

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA PLAZMA ATEROJENİTE
İNDEKSİNİN LOG(TG/HDL) DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.HABİBE ESRA YAMAN

UZMANLIK TEZİ

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



MERAM
TIP FAKÜLTESİ

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA PLAZMA ATEROJENİTE
İNDEKSİNİN LOG(TG/HDL) DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.HABİBE ESRA YAMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ.DR.MURAT BIYIK

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım sayın Hocam Doç. Dr. Murat BIYIK'a ve İç Hastalıkları A.B.D

Başkanı sayın Hocam Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim şefkatini hissettiren ve her zaman yanımda olan sevgili aileme

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.



Dr. Habibe Esra
YAMAN
KONYA 2020

ÖZET
ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA PLAZMA ATEROJENİTE
İNDEKSİNİN LOG(TG/HDL) DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.HABİBE ESRA YAMAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2020

Giriş: İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemleri olan bir grup inflamatuvar hastalıktır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere esas olarak iki klinik formu vardır. Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasında sınırlı tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle rektumu tutar ve kolonun proksimal kısımlarına doğru yayılarak kolonun diğer kısımlarını tutabilir. Arada sağlam mukoza bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. Klinik belirtiler rektal kanama, karın ağrısı ve diyaredir. Rektal inflamasyonun sonucu olarak barsak hareketleri artmıştır.

Plazma aterojenite indeksi (PAİ) desilitrede miligram olarak ölçülen plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [$\log (TG/HDL-K)$ oranı] olarak hesaplanır. PAİ, HDL-K ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-K partiküllerinin büyüklüğü ve kolesterolün fraksiyonel esterifikasyonu ilişkilidir. Bu oran, aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek fayda sağlar.

Bu çalışmada hastanemizde takip edilmekte olan ülseratif kolit hastalarında plazma aterojenite indeksi ile hastalık aktivasyon–remisyon durumu, ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ilaçlar, demografik özellikler arasındaki ilişki ile sağlıklı kontrol grubundaki plazma aterojenite indeksi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal metod: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde ülseratif kolit tanısıyla takipli 18 yaş üzerinde 78 hasta ve Genel Dahiliye kliniğine başvuran 18 yaş üzerinde 67 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların aldıkları medikal tedavi, laboratuvar verileri, kolonoskopi raporları, ekstraintestinal tutulumları ile ilgili veriler hasta dosyaları taranarak elde edildi. PAİ, TG'nin HDL-K'ye oranının logaritması alınarak $[\log (TG/HDL-K)]$ hesaplandı. İstatiksel analizler için IBM SPSS versiyon 22.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maximum değerleri ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılması için Student t testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 78 hastanın yaş ortalaması $44,79 \pm 13,23$ olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 67 sağlıklı kontrolün yaş ortalaması $42,78 \pm 13,55$ olarak hesaplandı. Hastaların kolonoskopi bulgularına göre hastalık yayılımı şu şekildeydi; %41'inde sol kolit, %19,3'ünde distal kolit, %39,7'sinde pankolit mevcuttu. Çalışmaya alınan ülseratif kolit hastalarının PAİ ortalaması $0,43 \pm 0,27$, sağlıklı kontrol grubunun PAİ ortalaması $0,36 \pm 0,28$ olarak saptandı.

Hastalık aktivitesine göre PAİ değerlendirildiğinde $p > 0,05$ olduğu için istatiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Hastalık süresi ile PAİ arasındaki ilişkiye bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. $p > 0,05$ olduğu için istatiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Cinsiyete göre PAİ değerlendirildiğinde erkeklerde istatiksel olarak daha yüksek bulundu. ($p < 0,05$) Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında PAİ' de anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$) Kolit yayılımına göre PAİ değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$)

Sonuç: Çalışmamızda PAİ ile vaka-kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde ülseratif kolit ve PAİ ilişkisi ile ilgili benzer çalışma olmadığı için diğer sonuçlar ile karşılaştırma yapılamadı. İBH olan hastalarda lipid anormallikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada lipid profilinde anlamlı değişiklik saptanmamış olup bizim çalışmamızla benzer sonuçlar içermektedir. Ancak kronik inflamasyonla seyreden ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, FMF, SLE gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda PAİ'nin erken kardiovasküler riskin belirlenmesi için iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Bu sebeple daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak

olan çalışmalarda kronik inflamasyonla seyreden bir hastalık olan ülseratif kolit ile PAİ arasında anlamlı ilişki bulunması öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, plazma aterojenite indeksi



ABSTRACT

LOG (TG / HDL) EVALUATION OF PLASMA ATHEROGENICITY INDEX IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Dr. Habibe Esra YAMAN

**DOCTORAL THESIS
KONYA 2020**

Introduction: Inflammatory bowel diseases are a group of chronic diseases with unknown etiology and chronic remission and activation periods that occur in genetically susceptible individuals with an exaggerated immune response to various antigens or environmental factors. There are mainly two clinical forms of ulcerative colitis and Crohn's disease. Ulcerative colitis; It is a disease characterized by limited recurrent periods of inflammation in the mucosal layer of the colon. It usually holds the rectum and can spread to the proximal parts of the colon and hold other parts of the colon. Involves colon mucosa without leaving intact mucosa. Clinical symptoms include rectal bleeding, abdominal pain and diarrhea. Bowel movements increased as a result of rectal inflammation.

The plasma atherogenicity index (PAI) is calculated as the logarithm [\log (TG / HDL-K) ratio] of the ratio of plasma triglyceride (TG) to high density lipoprotein (HDL), measured in milligrams per deciliter. The size of PAI, HDL-K and low density lipoprotein (LDL) -K particles is related to fractional esterification of cholesterol. This ratio reflects the presence of atherogenic small LDL-C and HDL-C particles, coronary atherosclerosis and cardiovascular risk, and provides additional benefit when evaluating cardiovascular risk factors.

The aim of this study was to evaluate the relationship between plasma atherogenicity index, disease activation-emission status, drugs used to treat ulcerative colitis, demographic characteristics, and plasma atherogenicity index in healthy controls.

Materials and method: The study included 78 patients over the age of 18 followed by a diagnosis of ulcerative colitis in the Gastroenterology clinic of the Meram Medical Faculty Hospital, Necmettin Erbakan University, and a healthy control group of 67 people over the age of 18 who applied to the General Internal Medicine clinic. Medical treatment, laboratory data, colonoscopy reports, and extraintestinal involvement of the patients included in the study were obtained by scanning patient files. PAI was calculated by taking the logarithm of the ratio of TG to HDL-K [$\log (TG / HDL-K)$]. IBM SPSS version 22.0 program was used for statistical analysis. Numerical variables were shown as mean \pm standard deviation, median, minimum and maximum values, and categorical variables as numbers and percentages. Student t test, Mann Whitney U test and Kruskal Wallis test were used to compare numerical data between groups. Significance level was accepted as $p < 0.05$.

Findings: The average age of 78 patients included in the study was calculated as $44,79 \pm 13,23$. The mean age of 67 healthy controls included in the study was calculated as $42,78 \pm 13,55$. According to the colonoscopy findings of the patients, the disease spread was as follows; 41% had left colitis, 19.3% had distal colitis, 39.7% had pancolitis. The mean PAI of ulcerative colitis patients included in the study was 0.43 ± 0.27 , and the mean of the healthy control group was 0.36 ± 0.28 .

When PAI was evaluated according to the disease activity, no statistically significant result was obtained because $p > 0.05$. When the relationship between the duration of the disease and PAI was examined, there was no significant difference between the groups. No statistically significant result was obtained because $p > 0.05$.

When PAI was evaluated according to gender, it was found statistically higher in males. no difference was found. ($p > 0.05$)

When PAI was evaluated by gender, it was found statistically higher in males. . ($p > 0.05$)

Conclusion: In our study, no significant difference was found between the PAI and the case-control group. Since there are no similar studies in the literature regarding the relationship between ulcerative colitis and PAI, no comparison was made with other results. In a study on lipid abnormalities in patients with IBD, no significant change in lipid profile was found and it contains similar results with our study. However, in studies conducted in diseases such as ankylosing spondylitis, Behçet's disease, FMF, SLE with chronic inflammation, it has been

stated that PAI is a good marker for the determination of early cardiovascular risk. For this reason, studies with a larger patient population may predict a significant relationship between ulcerative colitis, a disease with chronic inflammation, and PAI.

Keywords: ulcerative colitis, plasma atherogenicity index



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	ivx
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 ÜLSERATİF KOLİT.....	1
2.1.1 Tanım.....	1
2.1.2 Epidemiyoloji	1
2.1.3 Etyoloji ve patogenez... ..	1
2.1.4 Klinik bulgular.....	3
2.1.5 Akut komplikasyonlar	5
2.1.6 Kronik komplikasyonlar	5
2.1.7 Ekstraintestinal bulgular	5
2.1.8 Labaratuar bulguları.....	6
2.1.9 Ayırıcı tanı.....	7
2.1.10 Tedavi	8
2.1.10.1 Hafif-orta şiddetli ülseratif kolitte medikal tedavi.....	11
2.1.10.2 Orta-ağır şiddetli ülseratif kolitte tedavi.....	12
2.1.10.3 Cerrahi tedavi... ..	12
2.1.11 Ateroskleroz ve Plazma aterojenite indeksi(PAİ)	13

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1.Hasta seçimi ve çalışma dizaynı.....	15
3.2.Dışlama kriterleri	15
3.3Hasta verilerinin taranması	15
3.4.İstatistiksel değerlendirme	15
3.5.Etik kurul onayı	16
4.BULGULAR	17
5.TARTIŞMA.....	24
6.SONUÇLAR.....	27
7.KAYNAKLAR.....	28

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1.**Rachmilewitz indeksi
- Tablo 2.** Mayo skorlama sistemi
- Tablo 3.** Maya skorunun değeriendirilmesi
- Tablo 4.**Hasta grubunun tanımlayıcı özellikleri
- Tablo 5.**Kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri
- Tablo 6.** Hastalık yayılım
- Tablo 7.** Anti-TNF kullanımı
- Tablo 8.** İlaçlar
- Tablo 9.**Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları
- Tablo 10.** Hastalık aktivitesi- laboratuvar bulguları
- Tablo 11.** Cinsiyet-labaratuvar bulguları
- Tablo 12.** Kadınlarda hasta-kontrol grubuna göre PAİ
- Tablo 13.** Erkeklerde hasta-kontrol grubuna göre PAİ
- Tablo 14.** Kadınlarda hastalık aktivitesi-PAİ
- Tablo 15.** Erkeklerde hastalık aktivitesi-PAİ
- Tablo 16.** Hastalık süresi-PAİ
- Tablo 17.** Anti-TNF kullanımı-PAİ
- Tablo 18.** Kolit yayılımı-PAİ

SİMGELER VE KISALTMALAR

TG	Trigliserid
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IBH	inflamatuvar barsak hastalığı
CH	Crohn hastalığı
ÜK	ülseratif kolit
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein
IL17	interlökin 17
IFN γ	interferon gama
IL1 β	interlökin 1 beta
IL6	interlökin 6
IL8	interlökin 8
TNF α	tümör nekrozis faktör alfa
BT	bilgisayarlı tomografi
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
CRP	c reaktif peptid
P(anca)	perinükleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor
5-ASA	5-aminosalisilik asit
6-MP	6-merkaptopürin
PAI	Plazma aterositenite indeksi
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı

1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemleri olan bir grup inflamatuvar hastalıktır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere esas olarak iki klinik formu vardır.

Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasında sınırlı tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle rektumu tutar ve kolonun proksimal kısımlarına doğru yayılarak kolonun diğer kısımlarını tutabilir. Arada sağlam mukoza bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. Klinik belirtiler rektal kanama, karın ağrısı ve diyaredir. Rektal inflamasyonun sonucu olarak barsak hareketleri artmıştır. İlişkili semptomlar arasında kolik tipte karın ağrısı, tenesmus, inkontinans sayılabilir[1].Komplikasyonlar arasında toksik megakolon, masif kanama, kolorektal displazi ve kanser sayılabilir. Medikal tedavi hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkilidir. Cerrahi tedavi küratif olabilir [2].

Bu çalışmada hastanemizde takip edilmekte olan ülseratif kolit hastalarında plazma aterojenite indeksi ile hastalık aktivasyon–remisyon durumu, ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ilaçlar, demografik özellikler arasındaki ilişki ile sağlıklı kontrol grubundaki plazma aterojenite indeksi ile karşılaştırma amaçlanmıştır.

Bildiğimiz kadarıyla mevcut literatürde ülseratif kolit hastalarında plazma aterojenite indeksi ile arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yoktur. Bu nedenle bu çalışmada aterosklerozun bir prediktörü olan aterojenite indeksi ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit

2.1.1. Tanım

Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasında sınırlı tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle rektumu tutar ve kolonun proksimal kısımlarına doğru yayılarak kolonun diğer kısımlarını tutabilir. Arada sağlam mukoza bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. Klinik belirtiler rektal kanama, karın ağrısı ve diyaredir. Rektal inflamasyonun sonucu olarak barsak hareketleri artmıştır. İlişkili semptomlar arasında kolik karın ağrısı, tenesmus, inkontinans sayılabilir[1]. Komplikasyonlar arasında toksik megakolon, masif kanama, kolorektal displazi ve kanser sayılabilir. Medikal tedavi hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkilidir. Cerrahi tedavi kütatif olabilir [2] .

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre farklılık gösterebilir. Ülseratif kolitte insidans 5-15/100 000 iken prevalans ise 21–268/100 000 olarak tespit edilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı her yaşta görülebileceği gibi hayatın ikinci ve üçüncü dekadında birinci pikini, altıncı ve sekizinci dekadında ikinci pikini yapar. Kadın erkek oranı ülseratif kolitte ise 1/1'dir. İBH insidansı kentsel alanlarda, kırsal alanlara göre daha fazladır. Sosyoekonomik koşulların iyi olduğu toplumlarda insidanda hafif bir artış mevcuttur [2].

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolit patogenezinde immünolojik, genetik, mikrobiyolojik ve çevresel faktörler suçlansa da; etiyolojik neden kesin olarak belirlenememiştir.

İnflamatuvar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde tetikleyici faktörlerle gelişen inflamasyonun barsak duvarında meydana getirdiği hasar sonucu gelişir [2].

- **Genetik faktörler;**

İBH'nın genetik faktörlerle ilişkisini destekleyen kanıtlara örnekler:

- İnsidans beyaz ırk ve musevilerde fazladır[3] .

- Her monozigot ikizde hastalığın görülme oranı; ÜK hastalarında %13-20'dir [2]. Çift yumurta ikizlerinde hastalığın görülme oranı ise %2 olarak saptanmıştır.

- İnflamatuvar barsak hastalığında gösterilmiş en büyük risk faktörü pozitif aile hikayesi bulunmasıdır[4]. Hastaların yaklaşık %15'de birinci derece akrabalarında inflamatuvar barsak hastalığı vardır [5].

Ülseratif kolit ile ilişkili olarak, genom çalışmalarında şu ana dek toplam 163 genetik lokus saptanmıştır ve bu lokusların 113 tanesi ankilozan spondilit, psöriazis, primer immün yetmezlikler, mikobakterial enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuş lokuslardır ki bu durum iltihabi bağırsak hastalıklarının otoimmün kökenini desteklemektedir [6].

Yapılan çalışmalarda HLA-B27,HLA-B5, HLA-B52, HLA-B35, HLA-DR2 ve HLA-DR1 alelleri, ülseratif kolit sıklığında artışla ilgili bulunmuştur [7]. Tespit edilen en belirgin bağlantı 16. kromozomun perisentromerik bölgesindeki nucleotid5 binding oligomerization domain 2 (NOD 2) geni ve proteini dir[7].

- **İmmunolojik faktörler**

Bağırsak içeriği ve mukozası arasında immunolojik bir denge mevcuttur. Bakteriye l ürünler ya da endojen faktörlere yanıt olarak düşük düzeyde intestinal mukozal inflamasyon oluşumu bağırsağın fizyolojik yanıtıdır. İnflamatuvar yanıt kontrol mekanizmalar tarafından baskılanmakta ve bağırsağın zarar görmemesi sağlanmaktadır. Ülseratif kolit hastalarında fizyolojik sınırlar içerisinde kalması gereken inflamatuvar yanıt artmış ve kontrol mekanizmaları baskılanmıştır. Ülseratif kolit patogenezinde hem hücre sel hem de hümoral immün sistem rol oynamaktadır [8].

Otoantikordardan, perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA) ülseratif kolit hastalarının %41-73'ünde görülmekte ve bazı çalışmalara göre agresif hastalık seyri ile ilişkilendirilmektedir[9]. Lenfoid foliküllerde bulunan T lenfositlerine, tetikleyici ajan sunulmaktadır. Makrofaj ve T helper hücrelerin uyarılmasıyla birçok sitokin salınımı olur. Bu sitokinler, B lenfositleri uyararak IgG salınımına neden olur. IL-8 ile aktive olan nötrofillerden açığa çıkan inflamatuvar sitokinler, lökotrienler (LTB4) ve reaktif oksijen metabolitleri; bağırsaktaki epitel hücrelerini hasara uğratar. İnflamatuvar yolakta sitokinler, proteazlar ve araşidonik asit metabolitlerinin üretimi, makrofajlardan salgılanan IL-1 ve TNF- α ile stimüle

edilir. Bunlar aynı zamanda T lenfosit aktivasyonunda da rol oynarlar[10]. Makrofaj ve T lenfositlerin aktivasyonu ile sitokinlerin miktarı artar. Beraberinde diğer inflamatuvar hücreler de olaya katılır ve inflamasyon artar. Aktive T lenfositler, bağırsakta kript hiperplazisi ve villöz atrofinin önemli bir nedeni olarak gösterilmiştir [11].

- **Çevresel faktörler**

ÜK sigara içmeyenlerde, sigara içenlere göre 2-6 kat daha fazla sıklıkta gözlenmektedir [12, 13].

Bağırsakların mikrobiyotasını değiştiren; antibiyotik tedavisi, probiyotik verilmesi, ileal diversiyon ile bağırsak pasajının dışarı alınması gibi müdahalelerin intestinal inflamasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [14].

Apendektominin ÜK için koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [15].

Diğer çevresel faktörlerden buğday, rafine şeker, meyve, sebze, alkol, anne sütüyle beslenme, diş fırçalama, gıdalara eklenen silikon dioksit gibi maddeler araştırılmış olsa da; hiçbirinin ülseratif kolit ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir[16].

Hastalığın nedeni olarak başlangıçta çeşitli mikroorganizmalar suçlanmış olsa da hiçbir bakteriyel, viral veya fungal mikroorganizmanın inflamatuvar bağırsak hastalığına yol açtığı kanıtlanamamıştır[17].

2.1.4.Klinik Bulgular

Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasında sınırlı tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle rektumu tutar ve kolonun proksimal kısımlarına doğru yayılarak kolonun diğer kısımlarını tutabilir. Arada sağlam mukoza bırakmaksızın kolon mukozasını tutar[1]. Rektum tutulumu daima vardır. Ülseratif kolit yaklaşık %40 proktit, %30 distal kolit ve %30 pankolit oranında gözlenir. Sadece rektum tutulursa” ülseratif proktit veya hemorajik proktit” diye de isimlendirilir. Sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa “distal tutulumlu ülseratif kolit”, splenik fleksuraya kadar olan bölge (rektum, sigmoid ve inen kolon) tutulursa “sol kolon tutulumlu ülseratif kolit”, rektumdan hepatik fleksuranın proksimaline veya tüm kolon tutulumu mevcut ise “pankolit”, transvers kolon da tutulursa (rektum, sigmoid, inen kolon ve transvers) “yaygın tutulumlu ülseratif kolit” olarak adlandırılır. Pankolitli hastaların az bir kısmında “backwash ileitis” tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir [18].

Ülseratif kolitli hastalar genellikle kanlı diyare ile presente olurlar. Rektal inflamasyon

sonucu barsak hareketleri sık ve dışkı volüm olarak azdır. Ülseratif kolit ile ilişkili semptomlar; kolik tarzda abdominal ağrı, acil dışkılama isteği, tenesmus ve inkontinanstır [1]. Distal kolon tutulumlu hastalarda mukus ve kan deşarjının eşlik ettiği diyare görülebilir.

Hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar olabilir. Otoimmün hemolitik anemi, kronik hastalık anemisi ve rektal kanamaya sekonder gelişen demir eksikliği anemisine bağlı olarak dispne ve çarpıntı şikayetleri olabilir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti barsak hastalığının şiddeti ile koreledir. Fizik muayene sıklıkla normaldir. Orta düzeyde ve şiddetli hastalığı olan hastalarda abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk saptanabilir. Rektal muayenede kan saptanabilir.

Ülseratif kolitli hastalarda hastalığının şiddeti; klinik yönetiminde ve uzun vadeli sonuçları değerlendirmede önemlidir. Hastalık aktivitesi klinik aktivite indeksleri kullanılarak objektif olarak değerlendirilebilir. Montreal sınıflandırması ülseratif kolitin şiddetini, ishalin sıklığı, şiddetine, sistemik semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin varlığına bağlı olarak hafif, orta ve ağır olarak sınıflandıran bir indekstir[19].

- Hafif: Günde dörtten az kanlı ve kan olmadan dışkılama vardır, sistemik toksisite bulguları yoktur ve ESR normal izlenir. Hafif karın ağrısı, tenesmus, kabızlık görülebilir[19].
- Orta: Günde dörtten fazla kanlı dışkılama, kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemi, şiddetli olmayan karın ağrısı, minimal sistemik toksisite bulguları izlenir. Belirgin kilo kaybı yoktur[19].
- Ağır: Tipik olarak şiddetli kramp tarzında karın ağrısı olan, ateş(>37,5 °C), taşikardi(>90/dk) gibi sistemik toksisite bulguları olan, anemi(hb<10,5 gr/dl), kilo kaybı, günde altıdan fazla kanlı dışkılama, ESR(>30mm/saat) yüksek olan hastalardır. Hızlı kilo kaybı görülür[19].

Ülseratif kolitli çoğu hasta hafif şiddetteki klinik hastalıkla prezente olurlar. Yaklaşık olarak %27 hastada başlangıçta orta şiddette klinik hastalık bulguları vardır. %1 hasta ise şiddetli hastalık ile başvurur [20].

2.1.5. Akut Komplikasyonlar

- Şiddetli kanama: Hastaların %10 unda görülebilir ve acil kolektomi gerekebilir.
- Toksik megakolon: Kolon çapı 6 cm ve üzerinde, çekal çap 9 cm üzerindedir ve hastalarda sistemik toksisite semptom ve bulguları izlenir[21, 22].
- Fulminan kolit: Ülseratif kolitli hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, abdominal distansiyon, ateş ve anoreksi gibi akut, şiddetli toksik semptomlarla seyreden fulminan kolit tablosu gelişebilir. Fulminan kolitli hastalar toksik megakolon gelişimi yönünden yüksek risklidir.
- Perforasyon: Genellikle toksik megakolonu takiben gelişir. Ayrıca toksik megakolon olmadan ülseratif kolit ilk atağı sırasında skar dokusu oluşumu olmadığından dolayı da görülebilir. Perforasyon sonrası gelişen peritonitlerde mortalite %50 civarındadır[23].

2.1.6. Kronik Komplikasyonlar

Ülseratif kolitin kronik komplikasyonları ise; displazi veya kolorektal kanserdir.

2.1.7. Ekstraintestinal Bulgular

Ülseratif kolit öncelikle barsaklarla ilgili olsa da, diğer organ sistemlerindeki belirtilerle de ilişkilidir. İBH olan hastaların ilk başvuruda %10'dan azında ekstraintestinal bulgular görülür. Hastaların %25' inde hastalık seyri boyunca ekstraintestinal bulgular ortaya çıkabilir[24]. Primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit dışındaki ekstraintestinal bulgular kolitin klinik seyrini takip etme eğilimindedirler.

- Kas-iskelet sistemi: Artrit en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Artrit genellikle büyük eklemleri tutan non-destruktif periferik artrit şeklindedir. Ankilozan spondilit birlikteliği olabilir. Osteoporoz, osteopeni, osteonekroz olabilir.
- Göz: En sık üveit ve episklerit görülür. Sklerit, iritit ve konjunktivit de görülebilir. Hastalar asemptomatik olabilirler ya da gözlerde yanma, kaşınma ve kızarıklık gibi semptomlar da olabilir.

- Cilt: En sık eritema nodozum, pyoderma gangrenozum görülür.
- Hepatobiliyer: Primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer ve otoimmün karaciğer hastalığı İBH ile ilişkilendirilmiştir. Primer sklerozan kolanjit hastaları genellikle asemptomatiktir ve izole serum alkalin fosfataz konsantrasyonunun yükselmesi görülebilir. Hastalarda yorgunluk, kaşıntı, ateş, titreme, gece terlemesi ve sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlar olabilir.
- Hematopoetik/koagülasyon: İBH'lı hastalar hem venöz hem de arteriyel tromboembolizm açısından yüksek risk altındadır[25, 26]. İBH'da sistemik inflamasyonla birlikte koagülasyon sisteminde aktivasyon ve platelet agregasyonunda artış görülmektedir ve bu durum venöz tromboembolik komplikasyonlardan sorumludur[27]. Popülasyon temelli yapılan bir çalışmada İBH'lı hastaların, genel popülasyona göre venöz tromboembolizm (VTE) için 3 kattan fazla artmış riske sahip oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle VTE İBH'da mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. VT'li İBH hastalarının çoğu aktif dönemdedir[28]. İBH'lı hastalarda otoimmün hemolitik anemi görülebilir.
- Pulmoner: Nadir olmasına rağmen, solunum yolu enfeksiyonu, parankimal akciğer hastalığı, serozit, tromboembolik hastalık ve ilaca bağlı akciğer toksisitesini içerir.

2.1.8.Labaratuar Bulguları

Ülseratif kolitli hastalarda laboratuvar bulguları hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Aktif proktit olan hastalarda genellikle laboratuvar bulguları normal saptanırken; aktif distal kolit, pankolit olan hastalarda anemi, lökositoz, trombositoz görülebilir. Lökosit sayısında nötrofil hakimiyeti gözlenmektedir.

Anemi, C-Reaktif protein artışı, eritrosit sedimentasyon hızında artış(>30mm/saat), albümin düzeylerinde düşme, ishal ve dehidratasyona bağlı elektrolit anormallikleri görülebilir[29, 30].Tedaviye cevap veren olgularda CRP seviyeleri belirgin azalır. Bu nedenle CRP seviyeleri hastalığın gidişatını öngörmeye ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir [31].

Ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjit olan hastalar serum alkalin fosfataz konsantrasyonu yükselebilir.

Gaita'nın mikroskopik incelemesinde inflamatuvar hücreler, eritrositler ve eozinofiller görülebilir. Taze gaita amebiyazis yönünden değerlendirilmeli, *Clostridium difficile* toksini araştırılmalıdır [32].

İntestinal inflamasyon nedeniyle fekal kalprotektin ve laktoferrin yükselebilir [33]. Kalprotektin, ağırlıklı olarak nötrofillerden salınan, kalsiyum ve çinko bağlayıcı sitozolik bir

proteindir. Kalprotektin nötrofillerdeki total proteinin yaklaşık %5'ini ve nötrofil sitozolündeki çözünebilir proteinlerin %60'ını oluşturur. Nötrofil akışının bir göstergesi olan kalprotektin pek çok inflamatuvar olayda artış göstermektedir[34]. Artmış kalprotektin düzeyleri, serum CRP düzeyi gibi inflamatuvar belirteçlerle birlikte inflamasyonun iyi bir göstergesidir ve nötrofil göçünün eşlik ettiği durumlarda plazma, sinoviyal sıvı, idrar, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve gaitada ölçülebilir[35]. Fekal kalprotektin; barsak mukozasında inflamatuvar hücrelerin varlığını yansıtır, endoskopide saptanan mukozal lezyonlarla ve inflamasyonun histolojik derecelendirmesiyle ilişkilidir. Fekal kalprotektin düzeyleri düşükse alt gastrointestinal sistemde inflamasyon olma ihtimali düşüktür[36]. Fekal kalprotektinin İBH'nı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir test olup İBH aktivitesini de yansıtmaktadır[37]. Şüpheli İBH vakalarında endoskopi gereksimi açısından tarama testi olarak kullanılabilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan hastalarda çok sayıda otoantikor tespit edilmiştir. Ülseratif kolitli hastalarda perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) yükselir. Bununla birlikte biyopside "undetermine kolitli" hastalarda ülseratif kolitin Crohn hastalığından ayırt edilmesinde antikor testlerinin doğruluğu belirsizdir[38, 39]. Bu nedenle antikor testi, İBH şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinin bir parçası değildir[40].

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ülseratif kolit ayırıcı tanısından kronik ishalin diğer nedenleri değerlendirilmelidir.

- Crohn hastalığı: Kolonu tutarak ülseratif kolite benzer semptomlar gösterebilir. Masif kanamanın olmaması, perianal hastalık varlığı (perianal fissür, fistül, apse gibi) crohn hastalığını düşündürür. Rektal inflamasyonun yokluğu, ileitin varlığı, fokal inflamasyon, endoskopi ve biyopside granülomların varlığı da Crohn hastalığı tanısını destekler. Ülseratif kolitte diffüz tutulum görülürken, crohn hastalığında yamalı tutulum görülür.

- Enfeksiyöz kolit: Klinik ve endoskopik olarak ülseratif kolite benzeyebilir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve E.coli O157:H7 enfeksiyonlarında da kanlı diyare, kramplar olur ve ÜK ile benzer endoskopik bulgular vardır. Gaita ve doku kültürleri, gaita tetkikleri ve kolon biyopsileri ile dışlanmalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının akut alevlenmesinde antibiyotik kullanımı varsa Clostridium difficile toksin araştırılmalıdır ve psödomembranöz enterokolit unutulmamalıdır. İmmünyetmezliği olan hastalarda

cytomegalovirüse bağı kolit olabilir.

- Radyasyon koliti: Abdominal veya pelvik bölgeye alınan radyoterapiden haftalar veya yıllar sonra görülebilir. Rektum ve sigmoid kolonu tutabilir, endoskopik görünümü ülseratif kolite benzerdir.
- Diversiyon koliti: Cerrahi olarak eksternalize edilmiş barsak lupu öyküsü vardır.
- Soliter rektal ülser: Kanama, karın ağrısı, değişken barsak hareketleri ile görülebilir. Mukozal ülserasyon, endoskopide ülseratif kolitle benzer bir görünüme sahip olabilir fakat histolojik olarak kalınlaşmış mukozal tabaka ve kript yapısında distorsiyon gibi karakteristik özelliklere sahiptir.
- Greft versus host hastalığı: Kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda GVHH kronik ishale neden olabilir. Kolonun kronik GVHH'nı ülseratif kolitten ayırt ettirecek endoskopik özellik yoktur. Fakat GVHH'nın kriptlerde dejeneratif materyal birikimi ile birlikte kriptik hücre nekrozu gibi karakteristik histolojik özellikleri mevcuttur [41].
- Divertiküler kolit: Divertiküler orifis tutulumu olmaksızın interdivertiküler mukozada inflamasyonla karakterizedir. Divertikülozis ve İBH'ı olan hastalarda inflamasyon, divertikülleri kapsayan kolonik mukozayı ve divertikül orifislerini de tutar [42].
- İlaç ilişkili kolit: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, retinoik asit, ipilimumab, mikofenolat gibi ilaçlar kronik ishal ve kanamaya neden olabilir[43]. Biyopside iskemik değişikliklere benzeyen nonspesifik mukozal inflamasyon veya mukozal erozyonlar görülebilir.

2.1.10.Tedavi

Ülseratif kolitin tedavisi hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre değişir. Tedavinin amacı hastalığın remisyona girmesi, remiyon halinin devamı ve komplikasyonların önlenmesidir. Remiyon tanımlanırken klinik ve endoskopik aktivite indeksleri kullanılır. En sık kullanılan indeksler Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi(Tablo 1) ve Mayo skorlama sistemidir [44]. (Tablo 2).Her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmayıp hastanın şikayetlerine, hastalığın dağılımına ve şiddetine göre tedavi algoritması değişmektedir.

Birinci basamak tedavi: 5-aminosalisilik asit(5-ASA) ve lokal steroid tedavisi

İkinci basamak tedavi: İmmün modölatörler (azatioprin ve 6-merkaptopürin), sülfosalazin, methotrexate, siklosporin, mikofenolat mofetil ve sistemik steroidler)

Üçüncü basamak tedavi: Biyolojik ajan olarak anti-tümör nekrozis faktör inhibitörleri (anti-TNF) yer almaktadır.

Tablo 1.Rachmilewitz indeksi

ENDOSKOPIK BULGU	SKOR
Granülasyon	Yok 0 Var 2
Vasküler patern	Normal 0 Azalmış 1
Frajilite	Yok 0 Dokunma ile kanama 2 Spontan kanama 4
Mukozal hasar	Yok 0 Hafif 2 Şiddetli 4
Toplam skor ≥ 4 ise aktif	

Tablo 2. Mayo skorlama sistemi

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

Tablo 2. Maya skorunun değerlendirilmesi

Tam yanıt - Remisyon	Parsiyel yanıt
Dışkılama frekansının normale dönmesi	Başlangıçtaki klinisyen global değerlendirme skorunda minimum 1 puanlık düzelme
Rektal kanamanın kalmaması	En az bir diğer değerde düzelme (dışkılama frekansı,rektal kanama,,endoskopi bulguları)
Hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde genel iyilik hali	Diğer hiçbir değerlendirme de kötüleşme olmaması
Klinisyenin global değerlendirme skorunun 0 olması	

2.1.10.1 Hafif-orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Medikal Tedavi

Hafif ve orta şiddetli proktit veya proktosigmoiditli hastalarda remisyonu sağlamak için birinci basamak tedavi olarak topikal meselamin tercih edilir [45, 46].

Meselamin enema preparatı proksimal sigmoid kolon tutulumunda etkilidir. Suppozituar preparat sadece rektumda sınırlı hastalıkta etkilidir.

Ülseratif proktit; rektuma sınırlı hafif-orta derecede hastalıkta meselamin supp. 1gr/gün başlanır. 2 hafta sonunda semptomatik rahatlama olmazsa doz artışı yapılır [47, 48].

Ülseratif proktosigmoidit; hafif-orta şiddette hastalığı olanlar için meselamin enema preparatları günde bir kez başlanır. İnkontinans ve tenesmus şikayeti olanlarda tedaviye meselamin supp. eklenir. Rektal irritabilite nedeniyle enema kullanamayan hastalara meselamin köpük preparatı kullanılabilir. Rektal glukokortikoidler meselamin enemayı tolere edemeyen hastalarda kısa süreli(2-4 hafta)indüksiyon tedavisinde seçenektir. Topikal glukokortikoid tedavisine başlandıktan 3-4 hafta sonra semptomatik iyileşme görülür. Uzun süreli kullanımdan (>8 hafta) yan etkiler nedeniyle kaçınılmalıdır[47, 49].

Topikal meselamin başlandıktan bir hafta sonra semptomatik iyileşme beklenir. Klinik remisyona ise 4-6 hafta veya daha uzun sürede oluşur.

Altı çalışma ile yapılan bir meta-analizde topikal meselamin ile tedavi edilen distal ülseratif kolit hastalarının yanıtı topikal glukokortikoidler ile karşılaştırıldığında semptomatik remisyona sağlama oranı daha yüksek bulunmuş [50].

Oral 5-Aminosalisilik asit(ASA) ajanları ile; topikal ilaçları tolere edemeyen hastalar tedavi edilebilir. Yüksek doz meselamin (>3gr/gün)ve özellikle İBH ilişkili artrit olan hastalarda sülfosalazin(4 gr/gün) tercih edilebilir [51]. Remisyona sağlandıktan sonra meselamin dozu 2-3gr/güne düşürülebilir. Standart ve yüksek dozda oral meselamin hafif-orta şiddetli ülseratif kolitli hastalarda remisyonu indüklemek için etkilidir.

Topikal meselaminini tolere eden ancak dört haftalık tedavi sonrası semptomatik iyileşme olmayan hastalarda; mevcut topikal meselamine ek olarak topikal glukokortikoid veya oral 5-ASA ajanı veya oral glukokortikoid(budesonid veya prednizon) başlanabilir [50, 52].

Sol kolon veya intensive kolit; sol kolon tutulumlu ve intensive tip hafif-orta dereceli ülseratif kolitte oral 5-ASA ve rektal meselamin kombinasyonu tercih edilir. Semptomatik iyileşme 2-4 haftada görülür. İlk olarak yüksek doz meselamin (>3 gr/gün)tercih edilir. Sülfasalazin 4gr/gün alternatif seçenektir [51]. Topikal tedavi için 2 ay boyunca günde bir kez meselamin enema kullanılır. Rektal irritabilite nedeniyle enema kullanamayan hastalarda 5-ASA supp. ve köpük preparatları alternatiftir.

Hafif-orta şiddetli ülseratif kolitte klinik remisyona ulaşıldıktan sonra tedavinin amacı klinik ve endoskopik nüksü önlemektir. Ülseratif proktit olan ve yılda birden fazla atak olan hastalar, ülseratif proktosigmoiditli hastaların tümü, sol kolon tutulumu ve intensive kolitli hastalarının tümüne idame tedavisi verilmelidir [53].

Klinik remisyonu takip eden 6-12 ay içinde hastalar klinik ve kolonoskopik olarak değerlendirilmelidir. Ek olarak non-invaziv tetkiklerden CRP ve fetal kalprotektin gibi inflamatuvar belirteçler kullanılabilir [46].

Sistemik glukokortikoidler(40 mg/gün prednizon) ile 2-4 haftada semptomatik iyileşme göstermeyen hastalar glukokortikoid-refrakter kabul edilir. Bu durumlarda biyolojik ajanlar(anti-TNF) kullanılabilir.

Glukokortikoidler; Orta ve ağır şiddetteki ülseratif kolit hastalarının büyük çoğunluğu oral veya parenteral glukokortikoidlerden fayda görür. 5-ASA tedavisine yanıtız aktif hastalarda prednizon genellikle 40-60 mg/gün dozunda başlanır.

2.1.10.2.Orta-ağır Şiddetli Ülseratif Kolitte Medikal Tedavi

Orta ve ağır şiddetli ülseratif kolitlerde indüksiyon tedavi seçiminde hasta tercihi, yaş, ek hastalıklar, diğer ilaç kullanımları, önceki tedavi rejimi gibi kriterler dikkate alınır. Orta ve ağır şiddetli ÜK hastalarında birinci basamak indüksiyon tedavi seçenekleri biyolojik ajanları ve glukokortikoidleri içerir.

- **Anti-TNF Ajanlar**

Anti-TNF ajanlar ve azatioprin gibi immunmodülatör ilaçlar orta ve ağır ÜK hastalarında remisyonu indüklemek için kullanılabilir. Klinik cevap için beklenen süre birkaç gün ile sekiz hafta arasında değişir [54].

Bir anti-TNF ajan olan infliksimab ile azatioprin kombinasyonunda anti-TNF ve azatioprin monoterapilerine göre daha yüksek oranda remisyon indüksiyonu saptanmıştır [55].

Anti-TNF ajanlardan infliksimab, adalimumab, golimumab ÜK tedavisinde kullanılmaktadır. ÜK hastalarında kolon mukozasında yüksek seviyede TNF-a eksprese edilir [56].

- **Anti-İntegrin Antikorlar**

Vedolizumab: Gastrointestinal kanalda alfa-4-beta-7 integrinini hedef alan anti-integrin olarak geliştirilen rekombinant bir insan monoklonal antikordur. Orta ve ağır şiddetteki ÜK hastalarında kullanılır. Ek olarak enfeksiyon yada malignite riski yüksek olan hastalarda ilk tedavi olarak tercih edilebilir[57, 58]. Çoğu hastada vedolizumab tedavisinin altıncı haftasında klinik yanıt görülür [57]. Yapılan çalışmalarda vedolizumab ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre klinik remisyona ulaşma oranı daha yüksek bulunmuştur [58].

Ustekinumab: Bir anti-interlökin 12/23 antikorudur. Orta ve ağır şiddetli ÜK hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır [59].Ustekinumab kullanımı öncesinde anti-TNF ajanlar ile tedaviye cevap alınamamış olması koşulu aranmaktadır [59].

İlk biyolojik ajan tedavisine cevap vermeyen hastalarda farklı biyolojik sınıftan veya tofacitinib gibi alternatif tedaviler kullanılabilir. Tofacitinib oral küçük molekülü bir janus kinaz inhibitörüdür. Anti-TNF bazlı tedavilerle remisyona sağlanamayan veya intolerans gelişen hastalarda kullanılır [59, 60].

2.1.10.3.Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye dirençli, orta-ağır şiddetli ÜK hastaları, displazi gelişimi, karsinom gelişimi veya yan etkiler nedeniyle medikal tedavilere intolerans gösteren hastalar cerrahi tedavi için adaydır. Seçilen operasyon total kolektomi ve ileal poş anal anastomozdur. ÜK hastalarında kolektomi kür sağlayabilir.

2.1.11.Ateroskleroz ve Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ)

Dislipidemi ateroskleroz patogenenezindeki temel faktördür ve çok yaygın görülür. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artıran faktörler arasında en önemlisi dislipidemidir ve önlenebilir bir faktördür[61].

Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol, Apolipoprotein B (ApoB) ile işaretli lipoproteinler tarafından taşınırlar. İnflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda ApoB işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intimaya daha çok miktarda girmesine ve burada makrofajlar tarafınca fagosite edilmelerine neden olur. Bu makrofajlar kalsifiye olup nekroza gider ve vasküler intimada birikmeye başlar ve ateroskleroz başlamış olur[62]. Aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını ApoB içeren lipoproteinlerin miktarı, maruziyet süresi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti gibi faktörler etkiler. Dolaşımdaki ApoB içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunu

(>%90) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oluşturur. Bu nedenle klinik pratikte LDL içindeki kolesterol miktarını ölçerek (LDL-K), dolaşımdaki LDL miktarını tayin ederiz. Aterojenik dislipidemilerde LDL-K ölçümüyle LDL miktarını tayin etmek yanıltıcı olabilir. Bu olgularda LDL partikülleri küçük ve yoğundur ve içerdikleri kolesterol miktarı LDL sayılarını doğru olarak göstermez. Aterojenik dislipidemide LDL dışında, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve orta yoğunluklu lipoproteinlerin ve bunların artıklarının miktarı da artar[61].

Dislipidemi taramasında standart lipid panelinde Total Kolesterol (Total-K), TG, HDL-K, LDL-K ve non-HDL-K yer almalıdır. LDL-K ölçümü Biyokimya laboratuvarlarında genellikle Friedewald formülü [$LDL-K = (TK - HDL-K - TG/5)$] ile hesaplanır.

TK değeri LDL, HDL ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL((TG / 5)) toplamı iken, PAİ; TG / HDL oranıdır. VLDL, TG açısından zengindir; lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL) enzimleri yoluyla orta yoğunluklu lipoproteine dönüşür. Bunu takiben IDL, bir kolesterol ester transfer proteini (CETP) yoluyla TG'yi kaybeder ve LDL'ye dönüşür[63]. Bu nedenle, PAİ için en etkili parametre LDL'dir. Aynı şekilde, yüksek LDL seviyesi hiçbir zaman tüm kardiyovasküler durumlarla ilişkilendirilmemiştir. Bu nedenle, kardiyovasküler durumlarda TG düzeyleri, çeşitli çalışmalarda ağırlıklı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir[64, 65].

Son yıllarda yapılan çalışmalar inflamasyon ve koagülasyonun ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Sistemik inflamasyonun aterosklerotik sürece katkıda bulunduğu SLE, RA gibi kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Kronik inflamasyonla seyreden durumlarda kardiyovasküler hastalık ve erken aterosklerozda artış raporlanmıştır[66, 67]. İBH da sistemik inflamasyonla karakterize olup kardiyovasküler sistemi etkileyen bir hastalıktır. Erken aterosklerozun belirteçleri olarak carotis intima media kalınlığı, insülin direnci, hiperhomosistinemi, inflamasyon gibi parametreler kabul edilir.

Plazma aterojenite indeksi (PAİ) desilitrede miligram olarak ölçülen plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [$\log (TG/HDL-K)$ oranı] olarak hesaplanır. PAİ, HDL-K ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-K partiküllerinin büyüklüğü ve kolesterolün fraksiyonel esterifikasyonu ilişkilidir. Bu oran, aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek fayda sağlar. Plazma aterojenite indeksi koruyucu ve aterojenik lipoproteinler arasındaki dengeyi yansıtır[68].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Bu çalışmaya Ocak 2015 ile Ekim 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde ülseratif kolit tanısıyla takipli 18 yaş üstünde 78 hasta ve Genel dahiliye kliniğine başvuran 18 yaş üzerinde 67 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya uygun olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızda 2 grup bulunmaktadır:

- 1) Ülseratif kolit nedeniyle takipli 78 hasta,
- 2) Kontrol grubu; polikliğe başvuran herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan 67 sağlıklı kontrol grubu

3.2.Dışlama kriterleri

Diyabetes mellitus tanısı, koroner arter hastalığı tanısı, statin kullanımı olan, sigara içen, malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3.Hasta verilerinin taranması

Çalışmaya alınan hastaların aldıkları medikal tedavi, laboratuvar verileri kolonoskopi raporları ile ilgili veriler hastane kayıt sistemi retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.

3.4.İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tüm hastalar için tanımlayıcı istatistikler yapıldı.

Sayısal verilerinin incelenmesinde ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca, minimum, maximum değerleri; kategorik verilerin incelenmesinde sayı ve yüzdeler kullanılmıştır.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelendi. Veri sayısı 50'nin üzerinde olduğu durumlarda Kolmogorov-Smirnov, 50'nin altında olduğu durumlarda Shapiro-Wilk testi ile

değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk ayrıca histogram grafiği ile de incelenmiştir. $p<0,05$ olduğu durumların normal dağılıma uygun olmadığı belirtilmiştir.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan durumlar için Student t testi kullanıldı.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İkiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan durumlar için Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Sayısal veri ile kategorik değişkenler ile arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ile test edilmiştir.

$p<0,05$ olduğu durumlar istatistikler anlamlı şekilde kabul edildi.

3.5.Etik kurul onayı

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.11.20019 tarih 2019/2179 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

4.BULGULAR

Tüm hastaların klinik ve demografik bulguları

Çalışmaya dahil edilen toplam 78 hastanın yaş ortalaması $44,79 \pm 13,23$ olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 67 sağlıklı kontrolün yaş ortalaması $42,78 \pm 13,55$ olarak hesaplandı. Toplam 145 hasta ve sağlıklı kontrol grubunun 75'i (%51,7) kadın, 70'i (%48,3) erkek olarak hesaplandı.

Hastalık süresi $7,38 \pm 5,44$ olarak hesaplandı.

Tablo 4.Hasta grubunun tanımlayıcı özellikleri

	ORTALAMA	SS	ORTANCA	MİN-MAX
YAŞ (n:78)	44,79	13,23	45,50	18-72
HASTALIK SÜRESİ (n:78)	7,38	5,44	7,00	1-30
BOY (n:78)	168,35	7,79	168,00	150-185
KİLO (n:78)	72,85	15,28	72,50	45-115
BEL ÇEVRESİ (n:78)	89,96	13,08	88,50	65-122
BKİ (n:78)	25,71	5,37	24,82	15,85 - 46,65

Tablo 5.Kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri

	ORTALAMA	SS	ORTANCA	MİN-MAX
YAŞ (n:67)	42,78	13,55	41,00	19-73
BOY (n:67)	166,43	8,70	165,00	145-187
KİLO (n:67)	73,78	16,93	75,00	40-115
BEL ÇEVRESİ (n:67)	88,85	16,05	93,00	56-121
BKİ (n:67)	26,65	6,19	26,29	15,24-43,75

Tablo 6. Hastalık yayılımı

HASTALIK YAYILIMI (n:78)	n(%)
Distal	15(19,3)
Sol	32(41,0)
Pankolit	31(39,7)

Hastaların kolonoskopi bulgularına göre hastalık yayılımı şu şekildeydi,%41'inde sol kolit,%19,3'ünde distal kolit, %39,7'sinde pankolit mevcuttu.

Tablo 7. Anti-TNF kullanımı

ANTI-TNF KULLANIMI(n:78)	n(%)
YOK	49(62,8)
VAR	29(37,2)

Hastalar aldıkları medikal tedaviye göre anti-TNF kullanan ve kullanmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların %37,2'si anti-TNF tedavi almakta iken ,%62,8 'i anti-TNF tedavi almamaktaydı.

Tablo 8. İlaçlar

İLAÇLAR (n:78)	n(%)
Azatiopurin	19(24,4)
Meselazin	67(85,9)
Adalimumab	12(15,4)
İnfliximab	17(21,8)
Meselazin+lavman	13(16,5)
Steroid	4(5,1)
Vedolizumab	2(2,6)

Tablo 9.Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

	HASTA(n:78)	KONTROL(n:67)		
	Ort ± SS	Ort ± SS	t	p
HB	13,38±2,13	13,53±1,93	0,440	0,660
T.KOL	174,10±40,47	170,18±37,16	-0,603	0,547
LDL	102,15±33,99	95,30±33,65	-1,215	0,227
PAİ	0,43± 0,27	0,36±0,28	-1,375	0,171
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	MWU	P
YAŞ	44,79(18-72)	42,78(24-73)	2325,0	0,253
BKI	24,82(15,85-46,65)	26,29(15,24-43,75)	2338,0	,275
WBC	6,95(1,10-19,60)	4,43(1,72-15,03)	1140,5	,000
NÖTR	4,10(0,50-15,80)	2,46(1,29-12,15)	981,0	,000
LENF	2,10(0,30-9,00)	13,00(1,21-16,80)	281,0	,000
PLT	284,50(13-1021)	262,00(131-524)	2241,5	,141
CRP	2,95(0,10-53,00)	2,31(0,24-69,0)	2498,5	,650
SEDİM	11,50(2-68)	7,00(2-88)	2286,5	,194
TG	120,50(44,00-343,00)	105,20(39,0-298,40)	2269,0	,172
HDL	44,00(23,00-93,00)	46,30(29,10-82,60)	2414,0	,430

Hasta grubunun yaş ortalaması 44,79±13,23 kontrol grubunun yaş ortalaması 42,78±13,55 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin, total kolestrol, LDL, PAİ, BKI, platelet, CRP, sedimentasyon, TG, HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, WBC, nötrofil, lenfosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p<0,05) WBC ve nötrofil hasta grubunda daha yüksek bulundu. Triglicerid hasta grubunda daha yüksek bulundu fakat iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. HDL kontrol grubunda daha yüksek bulundu fakat iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. PAİ’de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05)

Tablo 10. Hastalık aktivitesi- laboratuvar bulguları

	REMİSYON (n:53)	AKTİF (n:25)		
	Ort ± SS	Ort ± SS	t	p
YAŞ	46,02±13,20	42,20±13,19	1,192	0,237
HB	14,12±1,89	11,82±1,77	5,104	0,000
T.KOL	182,26±38,40	156,80±40,00	2,697	0,009
LDL	107,62±32,16	90,56±35,51	2,115	0,038
PAI	0,44±,28	0,40±,26	0,597	0,552
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	MWU	p
BKI	25,46 (17,68-46,65)	23,12(15,85-34,89)	441,5	0,018
WBC	6,70(4,10-19,60)	7,80(1,10-16,80)	496,5	0,075
NÖTR	3,90(0,50-15,80)	5,10(0,70-12,00)	495,0	0,073
LENF	2,00(0,50-3,60)	2,20(0,30-9,00)	639,5	0,805
PLT	272,00(13-433)	318,00(154-1021)	392,5	0,004
CRP	1,70(0,10-53,00)	5,60(0,23-50,00)	402,0	0,005
SEDİM	7,00 (2-43)	23,00(2-68)	380,5	0,002
TG	126,00(48,00-343,00)	114,00(44,00-217,00)	525,0	0,141
HDL	45,00(23,00-93,00)	44,00(26,00-88,00)	541,0	0,193

78 kişilik hasta grubunun %67,9(53)'u remisyon, %32,1(25)'i aktif hastalık dönemindeydi. Aktif ve remisyon dönemindeki hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde remisyon döneminde olan hastaların hemoglobin, total kolesterol, LDL, BKI değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Aktif dönemde olan hastalarda ise sedimentasyon ve CRP istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu.(p<0,05) Trigiserid düzeyleri remisyonadaki hastalarda daha yüksek bulundu fakat istatistiksel fark saptanmadı. PAİ'de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05)

Tablo 11. Cinsiyet-labaratuvar bulguları

	KADIN (n:75)	ERKEK (n:70)		
	Ort ± SS	Ort ± SS	t	p
YAŞ	43,75 ± 13,37	45,52± 13,23	-1,675	0,096
BKİ	26,50 ± 7,08	25,77 ± 3,90	0,771	0,442
T.KOL	172,90 ± 41,34	171,63 ± 36,36	0,197	0,844
LDL	97,24 ± 38,78	100,86 ± 27,89	-0,648	0,518
PAİ	0,32 ± 0,26	0,48 ± 0,27	-3,643	0,000
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	MWU	p
WBC	5,51(1,1-15,03)	6,55(3,07-19,6)	2115,500	0,044
NÖTR	2,98(0,7-11,4)	3,60(0,50-15,8)	2102,000	0,038
LENF	7,90(0,3-16,3)	2,40(0,50-16,8)	2167,000	0,070
PLT	274,00(13-497)	279,00(151-1021)	2461,000	0,516
CRP	2,60(0,12-50,20)	2,60(0,10-69,0)	2544,000	0,749
SEDİM	11,00(2-68)	5,00(2-88)	1770,000	0,001
HB	12,80(7,90-16,30)	14,90(9,40-17,70)	1219,000	0,000
TG	103,00(39,0-271,0)	132,10(50,10-343,00)	1965,000	0,009
HDL	48,00(23,00-83,00)	40,20(26,00-93,00)	1782,000	0,001

Cinsiyete göre PAİ değerlendirildiğinde erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.($p<0,05$) Kadınlarda erkeklere göre HDL istatistiksel olarak yüksek saptanırken, trigliserid düşük saptandı. ($p<0,05$)

Tablo 12. Kadınlarda hasta-kontrol grubuna göre PAİ

	UK DURUM	Ort±SS	t	p
PAİ	Hasta (N:24)	0,36 ± 0,27	0,129	0,263
	Sağlam (N:46)	0,29 ± 0,25		

Kadınlarda hasta ve kontrol gruplarında PAİ değerlendirilmesinde $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Tablo 13. Erkeklerde hasta-kontrol grubuna göre PAİ

	UK DURUM	Ort±SS	t	p
PAI	Hasta (N:46)	0,48 ± 0,27	-0,286	0,776
	Sağlam (N:24)	0,50 ± 0,28		

Erkeklerde hasta ve kontrol gruplarında PAİ değerlendirilmesinde $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Tablo 14. Kadınlarda hastalık aktivitesi-PAİ

PAI	HASTALIK AKTİVİTESİ	Ortanca(min-max)	MWU	p
	REMİSYONDA(N:22)	0,31 (-0,11- 0,86)	100,0	,684
	AKTİF(N:10)	0,46 (-0,08- 0,67)		

Kadınlarda hastalık aktivitesine göre PAİ değerlendirilmesinde $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir

Tablo 15. Erkeklerde hastalık aktivitesi-PAİ

PAI	HASTALIK AKTİVİTESİ	Ortanca(min-max)	MWU	p
	REMİSYONDA(N:31)	0,52 (-0,11- 1,05)	185,0	,266
	AKTİF(N:15)	0,44 (-0,08- 0,79)		

Erkeklerde hastalık aktivitesine göre PAİ değerlendirilmesinde $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Tablo 16. Hastalık süresi-PAİ

PAI	HASTALIK SÜRESİ	Ortanca(min-max)	χ^2 (Kruskal-Wallis)	p
	<5 YIL (N:33)	0,55 (-0,18- 0,86)	5,384	0,146
	5-10 YIL (N:30)	0,46 (-0,11- 1,05)		
	11-15 YIL (N:10)	0,19 (-0,11- 0,59)		
	>15 YIL (N:5)	0,31 (0,18 -0,87)		

Hastalık süresi ile PAİ arasındaki ilişkiye bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Tablo 17. Anti-TNF kullanımı-PAİ

PAİ	ANTI-TNF KULLANIMI	Ort±SS	t	p
	YOK (n: 49)	0,42 ± 0,29	0,180	0,858
	VAR (n: 29)	0,44 ± 0,25		

Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında PAİ'de anlamlı fark saptanmadı.(p>0,05)

Tablo 18. Kolit yayılımı-PAİ

PAİ	YAYILIM	Ortanca(min-max)	χ ² (Kruskal-Wallis)	p
	Distal (n:15)	0,48(0,05 - 1,05)	0,261	0,878
	Sol (n:32)	0,48 (-0,11 - 0,78)		
	Pankolit (n:31)	0,44 (-0,18 - 1,00)		

Kolit yayılımına göre PAİ değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksek olarak anlamlı fark saptanmadı .(p>0,05)

PAİ ile eritrosit sedimentasyon hızı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. PAİ ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. PAİ ile beden kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Kadınlarda PAİ ile bel çevresi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Erkeklerde PAİ ile bel çevresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

5.TARTIŞMA

İnflamatuar barsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemleri olan bir grup inflamatuvar hastalıktır.

Son yıllarda inflamasyon ve koagülasyonun ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Sistemik inflamasyonun da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir[68]. SLE, RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda erken ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda artış olduğu bilinmektedir. İnflamatuar barsak hastalıkları da sistemik inflamasyonla karakterize olduğu için kardiyovasküler sistemi de etkileyen immünoinflamatuvar hastalıklardır[69]. İnflamatuar bağırsak hastalığı genellikle genç erişkinlikte teşhis edilir. Bu nedenle genç hastalarda kronik inflamasyonun ateroskleroz üzerindeki potansiyel etkisi önemli olabilir. Erken aterosklerozun belirteçleri olarak carotis intima media kalınlığı, insülin direnci, hiperhomosistinemi, inflamasyon gibi parametreler kabul edilir. PAİ ise aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek fayda sağlar [68].

Çalışmamızda ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubu arasında kadınlar ve erkeklerde ayrı ayrı değerlendirildiğinde PAİ ile aralarında anlamlı fark bulunmadı. ÜK hastaları kendi aralarında kolit yayılımı, hastalık süresi, anti-TNF kullanımı ile değerlendirildiğinde PAİ ile anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde ülseratif kolit ve crohn hastalarında lipid anormallikleri ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada ülseratif kolit hastalarında kolit yayılımı ile lipid profili arasında anlamlı fark saptanmamıştır[70]. Aynı çalışmada anti-TNF kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında total kolesterol ve LDL arasında anlamlı fark bulunmuş ve anti-TNF tedavi alanlarda total kolesterol ve LDL anlamlı olarak düşük bulunmuştur. TG ve HDL için anlamlı fark bulunmamıştır[70]. Bizim çalışmamızda da PAİ; $\log(TG/HDL)$ olarak hesaplandığı için benzer sonuçlara ulaşıldı. Literatürde İBH ve sağlıklı kontroller arasında lipid profili ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sappati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH da sağlıklı kontrollere göre total kolesterol ve HDL seviyeleri anlamlı düşük bulunmuş, LDL ve trigliserid ise anlamlı olarak yüksek bulunmuş[71]. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda total kolesterol, LDL ve trigliserid kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup; HDL kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Başka bir çalışmada İBH ve sağlıklı kontroller arasında total kolesterol, HDL, LDL, TG seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamış [72].

Anti-TNF ajanlar İBH tedavisinde sık kullanılır. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada anti-TNF tedavisi alan İBH olan hastalarda lipid profilinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış [73]. İnfliksımab ile yapılan başka bir çalışmada infliksımab kullanan hastalarda total kolesterol ve HDL'nin arttığı gösterilmiştir[74]. Romatoid artırtli hastalarda yapılan çalışmalarda anti-TNF tedavisinin lipid profilini etkilemediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi trigliserid ve HDL'de anlamlı artışa yol açtığını gösteren çalışmalar da vardır[75, 76]. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan ankilozan spondilit hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada PAİ artışı ile anti-TNF kullanımı arasında anlamlı fark saptanmamış. Bu sonuç anti-TNF ilaçların aterojenik lipid profilinde artışa sebep olmadığını göstermiştir [77].

Çalışmamızda aktif ve remisyon dönemindeki hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde aktif dönemde olan hastaların total kolesterol, LDL, trigliserid değerleri daha düşük bulunmuş olup aktif dönemdeki hastaların hastalık aktivitesi nedeniyle beslenme yetersizliği ve malabsorbsiyon durumları ile ilişkilendirilebilir. Koutroubakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık aktivitesi ile total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinin azaldığını saptanmıştır[73].

Ülseratif kolit hastalarının takibinde hastalık aktivitesini değerlendirmek için endoskopik aktivite indeksleri ile birlikte inflamatuvar belirteçler de kullanılır. CRP, ESR, hemoglobin, WBC, albumin gibi belirteçler bu amaçla kullanılır. Özellikle CRP'nin ülseratif kolit aktivitesi ve şiddeti ile pozitif kolerasyon gösterdiğini saptayan çok sayıda çalışma mevcuttur[31, 78, 79]. Solem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP yüksekliği, ESR yüksekliği ve anemi ile ülseratif kolit aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur[28]. Ayrıca ülseratif kolit şiddetini belirlemede kullanılan Truelove-Witts sınıflandırmasında hemoglobin ve ESR değerleri kullanılır[80]. Hemoglobin değeri ülseratif kolit hastalarında kanlı diyare, malnutrisyon, kronik inflamasyon gibi sebeplerle azalabilir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda CRP ve ESR daha yüksek saptanırken hemoglobin daha düşük saptandı, fakat istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı. Ülseratif kolit aktif dönemdeki hastalarda CRP ve ESR kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı oranda yüksek saptanırken, hemoglobin anlamlı oranda düşük saptandı.

Çalışmamızda PAİ ile beden kitle indeksleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Kadınlarda bel çevresi ile PAİ arasında anlamlı korelasyon saptanırken, erkeklerde anlamlı korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda PAİ ile CRP ve ESR arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. PAİ ile hipertansiyon, diyabetes mellitus ve vasküler olaylar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada PAİ metabolik sendromlu kişilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur[81]. Yine bu çalışmada CRP ile PAİ arasında kadınlarda anlamlı korelasyon saptanmıştır [81]. Sigaranın metabolik sendrom ve PAİ üzerine etkisini inceleyen bir araştırmada

metabolik sendromu olan kişilerde PAİ anlamlı olarak yüksek bulunmuştur[82]. Yine bu çalışmada beden kitle indeksi ile PAİ arasında pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon saptanmıştır [82]. Nansseu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da beden kitle indeksi ile PAİ arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır [83].

Çalışmamızda erkeklerde PAİ istatistiksel olarak yüksek bulundu. Sigaranın metabolik sendrom ve PAİ üzerine etkisini inceleyen bir araştırmada da PAİ erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur [82].

Son zamanlarda PAİ'nin kronik inflamasyonla seyreden hastalıklar olan Behçet hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ailesel Akdeniz ateşi, ankilozan spondilit gibi hastalıklarda erken subklinik kardiovasküler hastalık saptanması için iyi bir belirteç olabileceği bildirilmiştir [84-88]. Bizim çalışmamızda ise ülseratif kolit hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında PAİ açısından anlamlı fark saptanmadı.

6.SONUÇ

Çalışmamızda ülseratif kolit hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında bir erken ateroskleroz belirteci olan plazma aterojenite indeksi arasındaki ilişki değerlendirildi. PAİ ile vaka-kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde ülseratif kolit ve PAİ ilişkisi ile ilgili benzer çalışma olmadığı için diğer sonuçlar ile karşılaştırma yapılamadı. Çalışmamızda literatür ile benzer olarak ülseratif kolit aktif dönemdeki hastalarda hemoglobinde düşme, CRP, ESR artışı, total kolesterol, trigliserid, LDL değerlerinde düşüş saptanmıştır. Bu durum ÜK aktif dönemdeki hastalarda belirginleşen inflamatuvar durum, malnutrisyon, malabsorbsiyon durumları ile ilişkilendirildi. İBH olan hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarında lipid anormallikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada lipid profilinde anlamlı değişiklik saptanmamış olup bizim çalışmamızla benzer sonuçlar içermektedir. Ancak kronik inflamasyonla seyreden ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, FMF, SLE gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda PAİ'nin erken kardiovasküler riskin belirlenmesi için iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Çalışmamız literatür ile benzer olarak anti-TNF ilaçlar ile aterojenik lipid profilinde artış olmadığı saptandı. Çalışmamızda literatür ile benzer olarak vücut kitle indeksi yüksekliği ve metabolik sendroma yatkınlık ile PAİ yüksekliği arasında anlamlı ilişki gösterildi.

Literatürde İBH ile lipid profili değişikliklerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların birçoğu küçük örneklem grubu ve retrospektif olarak yapılmıştır. Bu sebeple daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak olan çalışmalarda kronik inflamasyonla seyreden bir hastalık olan ülseratif kolit ile PAİ arasında anlamlı ilişki bulunması öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Silverberg, M.S., 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. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2005. 19(Suppl A): p. 5A-36A.
2. M, F., Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. . 2006.
3. Gilat, T., et al., Inflammatory bowel disease in Jews, in *The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease*. 1986, Karger Publishers. p. 135-140.
4. Yang, H., *Genetics of inflammatory bowel disease*. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*, 1994.
5. Weterman, I.T. and A. Pena, Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology*, 1984. 86(3): p. 449-452.
6. Jostins, L., et al., Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012. 491(7422): p. 119.
7. Gastrointestinal Unit Medical Services, M.G.H., P.G. Andres, and L.S. Friedman, Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 1999. 28(2): p. 255-281.
8. Knights, D., K.G. Lassen, and R.J. Xavier, Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*, 2013. 62(10): p. 1505-1510.
9. Fleshner, P., et al., High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut*, 2001. 49(5): p. 671-677.
10. Bing, X., L. Linlang, and C. Keyan, Decreased Breg/Th17 Ratio Improved the Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018. 2018.
11. ÜLKER, A., Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol*, 2004. 15(4): p. 238-242.
12. M, F., F. LS, and S. MH, *Gastrointestinal and liver disease*. 7th edition. 2002.
13. Greenstein, A., et al., Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*, 1988. 29(5): p. 588-592.
14. Sartor, R.B., Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1620-1633.
15. Rutgeerts, P., et al., Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1994. 106(5): p. 1251-1253.
16. Loftus Jr, E.V., Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1504-1517.
17. D, P., *Inflammatory bowel disease*. *N Eng J Med* 2002. 417-29. .
18. S, K., *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001. 189-211. .
19. Satsangi, J., et al., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006. 55(6): p. 749-753.
20. Langholz, E., et al., Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1991. 26(12): p. 1247-1256.
21. Greenstein, A., et al., Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 1985. 7(2): p. 137-143.
22. Jalan, K., et al., An experience of ulcerative colitis: I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology*, 1969. 57(1): p. 68-82.
23. SH, D., Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am*, 1989. 18:73.
24. Monsen, U., et al., Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study.

- American Journal of Gastroenterology, 1990. 85(6).
25. Bernstein, C.N., et al., The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thrombosis and haemostasis*, 2001. 85(03): p. 430-434.
 26. Murthy, S.K. and G.C. Nguyen, Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *The American journal of gastroenterology*, 2011. 106(4): p. 713.
 27. Irving, P.M., K.J. Pasi, and D.S. Rampton, Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2005. 3(7): p. 617-628.
 28. Solem, C.A., et al., Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. 2004, LWW.
 29. Rodgers, A.D. and A.G. Cummins, CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 2007. 52(9): p. 2063-2068.
 30. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2004. 10(5): p. 661-665.
 31. Henriksen, M., et al., C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*, 2008. 57(11): p. 1518-1523.
 32. Micic, D., et al., Enteric infections complicating ulcerative colitis. *Intestinal research*, 2018. 16(3): p. 489.
 33. Van Rheenen, P.F., E. Van de Vijver, and V. Fidler, Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Bmj*, 2010. 341: p. c3369.
 34. Langhorst, J., et al., Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *American Journal of Gastroenterology*, 2008. 103(1): p. 162-169.
 35. Von Roon, A.C., et al., Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *American Journal of Gastroenterology*, 2007. 102(4): p. 803-813.
 36. Kolho, K.-L., et al., Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2012. 55(4): p. 436-439.
 37. Manz, M., et al., Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC gastroenterology*, 2012. 12(1): p. 5.
 38. Ferrante, M., et al., New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*, 2007. 56(10): p. 1394-1403.
 39. Boon, N., S. Hanauer, and J. Kisiel. The clinical significance of pANCA and ASCA in indeterminate colitis. in *Gastroenterology*. 1999. WB SAUNDERS CO-ELSEVIER INC 1600 JOHN F KENNEDY BOULEVARD, STE 1800
 40. Sandborn, W.J., et al., Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2001. 7(3): p. 192-201.
 41. Woodruff, J., et al. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. in *Transplantation proceedings*. 1976.
 42. Tursi, A., et al., Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2011. 33(3): p. 358-365.
 43. Davies, N.M., Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1995. 38(12): p. 1311-1321.
 44. Schroeder, K.W., W.J. Tremaine, and D.M. Ilstrup, Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 1987. 317(26): p. 1625-1629.

45. Ko, C.W., et al., AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2019. 156(3): p. 748-764.
46. Rubin, D.T., et al., ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. *American Journal of Gastroenterology*, 2019. 114(3): p. 384-413.
47. Lamet, M., et al., Efficacy and safety of mesalamine 1 g HS versus 500 mg BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study. *Inflammatory bowel diseases*, 2005. 11(7): p. 625-630.
48. Andus, T., et al., Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflammatory bowel diseases*, 2010. 16(11): p. 1947-1956.
49. Hengge, U.R., et al., Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006. 54(1): p. 1-15.
50. Ford, A.C., et al., Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 2012. 107(2): p. 167.
51. Hanauer, S.B., et al., Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared with 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007. 21(12): p. 827-834.
52. Safdi, M., et al., A Double--Blind Comparison of Oral versus Rectal Mesalamine versus Combination Therapy in the Treatment of Distal Ulcerative Colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 1997. 92(10).
53. Carter, M.J., A.J. Lobo, and S.P. Travis, Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2004. 53(suppl 5): p. v1-v16.
54. Vasudevan, A., P.R. Gibson, and D.R. van Langenberg, Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: what should the clinician expect, what should patients be told? *World journal of gastroenterology*, 2017. 23(35): p. 6385.
55. Panaccione, R., et al., Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2014. 146(2): p. 392-400. e3.
56. Masuda, H., et al., Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 1995. 46(3): p. 111-123.
57. Feagan, B.G., et al., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(8): p. 699-710.
58. Mosli, M.H., et al., Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 2015. 21(5): p. 1151-1159.
59. Cohen, R.D. and A.A.C. Stein, Management of moderate to severe ulcerative colitis in adults.
60. Sandborn, W.J., et al., Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(18): p. 1723-1736.
61. Ference, B.A., et al., Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 2017. 38(32): p. 2459-2472.
62. Goldstein, J.L. and M.S. Brown, A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 2015. 161(1): p. 161-172.
63. Halle, M., et al., Influence of mild to moderately elevated triglyceride's on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high

- density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*, 1999. 143(1): p. 185-192.
64. Pitha, J., et al., Association of intima-media thickness of carotid arteries with remnant lipoproteins in men and women. *Physiological research*, 2015. 64: p. S377.
 65. Miller, M., et al., Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(20): p. 2292-2333.
 66. Esdaile, J.M., et al., Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2001. 44(10): p. 2331-2337.
 67. Kumeda, Y., et al., Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2002. 46(6): p. 1489-1497.
 68. Ross, R., Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*, 1999. 340(2): p. 115-126.
 69. Loftus, E.V., Inflammatory bowel disease extending its reach. *Gastroenterology*, 2005. 129(3): p. 1117-1120.
 70. AKPINAR, M.Y., et al., İnflamatuvar barsak hastalıklarında lipid anormallikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 16(2): p. 60-63.
 71. Biyyani, R.S.R.S., B.S. Putka, and K.D. Mullen, Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical lipidology*, 2010. 4(6): p. 478-482.
 72. Dagli, N., et al., Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology*, 2010. 61(2): p. 198-204.
 73. Miranda-Bautista, J., et al., Lipid profile in inflammatory bowel disease patients on anti-TNF α therapy. *Digestive diseases and sciences*, 2015. 60(7): p. 2130-2135.
 74. Koutroubakis, I.E., et al., Effects of tumor necrosis factor alpha inhibition with infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2009. 21(3): p. 283-288.
 75. Cacciapaglia, F., et al., Lipid Profile of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Drugs Changes According to Disease Activity and Predicts Clinical Response. *Drug development research*, 2014. 75: p. S77-S80.
 76. Cauza, E., et al., Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2002. 114(23/24): p. 1004-1007.
 77. Min, H.K., et al., Impact of TNF- α inhibitor on lipid profile and atherogenic index of plasma in axial spondyloarthritis: 2-year follow-up data from the Catholic axial Spondyloarthritis COhort (CASCO). *Clinical rheumatology*, 2019: p. 1-7.
 78. Solem, C.A., et al., Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2005. 11(8): p. 707-712.
 79. Iwasa, R., et al., C-reactive protein level at 2 weeks following initiation of infliximab induction therapy predicts outcomes in patients with ulcerative colitis: a 3 year follow-up study. *BMC gastroenterology*, 2015. 15(1): p. 103.
 80. Collins, P. and J. Rhodes, Ulcerative colitis: diagnosis and management. *Bmj*, 2006. 333(7563): p. 340-343.
 81. Onat, A., et al., "Atherogenic index of plasma"(log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein- cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *Journal of clinical lipidology*, 2010. 4(2): p. 89-98.
 82. Kutlu, R. and A. Öksüz, Sigaranın Metabolik Sendrom ve Plazma Aterojenite İndeksi Üzerine Etkisi: Bir Olgu Kontrol Çalışması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni*, 2018. 56(1).
 83. Nansseu, J.R.N., et al., Atherogenic index of plasma and risk of cardiovascular disease

- among Cameroonian postmenopausal women. *Lipids in health and disease*, 2016. 15(1): p. 49.
84. Uslu, A.U., et al., Plasma atherogenic index is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The Eurasian journal of medicine*, 2017. 49(3): p. 193.
 85. Parveen, S., et al., Serum lipid alterations in early rheumatoid arthritis patients on disease modifying anti rheumatoid therapy. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2017. 32(1): p. 26-32.
 86. Icli, A., et al., The relationship between atherogenic index and carotid artery atherosclerosis in familial mediterranean fever: A pilot study. *Angiology*, 2017. 68(4): p. 315-321.
 87. Cure, E., et al., Atherogenic index of plasma: a useful marker for subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*, 2018. 37(5): p. 1273-1280.
 88. Cure, E., et al., Atherogenic index of plasma may be strong predictor of subclinical atherosclerosis in patients with Behcet disease. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2017. 76(3): p. 259-266.

