yüksek relapslar izlenebildiği gözlenmiştir(300–302). Tavuk, kuzu eti, pirinç ve patates CH nedeniyle ameliyat olmuş ileostomisi olan ve olmayan hasta gruplarında, aktivasyonu en az tetikleyici besinler olarak izlenmiştir(303). Bizim çalışmamızda diyet ile ÜK ve CH hastalık aktivasyonu değerlendirildiğinde birçok parametrede hastalık aktivasyonu ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Lifli gıda tüketiminin CH(304,305) ve ÜK gelişimi riskini azalttığı gösterilmiştir(306). Lifli gıdalardan zengin beslenme hastalık alevlenmesini önlemede ve remisyonun

korunmasında rol alabilmektedir(307). Bizim çalışmamızda lifli gıda tüketimi ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,035$). Lifli gıda tüketmeyenlerin %62,5'inde artmış atak sayısı gözlenirken, hemen hemen her gün lifli gıda tüketen kişilerin %28,6'sında artmış atak sayısı izlenmiştir. Hastalık aktivasyonu ile lifli gıda tüketimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı az olup daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

Antibiyotik kullanımının İBH ile ilişkisini inceleyen çalışmalar genellikle hastalığın ortaya çıkışındaki etkisine yoğunlaşmaktadır. Çocukluk döneminde antibiyoterapi sonrası, CH gelişimini destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur(308–310). Birkaç çalışmada İBH tanısından 2-5 yıl önce antibiyotik kullanımının varlığı gösterilmiş, antibiyoterapinin ÜK ve CH(311) gelişimi için predispozan bir faktör olabileceği öne sürülmüştür(312). Bir çalışmada son iki ay içinde antibiyotik kullanımı ile ÜK relapsı arasında ilişkili saptanmazken, CH relapsında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda antibiyotik kullanım sıklığı ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,017$) Yılda üçten fazla antibiyotik kullanan hastaların %72'sinde daha yüksek atak sayıları saptandı. Bu durum, kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça bağırsak mikrobiyal florasının bozulmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkili moleküler mekanizmaların tanımlanması, hastalık tanısını kolaylaştıracak yeni biyomarkerların geliştirilmesi ve tedavi için yeni terapötik hedeflerin saptanmasına katkı sağlayacaktır. Bu amaçla çalışmamızda GEO veri tabanından indirilen altı veri setinden toplam 240 örnek (n ÜK:138 n CH:50 n sağlıklı kolon:52) dahil edilmiştir. Bu örnekler R programı aracılığıyla analiz edilerek normal kolon dokusu ile inflamatuvar bağırsak hastalığı dokusu arasındaki ekspresyonu farklılaşmış genler (DEG) tespit edilmiştir. $|\log Fc| \geq 1$ olan 176 tanesinde artmış regülasyon, 95 tanesinde azalmış regülasyon izlenen 271 gen tespit edilmiştir. Saptanan gen sayısı fazla olduğu için spesifikiteyi arttırmak amacıyla $|\log Fc| \geq 2,5$ olarak alındığında beş tanesi azalmış regülasyon, 18 tanesi artmış regülasyon gösteren 23 DEG saptanmıştır. Artmış regülasyonun(upregüle) en fazla olduğu genler; LCN2, MMP1, MMP3, CHI3L1, DEFA6, DUOX2, SLC6A14, REG1B, DEFA5, REG1A genleri olarak saptanmıştır. İBH'da saptanan DEG'ler ile zenginleştirme

analizleri kullanılarak ortak yollar saptanmıştır. İBH ile en çok ilişkinin İL-17 sinyal yolağı, romatoid artrit yolağı ve TNF sinyal yolağında olduğu izlenmiştir. String analizi ile protein-protein etkileşimi incelenmiş, proteinler arasında 57 tane etkileşim izlenmiştir. Cytoscape programı kullanılarak protein-protein etkileşim ağını görselleştirilmiştir. İBH’da regülasyonu en çok artan 10 gen tartışmaya alınmıştır.

Regenerating (REG) gen ailesi kalsiyuma bağımlı lektin gen süper ailesindendir (313) ve epitelyal inflamasyonla ilişkili birçok proteinin kodlamaktadır (314). REG proteinleri; anti apoptotik, inflamasyonu önleyici, antimikrobiyal, hücre büyümesine katkı sağlayan, bağışıklık üzerine etkileri olabilen proteinlerdir(315).

REG1A’nın İBH gelişimi ve remisyon süresince doku tamiri ve yenilenme süreçlerinde aracılık edebileceği (316) ve inflamasyon sürecinde epitelyal apoptozda azalma sağlayabileceği düşünülmektedir (317) REG1A ve REG1B ekspresyonları İBH tanılı hastalarının iltihaplı bağırsak dokusundan alınan örneklerinde artmış regülasyon göstermiştir (198,316–321). ÜK tanılı hastaların gen analizinde REG1A ekspresyonu belirgin artış göstermiştir (322–324). Uzun süredir ÜK tanılı kolon kansinomu riski olan hastalarda REG1A ekspresyonunun belirgin yükseklik gösterdiği izlenmiştir (325–327). REG1A çölyak hastalığı için teşhis ve takibinde (328), gastrik kansinom prognozunu öngörmede (329), ileri evre mide kanserinde kemoterapi direncini öngörme (330), sepsiste inflamasyon şiddetini değerlendirme (331), kanser metastaz ve invazyonunu engelleyerek tedavi ve prognozu öngörmede (332), infliximab ile romatoid artrit tedavisi (333) gibi birçok durumda biyobelirteç olarak kullanılabilmektedir. REG1A ekspresyon analizi, ÜK dokusundaki neoplazik ve neoplazik olmayan doku ayrımında kullanılabilmektedir (334). REG1A ekspresyonun saptanması, tümör erken teşhisine %90,6 duyarlılık ve %77,9 özgüllük ile katkı sağlayabilmektedir (335). İBH tanılı hastalar için REG1A’nın terapötik hedef olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (316). REG1A ekspresyonun İBH için biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

REG1B ekspresyonun, pankreas kansinomunda serolojik biyomarker (336), kolorektal kansinomda prognostik belirteç (313) ve terapötik hedef olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (337).

Defensinler, doğal (innate) bağışıklık sisteminde görevli, sisteinden zengin katyonik antimikrobiyal peptitlerdir (338) ve intestinal epitel hücreleri ile paneth hücrelerinden salınmaktadır (339). DEFA5 ve DEFA6 genlerinde, aktif ÜK hastalarında (340,341) ve kolonik CH'da (322) artmış ekspresyon izlenmektedir (322,342–344). Artmış defensin ekspresyonu metaplazik Paneth hücreleriyle ilişkilendirilmektedir (345). İleal crohn hastalığında DEFA5 (346) ve DEFA6 gen ekspresyonları azalmaktadır (347–349). İleal CH'da azalmış ekspresyon, inflame dokularda epitel doku kaybıyla ilişkilendirilmiştir (349). DEFA5 geni CH'da en yüksek düzeyde eksprese olan genlerden biridir (322) ve CH ve ÜK ayırıcı tanısında DEFA5'in kullanılabileceği düşünülmektedir (350). DEFA5 geninin metilasyon durumu CH için biyomarker olarak kullanılabilir (351). Daha fazla araştırmaya ihtiyaç olmakla birlikte DEFA5 geninin tümör süpresör özelliği olduğunu öne sürülmektedir (352).

DEFA6 geni kolon kanserli hastalarda artmış ekspresyon göstermekte ve serum DEFA6 düzeylerinin kolon karsinomu taraması ve teşhisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir (353). DEFA6'nın yüksek miktarlarda ekspresyonu kolorektal karsinomda iyi prognozla ilişkilendirilmektedir (354).

SLC6A14 (ATB^{0,+}), sodyum ve klorüre bağımlı nötr ve katyonik amino asit taşıyıcısı olup (355), hücre zarında amino asitlerin dağılımını düzenlemekte görev almaktadır (356). Retina, ileum ile kolon ve solunum sisteminin lüminal yüzeylerinde artmış ekspresyon göstermektedir (357–359). SLC6A14 geninin, ÜK hastalarında (360–362) ve CH'da (363) artmış ekspresyon gösterdiği saptanmıştır. SLC6A14 geninin kolorektal karsinom (364–366), tiroid karsinomu (367), bazı meme karsinomu tiplerinde (367) ve pankreas kanserinde (368,369), karsinogenez ve hücre proliferasyonu ile ilgili rolü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. SLC6A14'ün, kanser tedavilerinde olası ilaç hedefi olarak kullanılabileceği öngörülmektedir (364,366,369–372). Bazı çalışmalar obezite için aday gen olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir (362). SLC6A14 ÜK tanısını koymak için biyobelirteç olarak kullanılabilir (373). SLC6A14 geni ÜK hastalarında ferroptozu artırır ve SLC6A14 ilişkili ferroptoz yolunun hedeflenmesi ÜK tedavisinde yeni bir tedavi yöntemi olabilir (374).

İkili NADPH oksidaz (DUOX) ile hidrojen peroksit salınımı, bağırsak epitelinin temel bir doğal bağışıklık yanıtıdır (321). DUOX2, gastrointestinal hücrelerde eksprese olur ve

serbest oksijen radikallerinin üretiminde rol almaktadır (375). DUOX2 geni, İBH'da ekspresyon artışı belirgin olan genlerden biridir (318,376–381). DUOX2 geni kolorektal karsinomda (KRK) artmış regülasyon göstermektedir (321,380,381). DUOX2 pankreas kanseri için biyobelirteç ve tedavi hedefi olabilir (382). İBH'da bozulmuş mikrobiyotabağıışıklık dengesinin öncül bir belirteci olabilir (376).

CHI3L1 (Chitinase 3-like-1), kolondaki epitel hücreleri ve makrofajlar gibi belirli hücreler tarafından üretilen bir proteindir (383). İnflamasyon durumunda CHI3L1 geninin, epitel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve neoplaziye ilerlemesine katkı sağladığı düşünülmektedir (384). Aktif ÜK hastalarında önemli derece artmış regülasyon göstermiştir (198). Fekal CHI3L1, İBH'da endoskopik aktivite düzeyini değerlendirmede kullanılabilen önemli bir belirteçtir (385). ÜK'de Anti TNF tedavinin mukozal iyileşme etkisini gösterebilir (386). Kolit ilişkili karsinom gelişimine katkı sağlayabilmekte (387) ve İBH'lı hastalarda erken displaziye tespit etmede yararlı olabileceği düşünülmektedir (384). CHI3L1, kolon kanserinde prognozu ve setuksimaba duyarlılığı gösterebilir (388) Akciğer kanseri (389) ve kolon kanserinde (390) yeni tedavi hedefi olarak kullanılabilir. Serum düzeyleri karaciğer fibrozisini noninvaziv olarak göstermede (391) kullanılabilir.

MMP protein ailesi çeşitli hastalık süreçlerinde (artrit, kanser metastazı vb.), hücre dışı matriksin parçalanmasını sağlayarak rol oynayan bir protein ailesidir (392).

MMP3 (stromelisin-1) çinkoya bağımlı bir endopeptidazdır ve transferrin, laminin, kollajen ve kondroitin gibi hücre dışı bileşeni ve molekülü parçalama yeteneğine sahiptir (393). MMP3, kollajeni parçalayabilen bir metallopeptidaz eksprese eder (393). İBH'da MMP3 ekspresyonunda artmış regülasyon izlenmiştir (394,395,404,396–403). CH'da MMP3 ekspresyonu artmıştır (405–409). CH'da fistüllerde MMP3 ekspresyonunda artmış regülasyon izlenmiştir (410). ÜK hastalarında, MMP3 doku ekspresyonu (411) ve serum düzeyleri (412) kullanılarak hastalık aktivasyonu değerlendirilebilir. Serum MMP3 düzeyleri ÜK'de mukozal iyileşmeyi gösterebilir (413). MMP1 ve MMP3'ün artmış ekspresyonunun, steroid bağımlı ÜK gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (414). Kolorektal kanser gelişimde displaziden karsinoma geçişte MMP3'ün etkisinin olabileceği düşünülmektedir (415).CH'da kandaki MMP3 ve MMP1'i içeren 13 proteini ölçerek endoskopik aktiviteyi değerlendirmek için kullanılabilecek bir indeks geliştirilmiştir (394). MMP aktivitesinin anti-TNF ilaçlarla

potansiyel etkileşimini gösteren birçok çalışma mevcuttur (416–418). İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılan pirfenidon, CH bağırsak kaynaklı fibroblastlarda, doza bağımlı ve geri dönüşümlü olarak MMP3 üretimini inhibe etmiştir (419). Ramiprilat, fistülizan CH’da MMP3’ü inhibe edebildiği gösterilmiş olup fistülizan CH tedavisinde kullanılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (420).

MMP1 (kolajenaz-1) CH’da artmış ekspresyon göstermektedir (378,407,408,421,422) MMP1 ekspresyonu ÜK’de hastalık aktivasyonu ile ilişkili artmış regülasyon göstermektedir (404,423–425). MMP1 İBH’da artmış ekspresyon göstermektedir (398,399,404). MMP1’in ÜK tanısını koymada, şiddetini belirleme (424) ve tedavisini düzenlemede biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (423). Serumdaki MMP1 yeni tanı CH’da hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir (426). MMP inhibitörlerinin İBH tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (427). MMP1, plazma ölçümünün idiyopatik pulmoner fibrozis için bir biyobelirteç olabileceği (428), arteriyel trombozda potansiyel hedef olabileceği (429), meme kanserli hastalarda kemik metastazıyla ilişkili olabileceği (430) düşünülmektedir.

Lipokalin-2 (LCN2); IL-17A, IL-22 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) tarafından regüle edilen antimikrobiyal bir peptit olarak tanımlanmıştır (431). LCN2 (lipocalin-2), İBH’lı hastalarda normal dokuya göre artmış ekspresyon göstermektedir (318,425,431,432). LCN2, kolorektal karsinomda (433), rekürren tümörlerde ve metastatik tümörlerde farklılaşmış ekspresyon gösterebilmektedir (321). Kolit ile ilişkili karsinogenez için belirteçtir (434) ve fekal LCN2 ölçümü kolonoskopinin tamamlayıcısı olarak karsinomda erken tanıya yardımcı olabilir (388). Aktif ÜK için biyobelirteç (431) ve CH için fekal belirteç (435) olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. İBH’da fekal lipokalin2 ve fekal kalprotektin benzer tanısal özellikler göstermektedir (436). LCN2, kolanjiokarsinomda safra düzeyleri ile tanı belirteci ve tedavi hedefi olarak (437), boy kısalığında (438) ve kolorektal kanserde tanı ve tedavi hedefi olarak kullanılabilir (439). Anti-LCN2 tedavisi ferroptoz yolu ile hepatosellüler karsinom için tedavi hedefi olabilir (440).

6.SONUÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı kişilerde, hastalık aktivasyonunu etkileyen etkenler incelendiğinde; kadın cinsiyet, kış mevsimi, alkol tüketimi, antibiyotik kullanım sıklığı, fiziksel aktivite, NSAİİ kullanımı, stres, mevsim değişimi, uyku kalitesi, turşu-sirke tüketimi ve lifli gıda tüketimi ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu etkenlerden fiziksel aktivite, mevsim değişimi, NSAİİ kullanımı ve uyku kalitesi, diğer değişkenlerden bağımsız olarak hastalık aktivasyonu için anlamlı saptanmıştır. Bu faktörlerin moleküler mekanizmalarını değerlendirmede biyoinformatik yöntemlerle saptanan DEG'ler ve KEGG yolları kullanılmıştır. Uyku ile ilişkili olduğu düşünülen serotonerjik yolda bulunan TPH1 geni İBH'da azalmış ekspresyon göstermiştir. NSAİİ ile ilişkili olabileceği düşünülen araşidonik asit metabolizması yolağında yer alan EPHX2 geninin ekspresyonunda azalmış regülasyon, PTDGS ve PLA2G2A genlerinde artmış regülasyon saptanmıştır. Bu genlerin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Diğer faktörlerle ilişkili moleküler yollar saptanamamıştır.

İBH'nın tanısında biyobelirteç ve yeni terapötik hedef olabilecek gen ve proteinlerinin saptanması için yapılan biyoinformatik analizlerde İBH'da ekspresyonu en fazla artış gösteren on DEG; LCN2, MMP1, MMP3, CHI3L1, DEFA6, DUOX2, SLC6A14, REG1B, DEFA5, REG1A saptanmıştır.

Gen ekspresyon analizlerinde kullanılan veri setleri, GEO veritabanından indirilmiş olup, örneklerin alındığı dönemde kişilerdeki hastalık aktivasyon durumu bilinmemesi çalışmanın sınırlılıklarındandır. Çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, ayrıntılı moleküler incelemeler ve klinik çalışmalar gerektirmekle birlikte İBH'da hastalık aktivasyonunun fenotipinin moleküler düzeyde saptanmasına katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Kofla-Dłubacz A, Pytrus T, Akutko K, Sputa-Grzegorzółka P, Piotrowska A, Dzięgiel P. Etiology of IBD-Is It Still a Mystery? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Oct 18;23(20):847–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6293300>
2. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(1):101–11.
3. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17.
4. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–55.
6. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008 Mar;2(1):1–23.
7. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
8. 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 Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
9. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* [Internet]. 2007 May;369(9573):1641–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00604323>
10. Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM, Shah AN, Chessin LN, Segal HL, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology*. 1990;98(1):104–10.
11. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. Vol. 29, *Current Opinion in Gastroenterology*. 2013. p. 357–62.
12. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;140(6):1785-1794.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>
13. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2007 Jan;42(1):16–25.
14. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3668–72.
15. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical

- characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jan;43(1):51–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724251>
16. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease [Internet]. Vol. 44, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2017 [cited 2021 Mar 18]. p. 673–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454317301045>
 17. Loftus EVJ. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504–17.
 18. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91–9.
 19. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38(5):738–41.
 20. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991 Jan;324(2):84–8.
 21. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* [Internet]. 1988 Jul;29(7):990–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3396969>
 22. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2012;491(7422):119–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11582>
 23. Cardinale CJ, Hakonarson H. Genetics of inflammatory bowel diseases. In: *Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Third Edition*. 2017. p. 3–14.
 24. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Vol. 448, *Nature*. 2007. p. 427–34.
 25. Liu JZ, Van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979–86.
 26. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* [Internet]. 2001 May 31;411(6837):603–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11385577>
 27. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* [Internet]. 2003 Feb;278(8):5509–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820865296>
 28. Shaw MH, Kamada N, Warner N, Kim YG, Nuñez G. The ever-expanding function of NOD2: Autophagy, viral recognition, and T cell activation. Vol. 32, *Trends in Immunology*. 2011. p. 73–9.

29. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* [Internet]. 2010 Jan 6;16(1):90–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2069>
30. Travassos LH, Carneiro LAM, Ramjeet M, Hussey S, Kim Y, Magalhães JG, et al. Articles Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol* [Internet]. 2009;11(1):55–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1823>
31. Sabbah A, Chang TH, Harnack R, Frohlich V, Tominaga K, Dube PH, et al. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat Immunol*. 2009;10(10):1073–80.
32. Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *Nat Immunol*. 2009;10(5):471–9.
33. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007;39(2):207–11.
34. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2007;39(7):830–2.
35. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. Vol. 469, *Nature*. 2011. p. 323–35.
36. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* (80-). 2006;314(5804):1461–3.
37. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. Vol. 58, *Gut*. 2009. p. 1152–67.
38. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47 [Internet]. Vol. 43, *Nature Genetics*. Nature Publishing Group; 2011. p. 246–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.764>
39. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jan;61(1).
40. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* [Internet]. 2005 Jun 10;308(5728):1635–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831718>
41. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* [Internet]. 2011 May;60(5):631–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209126>
42. Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borruel N, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J*

Gastroenterol. 2008;103(3):643–8.

43. Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Pnas [Internet]. 2007;104(34):13780–5. Available from: www.pnas.org/cgi/content/full/1043413780
44. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* and Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Jan;23(1):16–20.
45. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155–65.
46. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* [Internet]. 2005 Aug;206(1):277–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0105-2896.2005.00293.x>
47. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. Vol. 206, *Immunological Reviews*. 2005. p. 296–305.
48. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Apr 10;6(2):223–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/egh.11.107>
49. Shih DQ, Michelsen KS, Barrett RJ, Biener-Ramanujan E, Gonsky R, Zhang X, et al. Insights into TL1A and IBD pathogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691(6):279–88.
50. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. Mackay IR, Rosen FS, editors. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Aug 3;343(5):338–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200008033430506>
51. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol*. 2005 Apr;174(8):4453–60.
52. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1738–47.
53. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. Vol. 17, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011. p. 362–81.
54. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O, Herrlinger KR, Fellermann K, et al. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2003 Jul;9(4):215–23.
55. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:227–57.
56. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. Vol. 27, *Annual Review of Immunology*. 2009. p. 485–517.
57. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology*. 1993 Jan;78(1):127–31.

58. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2):550–64.
59. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004 May;113(10):1490–7.
60. Di Sabatino A, Biancheri P, Rovedatti L, MacDonald TT, Corazza GR. New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease. Vol. 18, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012. p. 368–71.
61. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. 2007 Sep;8(9):967–74.
62. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1682–9.
63. Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, Tsujikawa T, Amagase K, Takeuchi K, et al. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2010 Jun;160(3):386–93.
64. Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. Vol. 11, *Journal of Digestive Diseases*. 2010. p. 266–76.
65. Meenan J, Spaans J, Grool TA, Pals ST, Tytgat GN, van Deventer SJ. Altered expression of alpha 4 beta 7, a gut homing integrin, by circulating and mucosal T cells in colonic mucosal inflammation. *Gut*. 1997 Feb;40(2):241–6.
66. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* (80-). 2005;307(5717):1920–5.
67. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors. Vol. 3, *Autoimmunity Reviews*. 2004. p. 394–400.
68. Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Vol. 3, *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. 2006. p. 390–407.
69. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul;8(7):607–16.
70. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Apr;18(4):725–36.
71. Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking--a review. *Am J Gastroenterol*. 1998 Feb;93(2):144–9.
72. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994 Mar;106(3):643–8.

73. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Mar;284(6317):706.
74. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1998 Jun;114(6):1143–50.
75. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 1987 Oct;107(4):513–6.
76. Ananthakrishnan AN. Environmental triggers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2013 Jan;15(1):302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250702>
77. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010 Jun;45(6):571–83.
78. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2006 Jan;41(1):10–6.
79. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Vol. 12, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 205–17.
80. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A(September).
81. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
82. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):773–7.
83. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53.
84. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease—epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;13(4):307–17. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1574569>
85. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110–9.
86. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):413–27.
87. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)*. 2005 Sep;125(8):297–300.
88. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116–22.

89. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1794–800.
90. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol*. 1990 Jun;85(6):711–6.
91. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. 1999 Jan;44(1):1–13.
92. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819–31.
93. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012 Dec;72(18):2333–49.
94. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sep;16(9):1598–619.
95. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002 Sep;123(3):714–8.
96. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):827–36.
97. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Sep;55(5):401–12.
98. Oshitani N, Watanabe K, Nakamura S, Higuchi K, Arakawa T. [Extraintestinal complications in patients with ulcerative colitis]. *Nihon Rinsho*. 2005 May;63(5):874–8.
99. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol*. 1982 Apr;14(4):356–60.
100. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Sep;20(9):1655–67.
101. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005 Dec;11(46):7227–36.
102. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7–27.
103. Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2004 Jul;91(7):801–14.
104. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European

- evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut*. 2006;55(SUPPL. 1).
105. Lewis JD. C-reactive protein: anti-placebo or predictor of response. Vol. 129, *Gastroenterology*. United States; 2005. p. 1114–6.
 106. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Vol. 15, *Clinical Microbiology Reviews*. 2002. p. 79–94.
 107. 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. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):803–13.
 108. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;140(6):1817-1826.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.058>
 109. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1190–8.
 110. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998 Oct;115(4):822–9.
 111. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):622–35.
 112. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004 Nov;99(11):2235–41.
 113. Lee JM, Lee KM. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clin Endosc*. 2016;49(4):370–5.
 114. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 1977 Feb;23(3):150–4.
 115. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am*. 1990 Jan;74(1):51–65.
 116. Jalan KN, Walker RJ, Sircus W, McManus JP, Prescott RJ, Card WI. Pseudopolyposis in ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 1969 Sep;2(7620):555–9.
 117. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*. 1997 Aug;92(8):1275–9.
 118. Haskell H, Andrews CWJ, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005 Nov;29(11):1472–81.
 119. Yao K, Iwashita A, Yao T, Takemura S, Furukawa K, Matsui T, et al. Increased numbers of macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa of patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1996 Nov;41(11):2260–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8943982>

120. Ye BD, Jang BI, Jeon YT, Lee KM, Kim JS, Yang S-K. [Diagnostic guideline of Crohn's disease]. *Korean J Gastroenterol*. 2009 Mar;53(3):161–76.
121. Solem CA, Loftus EVJ, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc*. 2008 Aug;68(2):255–66.
122. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1(Suppl 1):i1-15.
123. Kang MS, Park D Il, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn C Il, et al. [Bamboo joint-like appearance of stomach in Korean patients with Crohn's disease]. *Korean J Gastroenterol*. 2006 Dec;48(6):395–400.
124. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 60, *Gut*. 2011. p. 571–607.
125. Parente F, Maconi G, Bollani S, Anderloni A, Sampietro G, Cristaldi M, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut*. 2002 Apr;50(4):490–5.
126. Dietrich CF. Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27(4):482–93.
127. 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.
128. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland L V. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: Acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;107(3):755–63.
129. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug;50(8):942–51.
130. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147–55.
131. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(7):699–706.
132. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: Follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 Jun;122(7):1808–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850200015X>
133. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Mar;31(3):260–6.
134. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* [Internet]. 1994

- Jul [cited 2021 Mar 25];107(1):3–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/001650859490054X>
135. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TIA. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):609–17.
 136. Scherer JR. Inflammatory bowel disease: complications and extraintestinal manifestations. *Drugs Today (Barc)*. 2009 Mar;45(3):227–41.
 137. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854–62.
 138. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*. 2012 Feb;61(2):241–7.
 139. Kane S V. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar;23(5):577–85.
 140. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501–23; quiz 524.
 141. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008 Mar;2(1):24–62.
 142. 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*. 2011 May;60(5):571–607.
 143. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Jan;(1):CD004115.
 144. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9853):1606–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
 145. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005 Jul;54(7):960–5.
 146. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997 Oct;92(10):1867–71.
 147. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2006 Apr;(2):CD000543.
 148. Faubion WAJ, Loftus EVJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):255–60.
 149. Leung Y, Panaccione R, Hemmelgarn B, Jones J. Exposing the weaknesses: a

- systematic review of azathioprine efficacy in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2008 Jun;53(6):1455–61.
150. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec;353(23):2462–76.
 151. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):780–7.
 152. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J-F, D’Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):253–7.
 153. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Feb;15(2):176–81.
 154. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007 Jan;5(1):103–10.
 155. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Apr;17(4):976–83.
 156. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec;101(12):2857–65.
 157. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996 Jun;38(6):905–10.
 158. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan;25(1):19–37.
 159. Sang L-X, Chang B, Zhang W-L, Wu X-M, Li X-H, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr;16(15):1908–15.
 160. Timmer A, McDonald JWD, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2007 Jan;(1):CD000478.
 161. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006 Jan;55(1):47–53.
 162. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: Practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):537–45.
 163. Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol*. 2015 Dec;15:178.
 164. Slevin SM, Egan LJ. New Insights into the Mechanisms of Action of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm*

Bowel Dis. 2015 Dec;21(12):2909–20.

165. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(8):989–97.
166. Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, Waldner MJ, Atreya I, Neumann H, et al. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14⁺ macrophages. *Gastroenterology*. 2011 Dec;141(6):2026–38.
167. Vos ACW, Wildenberg ME, Duijvestein M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Anti-tumor necrosis factor- α antibodies induce regulatory macrophages in an Fc region-dependent manner. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):221–30.
168. Vos ACW, Wildenberg ME, Arijs I, Duijvestein M, Verhaar AP, de Hertogh G, et al. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):401–8.
169. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(42):9300–13.
170. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992 Jul;305(6844):20–2.
171. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):199–212; quiz 213.
172. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut*. 1990 Mar;31(3):329–33.
173. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992 Nov;103(5):1444–51.
174. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, Buie WD, Dunn GD, Ko CY, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2005 Nov;48(11):1997–2009.
175. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):661–73.
176. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):755–8.
177. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Oct;10(10):CD000545.
178. Ramadas A V, Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of

- changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1200–6.
179. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard M-A. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011 Jul;60(7):930–6.
 180. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1147–55.
 181. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(20):1946–60.
 182. Holleran G, Lopetuso L, Petito V, Graziani C, Ianiro G, McNamara D, et al. The innate and adaptive immune system as targets for biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
 183. Fedyk ER, Wyant T, Yang L-L, Csizmadia V, Burke K, Yang H, et al. Exclusive antagonism of the $\alpha 4 \beta 7$ integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Nov;18(11):2107–19.
 184. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez J-B. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Feb;310(3):G155-62.
 185. Pilar M, Ferré B, Bosca-watts MM, Pérez MM. Crohn's disease. *Med Clínica (English Ed)* [Internet]. 2018;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2018.05.006>
 186. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb;11(2):135–49.
 187. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative Monitoring of Gene Expression Patterns with a Complementary DNA Microarray. *Science* (80-) [Internet]. 1995 Oct 20;270(5235):467–70. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.270.5235.467>
 188. Heller RA, Schena M, Chai A, Shalon D, Bedilion T, Gilmore J, et al. Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1997 Mar 18;94(6):2150–5. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2150>
 189. Bullinger L, Döhner K, Bair E, Fröhling S, Schlenk RF, Tibshirani R, et al. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Apr;350(16):1605–16.
 190. Ogata H, Goto S, Sato K, Fujibuchi W, Bono H, Kanehisa M. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res*. 1999 Jan;27(1):29–34.
 191. Van Limbergen J, Philpott D, Griffiths AM. Genetic profiling in inflammatory bowel disease: From association to bedside. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;141(5):1566-1571.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.018>

192. Montero-Meléndez T, Llor X, García-Planella E, Perretti M, Suárez A. Identification of Novel Predictor Classifiers for Inflammatory Bowel Disease by Gene Expression Profiling. *PLoS One*. 2013;8(10):1–9.
193. Lu J, Wang Z, Maimaiti M, Hui W, Abudourexiti A, Gao F. Identification of diagnostic signatures in ulcerative colitis patients via bioinformatic analysis integrated with machine learning. *Hum Cell* [Internet]. 2022;35(1):179–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00641-w>
194. Csillag C, Nielsen OH, Borup R, Nielsen FC, Olsen J. Clinical phenotype and gene expression profile in Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Jan;292(1):G298-304.
195. Olsen J, Gerds TA, Seidelin JB, Csillag C, Bjerrum JT, Troelsen JT, et al. Diagnosis of ulcerative colitis before onset of inflammation by multivariate modeling of genome-wide gene expression data. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1032–8.
196. Bjerrum JT, Nielsen OH, Riis LB, Pittet V, Mueller C, Rogler G, et al. Transcriptional analysis of left-sided colitis, pancolitis, and ulcerative colitis-associated dysplasia. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2340–52.
197. Planell N, Lozano JJ, Mora-Buch R, Masamunt MC, Jimeno M, Ordás I, et al. Transcriptional analysis of the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis in remission reveals lasting epithelial cell alterations. *Gut*. 2013;62(7):967–76.
198. Țieranu CG, Dobre M, Mănuc TE, Milanesi E, Pleșea IE, Popa C, et al. Gene expression profile of endoscopically active and inactive ulcerative colitis: preliminary data. *Rom J Morphol Embryol = Rev Roum Morphol Embryol*. 2017;58(4):1301–7.
199. Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2009 Dec;58(12):1612–9.
200. Arijis I, De Hertogh G, Lemaire K, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene expression of antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease before and after first infliximab treatment. *PLoS One*. 2009;4(11).
201. KEGG PATHWAY: Inflammatory bowel disease - Reference pathway [Internet]. [cited 2022 Nov 9]. Available from: <https://www.kegg.jp/pathway/map05321>
202. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* [Internet]. 1989 May;28(2):193–213. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>
203. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 1996;7(2):107–15.
204. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;22(11):1748–53.
205. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1882–9.

206. Sofia MA, Lipowska AM, Zmeter N, Perez E, Kavitt R, Rubin DT. Poor Sleep Quality in Crohn's Disease Is Associated With Disease Activity and Risk for Hospitalization or Surgery. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jul;26(8):1251–9.
207. Gingold-Belfer R, Peled N, Levy S, Katz N, Niv Y, Fass R, et al. Impaired sleep quality in Crohn's disease depends on disease activity. *Dig Dis Sci*. 2014 Jan;59(1):146–51.
208. Tang Y, Preuss F, Turek FW, Jakate S, Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med* [Internet]. 2009 Jun;10(6):597–603. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.12.009>
209. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(8):965–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.021>
210. Ali T, Madhoun MF, Crosby A, Orr WC, Rubin DT. 43 Poor Sleep Quality Predicts Disease Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;144(5, Supplement 1):S-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513600396>
211. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(11):2440–3.
212. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec;22(1).
213. Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*. 2003 Nov;66(9):1673–80.
214. Matthes S, Bader M. Peripheral Serotonin Synthesis as a New Drug Target. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2018;39(6):560–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.004>
215. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 2009;60:355–66.
216. Sarrouilhe D, Mesnil M. Serotonin and human cancer: A critical view. *Biochimie*. 2019 Jun;161:46–50.
217. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(6):832–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224703>
218. Gatt K, Schembri J, Katsanos KH, Christodoulou D, Karmiris K, Kopylov U, et al. Inflammatory Bowel Disease [IBD] and Physical Activity: A Study on the Impact of Diagnosis on the Level of Exercise Amongst Patients With IBD. *J Crohns Colitis*. 2019 May;13(6):686–92.
219. Greenley RN, Naftaly JP, Walker RJ, Kappelman MD, Martin CF, Schneider KL. Sports Participation in Youth With Inflammatory Bowel Diseases: The Role of Disease Activity and Subjective Physical Health Symptoms. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 Jan 18;24(2):247–53. Available from: <https://doi.org/10.1093/ibd/izx057>

220. Chan D, Robbins H, Rogers S, Clark S, Poullis A. Inflammatory bowel disease and exercise: results of a Crohn's and Colitis UK survey. *Frontline Gastroenterol*. 2014 Jan;5(1):44–8.
221. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013 Nov;347:f6633.
222. Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, Gibson PR. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome—implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):246–65.
223. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, HELLERS G, Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol*. 1993 Apr;22(2):268–72.
224. Klein I, Reif S, Farbstein H, Halak A, Gilat T. Preillness non dietary factors and habits in inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Jun;30(3):247–51.
225. Hashash JG, Binion DG. Exercise and Inflammatory Bowel Disease: Insights into Etiopathogenesis and Modification of Clinical Course. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2017;46(4):895–905. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.010>
226. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1063–71.
227. Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, Krug AB, Mair S, et al. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *Digestion*. 2015;91(3):239–47.
228. Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wójcik D, et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2016;68(4):827–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1734114016300275>
229. Shephard RJ. The Case for Increased Physical Activity in Chronic Inflammatory Bowel Disease: A Brief Review. *Int J Sports Med*. 2016 Jun;37(7):505–15.
230. Lykouras D, Karkoulas K, Triantos C. Physical Exercise in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):1024.
231. Reboredo MM, Pinheiro BV, Chebli JMF. Physical Exercise Programmes in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2017 Oct 1;11(10):1286. Available from: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx037>
232. Ng V, Millard W, Lebrun C, Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2007 Sep;17(5):384–8.
233. Loudon CP, Corroll V, Butcher J, Rawsthorne P, Bernstein CN. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Mar;94(3):697–703.
234. Martin D. Physical activity benefits and risks on the gastrointestinal system. *South Med*

- J. 2011;104(12):831–7.
235. Ploeger H, Obeid J, Nguyen T, Takken T, Issenman R, de Greef M, et al. Exercise and inflammation in pediatric Crohn's disease. *Int J Sports Med* [Internet]. 2012 Aug 4;33(8):671–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1304323>
 236. Lamers CR, de Roos NM, Bongers CCWG, Ten Haaf DSM, Hartman YAW, Witteman BJM, et al. Repeated prolonged moderate-intensity walking exercise does not appear to have harmful effects on inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Jan;56(1):30–7.
 237. Aratari A, Papi C, Galletti B, Angelucci E, Viscido A, D'Ovidio V, et al. Seasonal variations in onset of symptoms in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2006 May 1;38(5):319–23.
 238. Moum B, Aadland E, Ekbom A, Vatn MH. Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis. *Gut* [Internet]. 1996 Mar 1;38(3):376–8. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.38.3.376>
 239. Basaranoglu M, Sayilir A, Demirbag AE, Mathew S, Ala A, Senturk H. Seasonal clustering in inflammatory bowel disease: A single centre experience. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(6):877–81.
 240. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut*. 1990 Feb;31(2):179–83.
 241. Myszor M, Calam J. Seasonality of ulcerative colitis. Vol. 2, *Lancet* (London, England). England; 1984. p. 522–3.
 242. Karamanolis DG, Delis KC, Papatheodoridis G V, Kalafatis E, Paspatis G, Xourgias VC. Seasonal variation in exacerbations of ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 1997;44(17):1334—1338. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/9356850>
 243. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL. Seasonal Variation in Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2004;126(3):665–73.
 244. Don BA, Goldacre MJ. Absence of seasonality in emergency hospital admissions for inflammatory bowel disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1984 Nov 17;2(8412):1156–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6150213>
 245. Zeng L, Anderson FH. Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Jan;31(1):79–82.
 246. Sonnenberg A. Seasonal variation of enteric infections and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Jul 1;14(7):955–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ibd.20408>
 247. Janssen CE, Globig AM, Busse Grawitz A, Bettinger D, Hasselblatt P. Seasonal variability of vitamin D status in patients with inflammatory bowel disease - A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217238.
 248. 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 and

- ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012 Mar;156(5):350–9.
249. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2006 Feb;4(2):196–202.
 250. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2000 Aug;95(8):1949–54.
 251. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997 May;40(5):619–22.
 252. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov;20(10):1035–43.
 253. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* 2006 Jan;51(1):168–72.
 254. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Feb;50(2):152–6.
 255. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000 Aug;95(8):1946–8.
 256. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun;47(11):1428–39.
 257. Larsson C, White I, Johansson C, Stark A, Meijer J. Localization of the human soluble epoxide hydrolase gene (EPHX2) to chromosomal region 8p21-p12. *Hum Genet.* 1995 Mar;95(3):356–8.
 258. Spector AA. Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl(Suppl):S52-6.
 259. Imig JD. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology. *Physiol Rev.* 2012 Jan;92(1):101–30.
 260. Qiu Y-E, Qin J, Luo Y, Qin S-L, Mu Y-F, Cun R, et al. Increased epoxyeicosatrienoic acids may be part of a protective mechanism in human ulcerative colitis, with increased CYP2J2 and reduced soluble epoxide hydrolase expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018 May;136:9–14.
 261. Reisdorf WC, Xie Q, Zeng X, Xie W, Rajpal N, Hoang B, et al. Preclinical evaluation of EPHX2 inhibition as a novel treatment for inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215033.
 262. Zhang W, Yang AL, Liao J, Li H, Dong H, Chung YT, et al. Soluble epoxide hydrolase

- gene deficiency or inhibition attenuates chronic active inflammatory bowel disease in IL-10(-/-) mice. *Dig Dis Sci*. 2012 Oct;57(10):2580–91.
263. Hu S, Ren S, Cai Y, Liu J, Han Y, Zhao Y, et al. Glycoprotein PTGDS promotes tumorigenesis of diffuse large B-cell lymphoma by MYH9-mediated regulation of Wnt- β -catenin-STAT3 signaling. *Cell Death Differ*. 2022 Mar;29(3):642–56.
 264. Lim W, Bae S-M, Jo G, Bazer FW, Choi Y, Song G. Prostaglandin D₂ synthase related to estrogen in the female reproductive tract. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jan;456(1):355–60.
 265. Shimanuki M, Takeda K, Kawaguchi M, Suzuki T, Shibahara S. Lipocalin-type prostaglandin D synthase as a marker for the proliferative potential of melanocyte-lineage cells in the human skin. *J Dermatol*. 2012 Aug;39(8):699–704.
 266. Nault J-C, Couchy G, Caruso S, Meunier L, Caruana L, Letouzé E, et al. Argininosuccinate synthase 1 and periportal gene expression in sonic hedgehog hepatocellular adenomas. *Hepatology*. 2018 Sep;68(3):964–76.
 267. Zhao F, Liu Y, Gu X, Zhang B, Song C, Cui B. Identification of sixteen metabolic genes as potential biomarkers for colon adenocarcinoma. *J BUON*. 2021;26(4):1252–9.
 268. MacPhee M, Chepenik KP, Liddell RA, Nelson KK, Siracusa LD, Buchberg AM. The secretory phospholipase A2 gene is a candidate for the Mom1 locus, a major modifier of ApcMin-induced intestinal neoplasia. *Cell*. 1995;81(6):957–66.
 269. Shuvalova YA, Khasanova ZB, Kaminaya VI, Samoilova E V, Korotaeva AA, Rubanovich A V, et al. The association of PLA2G2A single nucleotide polymorphisms with type IIA secretory phospholipase A2 level but not its activity in patients with stable coronary heart disease. *Gene*. 2015 Jun;564(1):29–34.
 270. Kuefner MS, Pham K, Redd JR, Stephenson EJ, Harvey I, Deng X, et al. Secretory phospholipase A2 group IIA modulates insulin sensitivity and metabolism. *J Lipid Res* [Internet]. 2017;58(9):1822–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002227520339535>
 271. Aarsman AJ, de Jong JG, Arnoldussen E, Neys FW, van Wassenaar PD, Van den Bosch H. Immunoaffinity purification, partial sequence, and subcellular localization of rat liver phospholipase A2. *J Biol Chem*. 1989 Jun;264(17):10008–14.
 272. Eerola LI, Surrel F, Nevalainen TJ, Gelb MH, Lambeau G, Laine VJO. Analysis of expression of secreted phospholipases A2 in mouse tissues at protein and mRNA levels. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Jul;1761(7):745–56.
 273. Nakano T, Ohara O, Teraoka H, Arita H. Group II phospholipase A2 mRNA synthesis is stimulated by two distinct mechanisms in rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*. 1990 Feb;261(1):171–4.
 274. Kuefner MS, Stephenson E, Savikj M, Smallwood HS, Dong Q, Payré C, et al. Group IIA secreted phospholipase A2 (PLA2G2A) augments adipose tissue thermogenesis. *FASEB J*. 2021;35(10):1–14.
 275. Nevalainen TJ, Grönroos JM, Kallajoki M. Expression of group II phospholipase A2 in the human gastrointestinal tract. *Lab Invest*. 1995 Feb;72(2):201–8.

276. Dotti I, Mora-Buch R, Ferrer-Picón E, Planell N, Jung P, Masamunt MC, et al. Alterations in the epithelial stem cell compartment could contribute to permanent changes in the mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2017;66(12):2069–79.
277. Yamaguchi O, Sugimura K, Ishizuka K, Suzuki K, Hasegawa K, Ohtsuka K, et al. Correlation between serum phospholipase A(2) IIA levels and histological activity in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2002 Sep;17(5):311–6.
278. Tomita Y, Jyoyama H, Kobayashi M, Kuwabara K, Furue S, Ueno M, et al. Role of group IIA phospholipase A2 in rat colitis induced by dextran sulfate sodium. *Eur J Pharmacol*. 2003 Jul;472(1–2):147–58.
279. Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K, Moriyama Y, Kawano H, Miyao Y, et al. Circulating levels of secretory type II phospholipase A2 predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100(12):1280–4.
280. Xing XF, Li H, Zhong XY, Zhang LH, Wang XH, Liu YQ, et al. Phospholipase A2 group IIA expression correlates with prolonged survival in gastric cancer. *Histopathology*. 2011;59(2):198–206.
281. Chen D, Jiao X-L, Liu Z-K, Zhang M-S, Niu M. Knockdown of PLA2G2A sensitizes gastric cancer cells to 5-FU in vitro. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jul;17(13):1703–8.
282. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1399–406.
283. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Deng C, Ding Y, et al. Risk factors for ulcerative colitis in a Chinese population: an age-matched and sex-matched case-control study. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Mar;41(3):280–4.
284. Nakamura Y, Labarthe DR. A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. *Am J Epidemiol*. 1994 Nov;140(10):902–11.
285. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: Environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis*. 2010;28(3):411–7.
286. Breuer-Katschinski BD, Holländer N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Mar;8(3):225–8.
287. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):993–1002.
288. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):363–8.
289. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003 Apr;52(4):552–7.
290. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current

- and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Nov;13(11):1403–11.
291. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Coffee and alcohol use and the risk of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1989 May;84(5):530–4.
 292. Mokbel M, Carbonnel F, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. [Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998 Nov;22(11):858–62.
 293. Swanson GR, Sedghi S, Farhadi A, Keshavarzian A. Pattern of alcohol consumption and its effect on gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel disease. *Alcohol [Internet].* 2010;44(3):223–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.10.019>
 294. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2004 Oct;53(10):1479–84.
 295. Mawdsley JE, Macey MG, Feakins RM, Langmead L, Rampton DS. The effect of acute psychologic stress on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006 Aug;131(2):410–9.
 296. Cámara RJA, Schoepfer AM, Pittet V, Bègré S, von Känel R. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Nov;17(11):2358–65.
 297. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut.* 2008 Oct;57(10):1386–92.
 298. Goodhand JR, Greig FIS, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jul;18(7):1232–9.
 299. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2011 Feb;(2):CD006913.
 300. Ferreira P, Cravo M, Guerreiro CS, Tavares L, Santos PM, Brito M. Fat intake interacts with polymorphisms of Caspase9, FasLigand and PPARgamma apoptotic genes in modulating Crohn's disease activity. *Clin Nutr.* 2010 Dec;29(6):819–23.
 301. Guerreiro CS, Ferreira P, Tavares L, Santos PM, Neves M, Brito M, et al. Fatty acids, IL6, and TNFalpha polymorphisms: an example of nutrigenetics in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009 Sep;104(9):2241–9.
 302. Tanaka M, Iwao Y, Sasaki S, Okamoto S, Ogata H, Hibi T, et al. Moderate dietary temperance effectively prevents relapse of Crohn disease: a prospective study of patients in remission. *Gastroenterol Nurs Off J Soc Gastroenterol Nurses Assoc.* 2007;30(3):202–10.
 303. McDonald PJ, Fazio VW. What can Crohn's patients eat? *Eur J Clin Nutr.* 1988 Aug;42(8):703–8.

304. 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*. 2013 Nov;145(5):970–7.
305. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):2016–25.
306. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997 Jun;40(6):754–60.
307. Scaldaferri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, et al. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int*. 2013;2013:435268.
308. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011 Jan;60(1):49–54.
309. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e794-803.
310. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2687–92.
311. Card T, Logan RFA, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut*. 2004;53(2):246–50.
312. Card T, Logan RFA, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* [Internet]. 2004 Feb;53(2):246–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724158>
313. Zheng H, Sugawara A, Okamoto H, Takasawa S, Takahashi H, Masuda S, et al. Expression profile of the REG gene family in colorectal carcinoma. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. 2011 Jan;59(1):106–15.
314. van Beelen Granlund A, Østvik AE, Brenna Ø, Torp SH, Gustafsson BI, Sandvik AK. REG gene expression in inflamed and healthy colon mucosa explored by in situ hybridisation. *Cell Tissue Res*. 2013 Jun;352(3):639–46.
315. Sun C, Wang X, Hui Y, Fukui H, Wang B, Miwa H. The Potential Role of REG Family Proteins in Inflammatory and Inflammation-Associated Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(13).
316. Mao H, Jia J, Sheng J, Zhang S, Huang K, Li H, et al. Protective and anti-inflammatory role of REG1A in inflammatory bowel disease induced by JAK/STAT3 signaling axis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;92:107304. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920337711>
317. Dieckgraefe BK, Crimmins DL, Landt V, Houchen C, Anant S, Porche-Sorbet R, et al. Expression of the regenerating gene family in inflammatory bowel disease mucosa: Reg Ialpha upregulation, processing, and antiapoptotic activity. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2002 Nov;50(6):421–34.

318. Csillag C, Nielsen OH, Vainer B, Olsen J, Dieckgraefe BK, Hendel J, et al. Expression of the genes dual oxidase 2, lipocalin 2 and regenerating islet-derived 1 alpha in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Apr;42(4):454–63.
319. Granlund A van B, Beisvag V, Torp SH, Flatberg A, Kleveland PM, Ostvik AE, et al. Activation of REG family proteins in colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Nov;46(11):1316–23.
320. Tsuchida C, Sakuramoto-Tsuchida S, Taked M, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Misu M, et al. Expression of REG family genes in human inflammatory bowel diseases and its regulation. *Biochem Biophys reports*. 2017 Dec;12:198–205.
321. Derakhshani A, Javadrashid D, Hemmat N, Dufour A, Solimando AG, Abdoli Shadbad M, et al. Identification of Common and Distinct Pathways in Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer: A Hypothesis Based on Weighted Gene Co-Expression Network Analysis. *Front Genet*. 2022;13(March):1–12.
322. Lawrance IC, Fiocchi C, Chakravarti S. Ulcerative colitis and Crohn's disease: distinctive gene expression profiles and novel susceptibility candidate genes. *Hum Mol Genet*. 2001 Mar;10(5):445–56.
323. Dieckgraefe BK, Stenson WF, Korzenik JR, Swanson PE, Harrington CA. Analysis of mucosal gene expression in inflammatory bowel disease by parallel oligonucleotide arrays. *Physiol Genomics*. 2000 Nov;4(1):1–11.
324. Sekikawa A, Fukui H, Suzuki K, Karibe T, Fujii S, Ichikawa K, et al. Involvement of the IL-22/REG Ialpha axis in ulcerative colitis. *Lab Invest*. 2010 Mar;90(3):496–505.
325. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr;48(4):526–35.
326. Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut*. 1988 Feb;29(2):206–17.
327. Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Nanakin A, Kanda N, Uenoyama Y, et al. Possible role of REG Ialpha protein in ulcerative colitis and colitic cancer. *Gut*. 2005 Oct;54(10):1437–44.
328. Goens D, Micic D. Role of Diet in the Development and Management of Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4).
329. Yonemura Y, Sakurai S, Yamamoto H, Endou Y, Kawamura T, Bandou E, et al. REG gene expression is associated with the infiltrating growth of gastric carcinoma. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2003;98(7):1394–400.
330. Sekikawa A, Fukui H, Zhang X, Maruo T, Tsumura T, Okabe Y, et al. REG Iα is a biomarker for predicting response to chemotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable stage IV gastric cancer. *Br J Cancer*. 2013 Feb;108(2):395–401.
331. Keel M, Härter L, Reding T, Sun L-K, Hersberger M, Seifert B, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1642–8.
332. Takasawa S. Regenerating gene (REG) product and its potential clinical usage. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2016;20(5):541–50. Available from:

333. Sekigawa I, Yanagida M, Iwabuchi K, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, et al. Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):261–7.
334. Tanaka H, Fukui H, Fujii S, Sekikawa A, Yamagishi H, Ichikawa K, et al. Immunohistochemical analysis of REG I α expression in ulcerative colitis-associated neoplastic lesions. *Digestion*. 2011;83(3):204–9.
335. Astrosini C, Roefzaad C, Dai Y-Y, Dieckgraefe BK, Jöns T, Kemmner W. REG1A expression is a prognostic marker in colorectal cancer and associated with peritoneal carcinomatosis. *Int J cancer*. 2008 Jul;123(2):409–13.
336. Makawita S, Dimitromanolakis A, Soosaipillai A, Soleas I, Chan A, Gallinger S, et al. Validation of four candidate pancreatic cancer serological biomarkers that improve the performance of CA19.9. *BMC Cancer*. 2013 Sep;13:404.
337. Liu Z, Zhang Y, Xie J, Li C, Wang X, Shen J, et al. Regenerating gene 1B silencing inhibits colon cancer cell HCT116 proliferation and invasion. *Int J Biol Markers*. 2015 May;30(2):e217-25.
338. Ganz T, Lehrer RI. Antimicrobial peptides of vertebrates. *Curr Opin Immunol*. 1998 Feb;10(1):41–4.
339. O’Neil DA, Porter EM, Elewaut D, Anderson GM, Eckmann L, Ganz T, et al. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol*. 1999 Dec;163(12):6718–24.
340. Noble CL, Abbas AR, Cornelius J, Lees CW, Ho GT, Toy K, et al. Regional variation in gene expression in the healthy colon is dysregulated in ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57(10):1398–405.
341. Stronati L, Negroni A, Pierdomenico M, D’Ottavio C, Tirindelli D, Di Nardo G, et al. Altered expression of innate immunity genes in different intestinal sites of children with ulcerative colitis. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2010 Dec;42(12):848–53.
342. Wehkamp J, Schwind B, Herrlinger KR, Baxmann S, Schmidt K, Duchrow M, et al. Innate immunity and colonic inflammation: Enhanced expression of epithelial α -defensins. *Dig Dis Sci*. 2002;47(6):1349–55.
343. Fahlgren A, Hammarström S, Danielsson A, Hammarström M-L. Increased expression of antimicrobial peptides and lysozyme in colonic epithelial cells of patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol*. 2003 Jan;131(1):90–101.
344. Cunliffe RN. α -Defensins in the gastrointestinal tract. *Mol Immunol*. 2003;40(7):463–7.
345. Granlund A van B, Flatberg A, Østvik AE, Drozdov I, Gustafsson B, Kidd M, et al. Whole Genome Gene Expression Meta-Analysis of Inflammatory Bowel Disease Colon Mucosa Demonstrates Lack of Major Differences between Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. *PLoS One*. 2013;8(2).
346. Perminow G, Beisner J, Koslowski M, Lyckander LG, Stange E, Vatn MH, et al.

- Defective paneth cell-mediated host defense in pediatric ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):452–9.
347. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(50):18129–34.
 348. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1658–64.
 349. Simms LA, Doecke JD, Walsh MD, Huang N, Fowler E V, Radford-Smith GL. Reduced alpha-defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut*. 2008 Jul;57(7):903–10.
 350. Williams AD, Korolkova OY, Sakwe AM, Geiger TM, James SD, Muldoon RL, et al. Human alpha defensin 5 is a candidate biomarker to delineate inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2017;12(8):e0179710.
 351. Moret-Tatay I, Cerrillo E, Sáez-González E, Hervás D, Iborra M, Sandoval J, et al. Identification of Epigenetic Methylation Signatures With Clinical Value in Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Oct;10(10):e00083.
 352. Qiao Q, Bai R, Song W, Gao H, Zhang M, Lu J, et al. Human α -defensin 5 suppressed colon cancer growth by targeting PI3K pathway. *Exp Cell Res*. 2021 Oct;407(2):112809.
 353. Nam MJ, Kee MK, Kuick R, Hanash SM. Identification of defensin alpha6 as a potential biomarker in colon adenocarcinoma. *J Biol Chem*. 2005 Mar;280(9):8260–5.
 354. Wei P-L, Lin J-C, Hung C-S, Makondi PT, Batzorig U, Chang T-C, et al. Human α -defensin 6 (HD6) suppresses CRC proliferation and metastasis through abolished EGF/EGFR signaling pathway. *Int J Med Sci*. 2022;19(1):34–46.
 355. Sloan JL, Mager S. Cloning and functional expression of a human Na(+) and Cl(-)-dependent neutral and cationic amino acid transporter B(0+). *J Biol Chem*. 1999 Aug;274(34):23740–5.
 356. Palazzolo L, Paravicini C, Laurenzi T, Adobati S, Saporiti S, Guerrini U, et al. SLC6A14, a Pivotal Actor on Cancer Stage: When Function Meets Structure. *SLAS Discov Adv life Sci R D*. 2019 Oct;24(9):928–38.
 357. Hatanaka T, Haramura M, Fei Y-J, Miyauchi S, Bridges CC, Ganapathy PS, et al. Transport of amino acid-based prodrugs by the Na⁺-and Cl⁻-coupled amino acid transporter ATB_{0,+} and expression of the transporter in tissues amenable for drug delivery. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(3):1138–47.
 358. Ugawa S, Sunouchi Y, Ueda T, Takahashi E, Saishin Y, Shimada S. Characterization of a mouse colonic system B₀₊ amino acid transporter related to amino acid absorption in colon. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2001;
 359. Sikder MOF, Yang S, Ganapathy V, Bhutia YD. The Na⁺/Cl⁻-coupled, broad-specific, amino acid transporter SLC6A14 (ATB_{0,+}): emerging roles in multiple diseases and therapeutic potential for treatment and diagnosis. *AAPS J*. 2018;20(1):1–11.
 360. Lu JJ, Maimaiti M, Liu H, Liu WD, Hui WJ, Huang XL, et al. Potential Biomarkers

- Associated with Differential Manifestations of Ulcerative Colitis (UC) in Uyghur and Han Population in China. *J Inflamm Res.* 2021;14:7431–41.
361. Eriksson A, Flach C-F, Lindgren A, Kvifors E, Lange S. Five mucosal transcripts of interest in ulcerative colitis identified by quantitative real-time PCR: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2008 Aug;8:34.
 362. Suviolahti E, Oksanen LJ, Ohman M, Cantor RM, Ridderstrale M, Tuomi T, et al. The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J Clin Invest.* 2003 Dec;112(11):1762–72.
 363. Eriksson A, Jennische E, Flach C-F, Jorge A, Lange S. Real-time PCR quantification analysis of five mucosal transcripts in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;20(4):290–6.
 364. Sikder MOF, Sivaprakasam S, Brown TP, Thangaraju M, Bhutia YD, Ganapathy V. SLC6A14, a Na⁺/Cl⁻-coupled amino acid transporter, functions as a tumor promoter in colon and is a target for Wnt signaling. *Biochem J.* 2020 Apr;477(8):1409–25.
 365. Gupta N, Miyauchi S, Martindale RG, Herdman A V, Podolsky R, Miyake K, et al. Upregulation of the amino acid transporter ATB0,+ (SLC6A14) in colorectal cancer and metastasis in humans. *Biochim Biophys Acta.* 2005 Jun;1741(1–2):215–23.
 366. Mao H, Sheng J, Jia J, Wang C, Zhang S, Li H, et al. Aberrant SLC6A14 Expression Promotes Proliferation and Metastasis of Colorectal Cancer via Enhancing the JAK2/STAT3 Pathway. *Onco Targets Ther.* 2021;14:379–92.
 367. Enomoto K, Hotomi M. Amino Acid Transporters as Potential Therapeutic Targets in Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea).* 2020 Jun;35(2):227–36.
 368. Kou L, Huang H, Lin X, Jiang X, Wang Y, Luo Q, et al. Endocytosis of ATB0,+(SLC6A14)-targeted liposomes for drug delivery and its therapeutic application for pancreatic cancer. *Expert Opin Drug Deliv.* 2020;17(3):395–405.
 369. Penheiter AR, Erdogan S, Murphy SJ, Hart SN, Felipe Lima J, Rakhshan Rohakhtar F, et al. Transcriptomic and Immunohistochemical Profiling of SLC6A14 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Biomed Res Int.* 2015;2015:593572.
 370. Zhang L, Sui C, Yang W, Luo Q. Amino acid transporters: Emerging roles in drug delivery for tumor-targeting therapy. *Asian J Pharm Sci [Internet].* 2020;15(2):192–206. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087619311225>
 371. Kou L, Yao Q, Sivaprakasam S, Luo Q, Sun Y, Fu Q, et al. Dual targeting of l-carnitine-conjugated nanoparticles to OCTN2 and ATB(0,+) to deliver chemotherapeutic agents for colon cancer therapy. *Drug Deliv.* 2017 Nov;24(1):1338–49.
 372. Karunakaran S, Umaphathy NS, Thangaraju M, Hatanaka T, Itagaki S, Munn DH, et al. Interaction of tryptophan derivatives with SLC6A14 (ATB0,+) reveals the potential of the transporter as a drug target for cancer chemotherapy. *Biochem J.* 2008 Sep;414(3):343–55.
 373. Bu M, Cao X, Zhou B. Identification of Potential Biomarkers and Immune Infiltration Characteristics in Ulcerative Colitis by Combining Results from Two Machine Learning Algorithms. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022.

374. Chen Y, Yan W, Chen Y, Zhu J, Wang J, Jin H, et al. SLC6A14 facilitates epithelial cell ferroptosis via the C/EBP β -PAK6 axis in ulcerative colitis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2022;79(11):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04594-7>
375. Geiszt M, Witta J, Baff J, Lekstrom K, Leto TL. Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense. *FASEB J*. 2003;17(11):1–14.
376. Grasberger H, Magis AT, Sheng E, Conomos MP, Zhang M, Garzotto LS, et al. DUOX2 variants associate with preclinical disturbances in microbiota-immune homeostasis and increased inflammatory bowel disease risk. *J Clin Invest*. 2021 May;131(9).
377. MacFie TS, Poulson R, Parker A, Warnes G, Boitsova T, Nijhuis A, et al. DUOX2 and DUOX2A2 form the predominant enzyme system capable of producing the reactive oxygen species H₂O₂ in active ulcerative colitis and are modulated by 5-aminosalicylic acid. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Mar;20(3):514–24.
378. Haberman Y, Tickle TL, Dexheimer PJ, Kim M-O, Tang D, Karns R, et al. Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature. *J Clin Invest*. 2014;124(8):3617–33.
379. Hamm CM, Reimers MA, McCullough CK, Gorbe EB, Lu J, Gu CC, et al. NOD2 status and human ileal gene expression. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Oct;16(10):1649–57.
380. Qi R, Zhou Y, Li X, Guo H, Gao L, Wu L, et al. DUOX2 Expression Is Increased in Barrett Esophagus and Cancerous Tissues of Stomach and Colon. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1835684.
381. Roy K, Wu Y, Meitzler JL, Juhasz A, Liu H, Jiang G, et al. NADPH oxidases and cancer. 2015;875:863–75.
382. Cao M, Zhang P-B, Wu P-F, Chen Q, Ge W-L, Shi G-D, et al. DUOX2 As a Potential Prognostic Marker which Promotes Cell Motility and Proliferation in Pancreatic Cancer. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6530298.
383. Chen CC, Pekow J, Llado V, Kanneganti M, Lau CW, Mizoguchi A, et al. Chitinase 3-like-1 expression in colonic epithelial cells as a potentially novel marker for colitis-associated neoplasia. *Am J Pathol* [Internet]. 2011;179(3):1494–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.05.038>
384. Kamba A, Lee I-A, Mizoguchi E. Potential association between TLR4 and chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40) signaling on colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Curr Mol Med*. 2013 Aug;13(7):1110–21.
385. Buisson A, Vazeille E, Minet-Quinard R, Goutte M, Bouvier D, Goutorbe F, et al. Faecal chitinase 3-like 1 is a reliable marker as accurate as faecal calprotectin in detecting endoscopic activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(10):1069–79.
386. de Bruyn M, Ringold R, Martens E, Ferrante M, Van Assche G, Opdenakker G, et al. The Ulcerative Colitis Response Index for Detection of Mucosal Healing in Patients Treated With Anti-tumour Necrosis Factor. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb;14(2):176–84.

387. Ma J-Y, Li R-H, Huang K, Tan G, Li C, Zhi F-C. Increased expression and possible role of chitinase 3-like-1 in a colitis-associated carcinoma model. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov;20(42):15736–44.
388. Kou F, Cheng Y, Shi L, Liu J, Liu Y, Shi R, et al. LCN2 as a Potential Diagnostic Biomarker for Ulcerative Colitis-Associated Carcinogenesis Related to Disease Duration. *Front Oncol*. 2021;11:793760.
389. Yu JE, Yeo IJ, Son DJ, Yun J, Han S-B, Hong JT. Anti-Chi3L1 antibody suppresses lung tumor growth and metastasis through inhibition of M2 polarization. *Mol Oncol*. 2022 Jun;16(11):2214–34.
390. Kawada M, Seno H, Kanda K, Nakanishi Y, Akitake R, Komekado H, et al. Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncogene*. 2012 Jun;31(26):3111–23.
391. Bao J, Ouyang Y, Qiao L, He J, Liu F, Wang Y, et al. Serum CHI3L1 as a Biomarker for Non-invasive Diagnosis of Liver Fibrosis. *Discov Med*. 2022;33(168):41–9.
392. Liu M, Wilson NO, Hibbert JM, Stiles JK. STAT3 Regulates MMP3 in Heme-Induced Endothelial Cell Apoptosis. *PLoS One*. 2013;8(8):1–12.
393. Dai XY, Song AY, Mu L, Wang LJ, Huang LQ. Potential Function of MMP3 Gene in Degradation of Extracellular Matrix Complex in Colorectal Carcinoma. Vol. 34, *Biomedical and environmental sciences : BES*. China; 2021. p. 66–70.
394. D’Haens G, Kelly O, Battat R, Silverberg MS, Laharie D, Louis E, et al. Development and Validation of a Test to Monitor Endoscopic Activity in Patients With Crohn’s Disease Based on Serum Levels of Proteins. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):515-526.e10.
395. Lakatos G, Hritz I, Varga MZ, Juhász M, Miheller P, Cierny G, et al. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2012;30(3):289–95.
396. Meijer MJW, Mieremet-Ooms MAC, van der Zon AM, van Duijn W, van Hogezaand RA, Sier CFM, et al. Increased mucosal matrix metalloproteinase-1, -2, -3 and -9 activity in patients with inflammatory bowel disease and the relation with Crohn’s disease phenotype. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2007 Aug;39(8):733–9.
397. Medina C, Santana A, Paz-Cabrera MC, Parra-Blanco A, Nicolás D, Gimeno-Garcia AZ, et al. Increased activity and expression of gelatinases in ischemic colitis. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec;51(12):2393–9.
398. von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2000 Jul;47(1):63–73.
399. McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, Mahida YR. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol*. 2003 Apr;162(4):1355–60.
400. Louis E, Ribbens C, Godon A, Franchimont D, De Groote D, Hardy N, et al. Increased production of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1

- by inflamed mucosa in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2000 May;120(2):241–6.
401. León AJ, Gómez E, Garrote JA, Bernardo D, Barrera A, Marcos JL, et al. High Levels of Proinflammatory Cytokines, but Not Markers of Tissue Injury, in Unaffected Intestinal Areas from Patients with IBD. McCafferty D-M, editor. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2009;2009:580450. Available from: <https://doi.org/10.1155/2009/580450>
 402. Heuschkel RB, MacDonald TT, Monteleone G, Bajaj-Elliott M, Smith JA, Pender SL. Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2000 Jul;47(1):57–62.
 403. Siloși I, Boldeanu MV, Mogoantă SȘ, Ghiluși M, Cojocaru M, Biciușcă V, et al. Matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) implication in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). *Rom J Morphol Embryol = Rev Roum Morphol Embryol*. 2014;55(4):1317–24.
 404. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Plasma matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as biomarkers of ulcerative colitis activity. *World J Gastroenterol*. 2003 Dec;9(12):2843–5.
 405. Bailey CJ, Hembry RM, Alexander A, Irving MH, Grant ME, Shuttleworth CA. Distribution of the matrix metalloproteinases stromelysin, gelatinases A and B, and collagenase in Crohn's disease and normal intestine. *J Clin Pathol*. 1994 Feb;47(2):113–6.
 406. Meijer MJW, Mieremet-Ooms MAC, van Hogezaand RA, Lamers CBHW, Hommes DW, Verspaget HW. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun;13(21):2960–6.
 407. Wang Z, Zhu J, Liu C, Ma L. Identification of key genes and pathways associated with Crohn's disease by bioinformatics analysis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2019;54(10):1205–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1665096>
 408. Warnaar N, Hofker HS, Maathuis MHJ, Niesing J, Bruggink AH, Dijkstra G, et al. Matrix metalloproteinases as profibrotic factors in terminal ileum in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006 Sep;12(9):863–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954805>
 409. Sun Y, Cai D, Hu W, Fang T. Identifying hub genes and miRNAs in Crohn's disease by bioinformatics analysis. *Front Genet*. 2022;13:950136.
 410. Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E, Brynskov J. Expression and localisation of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut*. 2004 May;53(5):701–9.
 411. Kourkoulis P, Michalopoulos G, Katifelis H, Giannopoulou I, Lazaris AC, Papaconstantinou I, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1, high mobility group box 1, matrix metalloproteinase 3 and annexin A1 as biomarkers of ulcerative colitis endoscopic and histological activity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;32(9):1106–15.

412. Kofla-Dłubacz A, Matusiewicz M, Krzesiek E, Noga L, Iwańczak B. Metalloproteinase-3 and -9 as novel markers in the evaluation of ulcerative colitis activity in children. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2014;23(1):103–10. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24596011>
413. Iwańczak B, Ruczka M, Matusiewicz M, Pytrus T, Matusiewicz K, Krzesiek E. Correlation between biomarkers (calprotectin, seromucoid, metalloproteinase-3 and CRP) and clinical and endoscopic activity of ulcerative colitis in children. *Adv Med Sci*. 2020 Sep;65(2):259–64.
414. Wang ZY, Qiu BF. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-1 and 3 in Remission Patients of Steroid-Dependent Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res*. 2010 Jun;3(3):120–4.
415. Sipos F, Germann TM, Wichmann B, Galamb O, Spisák S, Krenács T, et al. MMP3 and CXCL1 are potent stromal protein markers of dysplasia-carcinoma transition in sporadic colorectal cancer. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ*. 2014 Sep;23(5):336–43.
416. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79.
417. Barberio B, D’Inca R, Facchin S, Dalla Gasperina M, Fohom Tagne CA, Cardin R, et al. Matrix Metalloproteinase 3 Predicts Therapeutic Response in Inflammatory Bowel Disease Patients Treated With Infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Apr;26(5):756–63.
418. Biancheri P, Brezski RJ, Di Sabatino A, Greenplate AR, Soring KL, Corazza GR, et al. Proteolytic Cleavage and Loss of Function of Biologic Agents That Neutralize Tumor Necrosis Factor in the Mucosa of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;149(6):1564-1574.e3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515009373>
419. Kadir S-I, Wenzel Kragstrup T, Dige A, Kok Jensen S, Dahlerup JF, Kelsen J. Pirfenidone inhibits the proliferation of fibroblasts from patients with active Crohn’s disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Nov;51(11):1321–5.
420. Efsen E, Særmak T, Hansen A, Bruun E, Brynskov J. Ramiprilate inhibits functional matrix metalloproteinase activity in Crohn’s disease fistulas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(3):208–16.
421. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Junge K, Krones CJ, et al. Reduced Expression of Collagen Type I and Increased Expression of Matrix Metalloproteinases 1 in Patients With Crohn’s Disease. *J Invest Surg* [Internet]. 2005 Jan 1;18(1):33–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/08941930590905198>
422. Mäkitalo L, Kolho KL, Karikoski R, Anthoni H, Saarialho-Kere U. Expression profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colonic inflammation related to pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7–8):862–71.
423. Wang Y-D, Tan X-Y, Zhang K. Correlation of Plasma MMP-1 and TIMP-1 Levels and the Colonic Mucosa Expressions in Patients with Ulcerative Colitis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2009;2009:1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911067>

424. Wang Y-D, Mao J-W. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Nov;13(44):5926–32.
425. Hu Z-R, Zheng W-J, Yan Q, Hu W-W, Sun X-S. [Bioinformatic analysis of differentially expressed genes and Chinese medicine prediction for ulcerative colitis]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China J Chinese Mater medica*. 2020 Apr;45(7):1684–90.
426. Smids C, Horjus Talabur Horje CS, Nierkens S, Drylewicz J, Groenen MJM, Wahab PJ, et al. Candidate Serum Markers in Early Crohn's Disease: Predictors of Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2017 Sep;11(9):1090–100.
427. Baugh MD, Perry MJ, Hollander AP, Davies DR, Cross SS, Lobo AJ, et al. Matrix metalloproteinase levels are elevated in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1999;117(4):814–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508599703392>
428. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, Zhang Y, Gibson K, Lokshin AE, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med*. 2008 Apr;5(4):e93.
429. Trivedi V, Boire A, Tchernychev B, Kaneider NC, Leger AJ, O'Callaghan K, et al. Platelet matrix metalloprotease-1 mediates thrombogenesis by activating PAR1 at a cryptic ligand site. *Cell*. 2009 Apr;137(2):332–43.
430. Lu X, Wang Q, Hu G, Van Poznak C, Fleisher M, Reiss M, et al. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis. *Genes Dev*. 2009 Aug;23(16):1882–94.
431. Stallhofer J, Friedrich M, Konrad-Zerna A, Wetzke M, Lohse P, Glas J, et al. Lipocalin-2 Is a Disease Activity Marker in Inflammatory Bowel Disease Regulated by IL-17A, IL-22, and TNF- α and Modulated by IL23R Genotype Status. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Oct;21(10):2327–40.
432. Linggi B, Jairath V, Zou G, Shackelton LM, McGovern DPB, Salas A, et al. Meta-analysis of gene expression disease signatures in colonic biopsy tissue from patients with ulcerative colitis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 6];11(1):18243. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97366-5>
433. Kim S-L, Lee ST, Min IS, Park YR, Lee JH, Kim D-G, et al. Lipocalin 2 negatively regulates cell proliferation and epithelial to mesenchymal transition through changing metabolic gene expression in colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2017 Nov;108(11):2176–86.
434. Kim SL, Shin MW, Seo SY, Kim SW. Lipocalin 2 potentially contributes to tumorigenesis from colitis via IL-6/STAT3/NF- κ B signaling pathway. *Biosci Rep*. 2022 May;42(5).
435. Hsieh H, Morin J, Fillietaz C, Varada R, LaBarre S, Radi Z. Fecal Lipocalin-2 as a Sensitive and Noninvasive Biomarker in the TNBS Crohn's Inflammatory Bowel Disease Model. *Toxicol Pathol*. 2016 Dec;44(8):1084–94.
436. Zollner A, Schmiderer A, Reider SJ, Oberhuber G, Pfister A, Texler B, et al. Faecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases: Calprotectin Versus Lipocalin-2-a Comparative Study. *J Crohns Colitis*. 2021 Jan;15(1):43–54.

437. Chiang K-C, Yeh T-S, Wu R-C, Pang J-HS, Cheng C-T, Wang S-Y, et al. Lipocalin 2 (LCN2) is a promising target for cholangiocarcinoma treatment and bile LCN2 level is a potential cholangiocarcinoma diagnostic marker. *Sci Rep*. 2016 Oct;6:36138.
438. Liu X, Zhang J, Yuan J, Ding R, Liu T, Jia J. LCN2 is a new diagnostic biomarker and potential therapeutic target in idiopathic short stature. *J Cell Mol Med*. 2022 Jun;26(12):3568–81.
439. Chaudhary N, Choudhary BS, Shah SG, Khapare N, Dwivedi N, Gaikwad A, et al. Lipocalin 2 expression promotes tumor progression and therapy resistance by inhibiting ferroptosis in colorectal cancer. *Int J cancer*. 2021 Oct;149(7):1495–511.
440. Yao F, Deng Y, Zhao Y, Mei Y, Zhang Y, Liu X, et al. A targetable LIFR-NF- κ B-LCN2 axis controls liver tumorigenesis and vulnerability to ferroptosis. *Nat Commun*. 2021 Dec;12(1):7333.



8.EKLER

EK-1 Etik kurul onayı

EK-2 İBH Atak sıklığını değerlendirme anketi

EK-3 Türkçe PUKİ kullanım izni



EK-1 Etik kurul onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Ender Berat Ellidokuz

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6223-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Aktivasyona Neden Olan Faktörlerin Saptanması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Ender Berat Ellidokuz Gastroenteroloji BD.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ		Karar No:2021/14-39	Tarih:06.05.2021		
Prof.Dr. Ender Berat Ellidokuz'un sorumlusu olduğu "İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Aktivasyona Neden Olan Faktörlerin Saptanması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ATAKLARI TETİKLEYEN
FAKTÖRLERİ İNCELEME ANKETİ

1. Kaç yaşındasınız?:
2. Cinsiyetiniz nedir?
☐ Kadın ☐ Erkek
3. Kilonuz: kg Boyunuz: cm
4. Mesleğiniz nedir?:
5. Eğitim durumunuz?
☐ Okuma yazma bilmiyorum
☐ İlkokul mezunuyum
☐ Ortaokul mezunuyum
☐ Lise mezunuyum
☐ Üniversite mezunuyum
6. Hastalığınız nedir?
☐ Ülseratif Kolit
☐ Crohn Hastalığı
☐ İndetermine Kolit (Tam tanımlanamamış iltihaplı bağırsak hastalığı)
7. Hastalığınız kaç yaşınızda başladı?:
8. Bir yılda kaç kez atak geçiriyorsunuz?:
9. Tanı anından itibaren kaç defa yatış gerektiren atağınız oldu?:.....
10. Ortalama bir yıl içinde gastroenteroloji polikliniğine kaç defa başvuruyorsunuz? :
.....
11. Tanı anından itibaren hangi ilaç tedavilerini aldınız? (Birden çok seçeneği işaretleyebilirsiniz)
☐ 5-ASA (Mesalazin- Salofalk, asacol, pentasa vb.)
☐ Kortikosteroidler (prednol, precort vb.)
☐ Azatiopürin; metotreksat (imuran; metoart, metoject)
☐ Biyolojik Ajanlar
☐ Anti-TNF (Adalimumab- humira, infliksimab-remicade remsima vb)
☐ Anti-İntegrin (vedolizumab- entivio)
☐ Diğer biyolojik ajanlar
12. Hangi mevsimde daha sık atak geçirdiğinizi düşünüyorsunuz?
☐ İlkbahar ☐ Yaz ☐ Sonbahar ☐ Kış
13. Alkol kullanıyor musunuz?
☐ Evet
☐ Hayır
14. Sigara kullanıyor musunuz?
☐ Hiç Kullanmadım
☐ Kullanıyorum Günde kaç paket: Kaç yıldır:
☐ Bıraktım Günde kaç paket: Kaç yıldır:

15. Kahve tüketiminiz ne kadar?

- ☐ Hiç tüketmiyorum
- ☐ Günde bir ya da iki fincan tüketiyorum
- ☐ Günde üç fincan veya daha fazla tüketiyorum

16. Şu anda inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi dışında kullandığınız ilaçlar hangileridir?

- ☐ Başka ilaç kullanmıyorum.
- ☐ Demir ilaçları (ferrum, oroferon, feramat vb.)
- ☐ NSAİİ (Ağrı kesiciler)
- ☐ Oral kontraseptif ilaçlar (Östrojen-progesteron içeren ilaçlar, hormon replasman tedavileri)
- ☐ PPI (Mide koruyucu ilaçlar)
- ☐ D vitamini
- ☐ B12 vitamini
- ☐ Folik asit
- ☐ DİĞER

17. Antibiyotik kullanım sıklığınız ne kadardır?

- ☐ Yılda 3 defadan az kullanıyorum
- ☐ Yılda 3-5 defa kullanıyorum
- ☐ Yılda 6 defa ve daha fazla kullanıyorum

18. Düzenli bir fiziksel aktivite yapıyor musunuz?

- ☐ Yapmıyorum
- ☐ Yapıyorum haftada 3 günden daha az tempolu yürüyüş vb. Spor
- ☐ Yapıyorum haftada 4 gün ve daha fazla tempolu yürüyüş vb. Spor

19. Hastalığınızı arttırabilecek ya da atağın ortaya çıkışına neden olabilecek faktörlerden hangileri sizi ne kadar etkiler? Aşağıdaki soruları sizi etkileme derecesine göre yanıtlayınız

ETKEN/ ETKİLEME DERECESİ	Hiç etkilemez(0)	Az etkiler (1)	Etkiler (2)	Çok etkiler (3)
Stres				
Uykusuzluk				
Mevsimsel değişiklik				
Diyet değişikliği				
Antibiyotik kullanımı				

20. Atak sıklığınızı arttırdığını düşündüğünüz başka durumlar sizce nelerdir?

.....

21. Uyku düzeniniz ile ilgili lütfen aşağıdaki soruları yanıtlayınız. Uyku kalitenizi değerlendirmek amacıyla Pittsburgh uyku kalitesi ölçeğini doldurunuz.

PITTSBURGH UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ : Açıklamalar: Aşağıdaki sorular sizin yalnızca son birkaç aydır yaşadığınız uyku düzeni ve uyku alışkanlıklarınız ile ilgilidir. Cevaplarınız son 1 ay içinde gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtilmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1 – Geceleri genellikle ne zaman yattınız?

Son 1 ay, saat

2 – Geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı ?

Son 1 ay, ... Dakika

3- Sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

Son 1 ay, saat

4-Geceleri gerçekten kaç saat uyudunuz?(Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir.)

Son 1 ay, saat

Aşağıdaki soruların her biri için en uygun cevabı seçiniz.

5 – Aşağıdaki sorunları belirten uyku problemlerini ne sıklıkta yaşadınız?

a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

b) Gece yarısı veya sabah erken uyandınız

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

c) Banyo/tuvaleti kullanmak için kalkmak zorunda kaldınız

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

e) Öksürdünüz ve gürültülü bir şekilde horladınız

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

f) Aşırı derecede üşüdünüz

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

h) Kötü rüya gördünüz

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

i) Ağrı duydunuz

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

Diğer nedenler; lütfen belirtiniz

Neden veya nedenler belirttiyseniz bundan dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

6 – Uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz?

1) Çok iyi 2) Oldukça iyi 3) Oldukça kötü 4) Çok kötü

7- Uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

8 –Araba sürerken, yemek yerken veya sosyal aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

1) Hiç 2) Haftada birden az 3) Haftada bir veya iki kez 4) Haftada üç veya daha fazla

9- Bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1) Hiç problem oluşturmadı
2) Yalnızca çok az bir problem oluşturdu.
3) Bir dereceye kadar problem oluşturdu.
4) Çok büyük bir problem oluşturdu.

22. Beslenme ile ilgili aşağıda bölümdeki yiyecekleri tüketme sıklığınıza göre işaretleyiniz.

BESİN GRUPLARI / TÜKETİM SIKLIĞI	Hiç tüketmiyorum (0)	Haftada 1 gün tüketiyorum (1)	Haftada 2-3 gün tüketiyorum (2)	Hemen hemen her gün tüketiyorum (3)
PROTEİN GRUBU Yumurta, kırmızı et, tavuk, balık vb.				
TAHİL GRUBU Esmer Ekmek, Çavdar, yulaf, bulgur, mısır, pirinç				
KURUBAKLAGİL GRUBU Fasulye, nohut, mercimek, börülce, kinoa, soya vb.				
YAĞ GRUBU Ayçiçek, mısırözü yağı (Omega-6), Zeytinyağı (Omega9)				
Tereyağı, Margarin (trans yağlar)				
LİFLİ GIDALAR Sebze, yeşil yapraklılar (ısrıgan, pazı, hindiba, vb) Yumru sebzeler (kereviz enginar, lahanalar, pırasa, pancar, brokoli vb.)				
Taze Meyveler Portakal armut, ayva, ananas, mürdüm eriği, incir, kayısı, kiraz vb.				
Kurutulmuş meyveler İncir, kayısı, erik vb Ceviz, badem, fındık, kaju vb				
SÜT VE MAYASIZ SÜT ÜRÜNLERİ Süt, badem sütü, soya sütü, muhallebi, dondurma vb.				
MAYALI SÜT ÜRÜNLERİ Yoğurt, kefir, eski tulum, eski kaşar vb.				
BAHARATLAR GRUBU Pul biber, kimyon, karabiber, nane, kekik, biberiye, muskat, köri, zencefil, zerdeçal , çörek otu				
Turşular (çeşitli), sirke, balzamik				
VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ				
Multivitamin				
Çinko				
Magnezyum				
Omega 3 yağ asidi içeren formüller (Balık yağı)				
Propolis / arısütü				
FODMAP diyeti				
Glütensiz diyet				
PROBİYOTİKLER				
Özel diyet tedavileri (belirtiniz)				

Ankete katıldığınız için teşekkür ederiz.

EK-3 Türkçe PUKİ kullanım izni

RE: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Kullanımı İçin İzin

"Mehmet Yücel AĞARGÜN"

13 Mart 2021 22:37

Kime:

Merhaba,

Ölçeği çalışmanızda kullanabilirsiniz.

Selamlar

From:

Sent: Saturday, March 13, 2021 8:20 PM

To: Mehmet Yücel AĞARGÜN

Subject: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Kullanımı İçin İzin

Merhaba Mehmet Yücel hocam

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İç Hastalıkları anabilim dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaktayım. Uzmanlık tezim olarak İnflamatuvar barsak hastalıklarında atakları tetikleyen faktörler ile ilgili bir çalışmada anket çalışması için sizin düzenlediğiniz Türkçe Pittsburgh Uyku Kalite indeksini kullanmak istiyoruz. İndeksi kullanmak konusunda müsaadelerinizi rica ederiz. Saygılarımla

Dr. Esengül Girgin

Bu e-posta mesajı ve ekinde bulunabilecek dosyalar yalnız mesajın alıcısı hanesinde kayıtlı kullanıcı(lar) içindir. Mesajın alıcısı değilseniz, lütfen hemen göndericiyi uyarınız. Mesajı dağıtmayınız, kopyalamayınız, içeriğini açıklamayınız ve çıktı almaksızın siliniz. Bu mesajda kayıtlı görüş ve düşünceler hiçbir şekilde Dokuz Eylül Üniversitesi'ne (DEÜ) atfedilemeyeceği gibi, kurumumuz açısından bağlayıcı da değildir. Virüs ve kötü amaçlı yazılımların bu mesajda yerleşmesinin engellenmesi amacıyla gerekli tüm önlemler alınmış olsa da, bu mesajın sisteminizde yaratabileceği kayıp ve zararlardan dolayı kurumumuz hukuken sorumluluk kabul etmez. DEÜ'nin yüksek öğretim alanında yürüttüğü faaliyetlere ilişkin bilgi almak için internet sitemizi (www.deu.edu.tr) ziyaret edebilirsiniz.

This email message and the files that may be included are only for the user(s) registered in the recipient field. If you are not the recipient of the message, please notify the sender immediately. Do not distribute the message, do not copy it, do not disclose the content and delete it without printing. The opinions and thoughts expressed in this message cannot be attributed to Dokuz Eylül University (DEU) in any way, nor are they binding for our institution. Although all necessary measures have been taken to prevent the embedding of viruses and malware in this message, our institution can not be held legally responsible for any loss or damage to your system. For information about DEU's activities in the field of higher education, you can visit our site at www.deu.edu.tr.