

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÜLSERATİF KOLİTLİ ERKEKLERDE ÖSTROJEN HORMONU, SERUM  
LEPTİN VE TNF- $\alpha$  DÜZEYLERİNİN ROLÜ VE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Fadiyaa Adrees Altahir ALZAYANI**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**ÇANKIRI  
2024**

**Her hakkı saklıdır**

## TEZ ONAYI

Fadiyaa Adrees Altahir ALZAYANI tarafından hazırlanan“**Ülseratif Kolitli Erkeklerde Östrojen Hormonu, Serum Leptin Ve Tnf-A Düzeylerinin Rolü Ve Etkisinin Araştırılması**” adlı tez çalışması 28/08/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** : Prof. Dr. Saliha ALYAR

**Eş Danışman** : Dr. Öğr. Üyesi Hussein Ali NAYYEF

**Jüri Üyeleri** :

**Başkan** : Prof. Dr. Saliha ALYAR  
Kimya Anabilim Dalı  
Çankırı Karatekin Üniversitesi

**Üye** : Prof. Dr. Şevki ADEM  
Kimya Anabilim Dalı  
Yıldız Teknik Üniversitesi

**Üye** : Dr. Öğr. Üyesi Fatma HAMURCU  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı  
Bartın Üniversitesi

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Prof. Dr. Ersoy YILMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**Ülseratif Kolitli Erkeklerde Östrojen Hormonu, Serum Leptin Ve Tnf-A Düzeylerinin Rolü Ve Etkisinin Araştırılması**” konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığımı, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (28/08/2024).

**Fadiyaa Adrees Altahir ALZAYANI**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### ÜLSERATİF KOLİTLİ ERKEKLERDE ÖSTROJEN HORMONU, SERUM LEPTİN VE TNF- $\alpha$ DÜZEYLERİNİN ROLÜ VE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Fadiyaa Adrees Altahir ALZAYANI

Çankırı Karatekin Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Saliha ALYAR

Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hussein Ali NAYYEF

İnflamatuvar bağırsak hastalığının bir alt kümesi olan ülseratif kolit, dünya çapında önemli sayıda bireyi etkilemektedir. Bu nedenle, bu çalışma serum östrojen, leptin, TNF- $\alpha$ , lipid profili ve glikoz düzeylerini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışma, 25 Haziran-3 Kasım 2023 tarihleri arasında İbn-i Sina Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olup, 65'i ülseratif kolit hastası ve 50'si sağlıklı olmak üzere 25 yaş ve üzeri farklı yaşlarda erkeklerden oluşan 115 katılımcıyı içermektedir. Tüm katılımcılardan kan örneği alınmış ve serum östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri enzime bağlı immünosorbent testi kullanılarak ölçülmüştür. Lipid profili ve açlık glukozu kalorimetrik bir spektrofotometre kullanılarak, hemoglobin A1c ise otomatik COBAS cihazı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma grupları arasında yaşa göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (p-değeri=0,177). Östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$  açısından, hastalar ve sağlıklı bireyler arasında ise anlamlı fark belirlenmiştir (p-değeri <0,001). Ayrıca, biyokimyasal testlere göre, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein, açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c'de çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,009, 0,001, 0,001, <0,001). Bunlara ek olarak, trigliserit, çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (p değerleri sırasıyla 0,191, 0,371 ve 0,192) açısından çalışma grupları arasında fark bulunmazken, total kolesterol ile düşük yoğunluklu lipoprotein (r=0,962) ve trigliserit ile çok düşük yoğunluklu lipoprotein (r=1) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak, mevcut sonuçlara göre, bu çalışma östrojen ve TNF- $\alpha$ 'nın ülseratif kolit patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Buna karşılık, leptin enflamasyona karşı savunmada ve vücut ağırlığının kontrolünde önemli bir rol oynayabilir. Buna ek olarak, ülseratif kolit lipid profili seviyelerini etkileyebilir ve bu etki hastalığın şiddetine ve evresine bağlıdır. Ayrıca bu hastalık, nihayetinde tip 2 diyabete neden olan yüksek insülin direnci riskine de yol açabilir.

**2024, 53 sayfa**

**ANAHTAR KELİMELER:** Östrojen hormonu, Leptin, Lipid profili, TNF- $\alpha$ , Ülseratif kolit

## ABSTRACT

Master of Science Thesis

### INVESTIGATING THE ROLE AND EFFECT OF OESTROGEN HORMONE, SERUM LEPTIN AND TNF-A LEVELS IN MEN WITH ULCERATIVE COLITIS

Fadiyaa Adrees Altahir ALZAYANI

Çankırı Karatekin University  
Institute of Graduate Studies  
Department of Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Saliha ALYAR

Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Hussein Ali NAYYEF

Ulcerative colitis, a subset of inflammatory bowel disease, affects a significant number of individuals worldwide. Therefore, this study aimed to investigate serum estrogen, leptin, TNF- $\alpha$ , lipid profile and glucose levels. The study was conducted at Ibn-i Sina Hospital between 25 June and 3 November 2023 and included 115 participants, 65 ulcerative colitis patients and 50 healthy men aged 25 years and older. Blood samples were collected from all participants and serum estrogen, leptin and TNF- $\alpha$  levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Lipid profile and fasting glucose were measured using a calorimetric spectrophotometer and haemoglobin A1c was calculated using an automated COBAS device. There was no significant difference between the study groups according to age (p-value=0.177). In terms of estrogen, leptin and TNF- $\alpha$ , a significant difference was found between patients and healthy subjects (p-value <0.001). In addition, according to biochemical tests, significant differences were found between the study groups in total cholesterol, low density lipoprotein, fasting blood glucose and haemoglobin A1c (p-values 0.009, 0.001, 0.001, <0.001, respectively). In addition, triglycerides, very low density lipoprotein and high density lipoprotein (p-values 0.191, 0.371 and 0.192), whereas a positive correlation was found between total cholesterol and low-density lipoprotein ( $r=0.962$ ) and triglyceride and very low-density lipoprotein ( $r=1$ ). In conclusion, according to the present results, this study demonstrated that estrogen and TNF- $\alpha$  may play an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis. In contrast, leptin may play an important role in defence against inflammation and control of body weight. In addition, ulcerative colitis may affect lipid profile levels and this effect depends on the severity and stage of the disease. Furthermore, this disease can lead to a high risk of insulin resistance, which ultimately leads to type 2 diabetes.

**2024, 53 pages**

**Keywords:** Estrogen hormone, Leptin, Lipid profile, TNF- $\alpha$ , Ulcerative colitis

## **ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR**

Tez danışmanım Prof. Dr. Saliha ALYAR'a sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

**Fadiyaa Adrees Altahir ALZAYANI**

**Çankırı, Ağustos 2024**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
2.1 Ülseratif Kolit (ÜK) .....	4
2.1.1 Etiyoloji.....	4
2.1.2 Epidemiyoloji .....	5
2.1.3 Patofizyoloji.....	5
2.1.4 Ülseratif kolit'in dignozu.....	6
2.1.5 Östrojenler ve İBH .....	7
2.1.6 IBM'de rol oynayan leptin .....	9
2.1.7 TNF- $\alpha$ 'nın ÜK'deki rolü .....	11
3. MATERYAL VE METOT .....	14
3.1 Materyal.....	14
3.1.1 Alet ve ekipman.....	14
3.1.2 Kitler .....	14
3.2 Yöntem .....	15
3.2.1 Çalışma tasarımı .....	15
3.2.2 Kan örneklerinin toplanması.....	15
3.2.3 ELISA tekniği kullanılarak östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$ tahmini.....	15
3.2.4 Toplam kolesterolün hesaplanması.....	17
3.2.5 Trigliserit tahmini.....	17
3.2.6 Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) tahmini .....	18
3.2.7 Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) tahmini.....	18

3.2.8 Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (vLDL) tahmini .....	19
3.2.9 Açlık kan şekeri tahmini .....	19
3.2.10 Hemoglobin A1c'nin tahmini .....	20
3.2.11 Vücut kitle indeksi (VKİ) tahmini .....	21
3.3 İstatistiksel Analiz .....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1 Çalışma Grupları Arasındaki Yaş Farklılığı.....	22
4.2 Östrojen Konsantrasyonu .....	23
4.3 Leptin Serum Konsantrasyonu.....	24
4.4 Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	24
4.5 Toplam Kolesterol (TC).....	25
4.6 Trigliserit (TG).....	26
4.7 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL).....	27
4.8 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL).....	28
4.9 Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (vLDL).....	29
4.10 Rastgele Kan Şekeri (RBS) .....	30
4.11 Hemoglobin A1c (HbA1c) .....	31
4.12 Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	32
4.13 Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon.....	33
5. TARTIŞMA.....	35
5.1 Çalışma Grupları Arasındaki Yaş Farklılığı.....	35
5.2 Östrojen Konsantrasyonu .....	35
5.3 Leptin Serum Konsantrasyonu.....	36
5.4 Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	37
5.5 Lipid Profili .....	38
5.6 Rastgele Kan Şekeri (RBS) ve Hemoglobin A1c (HbA1c) Konsantrasyonu ....	40
5.7 Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	41
5.8 Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR .....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	55

## SİMGELER DİZİNİ

±	Artı, eksi
°C	Derece santigrat
dL	Desilitre
kDa	Kilo dalton
kg	Kilogram
m <sup>2</sup>	Metrekare
µL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
nm	Nanometre
pg	Pikogram
%	Yüzde

## KISALTMALAR DİZİNİ

CXCL8	C hemokin-8/İnterlökin-8
vLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
sTNF- $\alpha$	Çözünür tümör nekroz faktör-alfa
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
ELISA	Enzim bağlantılı bağışıklık testi
GI	Gastrointestinal
GP1R	G proteinine bağlı estrogen reseptör 1
HbA1c	Hemoglobin A1c
IgA	İmmüoglobulin A
IgG	İmmüoglobulin G
İBH	İnflamatuvar bağırsak hastalık
IL-1 $\alpha$	İnterlökin-1 $\alpha$
IL-1 $\beta$	İnterlökin-1 $\beta$
IL-6	İnterlökin-6
CRC	Kolorektal kanser
Ob-R	Leptin reseptör
iNOS	Oksit sentez
ER $\alpha$	Östrojen reseptör alfa
ER $\beta$	Östrojen reseptör beta
RBS	Rastgele kan şekeri
COX-2	Siklooksijenaz-2
NSAID'ler	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
TACE	TNF- $\alpha$ - dönüştürücü enzim
TLR	Toll benzeri reseptörler
TC	Toplam kolesterol
TG	Trigliserit
TNF- $\alpha$	Tümörü nekroz faktör alfa
UC	Ülseratif kolit
VKİ	Vücut kitle indeksi
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	TNF- $\alpha$ 'nın ÜK hastaları üzerindeki etkileri (Sands and Kaplan 2007) .....	12
Şekil 3.1	ELISA tekniği prensibi .....	16
Şekil 4.1	Çalışma grupları arasındaki yaş farklılığı.....	22
Şekil 4.2	Östrojen serum konsantrasyonu.....	23
Şekil 4.3	Leptin serum konsantrasyonu .....	24
Şekil 4.4	TNF- $\alpha$ serum konsantrasyonu .....	25
Şekil 4.5	Toplam kolesterol serum konsantrasyonu .....	26
Şekil 4.6	Trigliserit serum konsantrasyonu .....	27
Şekil 4.7	HDL serum konsantrasyonu .....	28
Şekil 4.8	LDL serum konsantrasyonu.....	29
Şekil 4.9	vLDL serum konsantrasyonu.....	30
Şekil 4.10	RBS serum konsantrasyonu .....	31
Şekil 4.11	HbA1C kan konsantrasyonu .....	32
Şekil 4.12	Çalışma grupları arasında vücut kitle indeksi.....	33

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1	Çalışmada kullanılan alet ve ekipmanlar .....	14
Çizelge 3.2	Çalışmada kullanılan kitler .....	14
Çizelge 4.1	Çalışma grupları arasındaki yaş farklılığı .....	22
Çizelge 4.2	Östrojen serum konsantrasyonu .....	23
Çizelge 4.3	Leptin serum konsantrasyonu .....	24
Çizelge 4.4	TNF- $\alpha$ serum konsantrasyonu .....	25
Çizelge 4.5	Toplam kolesterol serum konsantrasyonu .....	25
Çizelge 4.6	Trigliserit serum konsantrasyonu .....	26
Çizelge 4.7	HDL serum konsantrasyonu .....	27
Çizelge 4.8	LDL serum konsantrasyonu .....	28
Çizelge 4.9	vLDL serum konsantrasyonu .....	29
Çizelge 4.10	RBS serum konsantrasyonu .....	30
Çizelge 4.11	HbA1C kan konsantrasyonu .....	31
Çizelge 4.12	Çalışma grupları arasında vücut kitle indeksi .....	32
Çizelge 4.13	Çalışma değişkenleri arasındaki ilişki .....	33

## 1. GİRİŞ

Ülseratif koliti (ÜK) olan bireyler, yaşamı boyunca kolon ve rektumunda değişken derecelerde iltihaplanma yaşarlar. Son tahminlere göre, 2023 yılında ülseratif kolitin küresel prevalansı yaklaşık 5 milyon vakadır ve farklı bölgelerde insidans oranlarında kayda değer bir artış eğilimi gözlenmektedir (Le Berre *et al.* 2023). Ülseratif kolitin etiolojisinin, çevresel faktörlerle birlikte genetik yatkınlıktan etkilendiğine inanılmaktadır. Bu durumun gelişimine katkıda bulunan temel faktörler arasında bağırsak epitel bariyerindeki bozukluklar, mikrobiyotadaki değişiklikler ve dengesiz bir immünolojik yanıt yer almaktadır. Kanlı ishal, hastaların başvurduğu yaygın bir semptomdur. Tanı endoskopik, klinik, biyolojik ve histolojik verilerin bir araya getirilmesiyle konur (Le Berre *et al.* 2023). Kişisel veya ailesel inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü ile ülseratif kolit arasında güçlü bir korelasyon vardır (%7-14). Ayrıca, bu hastalığa yakalanan bireylerin birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanma riski yaklaşık dört kat daha yüksektir (Halme *et al.* 2006, Moller *et al.* 2015). Yahudi topluluklarını diğer etnik gruplarla karşılaştıran çalışmalar, bu topluluklarda ülseratif kolit görülme sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Ananthakrishnan 2015, Bernstein *et al.* 2006). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları boyunca, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile bağlantılı 200 risk lokusu keşfedilmiştir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin kayda değer fenotipleri bu genetik özelliklerin çoğundan etkilenmektedir (Jostins *et al.* 2012, Liu *et al.* 2015). Ülseratif kolitten kaynaklanan potansiyel tehlikelerin birkaç farklı lokusta arttığı bulunmuştur. Bu lokuslar, bariyer işleviyle bağlantılı iki gen olan CDH1 ve HNF4A'nın yanı sıra insan lökosit antijenlerini de içermektedir (Jostins *et al.* 2012, UK IBD Genetics Consortium *et al.* 2009). Bununla birlikte, genetiğin hastalık oluşumundaki varyasyonun yalnızca yaklaşık %7,5'ini açıklayabildiğini belirtmek gerekir. Ayrıca, bir bireyin fenotipini doğru bir şekilde tahmin etme yetenekleri sınırlıdır ve terapötik kullanımları artık kısıtlanmıştır (Jostins *et al.* 2012, UK IBD Genetics Consortium *et al.* 2009).

Tip I sitokin süper ailesine ait glikosile bir protein olan leptin çoğunlukla adipositlerden kaynaklanır. Moleküler ağırlığı 16 kDa'dır (Barbier *et al.* 2003, Hoppin *et al.* 1998). Ob,

16 kDa moleküler ağırlığa sahip bir hormon olan leptinin üretiminden sorumludur. Sanılanın aksine, leptin sadece adipositlerde değil, çok çeşitli insan ve kemirgen dokularında bulunur. Koku alma sistemi, böbrek, mide epiteli, akciğer, plasenta, kas ve diğer dokular bunlar arasındadır (Masuzaki *et al.* 1997, Wang *et al.* 1998). Hipotalamik leptin reseptörüne (Ob-R) bağlı olan leptin, ne kadar gıda tüketildiğini ve ne kadar enerji kullanıldığını etkiler. Bu düzenleyici mekanizma nihayetinde yağ dokusu birikimi ile vücut ağırlığını yönetir (Merigo *et al.* 2021). db geni, Ob-R'yi içeren tip I sitokin reseptör ailesini temsil eder. Bu bileşenin eksikliği hipogonadizm, obezite, immünolojik işlev bozukluğu, gecikmiş ergenlik ve hipotiroidizm gibi bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Mackey-Lawrence and Petri 2012). Leptin, gıda alımını ve lipid metabolizmasını düzenleyerek insan vücudunda çok önemli bir rol oynarken, aynı zamanda çeşitli inflamatuvar tepkiler üzerinde de etkili olmaktadır. Leptinin immünolojiye katılımı, sitokin sentezini, özellikle Th1 yanıtını indükleme yeteneğinin yanı sıra IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'yı ifade etmek ve salmak için T hücrelerini doğrudan uyarmasını içerir (Karmiris *et al.* 2006). Bağışıklık sisteminde leptinin her yerde bulunması ve salınması, bağırsak hastalığının (IBD), yani ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığının (CD) patogenezindeki rolüne olan ilginin artmasına yol açmıştır (Biesiada *et al.* 2012). Ülseratif kolitli (ÜK) bireylerde çeşitli sitokinlerin üretiminde değişiklikler olduğu gösterilmiştir; ancak bu değişikliklerin ÜK'nin başlangıcında ve ilerlemesinde oynadığı rol hala tam olarak anlaşılamamıştır. Aktif İBH bağlamında, efektör T hücreleri (özellikle Th1 ve Th2) düzenleyici hücrelerden sayıca fazladır ve bu iki hücre türünün (özellikle Th3 ve Tr) sayısında dengesizlikle sonuçlanır (Torres and Rios 2008).

Östrojenler çoğunlukla yumurtalıklar tarafından üretilir ve kadınlarda üreme işlevinin önemli düzenleyicileri olarak kabul edilir. Östrojenler arasında estriol, estron ve fizyolojik olarak aktif metabolit 17 $\beta$ -estradiol (E2) bulunur. Yumurtalıkların yanı sıra, östrojen sentezleyebilen diğer ekstragonadal dokular arasında vasküler endotel, memenin yağ dokusunun mezenkimal hücreleri, çeşitli beyin bölgeleri, aortik düz kas hücreleri, osteoblastlar ve kondrositler yer almaktadır (Simpson 2003). Östrojenlerin kalp, beyin, nörolojik sistem, kolesterolün mobilizasyonu, kemik yoğunluğu, beyin fonksiyonu ve elektrolit dengesi ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere çeşitli vücut fonksiyonlarında rol oynaması nedeniyle, vücuttaki önemi kadın üreme sisteminin ötesine geçmektedir (John

and Guyton 2011, Nilsson and Gustafsson 2011). Östrojenler, kadınların aksine erkekler tarafından çoğunlukla ekstragonadal hedef dokularda endojen olarak üretilir. Bu çalışmada östrojen sentezi ve endokrin, parakrin, otokrin ve intrakrin sinyal yollarındaki lokal ve global rolleri araştırılmaktadır (Labrie 2003). Gastrointestinal (GI) sistemle ilişkili çok sayıda organ ve hastalık östrojen ve östrojen reseptörlerinin etkilerinden farklı şekillerde etkilenmektedir. Daha önceki çalışmalar, östrojen ve östrojen reseptörlerinin patofizyolojisi ile mide kanseri, özofagus kanseri, ülseratif kolit, peptik ülser hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolon kanseri ve mide kanseri olmayan durumlar gibi çeşitli hastalıklar arasında bir bağlantı kurmuştur (Chen *et al.* 2019).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmada, ülseratif kolitin ilerlemesinde östrojen hormonu, Leptin, TNF- $\alpha$  ve bazı biyokimyasal testlerin etkisinin ve rolünün belirlenmesi 1 amaçlanmıştır.

## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

### 2.1 Ülseratif Kolit (ÜK)

Ülseratif kolit (ÜK), bir kişinin yaşamı boyunca kolon ve rektumda hafif, orta veya şiddetli iltihaplanmaya neden olabilir (Le Berre *et al.* 2023). Ayrıca, yüzeysel erozyonların gelişimi ve kolon duvarında kanamaya yol açabilen yaygın gevreklik, kolonun kronik inflamatuvar bir durumu olan ÜK'nin ayırt edici özelliğidir. Şu anda araştırmacılar bu hastalığa neyin neden olduğunu tam olarak tespit edememiştir. Bu özel durum, küresel ölçekte en yaygın iltihaplı bağırsak hastalığı türü olarak kabul edilmektedir. Tipik olarak, kolonun mukozası ve submukozası bu hastalıkta spesifik inflamasyon bölgeleridir. Genel olarak, hastalığın başlangıcı rektumda meydana gelir ve daha proksimal bölgelere doğru bitişik olarak ilerler. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu durum, yıllık bazda yaklaşık 250,000 sağlık hizmeti sağlayıcısı ziyaretinden sorumludur (Lynch and Hsu 2023). Son tahminlere göre, 2023 yılında ülseratif kolitin küresel prevalansı yaklaşık 5 milyon vakadır ve farklı bölgelerde insidans oranlarında kayda değer bir artış eğilimi gözlenmektedir (Le Berre *et al.* 2023).

#### 2.1.1 Etiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gizemli bir kökene sahiptir. Bu hastalık için önemli bir bağımsız risk faktörü aile öyküsü olduğundan ve bireylerin yaklaşık %8 ile %14'ünü etkilediğinden, önemli bir kalıtsal bileşen olduğu açıktır. Ülseratif kolit teşhisi konmuş bir hastayla birinci dereceden akrabalık ilişkisi olan bireylerin aynı hastalığa yakalanma riski yaklaşık dört kat daha yüksektir. Ayrıca, Yahudi toplulukları arasında ÜK prevalansının diğer etnik gruplara kıyasla nispeten daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Lynch and Hsu 2023). Sınırlı destekleyici veriye rağmen, bağırsak mikrobiyota değişikliklerinin ve mukozal bağışıklık bozukluklarının ülseratif kolit gelişimine katkıda bulunabileceği varsayılmıştır. Ülseratif kolit gelişiminde otoimmün bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar olabilir (Ashton *et al.* 2017, Liu and Polk 2018).

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Kuzey Avrupa bölgeleri, Kuzey Amerika ile küresel ölçekte inflamatuvar bağırsak hastalıklarının hem yaygınlığı hem de görülme sıklığı açısından en yüksek oranlara sahiptir. Batılılaşmış bir çevre ve yaşam tarzı, iltihaplı bağırsak hastalığı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Ülseratif kolit her yıl her 100,000 kişiden 9-20'sini etkilemektedir. İnsidans oranı yılda 156-291 vaka/100,000 kişi arasında değişmektedir. Yetişkinlerde ülseratif kolit prevalansı Crohn hastalığına kıyasla daha yüksektir. Pediatrik popülasyon incelendiğinde, ülseratif kolitin Crohn hastalığına kıyasla daha düşük bir prevalansa sahip olduğu görülmektedir (Lynch and Hsu 2023). ÜK, ortaya çıkışı açısından bimodal bir dağılım sergilemektedir. Birincil başlangıç 15 ile 30 yaş aralığında kayda değer bir artış göstermektedir. Daha az belirgin olmakla birlikte, 50 ile 70 yaşları arasında gözlenen ikincil bir tepe noktası vardır. Bazı araştırmalar erkeklere yönelik mütevazı bir eğilime işaret etse de çalışmaların çoğunda cinsiyete dayalı belirgin bir önyargı gözlemlenmemiştir. Sigara içmeyen veya sigarayı yeni bırakmış kişilerde ÜK görülme sıklığı daha yüksektir. Ayrıca, sigara içen ve ülseratif kolit teşhisi konan kişilerde hastalığın daha az şiddetli bir şekilde ortaya çıkma eğilimi, hastaneye yatış sıklığında azalma ve tedavi gereksiniminde azalma görülmektedir. NSAİİ kullanımı ile ülseratif kolitin gelişimi veya geri dönüşü arasında olası bir bağlantı, mevcut sınırlı kanıtlar tarafından öne sürülmüştür (Lynch and Hsu 2023). İrritabl bağırsak hastalığı, iltihaplı apandisin alınmasıyla da bağlantılıdır. Araştırmacılar, 20 yaşından önce yapılan apandisit ameliyatı ile ülseratif kolit insidansında azalma arasında bir ilişki keşfetmiştir. Buna karşılık, Crohn hastalığı söz konusu olduğunda, bunun tersi doğrudur. Apendektominin ülseratif kolit riskini %69 oranında önemli ölçüde azalttığı araştırmalarda gösterilmiştir (Danese *et al.* 2018, Pai *et al.* 2018).

### 2.1.3 Patofizyoloji

Epitel bariyerinin bütünlüğü ile ilgili sorunlar ÜK'nin patogenezinin, bağışıklık sisteminin reaksiyonunun, beyaz kan hücrelerinin akışının ve kolondaki mikrobiyotanın yapısının bir parçasıdır (Terry *et al.* 2019, Yamamoto-Furusho *et al.* 2018). Epitel bariyerindeki kolonik müsin, potansiyel olarak sıkı bağlantıların bütünlüğünü etkileyerek

lüminal antijenlerin daha etkili bir şekilde emilmesine neden olan bir eksiklik gösterir. Mukozal lamina propriada, hem olgunlaşmamış hem de aktive edilmiş dendritik hücrelerin konsantrasyonunda artış vardır, özellikle TLR2 ve TLR4 olmak üzere çok sayıda toll benzeri reseptör (TLR) ile tanımlanır. Ülseratif kolit hastaları, alışılmadık bir Th2 fenotipi ile karakterize edilen T yardımcı hücrelerini içeren hatalı bir bağışıklık tepkisine sahiptir. Bu özel Th2 yanıtı, epitel hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermekten sorumludur. ÜK patogenezinde rol oynayan bağışıklıkla ilgili diğer bazı faktörler arasında doğal öldürücü T hücreleri, interlökin 13 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) bulunmaktadır. Yüksek immünoglobulin M seviyeleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), immünoglobulin G (Ig G) ve immünoglobulin A'nın (Ig A) ayırt edici özelliklerindedir. Özellikle, ÜK tanısı konan hastalarda Ig G1 antikorlarında orantısız bir yükselme görülmektedir (Lynch and Hsu 2023). Lökosit alımı süreci iki faktörden etkilenir. Ülseratif kolitte kemoatraktan CXCL8'in yüksek seviyeleri gözlenir ve bu da beyaz kan hücrelerinin kan dolaşımından mukozaya göçünü tetikler. Ayrıca, dikkate değer bir bulgu da mukozal dokuları kaplayan kan damarlarının iç kısmında, yani endotel hücrelerinde mukozal adresli hücresel yapışma molekülü-1 (Mad-CAM1) tezahüründeki belirgin artıştır. Lökosit yapışması ve dolaşımdan çevre mukozal dokuya göçün her ikisi de bu aşırı ekspresyon ile kolaylaştırılır (Lynch and Hsu 2023). Araştırmalara göre, enflamasyonun başlangıcı ve derecesi ile hastalık fenotipinin ifadesi, bağırsak mikroflorasının varlığından etkilenmektedir. ÜK'nin potansiyel bir nedeni, konağın mukozal immünolojisi ile bağırsaklardaki bakteriler arasındaki dengesizliktir. Bu da patojenik olmayan mikroorganizmalara karşı atipik bir reaksiyona yol açmaktadır (Le Berre *et al.* 2023).

#### **2.1.4 Ülseratif kolit'in dignozu**

Ülseratif kolitin klinik tanısı, endoskopi ve biyopside destekleyici bulguların tanımlanmasının yanı sıra negatif dışkı testi ile belirlenen enfeksiyöz etiolojinin yokluğu ile konur. Kolon enfeksiyonunu doğru bir şekilde teşhis etmek için, idiyopatik ülseratif kolit semptomlarına benzer klinik semptomların ortaya çıkma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, ilk değerlendirme sürecinin bir parçası olarak parazit

istilası ile bakteriyel enfeksiyon için mikrobiyolojik test yapılması önerilmektedir (Guardiola *et al.* 2018, Lee *et al.* 2019).

Özgüllükten yoksun olsa da ÜK tanısı koymak için fekal kalprotektin testlerinin kullanılmasında bazı faydalar vardır. Fekal kalprotektin konsantrasyonu, bağırsak kanalındaki yüksek nötrofil seviyeleri ile pozitif bir korelasyon gösterir ve bu nedenle İBH'yi ekarte etmede olası bir hizmet sağlar. Araştırmalar, düşük fekal kalprotektin seviyelerine sahip kişilerin küçük bir yüzdesinin inflamatuvar bağırsak hastalığına yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu oran nüfusun %1'inden daha düşüktür (Lynch and Hsu 2023). Kolonoskopi, bu durumu tespit etmek için belirli bir noktada yapılması gereken gerekli bir işlemdir (Lynch and Hsu 2023):

- Kırılgan mukoza
- Granüler mukoza
- Vasküler patern kaybı
- Erozyon ve psödopolipozis varlığı

### 2.1.5 Östrojenler ve İBH

Kadın üreme sistemi ve cinsel özelliklerinin olgunlaşması, steroid hormonu östrojen ile yakından ilişkilidir. Östrojen yaygın olarak estron, estradiol ve estriol terimleriyle ifade edilir. Yukarıda bahsedilen östrojen varyasyonları arasında östradiol baskın tip olarak ortaya çıkmaktadır (Lobo *et al.* 2016). Östrojenin etkilediği birçok biyolojik sistem arasında, her iki cinsiyetin üreme süreçlerinin yanı sıra nöroendokrin, dolaşım, iskelet ve bağışıklık sistemleri de yer almaktadır. Bu nedenle kısırlık, obezite, osteoporoz, endometriozis ve diğer malignite türleri gibi çok sayıda hastalık ve rahatsızlık ile ilişkilendirilmektedir. Hem Östrojen Reseptörü beta (ER $\beta$ ) hem de Östrojen Reseptörü alfa (ER $\alpha$ ), östrojenin etki ettiği ayrı nükleer reseptörlerdir (Hamilton *et al.* 2017).

Bilim insanları, mevcut kanıtların da gösterdiği gibi, östrojenlerin İBH'nin gelişiminde karmaşık bir role sahip olduğunu tespit etmiştir (Jacenik *et al.* 2019). Crohn hastalığı

(CD) için 1,65 ve ÜK için 1,35'lik bir ilişkili riske sahip olan her iki İBH türünün de yüksek oranda ortaya çıktığını gösteren ampirik kanıtlar mevcuttur (Betteridge *et al.* 2013). Östrojen ve reseptörleri, son araştırmalara göre, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişmesi, kötüleşmesi veya devam etmesi için biyolojik süreçleri düzenlemektedir. ÇH ve ÜK, İBH'lardır. Epidemiyolojik istatistikler, İBH insidansı, şiddeti ve komplikasyonlarında cinsiyet farklılıklarını göstermektedir. Erkeklerin kolit ve bunun yaygın bir sonucu olan kolon kanseri geliştirme olasılığı daha yüksektir. ÜK hastaları genellikle semptomlarını şiddetlendirir, ancak CD semptomları hamilelik sırasında iyileşir. Östrojen reseptörü beta (ER $\beta$ ), kolon epitelinde ifade edilen ve uygun işlev ve yapıyı destekleyen birincil proteindir. Klinik öncesi sonuçlar, ER ekspresyonunun ve östrojen yoluyla aktivasyonun, İBH hastalarına benzer olabilecek kolit modeline bağlı olarak hastalık şiddetini farklı şekilde etkilediğini göstermektedir (Garcia-Villatoro and Allred 2021).

Cinsiyet steroid hormonu östrojen, kolesterolün mobilizasyonu, bilişsel işlev, elektrolit dengesi ve kemik yoğunluğu, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, cilt fizyolojisi, hem erkek hem de kadın üreme sistemleri dahil olmak üzere çeşitli bedensel süreçleri kontrol eder. G proteinine bağlı reseptör 1,  $\alpha$  ve  $\beta$ , östrojen hormonunun birçok işlevini yerine getirmek için bağlandığı reseptörler arasındadır. Yeni kanıtlar, östrojen ve reseptörlerinin gastroözofageal reflü ve bunların gelişimi ve ilerlemesi, kolon kanseri, peptik ülserler, özofagus kanseri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, mide kanseri, IBS ve diğer ilgili durumlar gibi GI yolu ve ilişkili bozuklukları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Chen *et al.* 2019). Östrojen reseptörü  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) veya östrojen reseptörü  $\beta$  (ER $\beta$ ), östrojen reseptörünü oluşturan üç alt tipten biridir, G proteinlerine bağlı olan östrojen reseptörü 1 (GPER1, GPR30 olarak da bilinir). Nükleer reseptörler ER $\alpha$  ve ER $\beta$  bu şekilde kategorize edilirken, GPER1 bir membran reseptörüdür. Bu reseptörler östrojenlerin etkilerine aracılık etmede çok önemli bir rol oynamaktadır. Her bir reseptörün ifadesinin öncelikle belirli doku türlerine özgü olduğuna dikkat etmek önemlidir (Nilsson and Gustafsson 2011). Bağırsakların iltihaplanması, gastrointestinal bir hastalık olan IBD'nin ayırt edici özelliğidir. Kapsamlı araştırmalara rağmen, bu hastalığa ilişkin anlayışımız sınırlı kalmaktadır. İBH'nin patofizyolojisi ve bilinen etkili tedavileri tam olarak anlaşılammıştır (Mizoguchi *et al.* 2016). Geçmişte, İBH'li

hastaların teşhisi ağırlıklı olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmekteydi (Xavier and Podolsky 2007). İBH'nin küresel insidansı, yaşam tarzı, çevresel faktörler ve beslenme düzenindeki değişimler nedeniyle son yıllarda özellikle çocuklarda ve yetişkinlerde artmıştır (Molodecky *et al.* 2012). İBH, ÜK ve CD olmak üzere iki farklı durumu kapsamaktadır. Çalışma, İBH'den muzdarip erkek ve dişi fareler arasında kansere yatkınlıktaki eşitsizlikleri değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bulgular, İBH varlığının, dişi farelerin aksine erkek farelerde kolorektal kansere (KRK) yakalanma olasılığının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Kolit ve IBD gelişimi arasında potansiyel bir ilişki olduğunu öne süren bir hipotez vardır (Cook *et al.* 2014).

Öncelikle kolon dokularında bulunan ER $\beta$ , uygun epitelyal mimariyi korumak ve kronik kolite karşı koruma sağlamak için gereklidir (Chen *et al.* 2019). Mevcut verilere göre, kolitin erkeklerde kadınlardan daha yaygın olması, östrojenin kolit başlangıcına karşı önleyici bir işlevi olabileceğini düşündürmektedir. Armstrong *et al.* (2017), kontrol grubu farelerin E2 aldıktan sonra daha az kolon iltihabına sahip olduğunu bulmuştur.

### **2.1.6 IBM'de rol oynayan leptin**

Ob geni, moleküler ağırlığı 16 kDa olan leptin hormonunun sentezinden sorumludur. Başlangıçta, adipositlerin leptin üretimi ve salgılanmasının birincil kaynağı olduğuna inanılıyordu. Daha sonraki çalışmalarla plasenta, akciğerler, kaslar, böbrekler, burun ve mide dahil olmak üzere çeşitli insan ve kemirgen dokularında varlığı keşfedilmiştir (Merigo *et al.* 2021). Adiponektin, açlığı düzenleyen, çoğunlukla yağ hücreleri tarafından üretilen ve ob-R reseptörü ile etkileşimi yoluyla çeşitli fizyolojik etkileri olan bir hormondur. İştah ve obezite çoğunlukla leptin tarafından düzenlenir (Münzberg and Morrison 2015, Tian *et al.* 2019). Son araştırmalar, leptinin inflamatuvar bağırsak hastalığında ve diğer durumlarda inflamatuvar tepkileri düzenlemeye yardımcı olabileceğini göstermiştir (Abella *et al.* 2017). Bu arada, leptinin inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) üzerindeki etkisi hakkında hala bazı anlaşmazlıklar ve çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Singh *et al.* (2013) sıçanlarda inflamatuvar bağırsak hastalığı modelinde leptin seviyelerinde bir artış olduğunu fark etmiş ve leptin antagonisti tedavisinin hastalığı iyileştirdiğini keşfetmiştir. Bu verilere göre leptin proinflamatuvar özelliklere

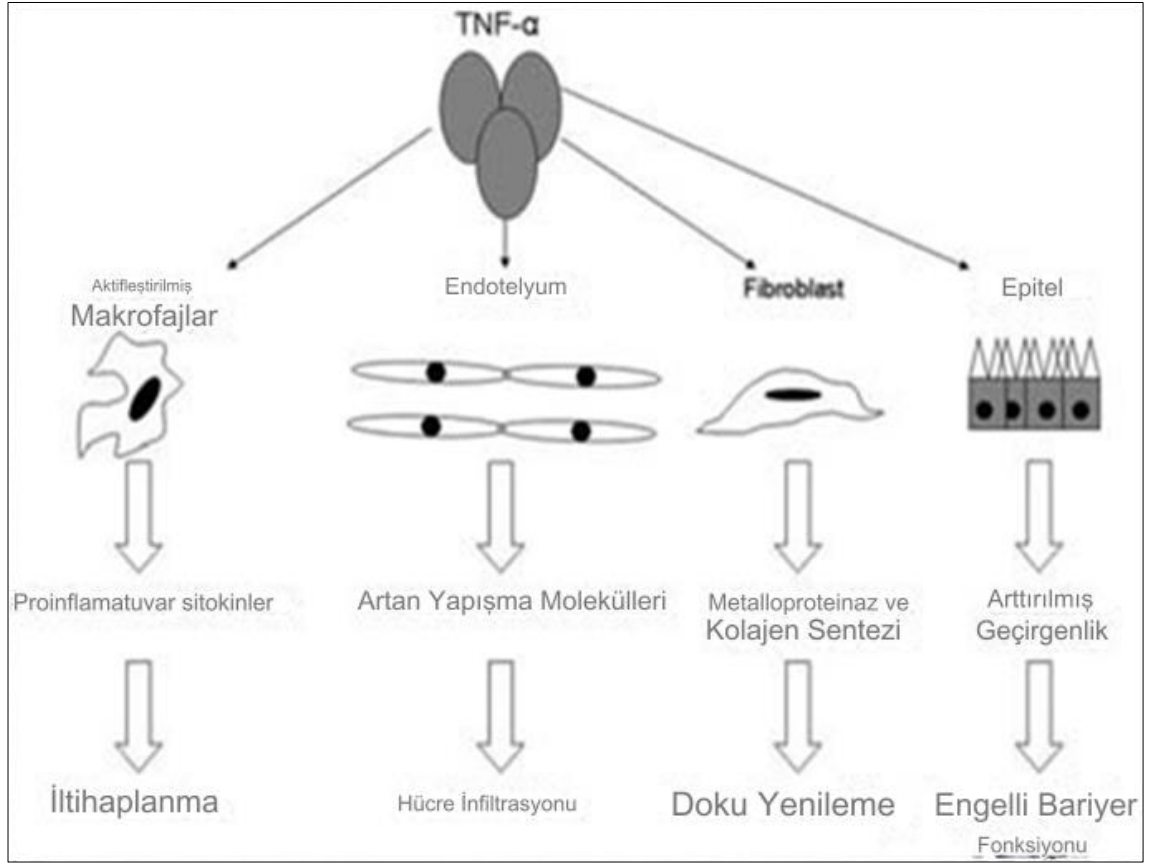
sahip olabilir (Singh *et al.* 2013). Ancak birçok çalışmaya göre leptin, kolitli hayvanlarda anti-inflamatuar etkilere sahiptir (Bozkurt *et al.* 2003). Önceki klinik çalışmalar, İBH'li kişilerin leptin seviyelerinin yükseldiğini (Kahraman *et al.* 2017), düştüğünü (Trejo- Vazquez *et al.* 2018) veya çok az değiştiğini ya da hiç değişmediğini (Ghomraoui *et al.* 2017) göstermiştir.

En önemli sitokinlerden biri olan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), lipid metabolizması ve pıhtılaşmaya ek olarak diğer biyolojik süreçler, farklılaşma, apoptozis arasında hücrel çöğalmayı düzenler. Araştırmalar, TNF- $\alpha$  sitokininin açlık, bireyin kilosu ve VKİ dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik değişkenleri etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, TNF- $\alpha$ 'nın yağ dokusunda lipidlerin parçalanmasını artırabildiğine ve insülin benzeri büyüme hormonu-1 gibi katabolik hormonların sentezini teşvik ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Ehsani *et al.* 2016). Adipositokinler veya adipokinler olarak adlandırılan peptitlerin adipositler tarafından sistemik dolaşıma salınması, sistemik bağışıklık yanıtlarının aktif bir bileşeni olarak kabul edilmiştir. Leptin gibi bazı adipokinlerin sentezinin, TNF- $\alpha$ 'daki bir artışla indüklenen lipoliz arttığında azaldığı bulunmuştur (Ehsani *et al.* 2016, Trejo- Vazquez *et al.* 2018). Metabolizma düşünüldüğünde, hipotalamusun plazma leptin seviyelerinden kalori yeterliliği hakkında bir sinyal aldığı anlaşılmaktadır. Depolanan yağ miktarı bu sinyalin yaptığı gibi belirli bir eşiği aştığında, enerji harcamasında ve anorekside bir artış meydana gelir (Friedman and Halaas 1998). Leptinin hipotalamusa, enflamasyon sırasında ortaya çıkabilecek yağ kütesinin miktarı hakkında yanlış sinyaller sağlayabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu, vücudun uygun olmayan bir şekilde tepki vermesine neden olabilir. Leptinin düzensizliği, TNF- $\alpha$  seviyelerini ve dolayısıyla enflamasyon ve bağışıklık tepkisini azaltan infliximab gibi anti-TNF- $\alpha$  ilaçlarının kullanılmasının bir sonucu olabilir. Bu nedenle, İBH gibi insan inflamatuvar hastalıkları, leptin ve diğer adipokin regülasyonu ve fizyolojik sonuçları üzerine yapılan araştırmaların odak noktası olmuştur (Bruun *et al.* 2002, Kirchgessner *et al.* 1997, Trejo- Vazquez *et al.* 2018, Waluga *et al.* 2014). Waluga *et al.* (2014) tarafından yapılan bir araştırmada, İBH'li kişilerde tedaviden önce ve sonra çeşitli serum adipokinlerinin seviyeleri incelenmiştir. Bu adipokinler arasında adiponektin, dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 1, leptin, resistin, chemerin ve visfatin bulunmaktadır. Bu çalışma, İBH'nin visfatin ve resistin salınımını artırarak ve leptin

üretimini azaltarak kan adipokin seviyelerini etkilediğini bulmuştur. Çalışmanın yazarları, CD ve UC hastalarında yüksek leptin seviyelerinin, leptinin kronik inflamasyonu kontrol etme yeteneğini engelleyen aşırı aktif TNF- $\alpha$ 'dan kaynaklanabileceği fikrini öne sürmüştür (Waluga *et al.* 2014).

### **2.1.7 TNF- $\alpha$ 'nın ÜK'deki rolü**

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) başlangıcında önemli bir rol, proinflamatuvar bir aracı olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) tarafından oynanmaktadır (Şekil 2.1). Büyük ölçüde TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri içeren inflamatuvar yollara verilen önemin artması sayesinde artık ÜK patofizyolojisini çok daha iyi kavramış durumdayız. Sonuç olarak, bu molekülleri tam olarak hedef alma ve hastalığın ilerlemesini engelleme kapasitesinde artış olmuştur (Sands and Kaplan 2007). TNF- $\alpha$  sentezi, genin aktive olmuş monositler, makrofajlar, trombositler, adipositler ve T hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde transkripsiyon sürecinden kaynaklanır (Podolsky 2002). TNF- $\alpha$ 'nın çözünebilir versiyonuna iki TNF- $\alpha$  reseptörü bağlanır ve bu da bir dizi fizyolojik etkiye neden olur. Bunlar arasında daha fazla makrofaj aktive olur, T hücre yanıtı artar, vasküler endotelial hücreler üzerindeki adezyon molekülleri indüklenir, nötrofiller belirli inflamatuvar bölgelere toplanır, ödem uyarılır, koagülasyon inhibe edilir ve granülom oluşumu başlatılır (Sandborn and Hanauer 1999).



**Şekil 2.1** TNF- $\alpha$ 'nın ÜK hastaları üzerindeki etkileri (Sands and Kaplan 2007)

Hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve apoptoz, karmaşık bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$  ile ilişkilendirilen biyolojik süreçler arasındadır. Ayrıca, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) yolları da dahil olmak üzere diğer enflamatuvar yollar TNF- $\alpha$  sinyali tarafından düzenlenir (Li *et al.* 2018, Perner and Rask-Madsen 1999, Saini *et al.* 2016, Sands and Kaplan 2007). İnflamatuvar yanıtta TNF- $\alpha$  bu nedenle önemli bir araçtır. Doğal öldürücü hücreler, monositler ve makrofajlar TNF- $\alpha$ 'nın ana kaynaklarıdır (Delgado and Brunner 2019, Kalliolias and Ivashkiv 2016, Leppkes *et al.* 2014, Mitoma *et al.* 2018, Sedger and McDermott 2014).

Üretimin erken aşamasında TNF- $\alpha$ , bir transmembran proteini olan tmTNF- $\alpha$  olarak bilinir. Efektör hücreler bu protein tarafından bağışıklık tepkileri oluşturmak üzere uyarılabilir. Bunun da ötesinde, doğrudan temas temelli hücrelerel bağlantılar yoluyla ters sinyal gönderebilir. Dahası, TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzim (TACE) tmTNF- $\alpha$ 'yı enzimatik olarak sindirerek çözünür TNF- $\alpha$  (sTNF- $\alpha$ ) üretebilir. Çözünür tümör nekroz faktörü-alfa

(sTNF- $\alpha$ ), hücre dışı alana veya sistemik dolaşıma yayıldıktan sonra uzak yerlerde bağışıklık tepkilerini tetikleme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, her iki tür de sitokin aktivitesi gösterir ve farklı ancak tamamlayıcı immünolojik etkilere sahiptir. Normal koşullarda, TNF- $\alpha$  efektör hücreleri aktive ettiğinde, genellikle enfeksiyonlara ve lokalize doku hasarına karşı savunmaya katkıda bulunan proinflamatuvar bir yanıtı veya hücre ölümüne neden olur (Delgado and Brunner 2019, Kalliolias and Ivashkiv 2016, Leppkes *et al.* 2014, Mitoma *et al.* 2018, Sedger and McDermott 2014). Bununla birlikte, İBH'den muzdarip kişilerde mukoza ve lamina propriyada TNF- $\alpha$  seviyeleri artmaktadır. Bu durum, mukozal bağışıklık hücrelerinin bozulmuş aktivitesi ve doku hasarının gelişmesiyle işaretlenen olağandışı bir enflamatuvar yanıtı neden olur (Friedrich *et al.* 2019, Geremia *et al.* 2014).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1 Materyal

##### 3.1.1 Alet ve ekipman

Çalışmada kullanılan alet ve ekipmanlar Çizelge 3.1’de gösterilmektedir.

**Çizelge 3.1** Çalışmada kullanılan alet ve ekipmanlar

Alet ve ekipman	Şirket ve/veya ülke
Santrifüj	Mindry-Çin
ELISA okuyucu	BioTek -Amerika Birleşik Devletleri
ELISA yıkayıcı	
Spektrofotometre	Apple- Japonya
Çok kanallı pipetler	Cleaver-Amerika Birleşik Devletleri
Pipet	
Yazıcı	
Buzdolabı	Çin
Pipet uçları	Çin
Jel tüpü	Çin
Roche Cobas'ı	Roche-Almanya
Su banyosu	Tayvan

##### 3.1.2 Kitler

Çalışmada kullanılan kitler Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.2** Çalışmada kullanılan kitler

Kit	Şirket ve ülke
Östrojen ELISA	Bioassay Technology-Çin
Leptin ELISA	
TNF-a ELISA	
Toplam kolesterol	Robonic-Hindistan
Trigliserit	
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	
Düşük yoğunluklu lipoprotein	Roche Cobas-Almanya
Kan şekeri	
Hemoglobin A 1C	

## **3.2 Yöntem**

### **3.2.1 Çalışma tasarımı**

Bu çalışma 25 Haziran- 3 Kasım 2023 tarihleri arasında İbn-i Sina Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya 25 yaş ve üzeri 115 erkek katılımcı dahil edilmiştir. Bu katılımcılar iki gruba ayrılmıştır: birinci grupta ülseratif kolitten muzdarip 65 hasta yer alırken, ikinci grupta kontrol olarak kabul edilen sağlıklı bireyler yer almıştır. Çalışmaya katılan kişilerden sözlü ve yazılı onayları alınmıştır.

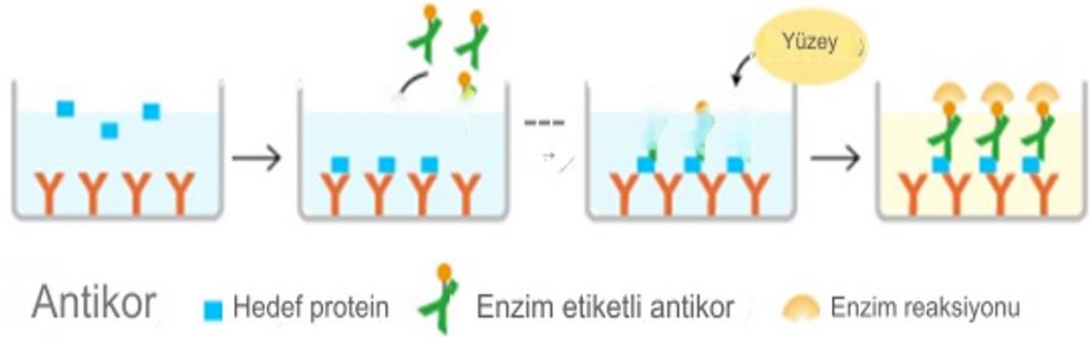
### **3.2.2 Kan örneklerinin toplanması**

Hastalar ve kontroller dahil olmak üzere her katılımcıdan tek kullanımlık şırınga kullanılarak 5 mL'ye kadar tam venöz kan alınmış ve iki parçaya bölünmüştür. Birin kısım 3 mL'lik bir jel tüpe (antikoagülan maddeler olmadan) dökülmüş ve kanın pıhtılaşmasını sağlamak için oda sıcaklığında 15 dakika bekletilmiş ve ardından östrojen, leptin, TNF- $\alpha$ , açlık glikozu ve lipid profilini ölçmek üzere serum örneğini ayırmak için yüksek hızda santrifüj edilmiştir. İkinci kısım 2 mL kan ise hemoglobin A1c'yi ölçmek için antikoagülan maddeler içeren bir tüpe dökülmüştür.

### **3.2.3 ELISA tekniği kullanılarak östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$ tahmini**

Test prensibi: Enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) teknolojisi, bu kitin üzerine inşa edildiği temeldir. Bu özel test numunesi için insan östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$  antikorlarını içeren önceden kaplanmış bir plaka hazırlanmıştır. Kuyucuklara kaplanan antikorlara bağlanmak için önce numunede bulunan östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$  eklenir. Daha sonra, biyotinlenmiş insan hipotiroidi, leptin ve TNF- $\alpha$  antikorları, yukarıda bahsedilen hormonlara bağlandıkları numuneye verilir. Daha sonra streptavidin-HRP, biyotinlenmiş östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$  antikorlarıyla birleştirilerek bağlanma davranışları elde edilir. Bağlanmamış streptavidin-HRP, inkübasyon aşamasını takip eden yıkama aşaması sırasında numuneden uzaklaştırılır. Substrat çözeltisinin

eklenmesinden sonra renk, insan östrojeni, leptin ve TNF- $\alpha$  miktarıyla orantılı bir şekilde kademeli olarak gelişir. Asidik bir durdurma çözeltisinin eklenmesinden sonra reaksiyon sona erdirilir ve absorban 450 nm'de belirlenir (Şekil 3.1).



**Şekil 3.1** ELISA tekniği prensibi

Test prosedürü:

- Standart kuyucuklar 50  $\mu$ L'ye kadar standart hacimleriyle doldurulmuştur.
- Numune kuyucukları 40  $\mu$ L numune ile doldurulmuş, ardından aynı kuyucuklara 10  $\mu$ L insan östrojen, leptin ve TNF- $\alpha$  antikörleri eklenmiştir.
- Hem numune hem de referans kuyucuklarına 0 ile 50  $\mu$ L arasında değişen miktarda streptavidin-HRP uygulanmıştır.
- Plaka iyice çalkalanmış ve ardından plakayı kaplamak için mühürleyici uygulanmıştır.
- Plaka bir saat 37°C sıcaklığa ayarlanmış bir inkübatöre yerleştirilmiştir.
- Plaka, bir yıkama tamponu kullanılarak mühürleyiciden kurtulduktan sonra beş kez yıkanmıştır.
- Plaka kâğıt havlu üzerine aktarılmıştır.
- Her bir kuyucuğa maksimum 50  $\mu$ L substrat solüsyonu A ve ardından maksimum 50  $\mu$ L substrat solüsyonu B uygulanmıştır.
- Plaka, yeni bir kapatici uygulandıktan sonra 10 dakika süreyle 37°C sıcaklıkta inkübasyona tabi tutulmuştur. İnkübasyon işlemi ışısız ortamda gerçekleştirilmiştir.

- Durdurma solüsyonu her bir kuyucuğa 50 µL'ye kadar uygulanmıştır.
- Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu, 450 nm dalga boyundaki ışığı tespit etmek üzere yapılandırılmış bir mikrolaka okuyucu kullanılarak durdurma çözeltisinin uygulanmasını takiben 10 dakika içinde ölçülmüştür.

### **3.2.4 Toplam kolesterolün hesaplanması**

Test prensibi: Oksidasyon ile enzimatik hidrolizi takiben kolesterol bileşimi belirlenir. Kolorimetrik belirteç, başlangıç bileşenleri olarak 4-aminoantipirin ve fenol ile peroksidazın katalitik aktivitesi sırasında hidrojen peroksit tarafından üretilen kinonimidir.

Test prosedürü:

- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 1000 µL hacminde reaktif eklenmiştir
- Boş tüpe 10 µL hacminde distile su eklenmiştir
- Standart tüpüne 10 µL standart hacmi eklenmiştir.
- Numune tüpüne 10 µL hacminde numune eklenmiştir.
- Daha sonra karıştırılarak ve 10 dakika inkübasyondan sonra absorbans belirlenmiştir.

### **3.2.5 Trigliserit tahmini**

Test prensibi: Lipoprotein lipaz kullanılarak enzimatik parçalanma ve ardından trigliserit konsantrasyonunun ölçümü. Marker, Peroksidazın katalitik aktivitesine göre hidrojen peroksit yoluyla 4-aminoantipirinden 4- klorofenol ile birlikte oluşan kinonimidir.

Test prosedürü:

- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 1000 µL hacminde reaktif eklenmiştir.
- Boş tüpe 10 µL hacminde distile su eklenmiştir.
- Standart tüpüne 10 µL standart hacmi eklenmiştir.

- Numune tüpüne 10 µL hacminde numune eklenmiştir.
- Daha sonra karıştırılarak ve 10 dakika inkübasyondan sonra absorbans belirlenmiştir.

### **3.2.6 Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) tahmini**

Test prensibi: Testin ilk aşaması, diğer kolesterol türlerinin ortadan kaldırılmasını ve bu kolesterol yan ürünlerinin reaksiyona özgü koşullar altında reaktif olmayan moleküllere dönüştürülmesini içerir. İkinci reaktif söz konusu olduğunda, renk yanıtı veren tek kolesterol HDL kolesteroldür.

Test prosedürü:

- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 600 µL hacminde birinci reaktif eklenmiştir
- Boş tüpe 10 µL hacminde distile su eklenmiştir.
- Kalibratör tüpüne 10 µL kalibratör hacmi eklenmiştir.
- Numune tüpüne 10 µL hacminde numune eklenmiştir.
- Karıştırıldıktan sonra bu tüpler 37°C'de inkübe edilmiştir.
- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 200 µL hacminde birinci reaktif eklenmiştir.
- Daha sonra karıştırılarak ve 37°C'de 5 dakika inkübasyondan sonra absorbans belirlenmiştir.

### **3.2.7 Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) tahmini**

Test prensibi: Bir numunenin Reaktif 1 ile birleştirilmesi sürecinde, koruyucu reaktif LDL'ye bağlanır ve böylece onu enzim reaksiyonlarının etkilerinden korur. Farklı kolesterol formlarının varlığında, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz reaksiyona girer. Reaktif 1 içindeki katalaz hidrojen peroksit üretiminden sorumludur. Reaktif 2'nin eklenmesini takiben, reaktif 1 LDL'den çekilir ve katalaz inhibitörünü inaktive etmek için sodyum azid kullanılır. Bu iki enzim, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz, bu ikinci kimyasal reaksiyonda sadece LDL-C ile reaksiyona girer. Peroksidaz varlığında N-(2-hidroksi-3- sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin ve 4-aminoantipirin ile oksidatif bir

yoğunlaşma, bir renk kompleksinin oluşumuyla sonuçlanır. Bu renk kompleksi, enzimin LDL-C ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit tarafından oluşturulur. Numunenin absorbansı ile LDL-C standardının absorbansı karşılaştırıldıktan sonra, yaklaşık 546 nm'de oluşan mavi renk kompleksinin absorbansı hesaplanarak numunedeki LDL-C içeriği belirlenebilir.

Test prosedürü:

- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 750 µL hacminde bir reaktif eklenmiştir.
- Boş tüpe 10 µL hacminde distile su eklenmiştir.
- Kalibratör tüpüne 10 µL kalibratör hacmi eklenmiştir.
- Numune tüpüne 10 µL hacminde numune eklenmiştir.
- Karıştırıldıktan sonra bu tüpler 37°C'de inkübe edilmiştir.
- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 250 µL hacminde birinci reaktif eklenmiştir.
- Daha sonra karıştırılarak ve 37°C'de 5 dakika inkübasyondan sonra absorbans belirlenmiştir.

### 3.2.8 Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (vLDL) tahmini

Değerlendirme boyunca aşağıdaki Denklem (3.1) kullanılmıştır:

$$vLDL \left( \frac{mg}{dL} \right) = \frac{TG}{5} \quad (3.1)$$

### 3.2.9 Açlık kan şekeri tahmini

Test prensibi: Numune içindeki glukoz, glukoz oksidaz enzimi tarafından glukonata dönüştürülür. Reaksiyon sırasında hidrojen peroksit oluşur ve bu da peroksidaz tarafından yok edilir. Bunun sonucunda fenol ve 4-aminoantipirinden oluşan renkli bir ürün oluşur ve bu ürün 505 nm dalga boyunda Trinder indikatör reaksiyonu ile belirlenebilir. Absorbans artışı ile numunedeki glukoz miktarı arasında orantılı bir ilişki vardır.

Test prosedürü:

- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 700 µL hacminde birinci reaktif eklenmiştir.
- Boş tüpe 10 µL hacminde distile su eklenmiştir.
- Kalibratör tüpüne 10 µL kalibratör hacmi eklenmiştir.
- Numune tüpüne 10 µL hacminde numune eklenmiştir.
- Karıştırıldıktan sonra bu tüpler 37°C'de inkübe edilmiştir.
- Tüm boş, standart ve numune tüplerine 250 µL hacminde birinci reaktif eklenmiştir.
- Daha sonra karıştırılarak ve 37°C'de 5 dakika inkübasyondan sonra absorbans belirlenmiştir.

### **3.2.10 Hemoglobin A1c'nin tahmini**

Test prensibi: Kan örneği seyreltilir ve eritrositlerden hemoglobinin serbest kalmasını kolaylaştırmak için TRIS tamponu ile birleştirilir. Numunenin bir kısmı, sodyum lauril sülfat (SLS) ile birleştirildiği bir reaksiyon odasına aktarılır. SLS, SLS-hemoglobin kompleksini oluşturmak için kullanılır. Toplam hemoglobin seviyesi SLS-hemoglobin kompleksinin 525 nm dalga boyunda ölçülmesiyle belirlenir. Numunenin ayrı bir bölümündeki HbA1c önce potasyum ferrisiyanür ve sükroz laurat kullanılarak denatüre edilir. Denatürasyona uğrayan HbA1c, lateks partikül üzerinde bulunan HbA1c antikoru ile kimyasal bağlantılar oluşturur. Lateks aglütinasyon inhibisyon yanıtı, sentetik bir antijen içeren aglütinatör HbA1c antikoruyla bağlandığında gerçekleşir. HbA1c seviyesi, 625 nm dalga boyunda lateks aglütinasyon inhibisyon yanıtının ölçülmesiyle belirlenir. Hemoglobin A1c değeri, HbA1c seviyesinin toplam hemoglobin seviyesine oranı hesaplanarak belirlenir.

Test prosedürü: Bu ölçüm otomatik bir cihaz kullanılarak ve üreticinin talimatlarına göre yapılmıştır.

### **3.2.11 Vücut kitle indeksi (VKİ) tahmini**

VKİ, kg cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle belirlenir.

### **3.3 İstatistiksel Analiz**

Bu araştırmasının istatistiksel değerlendirmesi Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi 20.0 (SPSS 20.0) kullanılarak yapılmıştır. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma ile karakterize edilmiş ve çeşitli grupları karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farkın kabul edilmesi için eşik değer 0,05'e eşit veya 0,05'in altındadır. Spearman korelasyon katsayısı, her bir parametre çifti arasında var olan ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmıştır.

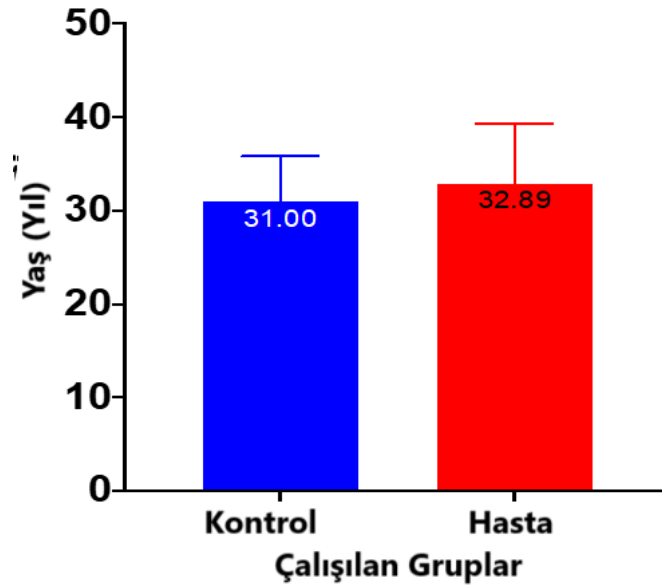
## 4. BULGULAR

### 4.1 Çalışma Grupları Arasındaki Yaş Farklılığı

Kontrol grubunda minimum ve maksimum yaş aralıkları 22-40 olup ortalama  $31 \pm 4,85$ 'tir. Buna karşılık, hasta grubunda minimum ve maksimum yaş aralıkları 22-45 yıl, ortalama  $32,9 \pm 6,44$  yıldır. Ayrıca, Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'de açıklandığı üzere, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p değeri=0,177).

**Çizelge 4.1** Çalışma grupları arasındaki yaş farklılığı

Yaş (yıl)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Minimum	22	22
Maksimum	40	45
Ortalama	31	32,9
St. Sapma	4,85	6,44
P değeri	0,177 <sup>NS</sup>	



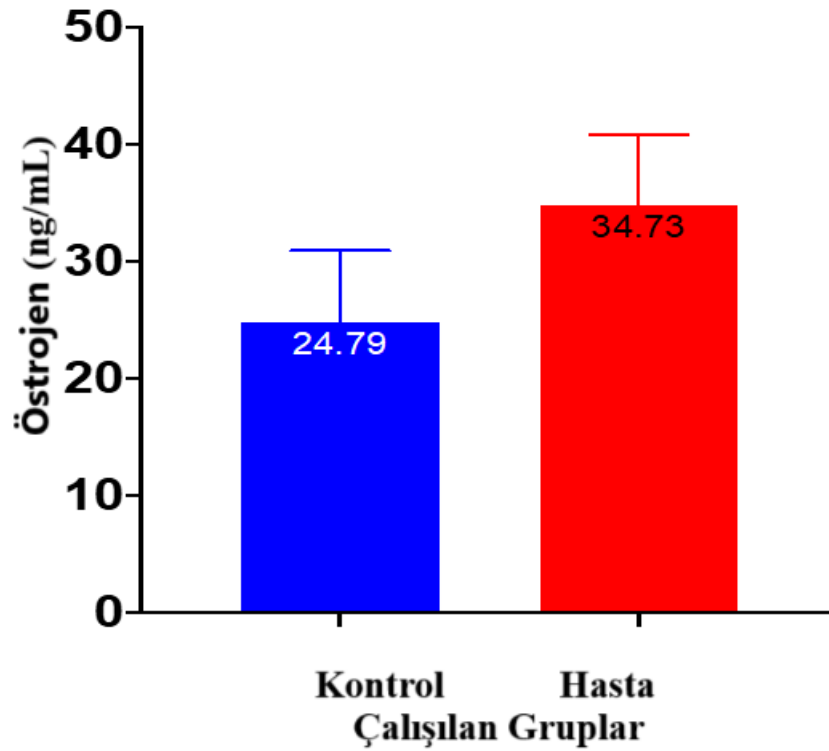
**Şekil 4.1** Çalışma grupları arasındaki yaş farklılığı

## 4.2 Östrojen Konsantrasyonu

Hem Çizelge 4.2 hem de Şekil 4.2’de hasta grubunda ortalama östrojen serum konsantrasyonunun ( $34,7 \pm 6,1$  ng/mL) kontrol grubundan ( $24,8 \pm 6,17$  ng/mL) daha yüksek olduğunu görülmektedir. Ayrıca, her iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p$ -değeri= $<0,001$ ).

Çizelge 4.2 Östrojen serum konsantrasyonu

Östrojen (ng/mL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	24,8	34,7
Std. Sapma	6,17	6,1
p değeri	$<0,001^{**}$	



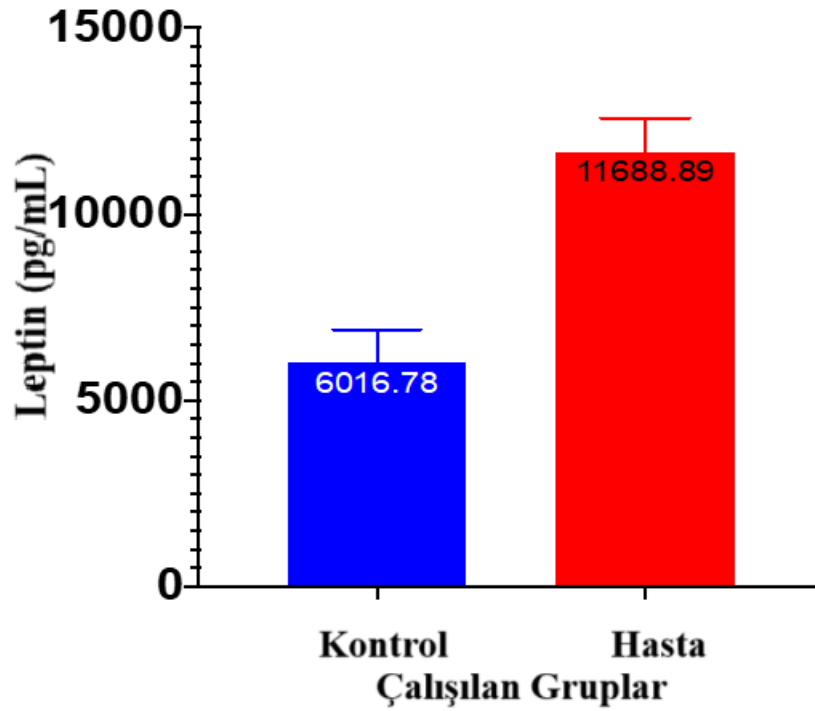
Şekil 4.2 Östrojen serum konsantrasyonu

### 4.3 Leptin Serum Konsantrasyonu

Hasta grubunda serum leptin konsantrasyonu ( $11689 \pm 900$  mg/mL) kontrol grubuna ( $6017 \pm 890$  mg/mL) göre daha yüksektir. Ayrıca her iki çalışma grubu arasında da Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'te açıklandığı gibi anlamlı bir fark ( $p$ -değeri=0,001) bulunmuştur.

Çizelge 4.3 Leptin serum konsantrasyonu

Leptin (pg/mL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	6017	11689
Std. Sapma	890	900
p değeri	<0,001**	



Şekil 4.3 Leptin serum konsantrasyonu

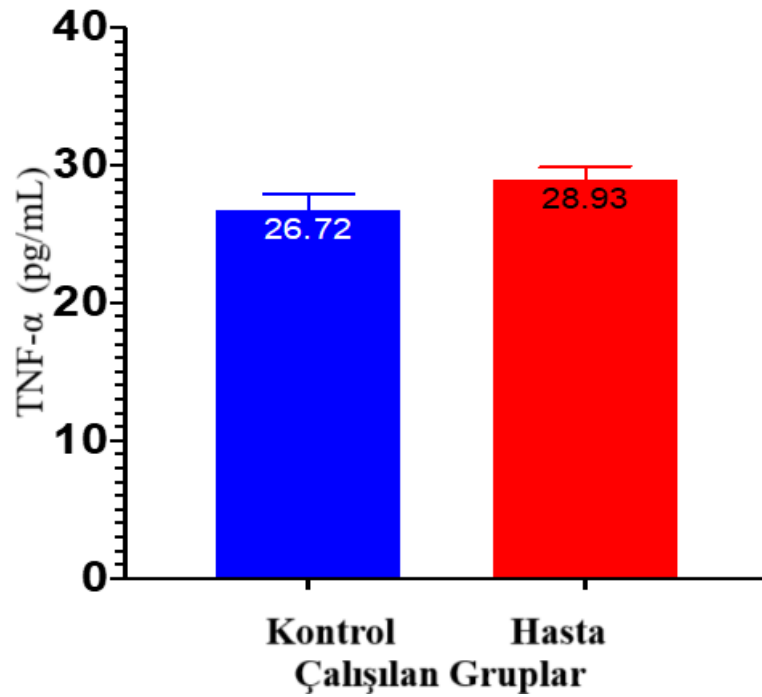
### 4.4 Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- $\alpha$ )

Hem Çizelge 4.4 hem de Şekil 4.4, hasta ve kontrol grupları ( $26,7 \pm 1,19$  pg/mL) arasında TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonunda ( $28,9 \pm 0,962$  pg/mL) hafif bir artış olduğunu

gösterirken, çalışma grupları arasında TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark (p-değeri= $<0,001$ ) vardır.

**Çizelge 4.4** TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonu

TNF-a	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	26,7	28,9
Std. Sapma	1,19	0,962
p değeri	$<0,001^{**}$	



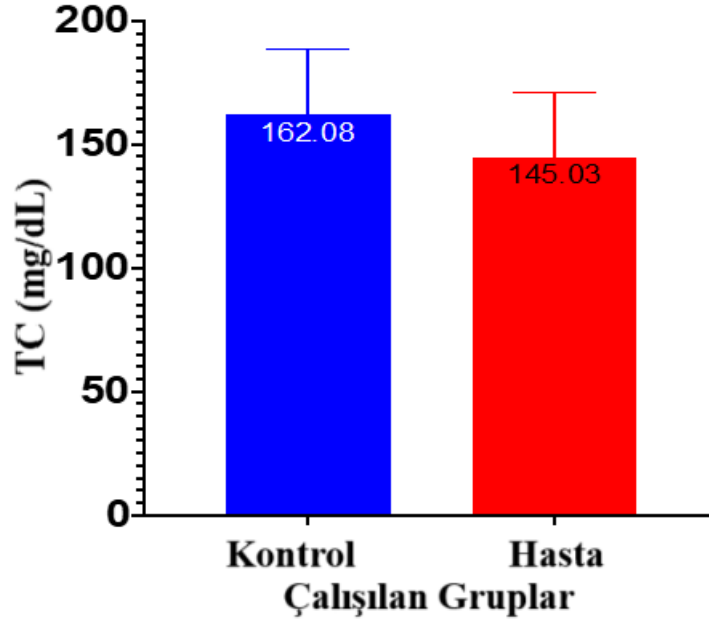
**Şekil 4.4** TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonu

#### 4.5 Toplam Kolesterol (TC)

Toplam kolesterol (TC) konsantrasyonu hasta grubunda ( $145\pm 26,3$  mg/dL) kontrole ( $162\pm 26,7$  mg/dL) kıyasla daha düşüktür. Ayrıca, her iki çalışma grubu arasında oldukça anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir (p-değeri= $0,009$ ) (Çizelge 4.5) (Şekil 4.5).

**Çizelge 4.5** Toplam kolesterol serum konsantrasyonu

TC (mg/dL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	162	145
Std. Sapma	26,7	26,3
p değeri	0,009*	



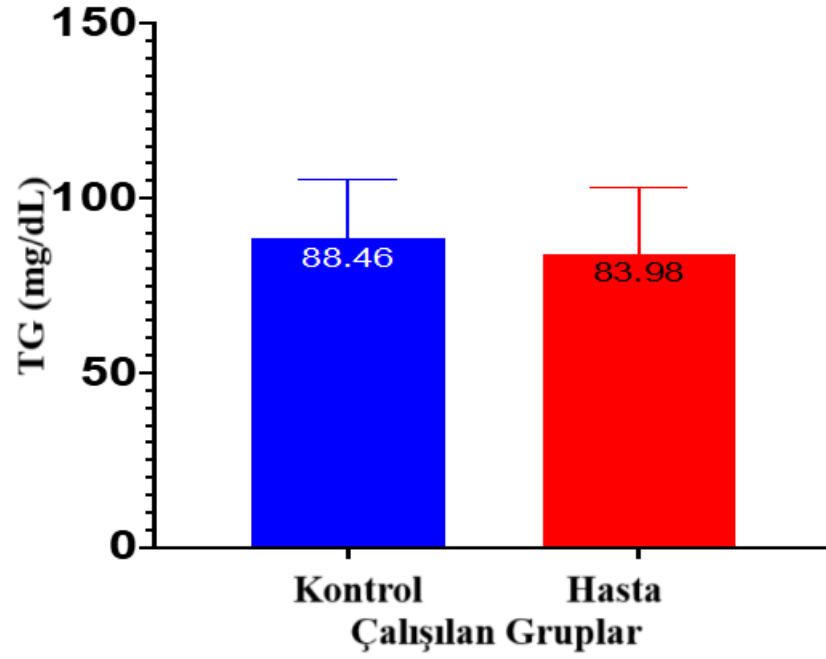
Şekil 4.5 Toplam kolesterol serum konsantrasyonu

#### 4.6 Trigliserit (TG)

Hem Çizelge 4.6 hem de Şekil 4.6, hastalar ( $84 \pm 19$  mg/dL) ve kontroller ( $88,5 \pm 17$  mg/dL) arasında ortalama TG açısından hafif bir fark olduğunu göstermiştir. Ayrıca, iki grup arasında anlamlı bir fark (p-değeri=0,191) bulunmamıştır.

Çizelge 4.6 Trigliserit serum konsantrasyonu

TG (mg/dL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	88,5	84
Std. Sapma	17	19
p değeri	0,191 <sup>NS</sup>	



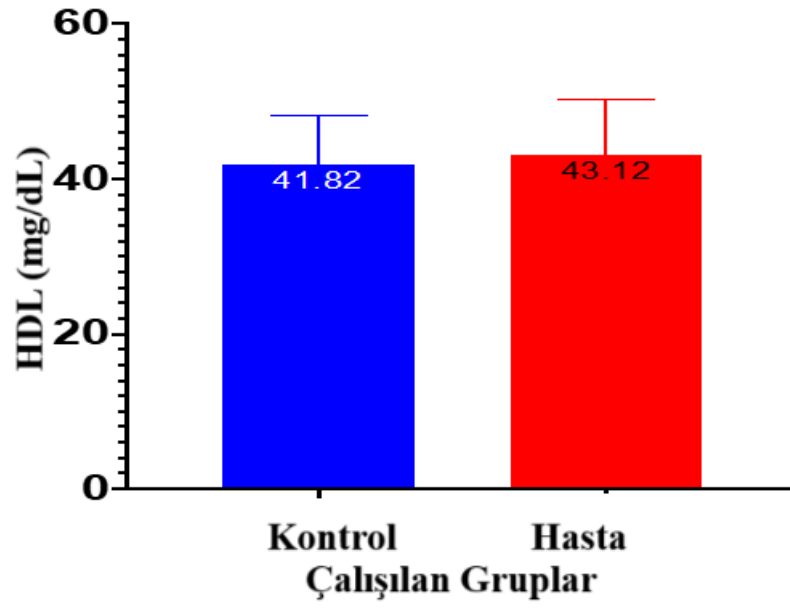
Şekil 4.6 Trigliserit serum konsantrasyonu

#### 4.7 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

Hasta grubunda ( $41,8 \pm 6,37$  mg/dL) kontrol grubuna göre hafif yüksek HDL konsantrasyonu ( $43,1 \pm 7,04$  mg/dL) görülmüştür. Buna karşılık, her iki grup arasında HDL konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p-değeri=0,371) (Çizelge 4.7) (Şekil 4.7).

Çizelge 4.7 HDL serum konsantrasyonu

HDL (mg/dL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	41,8	43,1
Std. Sapma	6,37	7,04
p değeri	0,371 <sup>NS</sup>	



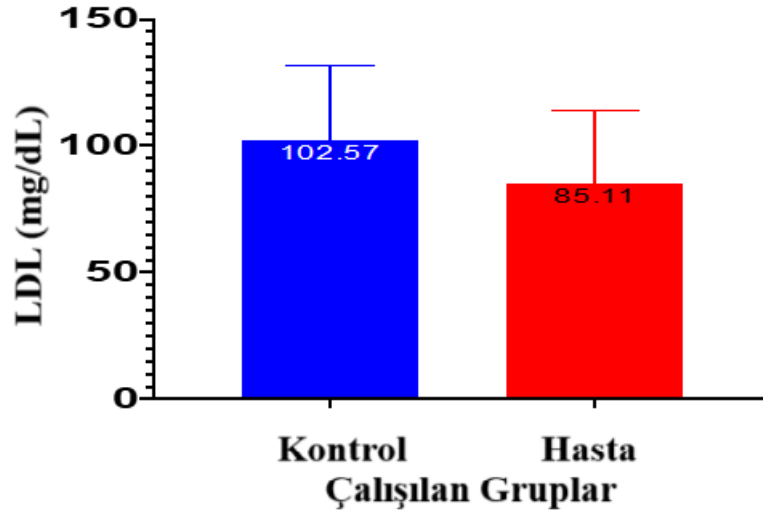
Şekil 4.7 HDL serum konsantrasyonu

#### 4.8 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

Hastalarda ortalama LDL konsantrasyonu ( $85,1 \pm 28,6$  mg/dL) kontrol grubuna göre ( $103 \pm 29$  mg/dL) daha düşüktür. Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark ( $p$ -değeri=0,001) tespit edilmiştir (Çizelge 4.8) (Şekil 4.8).

Çizelge 4.8 LDL serum konsantrasyonu

LDL (mg/dL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	103	85,1
Std. Sapma	29	28,6
p değeri	0,001**	



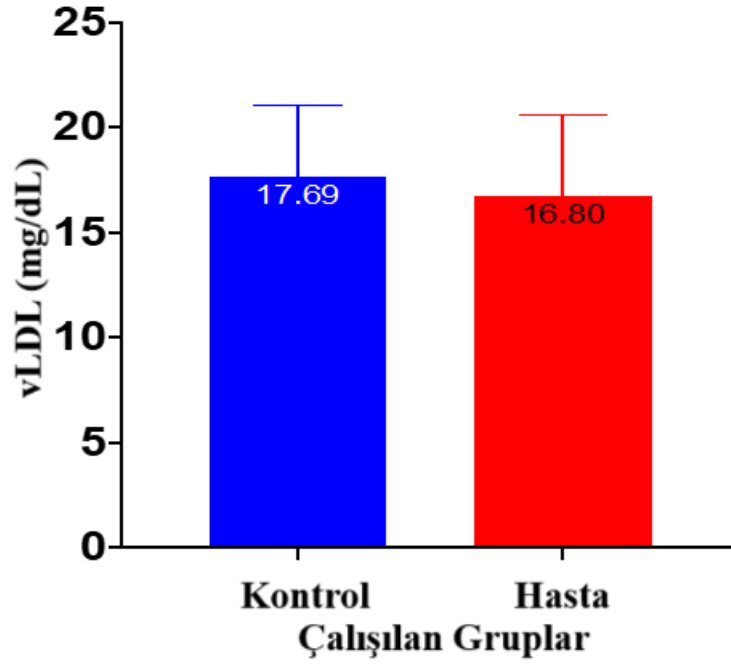
Şekil 4.8 LDL serum konsantrasyonu

#### 4.9 Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (vLDL)

Hem Çizelge 4.9 hem de Şekil 4.9, hastalar ( $16,8 \pm 3,79$  mg/dL) ve kontroller ( $17,7 \pm 3,4$  mg/dL) arasındaki serum vLDL konsantrasyonunda hafif bir farkı göstermektedir. Ayrıca 0,192'lik p değeri, vLDL serum konsantrasyonu açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir.

Çizelge 4.9 vLDL serum konsantrasyonu

vLDL (mg/dL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	17,7	16,8
Std. Sapma	3,4	3,79
p değeri	0,192 <sup>NS</sup>	



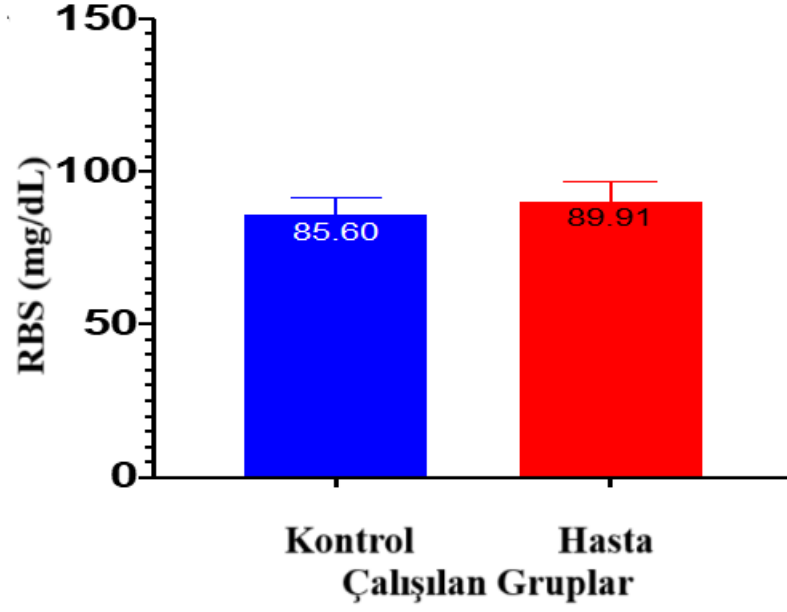
**Şekil 4.9** vLDL serum konsantrasyonu

#### 4.10 Rastgele Kan Şekeri (RBS)

Hastalarda ortalama RBS artışı ( $89,9 \pm 6,75$  mg/dL), kontrole ( $85,6 \pm 5,6$  mg/dL) göre daha azdır. Ayrıca çalışma grupları arasında RBS serum konsantrasyonu açısından yüksek anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p$ -değeri=0,001) (Çizelge 4.10) (Şekil 4.10).

**Çizelge 4.10** RBS serum konsantrasyonu

RBS (mg/dL)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	85,6	89,9
Std. Sapma	5,6	6,75
p değeri	0,001**	



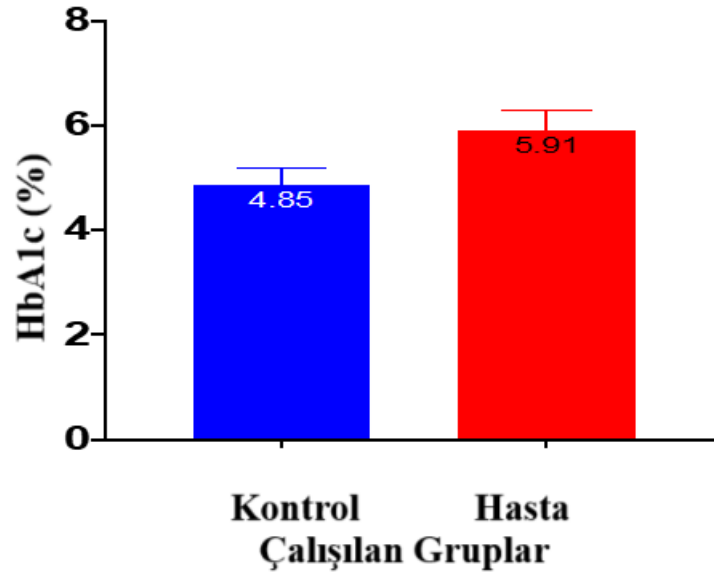
Şekil 4.10 RBS serum konsantrasyonu

#### 4.11 Hemoglobin A1c (HbA1c)

HbA1c'nin kan konsantrasyonu normal sınırlarda iken, karşılaştırılabilir kontrol grubundaki hastalarda ( $4,85 \pm 0,326$ ) yüksek ( $5,91 \pm 0,382$ ) bulunmuştur. Ek olarak, Çizelge 4.11 ve Şekil 4.11'de gösterildiği gibi, her iki grup arasında HbA1C kan konsantrasyonunda ( $p$ -değeri= $<0,001$ ) yüksek düzeyde anlamlı bir fark belirlenmiştir.

Çizelge 4.11 HbA1C kan konsantrasyonu

HbA1c (%)	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	4,85	5,91
Std. Sapma	0,326	0,382
p değeri	$<0,001^{**}$	



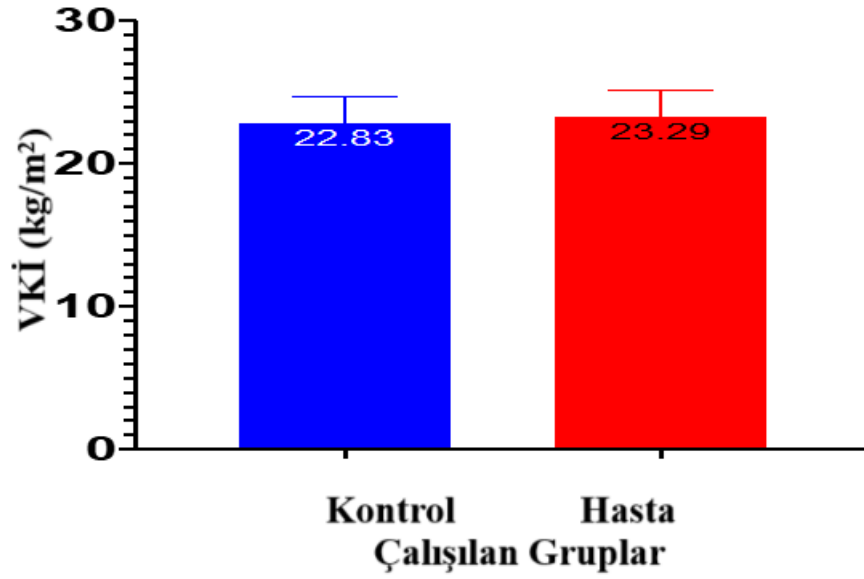
Şekil 4.11 HbA1C kan konsantrasyonu

#### 4.12 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Hasta ile kontrol arasında Vücut Kitle İndeksi açısından hafif bir fark bulunmuştur ( $23,3 \pm 1,84$  ve  $22,8 \pm 1,85$   $\text{kg/m}^2$ ). Ayrıca her iki çalışma grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p değeri=0,193) (Çizelge 4.12) (Şekil 4.12).

Çizelge 4.12 Çalışma grupları arasında vücut kitle indeksi

VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	Kontrol grubu	Hasta grubu
Ortalama	22,8	23,3
Std. Sapma	1,85	1,84
p değeri	0,193 <sup>NS</sup>	



Şekil 4.12 Çalışma grupları arasında vücut kitle indeksi

#### 4.13 Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon

Çizelge 4.13, TC ile TG ve vLDL ( $r=-0,268$ ), TG ile LDL ( $r=-0,370$ ), HDL ile LDL ( $r=-0,269$ ) ve LDL ile vLDL ( $r=-0,370$ ) arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, mevcut çalışma sırasında TC ile LDL ( $r=0,962$ ) ve TG ile vLDL ( $r=1$ ) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Çizelge 4.13 Çalışma değişkenleri arasındaki ilişki

Değişkenler		Östrojen	Leptin	TNF-a	TC	TG	HDL	LDL	VLDL	RBS	HbA1c	BMI
Östrojen	R	1,000	-	0,019	0,183	-	0,020	0,173	-	0,033	-	-
	P		0,147	0,878	0,146	0,540	0,874	0,168	0,540	0,794	0,615	0,774
Leptin	R	-	1,000	-	-	0,037	-	-	0,037	-	0,075	-
	P	0,147		0,610	0,785	0,772	0,631	0,864	0,772	0,723	0,552	0,111
TNF-a	R	0,019	-	1,000	-	0,015	0,100	-	0,015	-	-	0,023
	P	0,878	0,610		0,583	0,903	0,427	0,473	0,903	0,443	0,294	0,859
TC	R	0,183	-	-	1,000	-	-	0,962	-	0,018	-	-
	P	0,146	0,785	0,583		0,031	0,813	0,000	0,031	0,888	0,749	0,626
TG	R	-	0,037	0,015	-	1,000	-	-	1,000	-	-	0,107
	P	0,540	0,772	0,903	0,031		0,760	0,002	0,000	0,679	0,727	0,396
HDL	R	0,020	-	0,100	-	-	1,000	-	-	0,032	-	0,172
	P	0,874	0,631	0,427	0,813	0,760		0,030	0,760	0,801	0,578	0,171
LDL	R	0,173	-	-	0,962	-	-	1,000	-	0,015	-	-
	P	0,168	0,864	0,473	0,000	0,002	0,030		0,002	0,903	0,911	0,370

<b>vLDL</b>	R	-	0,037	0,015	-	1,000	-	-	1,000	-	-	0,107
	P	0,540	0,772	0,903	0,031	0,000	0,760	0,002		0,679	0,727	0,396
<b>RBS</b>	R	0,033	-	-	0,018	-	0,032	0,015	-	1,000	0,122	0,171
	P	0,794	0,723	0,443	0,888	0,679	0,801	0,903	0,679		0,332	0,173
<b>HbA1c</b>	R	-	0,075	-	-	-	-	-	-	0,122	1,000	0,144
	P	0,615	0,552	0,294	0,749	0,727	0,578	0,911	0,727	0,332		0,253
<b>BMI</b>	R	-	-	0,023	-	0,107	0,172	-	0,107	0,171	0,144	1,000
	P	0,774	0,111	0,859	0,626	0,396	0,171	0,370	0,396	0,173	0,253	

## 5. TARTIŞMA

### 5.1 Çalışma Grupları Arasındaki Yaş Farklılığı

ÜK, bireyin yaşamı boyunca rektum ve kolonu değişen derecelerde etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Le Berre *et al.* 2023). Bu çalışma 25 Haziran- 3 Kasım 2023 tarihleri arasında İbn-i Sina Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya farklı cinsiyetlerden, yaşları 25'e eşit veya 25'in üzerinde olan 115 katılımcı dahil edilmiştir. Bu katılımcılar iki gruba ayrılmıştır: ilk grupta 65 ÜK hastası yer alırken, ikinci grupta sağlıklı bireyler kontrol olarak değerlendirilmiştir. Minimum ve maksimum yaş aralıkları 22-40 olup, kontrol grubunun yaş ortalaması  $31\pm 4,85$ 'tir. Buna karşılık, hasta grubunda minimum ve maksimum yaş aralıkları 22-45 yıl, ortalama  $32,9\pm 6,44$  yıldır. Ayrıca, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p değeri=0,177).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar üzerine İspanya'da yapılan bir çalışmada, 50 ülseratif kolit hastası da dahil olmak üzere yaklaşık 132 katılımcı yer almıştır. Katılımcıların çoğu 45 yaşın altındadır ve bu durum mevcut çalışmadaki katılımcıların yaşlarıyla tutarlıdır (Linares *et al.* 2013). Polonya'da, aynı bağlamda yaklaşık 50 ÜK hastasını içeren bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı her iki cinsiyet için de yaklaşık 38 olarak bulunmuştur ve bu durum çalışmamızdaki ortalama yaşa ile benzerlik göstermektedir (Biesiada *et al.* 2012). ÜK'li 16 hastanın dahil edildiği 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada, ortalama yaşın her iki cinsiyet için de yaklaşık 52 olduğu bulunmuştur ve bu durum çalışmamızda bulunan ortalamadan daha yüksektir (Fan *et al.* 2015).

### 5.2 Östrojen Konsantrasyonu

Çok sayıda kanıt, östrojenlerin immünolojik yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığını ve İBH'nin, özellikle de ÜK'nin nedenleriyle bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Jacenik *et al.* 2019). Mevcut çalışmada, hasta grubunda ortalama östrojen serum konsantrasyonu ( $34,7\pm 6,1$  ng/mL) kontrol grubundan ( $24,8\pm 6,17$  ng/mL) daha yüksektir;

ayrıca, her iki grup arasında yüksek anlamlı bir fark bulunmuştur (p-değeri= $<0,001$ ). Avrupa'da ÜK'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, erkeklerde östrojenin 40 ng/mL'nin üzerine çıktığı tespit edilmiştir ki bu, mevcut çalışmadaki hastalardaki orandan daha yüksek bir orandır, ancak ÜK'li erkeklerde östrojenin yükseldiği gerçeğiyle tutarlıdır (Jacenik *et al.* 2019). İspanya'da ÜK'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kan serumundaki östrojen seviyelerinin erkek hastalarda arttığı, kadınlardaki seviyelerin ise erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, mevcut çalışmanın sonuçlarıyla tutarlıdır (Linares *et al.* 2013).

Östrojen ve reseptörleri çeşitli biyolojik işlevlerin düzenlenmesinde ve ÜK'nin ilerlemesinde ve şiddetinde rol oynamaktadır. Epidemiyolojik veriler, cinsiyetler arasında İBH'lerin ortaya çıkışı, yoğunluğu ve sonuçları açısından belirgin bir eşitsizlik olduğunu göstermektedir. Erkekler, kadınlara kıyasla kolite yakalanma konusunda daha büyük bir eğilim sergilemektedir. Östrojen reseptörü beta (ER $\beta$ ), kolon epitelinde eksprese edilen birincil protein tipidir ve epitelin uygun işlev ve yapısının korunmasında çok önemli bir rol oynar. Klinik öncesi sonuçlar, ER (östrojen reseptörü) varlığının ve uyarılmasının, hastalığı üretmek için kullanılan spesifik modele bağlı olarak ÜK'nin şiddeti üzerinde farklı etkileri olduğunu göstermektedir. Bu gözlem, IBD'li bireylerde görülebilenlerle tutarlı olabilir (Garcia-Villatoro and Allred 2021). ER $\beta$ , kolon dokularında bulunan birincil ER alt tipidir ve epitel hücrelerinin düzgün yapısının korunmasında, dolayısıyla kronik kolite karşı koruma sağlanmasında çok önemli bir rol oynar (Barzi *et al.* 2013, Pierdominici *et al.* 2015, Principi *et al.* 2014). Erkeklerin kadınlara kıyasla kolite yakalanmaya daha yatkın olması, östrojenin kolite karşı korumada rol oynadığını düşündürmektedir. Armstrong *et al.* (2017), E2 uygulamasının kontrol grubundaki farelerin kolon iltihabında bir azalmaya neden olduğunu keşfetmiştir.

### **5.3 Leptin Serum Konsantrasyonu**

Leptin hem gıda tüketiminin kontrolünde hem de inflamasyon sürecinde önemli bir etkiye sahiptir. Leptinin bağışıklık sistemi hücrelerinde yaygın olarak bulunması ve bu hücreler tarafından salınması, hormonun ülseratif kolitteki rolüne olan ilginin artmasına neden olmuştur (Biesiada *et al.* 2012). Bu çalışma, kontrol grubuna (6017 $\pm$ 890 mg/mL) kıyasla

hasta grubunda serum leptin konsantrasyonunun ( $11689 \pm 900$  mg/mL) daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, her iki çalışma grubu arasında anlamlı bir fark ( $p$ -değeri=0,001) bulunmuştur. Polonya'da yapılan bir çalışmada, kan serumundaki leptin seviyelerinin ülseratif kolit hastalarında hastalıktan muzdarip olmayanlara göre daha yüksek olması nedeniyle ÜK hastalarında leptinin rolü ele alınmıştır ve bu, mevcut çalışmanın sonuçlarıyla aynı bağlamdadır (Biesiada *et al.* 2012). Çin'de ülseratif kolit teşhisi konan Han Çinlileri üzerinde yapılan bir çalışmada, kan serumundaki leptin seviyesi ve reseptörleri değerlendirilmiştir. Serumdaki leptin seviyesinin artmadığı, ancak leptin reseptörlerinin ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Leptin reseptörlerinin ekspresyonunun artması ülseratif kolit mekanizmasının aktivasyonuna yol açmaktadır ve bunun tersi de geçerlidir (Tian *et al.* 2019). Meksika'da yapılan bir çalışmada, kandaki leptin seviyelerinin artmasının ÜK gibi bir İBH gelişme olasılığını artırdığı sonucuna varılmıştır (Trejo- Vazquez *et al.* 2018). Leptin, immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonları kontrol eder. Hücrelerin yabancı partikülleri yutma ve yok etme yeteneğini geliştirdiği, TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar moleküllerin üretimini artırdığı ve insan vücudundaki kök hücrelerin yapısında ve işlevinde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, ülseratif kolit hastalarında TNF- $\alpha$  seviyelerinde bir artış olduğu bu çalışmada açıkça görülmektedir (Lostao *et al.* 1998, Mattioli *et al.* 2005).

#### **5.4 Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- $\alpha$ )**

ÜK'nin altında yatan mekanizmaları anlamamızdaki son gelişmeler, TNF $\alpha$  da dahil olmak üzere sitokinlerin inflamatuvar yanıtındaki önemini vurgulamıştır. TNF $\alpha$ , İBH gelişiminde çok önemli bir rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. Ayrıca, TNF $\alpha$  ve UC arasında genetik bir bağlantı olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Dahası, çalışmalar ÜK'li hastalarda yüksek TNF $\alpha$  seviyeleri göstermiştir. TNF $\alpha$  ülseratif kolit gelişiminde önemli bir faktördür ve sonuç olarak araştırmacılar bu durumun tedavisinde özellikle TNF $\alpha$ 'yı hedef alan ilaçları araştırmışlardır. Randomize kontrollü son çalışmalar, ülseratif kolit tedavisinde biyolojik anti-TNF $\alpha$  tedavisinin etkinliğini göstermiştir (Sands and Kaplan 2007). Bu çalışmada, hasta ve kontrol grupları ( $26,7 \pm 1,19$  pg/mL) arasında TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonunda ( $28,9 \pm 0,962$  pg/mL) hafif bir yükselme vardır. Çalışma grupları arasında TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark ( $p$ -

değeri= $<0,001$ ) vardır. 2019 yılında, ÜK tanısı konan bir dizi Han Çinlisi üzerinde Çin'de bir çalışma yapılmış; serum TNF- $\alpha$  düzeyi değerlendirilmiştir. Serumdaki TNF- $\alpha$  seviyesinin hastalığı olmayanlara kıyasla arttığı bulunmuştur ve bu durum tartışılan bu çalışmanın sonuçlarıyla tutarlıdır (Tian *et al.* 2019). Polonya'da yapılan bir çalışmada, ÜK hastalarında TNF- $\alpha$ 'nın rolü araştırılmıştır. Çalışmada, ÜK hastalarının kan serumundaki leptin seviyelerinin, bu durumdan muzdarip olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, mevcut çalışmanın bulgularıyla aynı bağlamda yer almaktadır (Biesiada *et al.* 2012). Avustralya'da bir grup ülseratif kolit hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, sağlıklı insanlara kıyasla hastaların kan serumu TNF- $\alpha$  seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Fan *et al.* 2015). TNF- $\alpha$ , hücre büyümesi, canlılığı ve apoptoz gibi çeşitli hücrel faaliyetlerde yer alan çok işlevli bir enflamatuvar sitokindir (Gareb *et al.* 2020). Eftör hücrelerin TNF- $\alpha$  tarafından aktivasyonu tipik olarak pro-enflamatuvar bir yanıt veya apoptoz ile sonuçlanır, bu da normal ortamlarda enfeksiyonlara ve lokalize doku hasarına karşı savunmaya yardımcı olur (Delgado and Brunner 2019, Mitoma *et al.* 2018).

## 5.5 Lipid Profili

ÜK'nin, konağın bağırsak mikrobiyotasına karşı gösterdiği atipik immünolojik reaksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, İBH'nın kesin nedeni hala belirsizdir. Lipid metabolizması ve regülasyonunun, İBH bağlamında inflamasyon üzerinde önemli etkileri olduğuna inanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, İBH'li bireylerde lipidomik profilleri analiz etmek ve tanımlamak, özellikle de bu profilleri sağlıklı bireyler ile İBH'nin bir alt tipi olan UC'li bireyler arasında karşılaştırmaya odaklanmaktır.

Bu çalışmada, TC konsantrasyonu hastalarda ( $145\pm 26,3$  mg/dL) kontrol grubuna ( $162\pm 26,7$  mg/dL) kıyasla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, her iki çalışma grubu arasında oldukça anlamlı bir fark gösterilmiştir (p-değeri= $0,009$ ). Öte yandan, TG ortalamasında hastalar ( $84\pm 19$  mg/dL) ve kontroller ( $88,5\pm 17$  mg/dL) arasında hafif bir fark vardır. Ayrıca, iki grup arasında anlamlı bir fark (p-değeri= $0,191$ ) bulunmamıştır. HDL için, hasta grubunda HDL konsantrasyonu ( $43,1\pm 7,04$  mg/dL) kontrol grubuna ( $41,8\pm 6,37$  mg/dL) kıyasla biraz daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, her iki grup

arasında HDL konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p-değeri=0,371). Ayrıca, hastalarda ortalama LDL konsantrasyonu (85,1±28,6 mg/dL) kontrol grubuna göre (103±29 mg/dL) daha düşüktür. Ayrıca, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark (p-değeri=0,001) tespit edilmiştir. Son olarak, serum vLDL konsantrasyonunda hastalar (16,8±3,79 mg/dL) ve kontroller (17,7±3,4 mg/dL) arasında hafif bir fark vardır. Ayrıca, 0,192'lik p-değeri, vLDL serum konsantrasyonu açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir.

Bir çalışmada ülseratif kolitli hastaların lipid profili değerlendirilmiş ve sağlıklı kişilere kıyasla hastalarda HDL'de artış, sağlıklı kişilere kıyasla hastalarda TG'de düşüş ve hastalar ile sağlıklı kişiler arasında LDL'de neredeyse eşit bir değer bulunmuştur ve bu durum mevcut çalışmanın sonuçlarına kabaca benzerdir (Fan *et al.* 2015). Yapılan bir araştırmada, İBH hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük LDL ve TC seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu fark Crohn hastalığı (CD) olan hastalarda ÜK olanlara göre daha belirgindir. Ayrıca, bu hastalarda HDL ve TG seviyelerinde kayda değer bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular hastalık aktivitesinden bağımsız olarak tutarlı kalmakta ve ameliyattan sonra ek olarak tespit edilmektedir. Ayrıca, İBH'li hastalar, bağırsağın bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasının ardından bile düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol LDL seviyelerinde azalma göstermektedir (Agouridis *et al.* 2011). Diğer bir çalışma, lipid metabolizmasını ÜK'nin başlangıcı ile ilişkilendiren olası bir patofizyolojik yol keşfetmiştir. Özellikle HDL seviyelerine odaklanarak dislipideminin etkili bir şekilde tedavi edilmesi, ameliyat için yüksek riskli popülasyonların hızlı bir şekilde belirlenmesi ve olumsuz sonuçların azaltılması için çok önemlidir (Liu *et al.* 2022). Aynı çalışmada, kolit hastalarında HDL hariç kan lipidleri TC, TG, LDL ve vLDL'de azalma tespit edilmiştir ve bu, mevcut çalışmanın bulgularını doğrulamaktadır (Liu *et al.* 2022). Çeşitli çalışmalarda, anti-nekroz faktörü ve anti-ülseratif kolit ilaçları alındıktan sonra kandaki lipit profilinde önemli bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Sandborn *et al.* 2017, Sleutjes *et al.* 2021). Bu durum, bazıları yeni teşhis edilmiş ve henüz tedavi almamış olduğundan, çeşitli çalışmalarda hastalığın lipid profili değerlerindeki tutarsızlıkların bir kısmını açıklamaktadır. Çalışmamızda olduğu gibi, lipid profillerinin değerinde bir düşüş, tedavi görenlerde ise, kan lipit değerlerinde kademeli bir artış görülmüştür.

## 5.6 Rastgele Kan Şekeri (RBS) ve Hemoglobin A1c (HbA1c) Konsantrasyonu

ÜK, bağışıklık sisteminin yanlışlıkla kolon iç yüzeyine saldırdığı uzun süreli bir durumdur. Metabolik sendrom dünya çapında giderek yaygınlaşmaktadır ve ÜK dahil olmak üzere kronik hastalıkların patolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Şu anda, metabolik sendromun ülseratif kolitin şiddetini azalttığına dair bilgiler mevcuttur. Bununla birlikte, metabolik sendromun çeşitli aşamalarının ÜK'nin ilerlemesi üzerinde herhangi bir etkisi olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (Jovanovic *et al.* 2021). Çalışmamız, ortalama RBS'nin hastalarda ( $89,9 \pm 6,75$  mg/dL) kontrol grubuna ( $85,6 \pm 5,6$  mg/dL) göre daha az yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, çalışma grupları arasında RBS serum konsantrasyonu açısından yüksek düzeyde anlamlı bir fark ( $p$ -değeri=0,001) gösterilmiştir. HbA1c kan konsantrasyonu normal sınırlar içindeyken ( $5,91 \pm 0,382$ ), karşılaştırılabilir kontrol grubundaki hastalarda ( $4,85 \pm 0,326$ ) yükselmiştir. Ayrıca, her iki grup arasında HbA1C kan konsantrasyonunda ( $p$ -değeri  $\leq 0,001$ ) yüksek anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Metabolik sendrom semptomları olan ülseratif kolit hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, üçüncü ve dördüncü evrelerde kan glukoz seviyelerinde ve glikozlu hemoglobin A1c seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, kan şekeri ve glikozlu hemoglobin A1c seviyelerinde hafif bir artış olması nedeniyle mevcut sonuçlarla tutarlıdır (Jovanovic *et al.* 2021). Nüfus temelli kohort analizimiz, ÜK hastaları arasında tip 2 diyabete yatkınlığın arttığını ortaya koymuştur (Jess *et al.* 2020). Şiddetli ÜK steroid tedavisi gerektirir ve steroid tedavisi hiperglisemiye neden olur, bu da sağlıklı kontrollere kıyasla hastalarda nispeten daha yüksek kan glikozunu açıklayabilir (Maconi *et al.* 2014). Aktif ÜK için tercih edilen tedavi olan kortikosteroidler, glukoz intoleransı ve diyabet gelişiminin yanı sıra kan şekeri seviyelerini yönetmedeki zorluklar ve diyabetik hastalardaki sorunlarla bağlantılı olabilir. Yaşlılık, yüksek vücut kitle indeksi, diyabete ailesel yatkınlık veya daha önce gestasyonel diyabet geçirmiş olmak, steroid tedavisi alırken kan glikoz seviyelerinin takip edilmesi gerekliliğini sürekli olarak göstermelidir (Maconi *et al.* 2014).

## 5.7 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Obezite, makul moleküler yollar aracılığıyla ÜK gibi İBH gelişimine katkıda bulunabilecek artmış inflamasyon durumuyla bağlantılıdır (Chan *et al.* 2013). Mevcut çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından hafif bir fark bulunmuştur ( $23,3 \pm 1,84$  ve  $22,8 \pm 1,85$   $\text{kg/m}^2$ ). Ayrıca, her iki çalışma grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p-değeri=0,193). Obezitenin ÜK üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma, yüksek VKİ'nin prognoz üzerinde olumlu bir sonucu olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda, düşük BMI hastalığın daha şiddetli ilerlediğine işaret etmiştir (Stabroth-Akil *et al.* 2015). Başka bir çalışma, BMI ile belirlenen obezite varlığının yeni ÜK vakalarının ortaya çıkmasıyla herhangi bir korelasyon göstermediğini öne sürmüştür. Obezitenin İBH oluşumu üzerindeki etkisini daha fazla incelemek için obezite için ek ölçütlere ihtiyaç vardır (Chan *et al.* 2013). Bu durum, çalışmamızda elde edilen bulgularla aynıdır.

## 5.8 Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon

Mevcut çalışma, TC ile TG ve vLDL ( $r=-0,268$ ), TG ile LDL ( $r=-0,370$ ), HDL ile LDL ( $r=-0,269$ ) ve LDL ile vLDL ( $r=-0,370$ ) arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, TC ile LDL ( $r=0,962$ ) ve TG ile vLDL ( $r=1$ ) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Membran biyoaktif lipidleri, hücreler içinde ve arasında sinyal molekülleri olarak hareket ederek bağışıklık sisteminin tepkisini düzenler (Shores *et al.* 2011). Sfingolipidler ve fosfolipidler, hücre büyümesi, hareketi, hücre ölümü, uzmanlaşma ve pro-inflamatuar moleküllerin salınımı dahil olmak üzere çeşitli hücrel faaliyetlerin düzenlenmesinde rol oynar (Bryan *et al.* 2016, Sewell *et al.* 2012). İBH'de gözlenen kronik enflamasyon, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar moleküller arasındaki dengesizlik ile belgindir (Das 2016). Bu nedenle, ÜK lipid metabolizmasındaki değişikliklerle bağlantılı görünmektedir (Masoodi *et al.* 2013, Schniers *et al.* 2019). Buna ek olarak, yakın zamanda tedavi edilmemiş ÜK'li bireylerde çoklu doymamış yağ asidi metabolitlerinin seviyelerinde önemli değişiklikler olduğunu gösterilmiştir (Diab *et al.* 2019). Yukarıdakilerden bilgilerden yola çıkarak, ÜK

hastalarında bu karmaşık mekanizma içinde farklı lipid türleri arasında bir bağlantı olduğunu düşünülebilir.

Bulgular, ÜK hastalarında östrojen reseptörü ekspresyonundaki değişikliklerin cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, östrojen sinyalinin İBH gelişimindeki karmaşık rolünü vurgulamakta ve bağırsak iltihabında cinsiyet kategorilerinin ve yaşa bağlı varyasyonların altında yatan potansiyel mekanizmalara ışık tutmaktadır. Östrojen ve östrojen reseptörlerinin hasta cinsiyeti ve yaşıyla ilişkili olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarına nasıl katkıda bulunduğunu anlamak, ÜK tedavisini geliştirmek için çok önemlidir. Ayrıca, ÜK kolorektal kanser için bilinen bir risk faktörüdür ve inflamasyona bağlı olarak östrojen reseptörlerinin düzensizleşmesi, uzun süreli bağırsak hastalıklarını kanser gelişimine bağlayan faktörlerden biri olabilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ülseratif kolitli hastalarda serum östrojen seviyesi sağlıklı bireylere göre daha yüksektir; bu sonuçlar östrojen seviyesinin yükselmesinin kolorektal karsinoma doğru bir ilerlemeye yol açabileceğini ortaya çıkarmıştır.

Ülseratif kolitli hastalarda leptin serum düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; bu bulgular, bu hormonun ülseratif kolit hastalığı sırasında anti-inflamatuar ve kilo artışı önleyici olarak önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Ülseratif kolitli hastalarda TNF- $\alpha$  serum düzeyinin sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olması, proinflamatuar sitokinlerin ülseratif kolit patogeneğinde önemli bir rol oynadığını gösterebilir. Ayrıca, Lipid profilindeki istisna HDL'nin ülseratif kolitli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Bu bulgular ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının lipid düzeylerini etkileyebileceğini göstermiştir.

Ülseratif kolit hastalarında açlık kan şekeri ve HbA1C düzeylerinin sağlıklı gruba kıyasla yüksek olması, otoimmün hastalıklar başta olmak üzere tüm inflamatuvar hastalıkların diyabet gelişme riskini artırabileceğini göstermiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında BMI açısından hafif bir fark vardır; bu bulgular inflamatuvar bağırsak hastalıklarının vücut ağırlığı üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir.

TC ile TG ve vLDL ( $r=-0,268$ ), TG ile LDL ( $r=-0,370$ ), HDL ile LDL ( $r=-0,269$ ) ve LDL ile vLDL ( $r=-0,370$ ) arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Buna karşılık, TC ile LDL ( $r=0,962$ ) ve TG ile vLDL ( $r=1$ ) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Bu doğrultuda, Ülseratif kolitin immünopatogenezinini ve bağırsak mukozası üzerindeki etkilerini anlamak için, bu hastalık sırasında doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtın rolünü değerlendirmek için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Ayrıca, ülseratif kolitli hastalar arasında çoklu gen polimorfizmlerinin araştırılması ve bu hastalığın gelişimindeki rollerinin belirlenmesi için sağlıklı insanlarla karşılaştırılmaların yapılması, İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile insülin direnci oluşumu arasındaki korelasyonun araştırılması ve bunun da tip 2 diabetes mellitus gelişimine yol açması, Yeni noninvaziv biyobelirteçlerin bulunması ve ülseratif kolitin tanı ve prognozunda invaziv prosedürlerle karşılaştırılması için daha fazla çalışmanın yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abella, V., Scotece, M., Conde, J., Pino, J., Gonzalez-Gay, M. A., Gomez-Reino, J. J. and Gualillo, O. 2017. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(2): 100-109.
- Agouridis, A. P., Elisaf, M. and Milionis, H. J. 2011. An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 24(3): 181.
- Ananthakrishnan, A. N. 2015. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(4): 205-217.
- Armstrong, C. M., Allred, K. F., Weeks, B. R., Chapkin, R. S. and Allred, C. D. 2017. Estradiol has differential effects on acute colonic inflammation in the presence and absence of estrogen receptor  $\beta$  expression. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(8): 1977-1984.
- Ashton, J. J., Ennis, S. and Beattie, R. M. 2017. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 1(2): 147-158.
- Barbier, M., Vidal, H., Desreumaux, P., Dubuquoy, L., Bourreille, A., Colombel, J. F. and Galmiche, J. P. 2003. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 27(11): 987-991.
- Barzi, A., Lenz, A. M., Labonte, M. J. and Lenz, H. J. 2013. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 19(21): 5842-5848.
- Bernstein, C. N., Rawsthorne, P., Cheang, M. and Blanchard, J. F. 2006. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, 101(5): 993-1002.
- Betteridge, J. D., Armbruster, S. P., Maydonovitch, C. and Veerappan, G. R. 2013. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the US military health care population. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(7): 1421-1427.
- Biesiada, G., Czepiel, J., Ptak-Belowska, A., Targosz, A., Krzysiek-Maczka, G., Strzalka, M. and Mach, T. 2012. Expression and release of leptin and proinflammatory

- cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 63(5): 471-481.
- Bozkurt, A., Çakır, B., Ercan, F. and Yeğen, B. Ç. 2003. Anti-inflammatory effects of leptin and cholecystokinin on acetic acid-induced colitis in rats: role of capsaicin-sensitive vagal afferent fibers. *Regulatory Peptides*, 116(3): 109-118.
- Bruun, J. M., Pedersen, S. B., Kristensen, K. and Richelsen, B. 2002. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 190(2): 91-99.
- Bryan, P. F., Karla, C., Edgar Alejandro, M. T., Sara Elva, E. P., Gemma, F. and Luz, C. 2016. Sphingolipids as mediators in the crosstalk between microbiota and intestinal cells: Implications for inflammatory bowel disease. *Mediators of Inflammation*, 2016(1): 9890141.
- Chan, S. S., Luben, R., Olsen, A., Tjonneland, A., Kaaks, R., Teucher, B. and Hart, A. R. 2013. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: Data from a European prospective cohort study (TheIBDin EPIC Study). *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, 108(4): 575-582.
- Chen, C., Gong, X., Yang, X., Shang, X., Du, Q., Liao, Q., Xie, R., Chen, Y. and Xu, J. 2019. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease. *Oncology Letters*, 18(6): 5673-5680.
- Cook, L. C., Hillhouse, A. E., Myles, M. H., Lubahn, D. B., Bryda, E. C., Davis, J. W. and Franklin, C. L. 2014. The role of estrogen signaling in a mouse model of inflammatory bowel disease: a *Helicobacter hepaticus* model. *PloS One*, 9(4): 94209.
- Danese, S., Banerjee, R., Cummings, J. F., Dotan, I., Kotze, P. G., Leong, R. W. L. and Yamamoto-Furusho, J. K. 2018. Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: The i Support Therapy-Access to Rapid Treatment (iSTART) approach. *Intestinal Research*, 16(4): 522-528.
- Das, U. N. 2016. Inflammatory bowel disease as a disorder of an imbalance between pro- and anti-inflammatory molecules and deficiency of resolution bioactive lipids. *Lipids in Health and Disease*, 15(1): 11.
- Delgado, M. E. and Brunner, T. 2019. The many faces of tumor necrosis factor signaling in the intestinal epithelium. *Genes and Immunity*, 20(8): 609-626.

- Diab, J., Al-Mahdi, R., Gouveia-Figueira, S., Hansen, T., Jensen, E., Goll, R. and Forsdahl, G. 2019. A quantitative analysis of colonic mucosal oxylipins and endocannabinoids in treatment-naïve and deep remission ulcerative colitis patients and the potential link with cytokine gene expression. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(3): 490-497.
- Ehsani, A. H., Mortazavi, H., Balighi, K., Hosseini, M. S., Azizpour, A., Hejazi, S. P. and Darvari, S. B. 2016. Changes in body mass index and lipid profile in psoriatic patients after treatment with standard protocol of infliximab. *Acta Medica Iranica*, 54(9): 570-575.
- Fan, F., Mundra, P. A., Fang, L., Galvin, A., Moore, X. L., Weir, J. M. and Dart, A. M. 2015. Lipidomic profiling in inflammatory bowel disease: comparison between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(7): 1511-1518.
- Friedman, J. M. and Halaas, J. L. 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704): 763-770.
- Friedrich, M., Pohin, M. and Powrie, F. 2019. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Immunity*, 50(4): 992-1006.
- Garcia-Villatoro, E. L. and Allred, C. D. 2021. Estrogen receptor actions in colitis. *Essays in Biochemistry*, 65(6): 1003-1013.
- Gareb, B., Otten, A. T., Frijlink, H. W., Dijkstra, G. and Kosterink, J. G. 2020. Local tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition in inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics*, 12(6): 539.
- Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R. and Di Sabatino, A. 2014. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(1): 3-10.
- Ghomraoui, F. A., Alotaibi, S. T., Alharthi, M. A., Asiri, S. S., Almadi, M. A., Alharbi, O. R. and Alzoghaibi, M. A. 2017. Plasma ghrelin and leptin in patients with inflammatory bowel disease and its association with nutritional status. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 23(3): 199-205.
- Guardiola, J., Lobatón, T., Cerrillo, E., Ferreiro-Iglesias, R., Gisbert, J. P., Domènech, E. and Rodríguez-Moranta, F. 2018. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the

- determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(8): 514-529.
- Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., Lappalainen, M., Färkkilä, M. and Kontula, K. 2006. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 12(23): 3668.
- Hamilton, K. J., Hewitt, S. C., Arao, Y. and Korach, K. S. 2017. Estrogen hormone biology. *Current Topics in Developmental Biology*, 125(4): 109-146.
- Hoppin, A. G., Kaplan, L. M., Zurakowski, D., Leichtner, A. M. and Bousvaros, A. 1998. Serum leptin in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 26(5): 500-505.
- Jacenic, D., Cygankiewicz, A. I., Mokrowiecka, A., Małecka-Panas, E., Fichna, J. and Krajewska, W. M. 2019. Sex-and age-related estrogen signaling alteration in inflammatory bowel diseases: Modulatory role of estrogen receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13): 3175.
- Jess, T., Jensen, B. W., Andersson, M., Villumsen, M. and Allin, K. H. 2020. Inflammatory bowel diseases increase risk of type 2 diabetes in a nationwide cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(4): 881-888.
- John, E. and Guyton, A. C. 2011. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier Health Sciences, 1168 page, Amsterdam.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y. and Cho, J. H. 2012. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422): 119-124.
- Jovanovic, M. M., Jurisevic, M. M., Gajovic, N. M., Arsenijevic, N. N., Jovic, M. V., Jovanovic, I. P. and Jovanovic, M. M. 2021. Increased severity of ulcerative colitis in the terminal phase of the metabolic syndrome. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 254(3): 171-182.
- Kahraman, R., Calhan, T., Sahin, A., Ozdil, K., Caliskan, Z., Bireller, E. S. and Cakmakoglu, B. 2017. Are adipocytokines inflammatory or metabolic mediators in patients with inflammatory bowel disease?. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17(2): 1295-1301.
- Kalliolias, G. D. and Ivashkiv, L. B. 2016. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews. Rheumatology*, 12(1): 49-62.

- Karmiris, K., Koutroubakis, I. E., Xidakis, C., Polychronaki, M., Voudouri, T. and Kouroumalis, E. A. 2006. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(2): 100-105.
- Kirchgesner, T. G., Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W. and Hotamisligil, G. S. 1997. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(11): 2777-2782.
- Labrie, F. 2003. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Annales D'endocrinologie*, 64(2): 95-107.
- Le Berre, C., Honap, S. and Peyrin-Biroulet, L. 2023. Ulcerative colitis. *The Lancet*, 402(10401): 571-584.
- Lee, J. S., Kim, E. S. and Moon, W. 2019. Chronological review of endoscopic indices in inflammatory bowel disease. *Clinical Endoscopy*, 52(2): 129-136.
- Leppkes, M., Roulis, M., Neurath, M. F., Kollias, G. and Becker, C. 2014. Pleiotropic functions of TNF- $\alpha$  in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation. *International Immunology*, 26(9): 509-515.
- Li, Y., Soendergaard, C., Bergenheim, F. H., Aronoff, D. M., Milne, G., Riis, L. B. and Nielsen, O. H. 2018. COX-2-PGE2 signaling impairs intestinal epithelial regeneration and associates with TNF inhibitor responsiveness in ulcerative colitis. *EBioMedicine*, 36(5): 497-507.
- Linares, P. M., Chaparro, M., Algaba, A., Gisbert, J. P., Guijarro Rojas, M., Bermejo, F. and Fernández-Contreras, M. E. 2013. P034 Serum concentration of estrogen is associated with inflammatory bowel disease activity. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(1): 24-25.
- Liu, C. Y. and Polk, D. B. 2018. Microbiomes through the looking glass: What do UC?. *Cell Host and Microbe*, 24(4): 472-474.
- Liu, J. Z., Van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S. C., Alberts, R., Takahashi, A. and Weersma, R. K. 2015. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*, 47(9): 979-986.

- Liu, Z., Tang, H., Liang, H., Bai, X., Zhang, H., Yang, H. and Qian, J. 2022. Dyslipidaemia is associated with severe disease activity and poor prognosis in ulcerative colitis: A retrospective cohort study in China. *Nutrients*, 14(15): 3040.
- Lobo, R. A., Pickar, J. H., Stevenson, J. C., Mack, W. J. and Hodis, H. N. 2016. Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*, 254(3): 282-290.
- Lostao, M. P., Urdaneta, E., Martínez-Ansó, E., Barber, A. and Martínez, J. A. 1998. Presence of leptin receptors in rat small intestine and leptin effect on sugar absorption. *FEBS Letters*, 423(3): 302-306.
- Lynch, W. D. and Hsu, R. 2023. Ulcerative Colitis. *National Library of Medicine*, 23(6): 1-9.
- Mackey-Lawrence, N. M. and Petri, W. A. 2012. Leptin and mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, 5(5): 472-479.
- Maconi, G., Furfaro, F., Sciurti, R., Bezzio, C., Ardizzone, S. and De Franchis, R. 2014. Glucose intolerance and diabetes mellitus in ulcerative colitis: pathogenetic and therapeutic implications. *World Journal of Gastroenterology*, 20(13): 3507.
- Masoodi, M., Pearl, D. S., Eiden, M., Shute, J. K., Brown, J. F., Calder, P. C. and Trebble, T. M. 2013. Altered colonic mucosal polyunsaturated fatty acid (PUFA) derived lipid mediators in ulcerative colitis: new insight into relationship with disease activity and pathophysiology. *PLoS One*, 8(10): 76532.
- Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H. and Nakao, K. 1997. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine*, 3(9): 1029-1033.
- Mattioli, B., Straface, E., Quaranta, M. G., Giordani, L. and Viora, M. 2005. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *The Journal of Immunology*, 174(11): 6820-6828.
- Merigo, F., Brandolese, A., Facchin, S., Boschi, F., Di Chio, M., Savarino, E. and Sbarbati, A. 2021. Immunolocalization of leptin and leptin receptor in colorectal mucosa of ulcerative colitis, Crohn's disease and control subjects with no inflammatory bowel disease. *Cell and Tissue Research*, 383(7): 1103-1122.

- Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H. and Ueda, N. 2018. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents—Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine*, 101(4): 56-63.
- Mizoguchi, A., Takeuchi, T., Himuro, H., Okada, T. and Mizoguchi, E. 2016) Genetically engineered mouse models for studying inflammatory bowel disease. *The Journal of Pathology*, 238(2): 205-219.
- Moller, F. T., Andersen, V., Wohlfahrt, J. and Jess, T. 2015. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, 110(4): 564-571.
- Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G. and Kaplan, G. G. 2012. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1): 46-54.
- Münzberg, H. and Morrison, C. D. 2015. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(1): 13-23.
- Nilsson, S. and Gustafsson, J. Å. 2011. Estrogen receptors: therapies targeted to receptor subtypes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(1): 44-55.
- Pai, R. K., Jairath, V., Castele, N. V., Rieder, F., Parker, C. E. and Lauwers, G. Y. 2018. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 88(6): 887-898.
- Perner, A. and Rask-Madsen, J. 1999. Review article: the potential role of nitric oxide in chronic inflammatory bowel disorders. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 13(2): 135-144.
- Pierdominici, M., Maselli, A., Varano, B., Barbati, C., Cesaro, P., Spada, C. and Gessani, S. 2015. Linking estrogen receptor  $\beta$  expression with inflammatory bowel disease activity. *Oncotarget*, 6(38): 40443.
- Podolsky, D. K. 2002. The current future understanding of inflammatory bowel disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 16(6): 933-943.
- Principi, M., Barone, M., Pricci, M., De Tullio, N., Losurdo, G., Ierardi, E. and Di Leo, A. 2014. Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role?. *World Journal of Gastroenterology*, 20(33): 11496.

- Saini, S., Liu, T. and Yoo, J. 2016. TNF- $\alpha$  stimulates colonic myofibroblast migration via COX-2 and Hsp27. *The Journal of Surgical Research*, 204(1): 145-152.
- Sandborn, W. J. and Hanauer, S. B. 1999. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflammatory Bowel Diseases*, 5(2): 119-133.
- Sandborn, W. J., Su, C., Sands, B. E., D'Haens, G. R., Vermeire, S., Schreiber, S. and Panés, J. 2017. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 376(18): 1723-1736.
- Sands, B. E. and Kaplan, G. G. 2007. The role of TNF $\alpha$  in ulcerative colitis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47(8): 930-941.
- Schniers, A., Goll, R., Pasing, Y., Sørbye, S. W., Florholmen, J. and Hansen, T. 2019. Ulcerative colitis: functional analysis of the in-depth proteome. *Clinical Proteomics*, 16(2): 1-13.
- Sedger, L. M. and McDermott, M. F. 2014. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 25(4): 453-472.
- Sewell, G. W., Hannun, Y. A., Han, X., Koster, G., Bielawski, J., Goss, V. and Segal, A. W. 2012. Lipidomic profiling in Crohn's disease: Abnormalities in phosphatidylinositols, with preservation of ceramide, phosphatidylcholine and phosphatidylserine composition. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 44(11): 1839-1846.
- Shores, D. R., Binion, D. G., Freeman, B. A. and Baker, P. R. S. 2011. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(10): 2192-2204.
- Simpson, E. R. 2003. Sources of estrogen and their importance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 86(5): 225-230.
- Singh, U. P., Singh, N. P., Guan, H., Busbee, B., Price, R. L., Taub, D. D. and Nagarkatti, P. S. 2013. Leptin antagonist ameliorates chronic colitis in IL-10 $^{-/-}$  mice. *Immunobiology*, 218(12): 1439-1451.
- Sleutjes, J. A., Roeters van Lennep, J. E., Boersma, E., Menchen, L. A., Laudes, M., Farkas, K. and De Vries, A. C. 2021. Systematic review with meta- analysis: Effect

- of inflammatory bowel disease therapy on lipid levels. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 54(8): 999-1012.
- Stabroth-Akil, D., Leifeld, L., Pfützner, R., Morgenstern, J. and Kruis, W. 2015. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *International Journal of Colorectal Disease*, 30(2): 237-242.
- Terry, R., Chintanaboina, J., Patel, D., Lippert, B., Haner, M., Price, K. and Gutierrez, L. S. 2019. Expression of WIF-1 in inflammatory bowel disease. *Histology and Histopathology*, 34(2): 149-157.
- Tian, Y. M., Tian, S. Y., Wang, D., Cui, F., Zhang, X. J. and Zhang, Y. 2019. Elevated expression of the leptin receptor ob-R may contribute to inflammation in patients with ulcerative colitis. *Molecular Medicine Reports*, 20(5): 4706-4712.
- Torres, M. I. and Rios, A. 2008. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 14(13): 1972.
- Trejo- Vazquez, F., Garza- Veloz, I., Villela- Ramirez, G. A., Ortiz- Castro, Y., Mauricio- Saucedo, P., Cardenas- Vargas, E. and Martinez- Fierro, M. L. 2018. Positive association between leptin serum levels and disease activity on endoscopy in inflammatory bowel disease: A case-control study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(4): 3336-3344.
- UK IBD Genetics Consortium, Barrett, J. C., Lee, J. C., Lees, C. W., Prescott, N. J. and Strachan, D. P. 2009. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nature Genetics*, 41(12): 1330-1334.
- Waluga, M., Hartleb, M., Boryczka, G., Kukla, M. and Żwirska-Korczała, K. 2014. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World Journal of gastroenterology*, 20(22): 6912.
- Wang, J., Liu, R., Hawkins, M., Barzilai, N. and Rossetti, L. 1998. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*, 393(6686): 684-688.
- Xavier, R. J. and Podolsky, D. K. 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448(7152): 427-434.

Yamamoto-Furusho, J. K., Fonseca-Camarillo, G., Furuzawa-Carballeda, J., Sarmiento-Aguilar, A., Barreto-Zuñiga, R., Martínez-Benitez, B. and Lara-Velazquez, M. A. 2018. Caspase recruitment domain (CARD) family (CARD9, CARD10, CARD11, CARD14 and CARD15) are increased during active inflammation in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Inflammation*, 15(11): 1-12.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Fadiyaa Adrees Altahir ALZAYANI

### Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	2022-2024
Lisans	Libya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	2015-2019