



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA AKDENİZ
DİYETİNE EKLENEN KURKUMİN VE RESVERATROL
TAKVİYELERİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE İNFLAMATUVAR
BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

ÖZGE EROL DOĞAN
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Kezban Esen Karaca Çelik

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2024



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA AKDENİZ
DİYETİNE EKLENEN KURKUMİN VE RESVERATROL
TAKVİYELERİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE İNFLAMATUVAR
BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

ÖZGE EROL DOĞAN
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Kezban Esen Karaca Çelik

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

18/04/2024

Özge Erol Doğan

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Danışmanlarım olarak tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazım aşamasında değerli akademik bilgi ve deneyimleri ile büyük katkılar sağlayan ve doktora süresince desteğini her daim hissettiren ve başarılarını örnek aldığım kıymetli hocalarım Doç. Dr. K. Esen KARACA ÇELİK ve Prof. Dr. Murat BAŞ’a,

Çalışmamın yürütülmesi süresince katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Furkan Yasir ÇAĞIN ve Uzm. Dr. Eyüp Hakan ALAN’a,

Hayatımın her anında desteğini, ilgisini ve sevgisini eksik etmeyen kıymetli babam Erkan EROL, canım annem Nazire EROL, kardeşlerim Merve Burcu EROL ve Mustafa Ege EROL’a,

Beni her konuda destekleyen, cesaretlendiren ve başarabileceğime inandıran sevgili yol arkadaşım Mert DOĞAN’a,

Çalışmama gönüllü olarak katılmayı kabul eden tüm değerli tez vakalarım en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	8
2.1 Ülseratif Kolitin Tanımı ve Tarihçesi	8
2.2 Ülseratif Kolitin Epidemiyolojisi.....	8
2.3 Ülseratif Kolitin Etiyopatogenezi	9
2.3.1 Bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili faktörler	10
2.3.2 Otoimmünite ile ilişkili faktörler	11
2.3.3 Genetik ile ilişkili faktörler.....	11
2.3.4 Irk ve etnik köken ile ilişkili faktörler.....	12
2.3.5 Cinsiyet ile ilişkili faktörler	12
2.3.6 Yaş ile ilişkili faktörler.....	13
2.3.7 Sosyoekonomik durum ile ilişkili faktörler.....	14
2.3.8 Sigara ve tütün ürünlerinin kullanımı ile ilişkili faktörler	14
2.3.9 Beslenme ile ilişkili faktörler	15
2.3.10 Psikolojik faktörler.....	16
2.3.11 Uyku hijyeni ile ilişkili faktörler	17
2.3.12 İlaç kullanımı ile ilişkili faktörler	17
2.3.12.1 Non-steroid anti-inflamatuar (NSAID) kullanımı.....	17
2.3.12.2 Oral kontraseptif kullanımı.....	18
2.3.13 Enfeksiyon maruziyeti ile ilişkili faktörler.....	18
2.3.14 Apendektomi öyküsü.....	18
2.3.15 Diğer faktörler	19
2.4 Ülseratif Kolitin Patofizyolojisi	19
2.5 Ülseratif Kolitin Klinik Özellikleri ve Tanısı	21
2.5.1 Klinik özellikler ve intestinal bulgular	21
2.5.2 Ekstraintestinal bulgular	24
2.5.2.1 Oral bulgular	25
2.5.2.2 Dermal bulgular	27

2.5.2.3	Oftalmolojik bulgular	27
2.5.2.4	Hepatobiliyer bulgular	27
2.5.2.5	Romatizmal ve kas-iskelet sistemi ile ilişkili bulgular	28
2.5.2.6	Renal-genitoüriner bulgular	29
2.5.2.7	Kardiyovasküler bulgular	29
2.5.2.8	Hematopoetik bulgular	30
2.5.2.9	Pulmoner bulgular	30
2.5.2.10	Nörolojik bulgular	30
2.5.3	Ülseratif kolitte tanı	31
2.5.3.1	Anamnez ve fizik muayene	31
2.5.3.2	Laboratuvar testleri	32
2.5.3.3	Radyolojik testler	33
2.5.3.4	Endoskopik testler	37
2.5.4	Ülseratif kolitte ayırıcı tanı	38
2.5.5	Ülseratif kolitin komplikasyonları	41
2.5.5.1	Şiddetli gastrointestinal kanama	41
2.5.5.2	Toksik megakolon ve perforasyon	41
2.5.5.3	Kolon darlığı	42
2.5.5.4	Kolorektal displazi ve kanser	42
2.6	Ülseratif Kolitte Tedavi	43
2.6.1	Farmakolojik tedavi	44
2.6.2	Cerrahi tedavi	46
2.6.3	Psikoterapötik müdahaleler	47
2.6.4	Fekal mikrobiyota transferi	48
2.6.5	Tıbbi beslenme tedavisi	50
2.6.5.1	Ülseratif kolitte makro besin alımı ve enerji gereksinimi	50
2.6.5.2	Ülseratif kolitte mikro besin öğeleri	54
2.6.5.3	Ülseratif kolitte enteral beslenme	56
2.6.6	Ülseratif kolitte farklı beslenme müdahalelerinin etkileri	57
2.6.6.1	Düşük FODMAP diyeti	57
2.6.6.2	Karajenan eliminasyon diyeti	59
2.6.6.3	Laktoz eliminasyon diyeti	59
2.6.6.4	Glutensiz diyet	59
2.6.6.5	Düşük mikropartikül diyeti	60
2.6.6.6	Spesifik karbonhidrat diyeti	61
2.6.6.7	Ketojenik diyet	62
2.6.6.8	Bitki bazlı diyet	63
2.6.6.9	Anti-inflamatuvar diyet	63
2.6.6.10	Ülseratif kolit dışlama diyeti	65
2.6.6.11	Otoimmün protokol diyeti	66
2.6.6.12	Akdeniz diyeti	67
2.6.7	Ülseratif kolitte probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımının etkileri	74
2.6.8	Ülseratif kolitte kurkumin takviyesi	76
2.6.9	Ülseratif kolitte resveratrol takviyesi	79
3	GEREÇ VE YÖNTEM	82

3.1	Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	82
3.2	Randomizasyon	83
3.3	Araştırmanın Genel Planı	84
3.4	Verilerin Toplanması	86
3.4.1	Katılımcılara yönelik genel özelliklerin belirlenmesi	86
3.4.2	Antropometrik ölçümler	86
3.4.2.1	Vücut ağırlığı	86
3.4.2.2	Boy uzunluğu	86
3.4.2.3	Beden kütle indeksi	87
3.4.2.4	Bel ve kalça çevresi ölçümleri	87
3.4.3	Biyokimyasal parametreler	87
3.4.4	Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	88
3.4.5	Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi	88
3.4.6	Besin tüketim sıklığı ve besin tüketim kaydının değerlendirilmesi	88
3.4.7	Akdeniz diyeti bağlılığın değerlendirilmesi	89
3.4.8	Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	89
3.5	Tıbbi Beslenme Müdahalesi	90
3.6	İstatistiksel Analiz	92
3.7	Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları	93
4	BULGULAR	94
4.1	Katılımcıların Genel Bilgilerine İlişkin Bulgular	94
4.2	Katılımcıların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular	95
4.3	Katılımcıların Hastalık Semptomları ve Hastalık Aktivitesine İlişkin Bulgular	99
4.4	Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular	102
4.5	Katılımcıların Akdeniz Diyetine Bağlılığına İlişkin Bulgular	103
4.6	Katılımcıların Aldıkları Enerji ve Tükettikleri Besin Öğelerine İlişkin Bulgular	105
4.7	Katılımcıların Kan Belirteçlerine İlişkin Bulgular	124
4.8	Katılımcıların Yaşam Kalitelerine İlişkin Bulguları	132
5	TARTIŞMA	141
5.1	Katılımcıların Genel Özelliklerinin Tartışılması	141
5.2	Katılımcıların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması	143
5.3	Katılımcıların Hastalık Semptomları ve Hastalık Aktivitesine İlişkin Bulgularının Tartışılması	146
5.4	Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Tartışılması	150
5.5	Katılımcıların Akdeniz Diyetine Bağlılık Düzeylerinin Tartışılması	151
5.6	Katılımcıların Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Tartışılması	152
5.7	Katılımcıların Kan Belirteçlerine Yönelik Değerlerin Tartışılması	163
5.8	Katılımcıların Yaşam Kalitelerine Yönelik Bulguların Tartışılması	167
6	SONUÇ	174
7	KAYNAKLAR	179

8 EKLER.....	212
EK 1. Anket Formu.....	212
EK 2. Besin Tüketim Sıklığı Anketi	213
EK 3. 24 Saatlik Hatırlama Örneği	215
EK 4. 24 Saatlik Fiziksel Aktivite Düzeyinin Saptanması Formu	219
EK 5. Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF36).....	220
EK 6. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)	223
EK 7. Etik Kurul Onay Belgesi.....	224
9 ÖZGEÇMİŞ	227



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADI	Kabul Edilebilir Günlük Alım Miktarı
AGB	Amerikan Gastroenteroloji Birliği
AiD	Anti-inflamatuvar Diyet
ASCA	Anti-saccharomyces Cerevisiae
BEBİS	Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi
5-ASA	5-Amino Salisilit
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CH	Crohn Hastalığı
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-Reaktif Protein
DHA	Dokosahekzaenoik Asit
EBV	Epstein-Barr Virüsü
ECCO	Avrupa Kanıtı Dayalı Fikir Birliği
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EHA	Eikopentaenoik Asit
EN	Eritema Nodosum
ESGAR	Avrupa Gastrointestinal Abdominal Radyoloji Derneği
ESPEN	Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FAO	Ortak Gıda ve Tarım Örgütü
FMT	Fekal Mikrobiyota Transferi
FODMAP	Fermente Olabilen Oligosakkarit, Disakkarit, Monosakkarit ve Polioller
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPV-6	İnsan Herpes Virüsü-6
IL	İnterlökün

IQR	Çeyreklikler Arası Açıklık
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
JAK	Janus Kinaz İnhibitörleri
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi
KD	Ketojenik Diyet
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
LC3	Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain
LY	Lenfosit
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MD	Akdeniz Diyeti
MD+K	Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin
MD+R	Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol
MEDAS	Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği
MO	Monosit
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
nAChR7	$\alpha 7$ Nikotin-Asetil kolin Reseptörü
NE	Nötrofil
NET	Nötrofil Ekstrasellüler Tuzak
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NLR	Nötrofil-Lenfosit Oranı
NSAID	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
OPD	Otoimmün Protokol Diyeti
ORAC	Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi
pANCA	Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLR	Trombosit-Lenfosit Oranı
PLT	Trombosit Miktarı
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
PSV	Piyosomatitis Vejetans
SF-36	Yaşam Kalitesi Ölçeği-36

SIBDQ-9	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ölçeği Kısa Form
SKD	Spesifik Karbonhidrat Diyeti
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SS	Standart Sapma
TAÜ	Tekrarlayıcı Aftöz Ülserler
Th1	T Lenfosit Yardımcı Hücre Yolağı-1
Th2	T Lenfosit Yardımcı Hücre Yolağı-2
TLR	Toll Benzeri Reseptörler
TNF-a	Tümör Nekroz Faktörü alfa
Treg	Düzenleyici T Hücreleri
TrIBDQ	Türk İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
UGT	Uridin-5'-difosfat-glukuronosiltransferaz
UNESCO	Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü
ÜK	Ülseratif Kolit
ÜKDD	Ülseratif Kolit Dışlama Diyeti
WBC	Beyaz Kan Hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
$\bar{X}$	Ortalama

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Anatomik lokalizasyona göre ülseratif kolit	22
Şekil 2. Ekstraintestinal bulgular	25
Şekil 3. Ülseratif kolitin endoskopik özellikleri	38
Şekil 4. ÜK'ye yönelik örnek hastalık yönetim algoritması	46
Şekil 5. Güncellenen çevresel, sürdürülebilir Akdeniz diyeti piramidi	68
Şekil 6. Kurkuminin anti-inflamatuar mekanizması	78
Şekil 7. Resveratrolün biyotransformasyonu ve anti-inflamatuar etkisi	80
Şekil 8. Araştırmanın akış şeması	84

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. True-Love Witts aktivite indeksi	23
Tablo 2. Mayo skoru	24
Tablo 3. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığına Yönelik Ayırıcı Tanı.....	39
Tablo 4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde mikrobesein ögesi eksikliği görülme sebepleri ve prevelansı.....	55
Tablo 5. Çalışmanın akış çizelgesi.....	85
Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre BKİ sınıflandırması	87
Tablo 7. Harris-Benedict denklemi	91
Tablo 8. 2100 kalorilik tipik akdeniz diyet örneği	91
Tablo 9. Katılımcıların gruplara göre genel özelliklerinin incelenmesi	94
Tablo 10. Gruplara göre katılımcıların antropometrik özelliklerinin incelenmesi	96
Tablo 11. Gruplara göre katılımcıların BKİ kategorilerinin incelenmesi	97
Tablo 12. Gruplara göre katılımcıların hastalık belirteçleri ve Truelove-Witts aktivite indekslerinin incelenmesi.....	100
Tablo 13. Katılımcıların gruplara göre araştırma başlangıcındaki hastalık lokalizasyonlarının incelenmesi	102
Tablo 14. Katılımcıların gruplara göre araştırma başlangıcındaki fiziksel aktivite düzeylerinin incelenmesi.....	102
Tablo 15. Katılımcıların gruplara göre Akdeniz diyetine uyumunun incelenmesi ..	104
Tablo 16. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine yönelik değişimlerin incelenmesi.....	106
Tablo 17. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ve ORAC değerine yönelik değişimlerin incelenmesi.....	115
Tablo 18. Katılımcıların gruplara göre kan belirteçlerine yönelik değişimlerin incelenmesi.....	125
Tablo 19. Katılımcıların gruplara göre hastalıkla ilişkili yaşam kalitelerine yönelik değişimlerinin incelenmesi	133

Tablo 20. Katılımcıların gruplara göre yaşam kalitelerine yönelik değişimlerinin incelenmesi.....	136
---	-----



ÖZET

Ülseratif Kolitli Hastalarda Akdeniz Diyetine Eklenen Kurkumin ve Resveratrol Takviyelerinin Hastalık Şiddeti ve İnflamatuvar Biyobelirteçler Üzerine Etkilerinin İncelenmesi.

Ülseratif kolit (ÜK) mukus ve kan içeren diyare, rektal kanama, abdominal ağrı, iştahsızlık, ağırlık kaybı ve artmış vücut ısı ile karakterize, primer olarak kolon ve rektum mukozasını etkileyen inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Yapılan çalışmalar beslenme alışkanlıklarının hem koruyucu hem de terapötik etkileri üzerinde durmaktadır. Fakat mevcut kanıtlar, beslenmenin hastalığa etkilerini açıklamak için yetersizdir. Bu perspektifle çalışmanın amacı, akdeniz diyetine (MD) eklenen kurkumin (MD+K) ve resveratrol (MD+R) takviyelerinin hastalık aktivitesi, inflamatuvar belirteçler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemektir. Çok merkezli randomize kontrollü olarak planlanan bu araştırmaya 48 ÜK'li hasta dahil edilmiştir. Katılımcılar MD, MD+K ve MD+R gruplarına randomize olarak ayrılmıştır. Bütün katılımcılara 8 hafta süresince MD programı uygulanmıştır. Ek olarak, MD+K grubundaki katılımcılara 1600 mg/gün kurkumin ve MD+R grubundaki katılımcılara 500 mg/gün resveratrol takviyeleri verilmiştir. Araştırmada; antropometrik ölçümler, Truelove-Witts İndeksi, Kısa Form-36, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi, Akdeniz Diyetine Uyum Ölçeği (MEDAS) ve laboratuvar testleri başlangıçta ve müdahale sonrasında yapılmıştır. Çalışma sonucundaki grup-içi karşılaştırmalar; MD, MD+K ve MD+R müdahalelerinin ÜK'li bireylerde hastalık aktivitesini, inflamasyonu azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda SF-36'nın ağrı alt parametresi ve MEDAS skoru hariç tüm parametrelerde anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bu açıdan araştırmanın sonuçları MD'nin hastalık aktivitesini azaltmada ve bireylerin yaşam kalitesini arttırmada kullanılabilecek etkili ve güvenli bir beslenme yaklaşımı olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Ülseratif kolit, Akdeniz diyeti, Kurkumin, Resveratrol, Gıda takviyeleri.

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Curcumin and Resveratrol Supplements Added to Mediterranean Diet on Disease Severity and Inflammatory Biomarkers in Patients with Ulcerative Colitis.

Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease primarily affecting the mucosa of the colon and rectum, characterized by diarrhea with mucus and blood, rectal bleeding, abdominal pain, anorexia, weight loss and increased body temperature. Studies have emphasized both the protective and therapeutic effects of dietary habits. However, the available evidence is insufficient to explain the effects of diet on the disease. In this perspective, the aim of this study was to examine the effects of curcumin (MD+K) and resveratrol (MD+R) supplements added to a Mediterranean diet (MD) on disease activity, inflammatory markers and quality of life (QoL). This multicenter randomized controlled trial included 48 participants. Participants were randomized to MD, MD+K and MD+R groups. All participants received the MD intervention for 8 weeks. In addition, participants in the MD+K group received 1600 mg/day curcumin and participants in the MD+R group received 500 mg/day resveratrol supplements. Anthropometric measurements, Truelove-Witts Index, Short Form-36, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, Mediterranean Dietary Adherence Scale (MEDAS) and laboratory tests were performed at baseline and after the intervention. Within-group comparisons showed that MD, MD+K and MD+R interventions were effective in reducing disease activity, inflammation and improving quality of life in patients with UC ($p < 0.05$). Between-group comparisons showed that all parameters of the SF-36 except the pain sub-parameter and MEDAS score were not showed statistically significant difference ($p > 0.05$). In this respect, the results of the study showed that MD is an effective and safe intervention that can be used to reduce disease activity and improve the QoL of individuals.

Keywords: Ulcerative colitis, Mediterranean diet, Resveratrol, Curcumin, Supplementation.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK); mukus ve kan içeren diyare, rektal kanama, abdominal ağrı, iştahsızlık, ağırlık kaybı ve artmış vücut ısı bulgularıyla görülen; birbirini izleyen nüks ve remisyon periyotları ile karakterize, primer olarak kolon ve rektum mukozasını etkileyen inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır (1-3). ÜK ile ilişkili epidemiyolojik verilere göre, dünyadaki insidansı yüz binde 1,2-20,3 kişi ve prevelansı ise yüz binde 7,6-24,6 kişi aralığındadır (4-6). Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise hastalık insidansının yüz binde 4,4 kişi olduğu tespit edilmiştir (7). ÜK günümüzde; yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi konum, sosyoekonomik düzey ve beslenme koşullarına bağlı olarak prevelansı ve insidansı zaman içerisinde artan önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalarla ÜK'nin; 15-30 yaş aralığında daha yaşlı popülasyona göre, Afrikalı-Amerikalı ve Hispanik etnik kökenlerde diğer ırklara göre, Asyalıların ve Hispaniklerin Kafkasyalılara göre, aile öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre, kentsel bölgede yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara kıyasla, sosyoekonomik durumu daha yüksek olan bireylerde olmayanlara kıyasla daha fazla görülmektedir (8-12). Ayrıca, güncel araştırmalarda kadınlar ve erkeklerde hastalığın görülme oranları arasında belirgin bir farklılık tespit edilememiştir (13).

ÜK'nin etyopatogenezinin; enfektif ajanlar, immünolojik defektler, müsin anomalileri, beslenme alışkanlıkları, genetik ve psikomotor bozukluklar sorumlu tutulmaktadır (14-16). Antijenler ve immün yanıtı dirençli bakteriler gibi enfeksiyöz ajanlar, bağırsak mukozasının ve florasının bütünlüğünü bozarak kalıcı ve tekrarlayıcı inflamasyona sebep olan otoimmün yanıtlar oluşturmaktadır (17).

Literatürde beslenme alışkanlıklarının ÜK patogenezinin etkileri kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ancak, beslenme alışkanlıkları; bağırsak alerjenlerindeki artışın, mikrobiyotanın değişmesinin ve işlenmiş gıda tüketimine bağlı olarak katkı maddelerinin vücuda alınması gibi faktörler ile ilişkili olarak hastalık etyopatogenezinde rol oynamaktadır (18). Ayrıca, sebze tüketimi ve posa alımının ÜK gelişme riskini azalttığı, omega-6 yağ asitleri, et, rafine şeker ve fast food besin tüketiminin ÜK gelişme riskini arttırdığı belirtilmektedir (19).

ÜK'nin tedavisi; medikal, cerrahi ve beslenme başlıkları altında incelenmektedir. ÜK'nin medikal tedavisi, hastalığın dağılım paterni (proktit, sol taraflı ÜK, pankolit), progresyon türüne (ilk alevlenmeden sonra asemptomatik, zamanla şiddetinde artış, kronik sürekli semptomlar, kronik tekrarlayan semptomlar) ve şiddetine (remisyon, hafif, orta, şiddetli) göre farklılık göstermektedir. Medikal tedavi bileşenleri literatürde; 5-aminosalisitler (5-ASA), kortikosteroidler, immünsüpresifler, janus kinaz (JAK) inhibitörleri, biyolojik tedavi ajanları (adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab) olarak belirtilmiştir (20) ve cerrahi tedavi ise genellikle kolektomi ve ileostomi şeklinde uygulanmaktadır (21). Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN)' in inflamatuvar bağırsak hastalığına (İBH) yönelik yayımladığı klinik beslenme kılavuzunda; hastaların çoğunluğunun ilerleyen dönemde malnütrisyon açısından risk altında olduğu, sıvı ve elektrolit, posa, demir, d vitamini ve protein alımının desteklenmesi gerektiği ve aktif hastalığı olanlarda etkisi yeterli kanıt düzeyine sahip spesifik bir diyet yaklaşımının bulunmadığı belirtilmektedir (22). İBH'a yönelik uygulanan diyetler incelendiğinde ise; spesifik karbonhidrat diyeti, düşük FODMAP diyeti, anti-inflamatuvar diyet ve akdeniz diyeti yaklaşımlarının kullanıldığı görülmektedir (23). Akdeniz diyeti (MD), UNESCO tarafından kültürel miras olarak kabul edilen mutfak, tarım ve gıda ile ilgili sosyal alışkanlıkları kapsayan bir yaşam biçimidir. Ek olarak, bu diyet modeli kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların riskini azaltmakta ve sürdürülebilir çevre dostu bir beslenme modeli olarak kabul edilmektedir. MD bitki bazlı besinlerin, zeytinyağı ve kuruyemişlerin yüksek miktarlarda tüketimi, ılımlı fermente süt ve balık tüketimi ve çoğunlukla beyaz olmak üzere düşük miktarlarda kırmızı et tüketimi ile karakterizedir. MD, sağlıklı beslenmeye katkı sağlayan anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal ve anti-kanser etkilere sahip fitokimyasallar açısından zengindir (24, 25). Sekiz yetişkin İBH'ye sahip bireyde 6 hafta süresince uygulanan MD'nin 3000'den fazla gen ekspresyonunu değiştirdiği, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bağırsak mikrobiyotasının ve inflamatuvar belirteçlerin "normalleşmesine" yönelik katkı sağladığı belirtilmiştir (26). İBH'ye sahip 67 hastanın diyet özelliklerinin incelendiği başka bir çalışmada ise, hastaların %80'inden fazlasında balık ve kuruyemiş tüketiminin yetersiz olduğu, % 30'unun ise MD kapsamında önerilen et alım miktarından fazla miktarda et tükettiği tespit edilmiştir (27). Bu bilgi ile paralel olarak

bir sistematik derlemede yüksek meyve ve posa ihtiva eden diyetlerin Crohn hastalığının (CH) oluşumunu, yüksek sebze alımının ise ÜK oluşumunu engellediği belirtilmiştir (28). 2021 yılında yayımlanan 84 ÜK ve 58 CH hastası üzerinde 6 ay süresince uygulanan Akdeniz diyetinin etkilerinin araştırıldığı güncel bir araştırmada, her iki hastalık grubunda malnütrisyona ilgili parametrelerde ve karaciğer steatozunda önemli bir azalma ile birlikte inflamatuvar belirteçlerde spontan bir iyileşme tespit edilmiştir (29). Bu bulgular, MD'nin ÜK'li bireylerdeki inflamatuvar biyobelirteçleri ve hastalık semptomlarını azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir. Fakat, literatürde MD'nin; hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerine yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Günümüzde ÜK tedavisinde, tıbbi beslenme tedavisine ek olarak besin takviyelerinin kullanımı ön plana çıkmaktadır. Literatür incelendiğinde en sık probiyotik, sinbiyotik, yeşil çay polifenoller (epigallocatechin-3-gallate), kurkumin ve resveratrol takviyelerinin kullanıldığı görülmektedir (30). ÜK tedavisinde kullanılan besin takviyeleri ile ilgili araştırmalarda; insan denekler üzerinde yapılan randomize kontrollü araştırma sayısının azlığı, mevcut araştırmaların metodolojilerindeki eksiklikleri ve araştırmaların küçük örneklem büyüklüğüne sahip olmaları sebepleriyle yeterli düzeyde kanıta ulaşamadığı görülmektedir.

Kurkumin, Curcuma Longa (Zerdeçal) bitkisinin rizomunun kaynatma ve kurutma işlemleriyle üretilen pigment yapıda bileşenlerinden biri olup in vitro ve in vivo modellerde kansere karşı koruyucu etki gösterdiği saptanan, anti-inflamatuvar ve anti-oksidan özelliklere sahip bir bileşiktir. Bu bileşik, hücre döngüsünün durmasının indüktenmesi ve apoptozun indüksiyonu, hücresel proliferasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu gibi çok çeşitli farmakolojik etkiler göstermektedir. Ayrıca kurkumin, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynayan iki ana sitokin olan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) 'nın baskılanmasını sağlamaktadır (31, 32). Sadeghi ve ark.'ın 2019 yılında yapmış olduğu randomize plasebo kontrollü, çift kör olan bir araştırmada, 70 ÜK'li hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba günlük 1500 mg curcumin longa takviyesi diğer gruba fiziksel özellikleri birebir benzer olan maltodextrin ihtiva eden plasebo kapsül 8 hafta süresince

verilmiştir. Araştırma sonucunda ÜK'li bireylerin hastalık semptomlarında, yaşam kalitelerinde, serum yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) seviyeleri bakımından kontrol grubuna kıyasla daha olumlu gelişmelerin görüldüğü tespit edilmiştir (33). Ayrıca araştırma kapsamında, kolonoskopi yapılmamasının, kalprotektin ve dışkı değerlendirmesinin yapılmamasının, başlangıç değerlendirmeleri arasında homojen dağılımın olmamasının araştırma sonuçlarının güvenilirliğinin olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGB) yeterli düzeyde kanıta sahip olmasa da 5-ASA tedavisine ek olarak oral kurkumin alımının (2 g/gün) ÜK remisyonun desteklenmesinde kullanılabilecek yaklaşım olduğunu belirtmektedir. Buna rağmen, AGB kurkumin kullanımını destekleyen araştırmaları, belirsizlik ve yanlılık riski nedeniyle düşük kaliteli olarak derecelendirmektedir (34).

Resveratrol; kırmızı üzüm, yer fıstığı ve ananasta yüksek konsantrasyonda bulunan pek çok bitkide var olan doğal fenolik bir bileşiktir. Bu bileşik, güneş ışığı ile birlikte bitkinin hasar ve enfeksiyonlara karşı korunma mekanizması olarak görev almaktadırlar. Resveratrolün ÜK'li bireylerdeki olası etki mekanizmalarının; mitokondriyal disfonksiyonun önlenmesi, inflamatuvar modülasyonun sağlanması ve Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) üretiminin inhibisyonu olduğu düşünülmektedir (35). Resveratrolün ÜK'li bireylerde inflamatuvar biyobelirteçler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir araştırmada; bir grup katılımcıya 6 hafta süresince 500 mg'lık resveratrol takviyesi, diğer gruba ise plasebo uygulaması yapılmıştır. Araştırma sonucunda plasebo grubuna kıyasla resveratrol alan hastalarda yüksek hassasiyetli CRP'nin, TNF- α ve NF- κ B'nin plazma seviyelerindeki azalma ile birlikte, hastaların yaşam kalitesinin arttığı ve klinik kolit aktivite indeksi skorunda azalma tespit edilmiştir (36). Yapılan başka bir araştırmada ise resveratrol alan ÜK'li hastaların metabolik açıdan oksidatif yükünün regüle edildiği, süperoksit dismutaz ve toplam antioksidan kapasitelerinin ise arttığı tespit edilmiştir (37). Bu doğrultuda, resveratrolün İBH'ye sahip bireylerde anti-inflamatuvar ve protektif etkileri sebebi ile olası tedavi takviyesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Özetle; ÜK’li bireylere yönelik uygulanacak diyet yaklaşımları ve besin takviyeleri bakımından literatürden elde edilen veriler kanıt düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Ayrıca, literatür incelendiğinde spesifik olarak ÜK’li bireylerde Akdeniz diyetinin ve diyet ile kombine edilen iki farklı besin takviyelerinin etkilerinin incelendiği randomize kontrollü bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda bu araştırmanın amaçları;

- ÜK’li bireylerde Akdeniz diyetinin,
- ÜK’li bireylerde Akdeniz diyeti ile birlikte alınan kurkumin takviyesinin,
- ÜK’li bireylerde Akdeniz diyeti ile birlikte alınan resveratrol takviyesinin,

hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerine etkilerini incelemek ve karşılaştırmaktır.

Araştırmanın hipotezleri aşağıda belirtilmiştir:

- H0a:** ÜK’li bireylerde Akdeniz diyetinin, hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerine etkisi yoktur.
- H0b:** ÜK’li bireylerde Akdeniz diyetine ek olarak alınan kurkumin takviyesinin, hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerine etkisi yoktur.
- H0c:** ÜK’li bireylerde Akdeniz diyetine ek olarak alınan resveratrol takviyesinin, hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerine etkisi yoktur.
- H0d:** ÜK’li bireylerde Akdeniz diyeti, diyetle ek olarak uygulanan kurkumin ve resveratrol takviyelerini içeren üç yaklaşımın; birbirlerine kıyasla hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler bakımından üstünlüğü yoktur.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Ülseratif Kolitin Tanımı ve Tarihçesi

Ülseratif kolit (ÜK), rektumda başlayan ve kalın bağırsağın proksimaline ilerleyen, doku ve mukozal inflamasyon ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tipik olarak, her hasta nüks ve remisyon periyotları yaşamaktadır. Hastaların % 90'a varan büyük bir bölümü ilk ataktan sonra tekrar eden bir veya birden fazla atakla karşılaşmaktadır. ÜK'li bireyler genellikle tanıyı takip eden ilk 2 yılda belirgin olarak atak veya aktif hastalık süreçleri yaşamaktadır. Hastalık kronikleştikçe, hastalığın progresyonu da daha olumsuz bir yönde ilerlemektedir. Bu durumun hastalığın inflamatuvar doğası, yetersiz tedavi, hastaneye yatış, ameliyat ve tekrarlayıcı kolorektal hasar sebebiyle gerçekleştiği belirtilmiştir (38, 39). ÜK'nin yakın tarihteki ilk kayıtları 1793'te Matthew Baillie tarafından yazılan bir ölüm raporuna ve 1859 yılında Samuel Wilks'in yayınladığı olgu raporuna dayanmaktadır. Wilks raporunda, aylar süren ateş ve ishalden yakınan 42 yaşındaki kadın hastadan bahsetmektedir. 1875 yılındaki başka bir çalışmada Samuel Wilks ve Moxon, kanlı ishal sebebiyle ölen kadın hastanın rektum ve inen kolon bölgesinde tespit edilen ülserlerden bahsetmektedir. 1932 yılında yapılan başka bir çalışmada ise bu olguların transmural inflamasyonla karakterize başka bir inflamatuvar bağırsak hastalığı olan Crohn Hastalığı (CH) olduğu savunulmuştur (40). Yakın tarihte yaşanan kavram karmaşasının 1907 yılında John Percy Lockhart-Mummery tarafından sigmoid kolona ulaşmak için geliştirilen elektrikli bir endoskopun kullanılması ile nispeten çözüldüğü görülmektedir (40). Günümüzde de varlığını sürdüren kavram karmaşasının bir sonucu olarak; inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık %5-15'inin tanısız ayrımının yapılamadığı ve "İndeterminate Kolit (miks kolit)" tanısı ile takip edildiği bilinmektedir (41).

2.2 Ülseratif Kolitin Epidemiyolojisi

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; Kuzey Amerika ve Avrupa'da, ÜK'nin insidans ve prevelans oranlarının dünya geneline kıyasla en yüksek olduğu

gözlenmektedir. Bu bölgelerde ÜK insidans oranları yüz binde 9-20 vaka arasında değişmekte, prevalans oranları ise yüz binde 156-291 vaka arasında değişim göstermektedir (42, 43). Brezilya'nın São Paulo eyaletinde yapılan bir çalışma, ÜK insidansının yüz binde 4,48 vaka, prevalansının ise yüz binde 22,61 vaka olduğunu bulmuştur (44). Hindistan'ın Punjab eyaletinde yapılan bir nüfus temelli çalışmada ise, insidans oranının yüz binde yaklaşık 6 vaka olduğu bulunmuştur (45). Ayrıca son yıllarda, Fransa'da insidans oranı yüz binde 1,6'dan 4,1'e, Danimarka'da 10,7'den 18,6'ya yükselmiştir (46). Ek olarak; Kore, Hong Kong ve Tayvan gibi ülkelerin de benzer şekilde ÜK insidansının artış trendine sahip olduğu belirtilmektedir (47, 48). Ülkemizde ise, Batı Karadeniz bölgesinde inflamatuvar bağırsak hastalığının insidansını incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada 2004 ile 2013 yılları arasındaki hasta sayıları incelenmiştir. Bölgesel olarak ÜK için ortalama yıllık insidans oranının yüz binde 0,99 olduğu belirtilmiştir. 2011-2013 yılında bu oranın artış göstererek yüz binde 4,87 vaka olduğu saptanmıştır (49). Ülkemiz ve dünyanın farklı bölgelerindeki insidans verilerindeki bu artışın kentleşme, sanayileşme, yaşam tarzı değişiklikleri ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

ÜK'nin görülme oranının cinsiyet temelli dağılımları incelendiğinde; batı ülkelerini kapsayan, 112.004 ÜK'li bireyin incelendiği bir kohort çalışmasında 45 yaşına kadar kadın ve erkek hastaların ÜK insidansının farklılık göstermediğini belirtmiştir. 45 yaşından sonra ise erkeklerde artan yaşla birlikte ÜK insidansının arttığı saptanmıştır (50). Nepal'de yapılan bir çalışmada ise, ÜK'nin cinsiyet oranının 1,04:1 (erkek:kadın) olduğunu ve erkeklerde daha sık görülebileceğini belirtmiştir (45).

2.3 Ülseratif Kolitin Etiyopatogenezi

ÜK'nin etiyolojisi henüz kesinleşmemekle birlikte, literatürde hastalık oluşumundan sorumlu birçok faktör üzerinde durulmaktadır. Bu perspektiften ÜK'nin; mikrobiyota, otoimmünite, genetik, bireysel faktörler ve çevresel faktörlerin çeşitli oranlarda etkileşimde bulunduğu multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir (51).

2.3.1 Bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili faktörler

İnsan ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki etkileşim karmaşık ve çok yönlüdür. Bağırsaklar, mikrobiyomun yaşamını sürdürebilmesi için gerekli aerobik ortam, besin ve yaşam alanını sağlamaktadır. Karşılığında ise bağırsak mikrobiyomu, organizma çeşitliliğine göre; sindirilemeyen besinlerin ayrıştırılması ve kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülmesi, enerji homeostazının sağlanması, vitamin üretimi, hormonal regülasyon mekanizmalarının teşviki, bağışıklık sisteminin gelişimi, mukoza bariyerinin güçlendirilmesi, inflamatuvar yanıtın regülasyonu, patojenlere karşı savunma ve sistemik bağışıklık yanıtının düzenlenmesi gibi birçok fayda sağlamaktadır (52-54). Homeostazın sağlanmasına yönelik fizyolojik etkilerinin yanı sıra mikrobiyotanın bağırsak-beyin ekseniiyle; davranış, kişilik ve sosyallik üzerine etkilerinin olduğu kanıtlamıştır (55). Bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliği bireyler arasında farklılık göstermekte birlikte büyük bir bölümü *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* suşlarından oluşmaktadır (55).

Bağırsak mikrobiyotasının ÜK'nin etiyojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat, literatürde spesifik bir mikroorganizma türünün ÜK ile ilişkisi kesinleştirilememiştir. Daha çok, ÜK'li hastalarda kommensal mikrobiyotanın azalmış biyoçeşitliliğinin belirgin bir disbiyozu yol açtığı üzerinde durulmaktadır (17).

Yapılan çalışmalarda ÜK'li bireylerin sağlıklılara kıyasla daha az *Bacteriodes* ve *Firmicutes* yoğunluğuna sahip olduğu tespit edilmiştir. İltihaplı mukozaya sahip ÜK'li bireylerde toksik sülfür salınımı ile çoğalabilen sülfat azaltıcı bakterilerin bağırsak florasında baskın konuma geçtiği belirtilmiştir. Ek olarak, *Escherichia coli* ve *Campylobacter Consicus* yoğunluğunda da artış tespit edilmiştir (17).

ÜK hastalarında görülen mikrobiyota disbiyozunun olası sebeplerinin pro-inflamatuvar karakterdeki proteobakterilerin artışı ve kommensal faydalı bakteriler olan *Firmicuteslerin* azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (56). Ayrıca, disbiyoz ve mukozal inflamasyondan sorumlu olan diğer bir faktörün ise, viral patojenler ve mantar arasındaki etkileşim olduğu belirtilmektedir (17).

2.3.2 Otoimmünite ile ilişkili faktörler

Otoimmünite, ÜK etiyolojisi için önemli bir araştırma konusudur. Otoimmün yanıtı sebep olan faktörler henüz kesin bir şekilde kanıtlanmamıştır. Literatürde yer alan araştırmalar, ÜK etiyopatogenezinde rol oynayabilecek potansiyel antijenleri araştırmıştır. Bu araştırmalardan biri, ÜK kolonundan izole edilen ve tropomiyozin P40 adı verilen 40-kD antijeninin immünoglobuline bağlı olduğunu göstermiştir (57). Ek olarak, literatürde daha kesin yargılara varılabilen otoimmün hastalıklara sahip bireylerde ÜK hikayesinin görülmesi, ÜK'nin otoimmün kökenli bir hastalık olduğu tezini desteklemektedir. Bu duruma örnek olarak bir vaka raporunda ÜK'li bir hastanın; tip I diabetes mellitus, otoimmün hepatit ve otoimmün hipotiroidizm dahil olmak üzere poli-otoimmüniteye sahip olduğu belirtilmiştir (58). Başka bir çalışmada ise ÜK'li bireylerin inflamatuvar kolonlarında ısı şoku proteini-40 (HSP40) ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, ÜK hastalarında anti-HSP40'ın otoantikör seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiş ve mevcut tablonun otoimmünite göstergesi olduğu savunulmuştur (59). Lacy-Hulbert ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hücrelerin doku içerisindeki migrasyonu ve inflamasyon sonucunda hasarlı bölgelerdeki bağışıklık reaksiyonlarının düzenlenmesinden sorumlu olan miyeloid α v integrinin; ÜK bireylerde otoimmünite sonucunda azaldığı, aktif T hücresi sayısı ve sitokin üretimindeki artış nedeniyle kolit şiddetinin arttığı belirtilmiştir (60).

2.3.3 Genetik ile ilişkili faktörler

Güncel genom çapına yönelik ilişkilendirme çalışmaları, literatürde ÜK'nin genetik altyapısını tanımlamakta ve hastalık patofizyolojisinin açıklanmasında oldukça önemli bir yer edinmektedir. Bir meta analizde, yaklaşık on bin ÜK'li birey incelenmiş ve 133 lokusun ÜK ile ilişkisi tespit edilmiştir (61). Başka bir çalışmaya göre ise, bağışıklık hücrelerinin regülasyonu ve inflamatuvar kontrol ile ilişkili 13 gen (SLC11A1, FGR2a*/B, IL21, IL8RA, IL8RB, TNFRSF9, PIM3, IL/R, TNFSF8, INGG, IL23, IL1R1, IL1R2), hücrel rejenerasyon, farklılaşma ve epitel bütünlüğü ile ilişkili 3 gen (GNA12, ERFF1, CDH1) ve oksidatif stresin azaltılması ve otofaji

ile ilişkili 3 gen (PARK7, DAP, HSPA6) tanımlanmıştır (62). Avrupa ve Asya orijinli iki çalışma ise, immün yanıtta önemli rol oynayan HLA (İnsan lökosit antijeni) genlerinin (HLA-DR2 ve HLA-DR3) ÜK ile ilişkisini tanımlamıştır (63). Bu bağlamda, ilgili genlerin fenotiplerini barındıran bireylerin ÜK'ye yönelik daha fazla risk altında olduğu düşünülmektedir.

ÜK'li bireylerde tanımlanmış gen varyantlarının fazlalığı aile öyküsünü önemli bir risk faktörü haline getirmektedir. Birinci derece yakınlarında ÜK tespit edilen kişilerin hastalığa yakalanma risklerinin oldukça fazla olduğu bilinmektedir (64). Yapılan bir araştırmada iki ebeveyninde de İBH tanısı bulunan bireylerin 28 yaşına kadar İBH gelişme riskinin %33 olduğu belirtilmiştir (65). Ek olarak, monozigot ikizlerde ÜK görülme oranı % 6-13 iken, dizigotik ikizlerde bu oranın daha düşük olduğu saptanmıştır (66).

2.3.4 Irk ve etnik köken ile ilişkili faktörler

Irk ve etnik kökenin ÜK ile karmaşık ve çok boyutlu bir ilişkisi mevcuttur. Hastalık yayılımı ve şiddeti bakımından Afro-Amerikalıların proktit veya sol taraflı kolit olma olasılığının beyaz ırka göre daha yüksek olduğu, Asyalı hastaların ise beyaz ırka kıyasla daha az ekstensif kolit riski taşıdığı belirtilmiştir. Ek olarak Hispanik hastaların beyaz hastalara kıyasla daha fazla ekstensif kolit riskine sahip olduğu belirtilmiştir (67). Ayrıca literatürde, Aşkenaz Yahudilerinin daha yüksek İBH riskine sahip olduğu gösterilmiştir (68). Fakat, literatürde ırk ve etnik kökenin tek başına hastalık için izole edilebilecek bir risk faktörü olmadığı, ÜK'li hastaların yaş, cinsiyet, gelir durumu, yaşadığı bölge ve komorbiditelerinin önemli ölçüde değerlendirilmesi gereken faktörler olduğu belirtilmiştir (69).

2.3.5 Cinsiyet ile ilişkili faktörler

Cinsiyetin ülseratif kolite etkisi tartışmalıdır ve hastalık için kesin bir risk faktörü olduğunu belirten araştırmaya rastlanmamıştır. Bu durumun aksine, literatürde ÜK'nin cinsiyetlere göre etkisi dolaylı yollardan açıklanmıştır. Literatürde kadınların hormon

replasman tedavisine maruziyetinin, non-steroid anti-inflamatuvar ve oral kontraseptif kullanımının bir sonucu olarak ÜK'ye daha yatkın olabileceği gösterilmiştir. Ek olarak, kadın fizyolojik biyoritminin bir sonucu olan hormonal dalgalanmaların hastalığın semptomlarını kötüleştirebileceği belirtilmektedir. Bu duruma paralel olarak, kadınların erkeklere kıyasla daha az remisyon sürecine girdiği savunulmaktadır (70). Ayrıca, kadın ÜK'li bireylerin erkeklere kıyasla daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu ve daha fazla psikolojik strese maruz kaldığı bilinmektedir (71). Güney Hindistan'da yapılan bir çalışmaya göre kadın cinsiyetin ÜK için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (72). Öte yandan, literatürde erkek cinsiyete yönelik risk faktörleri ise tedavi opsiyonları üzerine yoğunlaşmaktadır. Erkek cinsiyetin İBH ile ilişkili komplikasyonlara daha fazla maruz kaldığı ve cerrahi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Erkek cinsiyete sahip ÜK'li bireylerin kadınlara kıyasla daha fazla cerrahi geçirdiği tespit edilmiştir (71).

2.3.6 Yaş ile ilişkili faktörler

Yaş, ÜK'ye yönelik kesinleşmemiş bir risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 2005-2015 yılları arasındaki hasta popülasyonunu inceleyen bir çalışmada 60 yaş üzerindeki bireylerin ÜK insidansının arttığı ve tüm İBH tanıları arasında en sık karşılaşılan klinik tablo olduğu belirtilmiştir (73). İsveç'te 60-79 yaş arası nüfusta diğer yaş aralığına sahip bireylere kıyasla ÜK'ye yönelik tanı sıklığı daha fazladır. ÜK'nin yaşlı popülasyonda daha sık görülmesine karşın tanıyı takip eden ilk 5 yıl içerisindeki yayılma oranı genç yetişkinlere benzer karakterdedir (74). Ayrıca, yapılan bir çalışmada tanı aşamasında hastalık şiddetinin yaşlı ve genç hastalarda benzer nitelikte olduğu belirtilmiştir (75). Literatürde yaşın prognoza olan etkisi net bir şekilde açıklanamamasına rağmen, tedavi aşamasında yaşlı hastaların daha uzun süre kortikosteroid kullanımına ihtiyaç duyduğu, daha yüksek hastane yatış oranlarına sahip olduğu ve daha fazla bakıma gereksinim duyduğu belirtilmiştir. Ek olarak, ilerleyen yaşın hastalık yönetimini ek komorbiditeler varlığı sebebiyle olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (76). 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada ilerleyen yaşın yetersiz enerji alımı ve artan enfeksiyon sebebiyle İBH'lı bireyler için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (77).

2.3.7 Sosyoekonomik durum ile ilişkili faktörler

Ülseratif kolit yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde daha sık görülmektedir. Güney Hindistan’da yapılan bir çalışmaya göre şehirde ikamet edenlerde ÜK’nin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (72). Ek olarak, gelişmiş ülkelerde yaşayan bireylerin İBH (CH ve ÜK) riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum “hijyen teorisi” ile açıklanmaktadır (78). Gelişmiş bölgelerde hijyenik koşulların daha iyi olması çocukluk çağından itibaren bireyin daha az enfektif ajana maruz kalması ile ilişkilendirilmiştir (78). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar önemli bir enfektif ajan olan *Helminth*’in maruziyetinin bağırsak mukozasının bağışıklığını destekleyen *T helper 2* (Th2) sitokinlerini yükselttiği ve inflamasyonla ilişkili *T helper 1* (Th1) yolağının baskılandığını göstermektedir. Hijyen teorisi, gelişmiş toplumlardaki *helminth* maruziyetinin gelişmemiş toplumlara göre daha az olduğunu savunmaktadır (78, 79).

2.3.8 Sigara ve tütün ürünlerinin kullanımı ile ilişkili faktörler

Sigara veya tütün ürünleri kullanımının ÜK riski üzerine karmaşık ve tartışmalı etkileri mevcuttur. Güncel bir çalışmada hayatının bir döneminde sigara veya tütün ürünü tüketen bireylerin, hiç tüketmeyenlere kıyasla daha fazla ÜK ve İBH riskine sahip olduğu gösterilmiştir (80). Başka bir çalışmada ise aktif olarak sigara veya tütün ürünleri kullanmayan fakat geçmişte tüketen bireylerde ÜK görülme olasılığının daha fazla olduğunu, aktif olarak sigara veya tütün ürünü tüketiminin ÜK riskini azalttığı ifade edilmiştir (81). Sigara tüketiminin, $\alpha 7$ nikotin asetilkolin reseptörü (nAChR7) ekspresyonunu aktive ederek ve makrofajlarda proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ülseratif kolit riskini azalttığı belirtilmektedir (82).

Kountouras ve ark. yapmış oldukları çalışmada düşük doz sigara kullanımının ÜK için semptomları azaltıcı bir faktör olabileceğini belirtmiştir. Fakat, aynı araştırmacılar sigara kullanımının ÜK kaynaklı kolorektal kanser riskini arttırdığını savunmaktadır (83). Ae Kang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada dişleri çevreleyen dokuları etkileyen bir tür diş eti hastalığı olan Periodontitis ile birlikte sigara içen kişilerde ÜK görülme olasılığının arttığı göstermiştir (84).

2.3.9 Beslenme ile ilişkili faktörler

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında sağlıksız beslenme alışkanlıkları; bağırsak mikrobiyomunu disregüle ederek, proinflamatuvar substrat üretimini arttırarak, mukozal immunitiyi bozarak ve bağırsak geçirgenliğini arttırarak hastalık etiyopatogenezi üzerine olumsuz etkiler göstermektedir (85, 86). Yapılan çalışmalar; batı tipi beslenme, düşük meyve-sebze tüketimi, yüksek miktarda şeker tüketimi, soya fasulyesi, mısır yağı, ayçiçek yağı ve işlenmiş et tüketiminin ÜK riskini arttırdığını göstermektedir (87-89). İran'da 62 ÜK'li bireyde yapılan bir çalışmada, doymuş ve trans yağ asitlerinden zengin kızartılmış veya işlenmiş gıdalar gibi pro-inflamatuvar bir diyetin artmış ÜK riski ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (90). Farklı olarak, meyve-sebze, kuruyemiş ve posa tüketiminin fazla olduğu, doymamış yağ asitlerinden ve Omega-3'den zengin anti-inflamatuvar bir diyetin ÜK riskini azalttığı bildirilmiştir (91). 2019 yılında yapılan kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında günlük çay tüketiminin ÜK için protektif olabileceği ve yüksek oranlarda şekerli içeceklerin tüketiminin ise hastalık riskini arttırabileceği belirtilmiştir (92). 191 ÜK'li bireyin 1 yıllık takibinin yapıldığı başka bir araştırmanın sonuçları, yüksek miktarda alkol tüketiminin hastalığın atak dönemine geçmesine neden olabileceğini göstermiştir (93). Japon popülasyonda yapılan güncel bir araştırmada; hızlı yemek yeme, öğün atlama ve mide doluluk oranının yüksek olduğu yeme davranışına sahip bireylerin mukozal rejenerasyonunun az olduğu ve bu durumun ÜK için bir risk oluşturabileceği bildirilmiştir (94). Bununla birlikte sağlıksız yeme alışkanlıklarının önemli bir göstergesi olan obezitenin ÜK ile ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Prospektif kohort çalışmalarını kapsayan bir meta-analizde, obezitesi olan bireylerin normal vücut ağırlığına sahip bireylere kıyasla % 21 oranında daha düşük ÜK riskine sahip olduğu belirtilmiştir (95). Ek olarak, 2021 yılında yapılan bir sistematik derlemede obez bireylerin normal vücut ağırlığına sahip olan bireylere kıyasla daha fazla CH riskine sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçları obezite ile ÜK riski arasında bir ilişki tanımlayamamıştır (96).

D vitamini eksikliği ÜK riski için modifiye edilebilir bir risk faktörüdür (97). D vitamini; aktive edilmiş yardımcı tip-1 T hücrelerinin apoptozunu arttırması, pro-

inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltması ve hücrel immüniteyi desteklemesi gibi sebepler doğrultusunda bağırsaklardaki inflamasyonu modüle etmektedir. Yapılan çalışmalar düşük D vitamini seviyelerinin ÜK'nin gelişme riskini arttırdığını göstermiştir (98, 99). Ek olarak ÜK'li bireylerde D vitamini eksikliği; artan hastalık aktivitesi, enfeksiyon riski ve hastaneye yatış ile ilişkilendirilmiştir (97).

Çinko, kolon bütünlüğünün korunması ve pro-inflamatuvar yanıtın modüle edilmesi için elzem bir mineraldir. Kolonositlerin yüzeylerinde yer alan çinko algılama reseptörleri kolon geçirgenliğini düzenlemektedir. Okludin adı verilen bir anahtar protein aracılığıyla kolonositler sıkı bağlantılar içeren ve mukozal savunmayı oluşturan hücre ağlarına dönüşmektedir. Yapılan çalışmalar çinko-reseptör etkileşiminin, okludin ekspresyonu ve işlevini düzenlediği, kolon bütünlüğünü koruduğu ve inflamasyonu engellediğini göstermektedir (100). Yaklaşık 3,3 milyon kişilik bir kohort çalışmasında günlük yüksek miktarda çinko alımının daha düşük İBH riski ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Aynı araştırmanın kapsamlı sonuçları çinko alımı ile CH riski arasında ters orantı olduğunu ve çinko alımı ile ÜK riski arasında bir bağlantı saptanamadığını belirtmiştir (101). İBH hastaları üzerinde yapılan başka bir kohort çalışmasında 223 ÜK hastası incelenmiş ve çinko eksikliği bulunan hastaların cerrahi, komplikasyon ve hastaneye yatış açısından daha olumsuz bulgulara maruz kaldığını belirtmiştir (102). Sonuç olarak; çinko eksikliğinin ÜK etiyopatogenezine etkisi kesinleşmemekle birlikte potansiyel bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

2.3.10 Psikolojik faktörler

Psikolojik stres, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde sık ve yaygın karşılaşılan bir psikosomatik komorbiditedir. Yapılan araştırmalar psikolojik stresin ÜK'li bireyler için kesinleşmemiş ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (97, 103). Psikolojik stres, otonom sinir sistemini ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini etkileyerek kolonun inflamasyonunu, bağırsak geçirgenliğini, bakteri translokasyonunu arttırabilmekte ve pro-inflamatuvar sitokin yollarını tetikleyebilmektedir (104). Buna ek olarak literatürde, stresin kolonik mukozanın

yaralanmasını arttırabileceği ve bağışıklık yanıtını olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (105). Ayrıca, ÜK’li hastalarda psikolojik stres artmış nüks ve alevlenme periyotlarıyla ilişkilendirilmiştir (106).

2.3.11 Uyku hijyeni ile ilişkili faktörler

Uyku bozuklukları, ÜK riskini ve atak periyotlarının gelişme olasılığını arttıran önemli bir etkidir (107). Ananthakrishnan ve ark. yaptığı çalışmada, 6 saatten az veya 9 saatten fazla uyumanın ÜK’in gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir (108). Ek olarak başka bir çalışmada, uyku bozukluğunun ÜK’nin nüks riskini arttırdığı gösterilmiştir (109). Literatürde bu duruma sebep olan temel mekanizmaların; uyku yoksunluğu sonucunda pro-inflamatuvar sitokin salınımının artması, inflamasyon kaskatının tetiklenmesi, melatoninin koruyucu etkisinin ortadan kalkması olduğu düşünülmektedir (110, 111).

2.3.12 İlaç kullanımı ile ilişkili faktörler

2.3.12.1 Non-steroid anti-inflamatuvar (NSAID) kullanımı

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID), ağrı kesici olarak kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşan ilaçlardır. Amerika’da yaklaşık 77 bin kişide yapılan bir çalışmada ayda en az 15 gün NSAID kullanan bireylerde ÜK riskinin kullanmayanlara kıyasla arttığı tespit edilmiştir (112). Randomize kontrollü bir çalışmada İBH’lı bireylerin NSAID kullanımını takip eden 7 gün içerisinde alevlenme dönemine girdiği belirtilmiştir (113). Başka bir çalışmada ise NSAID kullanımının ÜK veya CH’ya yönelik bir risk oluşturmadığı savunulmuştur (114). Literatürdeki çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında NSAID kullanımının ÜK gelişme riski açısından potansiyel bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Bu durumun ortaya çıkmasından sorumlu mekanizmalara göre NSAID’ler; kolonik epitelyal hücrelere zarar vermekte, bağırsak bariyerini enfeksiyona açık hale getirmekte, mitokondrial disfonksiyon oluşturmakta ve bağırsak geçirgenliğini arttırmaktadır (115-117).

2.3.12.2 Oral kontraseptif kullanımı

Oral kontraseptif kullanımı, İBH riskini arttıran değiştirilebilir bir çevresel faktördür. Güncel bir meta-analiz çalışmasına göre, oral kontraseptif kullanan kadınların, kullanmayanlara kıyasla %30 daha fazla ÜK riskine sahip olduğu saptanmıştır (118). Başka bir çalışma ise, riskin yalnızca sigara içen ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda arttığını savunmuştur (119). İsviçre’de yapılan bir çalışmaya göre oral kontraseptif kullanımının hastalık aktivitesi ve progresyonu üzerine bir etkisi tespit edilememiştir (120). Yaklaşık 300 bin kişiyi kapsayan bir meta-analiz çalışmasına göre aktif olarak oral kontraseptif kullanımının ÜK riskini arttırdığı, geçmişte kullanan bireylerde ise herhangi bir risk olmadığı belirtilmiştir (121).

2.3.13 Enfeksiyon maruziyeti ile ilişkili faktörler

ÜK’nin etiopatogeneziye yönelik etkisi tartışmalı olan önemli risk faktörlerinden biri enfeksiyon maruziyetidir. Literatürde viral ajanlar ve bakteriyel enfeksiyonların ülseratif kolitin gelişimine ve alevlenmesine katkı sağladığı belirtilmiştir. ÜK’nin başlangıcı ve prognozunda rol oynayan viral ajanlar; Sitomegalovirüs (CMV), Herpes (HPV-6) ve Epstein-Barr (EBV) virüsleridir (14, 122, 123). Bakteriyel ajanlar ise; *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* (*S. Typhimurium*) ve *Campylobakter* (*C. Concisus* ve *C. Ureolyticus*) enfeksiyonlarıdır (124-126).

ÜK ile ilişkilendirilen enfektif ajanların; mikrobiyota disbiyozuna, epitel bariyerinin bozulmasına ve reaktif immün yanıtı neden olarak kronik inflamasyon döngüsünü tetiklediği düşünülmektedir (126).

2.3.14 Apendektomi öyküsü

Apendektomi ÜK riskine yönelik koruyucu bir faktördür. Yapılan çalışmalar appendektomi öyküsü bulunan bireylerde ÜK gelişme ihtimalinin, appendektomi olmayanlara kıyasla daha az olduğunu göstermiştir. Ayrıca, apendektominin ÜK’li bireylerde kolektomi riskini %84 azalttığı belirtilmiştir (127). Başka bir çalışmada ise

ailesinde apandisit teşhisi alan ve ÜK'ye yatkınlığı bulunan bireylere yapılan apendektomi cerrahisinin ÜK riskini azalttığı kanıtlanmıştır (128). Buna ek olarak, apendektomi geçiren ÜK'li bireylerin kolorektal kansere yakalanma ihtimalinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (129).

2.3.15 Diğer faktörler

Ülseratif kolitin etiyopatogenezinde yeri olduğu düşünülen diğer faktörler ise; poliomiyelit aşısı, anne sütü alımı, sıcak suya erişim, çiftlik hayvanlarıyla temas ve evcil hayvan beslemektir. Güncel bir sistematik derlemede farklı aşılarda İBH üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmanın sonucuna göre poliomiyelit aşısı olan bireylerde ÜK gelişme riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (130). Anne sütünün ÜK gelişimine yönelik koruyucu etkileri bulunmaktadır. 35 araştırma ve 7535 ÜK'li bireyin incelendiği bir meta-analizde, bebeklik döneminde en az 12 ay anne sütü alan bireylerdeki ÜK riskinin, 3-6 ay anne sütü alanlara kıyasla çok daha az olduğu tespit edilmiştir (131). 29 çalışmanın dahil edildiği güncel bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre; evcil hayvan beslemek, çiftlik hayvanlarıyla temas etmek ve kişisel hijyene yönelik olumlu çevresel koşullara sahip olmak (sıcak suya erişim, paylaşımsız tuvalet kullanımı v.b.) bireylerde ÜK gelişme riskini azaltmaktadır (132).

2.4 Ülseratif Kolitin Patofizyolojisi

Ülseratif kolitin patofizyolojisi çok faktörlüdür. Kesinleşmemekle birlikte genetik, immünolojik ve çevresel bir dizi faktörün hastalığın gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İntestinal homeostaz; mikrobiyota, mukozal katman, bariyer fonksiyonu ve immün regülasyonun fonksiyonu sonucunda hassas bir denge halindedir. İntestinal homeostazın herhangi bir bileşeninde meydana gelen bozukluk birbirini etkileyen zincirleme reaksiyonlara sebep olmaktadır. Normal koşullarda bağırsak mikrobiyotası asetat, propionat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretmektedir. KZYA'lar hem epitelyal hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamakta hem de müsin üretimini arttırmaktadır. Müsin, intestinal bağışıklığın temelini oluşturan mukusun üretimi için gerekli bir glikoproteindir. Mukus tabakası

ve epitelyal (enterosit, goblet, paneth ve enteroendokrin) hücreler, bağırsağın başlıca savunma hattı olan bariyer sisteminin üst katmanını oluşturmaktadır. Bariyerin fiziksel olarak sürdürülebilmesi için epitel hücreler arasındaki bütünlüğün optimal şekilde sağlanması gerekmektedir. Bu durum için gerekli temel yapıların desmozomlar ve sıkı bağlantı proteinleri olduğu bilinmektedir. Bariyerin alt sistemi ise lamina propriadaki lenfositleri içermektedir. Alt bariyer; kemokin, sitokin ve reseptör ekspresyonlarıyla doğal immün yanıtı oluşturmakta ve kontrollü bir inflamasyon süreci yürütmektedir. ÜK patofizyolojisi için önemli bir faktör olan mikrobiyota disbiyozu, KZYA üretimini azaltarak mukus üretimini olumsuz yönde etkilemektedir. Ek olarak, genetik faktörler çerçevesinde apoptotik odak ve sıkı bağlantı proteinlerinin değişmiş ekspresyonu bariyerin fiziksel bütünlüğünü olumsuz etkilemektedir. Bu durumun bir sonucu olarak bariyer geçirgenliği artarak lamina proprianın mikrobiyota ve patojen maruziyeti artmaktadır. Lamina propriadaki doğal olmayan maruziyet, makrofajları ve antijen sunan hücreleri aktive etmektedir. Bu şekilde kemokin salınımı ile bölgeye nötrofil infiltrasyonu gerçekleşmektedir.

Nötrofiller, ekstrasellüler tuzaklar (NET) oluşturarak hücresel savunma hattının ilk basamağını oluşturmaktadır. Lenfosit ve monositler, MAdCAM1 adı verilen adhezyon molekülüne tutunarak ilgili bölgedeki kan damarı endoteline infiltre olmaktadır. Monositler, lamina propriada makrofajlara olgunlaşır. Makrofajlar, toll like reseptörler (TLR) aracılığıyla patojenik olmayan mikrobiyotayı bir patojen fenotipinde tanımlamaktadır ve pro-inflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-12 (IL-12), interlökin-23 (IL-23) ve interlökin-6 (IL-6) üretmektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı inflamasyonla ilişkili yolları tetiklemekte ve Tip 2 yardımcı T hücrelerinin (TH2) polarizasyonuna yol açmaktadır. Polarizasyon sonucunda TH2 hücreleri, doğal öldürücü T hücreler gibi sitotoksik etki yaratabilecek hücreler aktifleşmektedir. Normal koşullarda, düzenleyici T (Treg) hücreleri inflamatuvar yanıtın sonlanması ile ilişkili sitokinleri salgılayarak aktif lenfositlerin oluşturabileceği sitotoksik etkilerin oluşmasını engellemektedir. İntestinal epitelyal hücreler inflamasyona IL-36 salgılayarak cevap vermektedir. IL-36 salınımıyla, Treg hücrelerinin polarizasyonu ve fibroenez baskılanmaktadır. Ek olarak, *Natural Killer-T* (NK-T) hücreleri epitel hücre bariyerinin bozulmasında bir

rolü olduğu düşünölen IL-13'ün temel kaynağıdır. Bu durum, tekrarlı ve yeterli düzeyde iyileşme sağlanamayan kronik bir inflamasyon döngüsüyle hastalıkla ilişkili ülserler, kanlı ishal ve tenesmus gibi klinik bulguların oluşmasına sebep olmaktadır (133-136).

2.5 Ülseratif Kolitin Klinik Özellikleri ve Tanısı

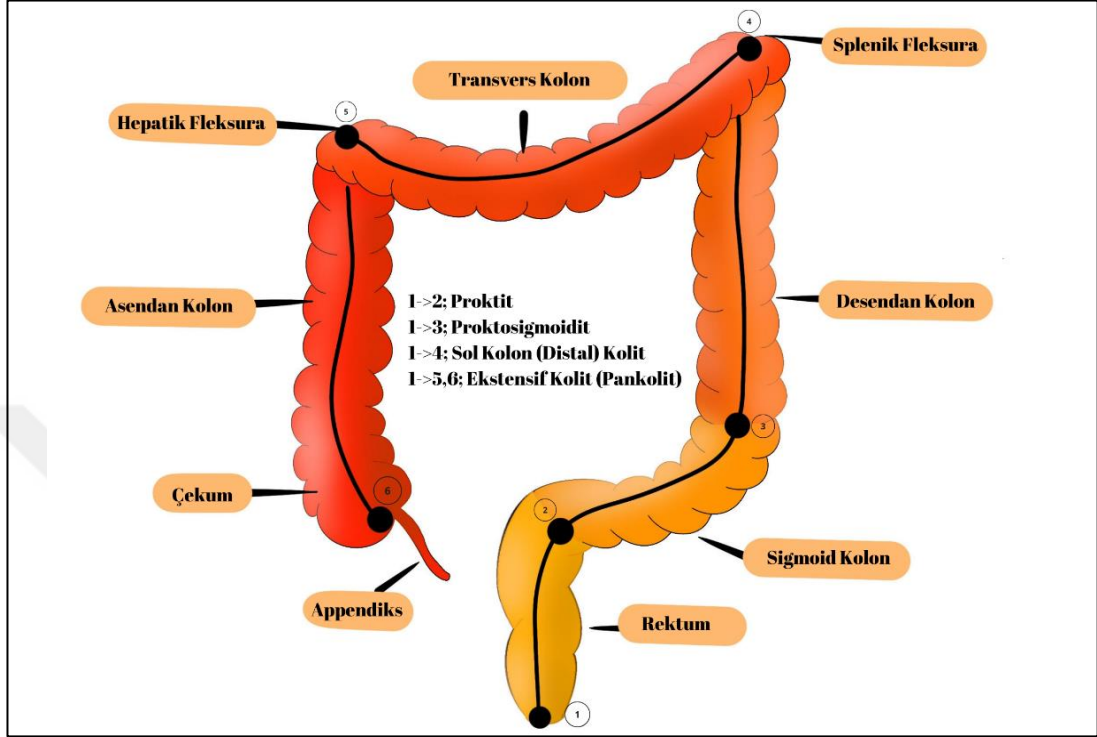
2.5.1 Klinik özellikler ve intestinal bulgular

Ülseratif kolit, rektumda mukozal inflamasyon ile başlayıp proksimale ilerleyen, alevlenme ve remisyon dönemleriyle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın temel klinik bulguları hastalık lokalizasyonu ve şiddeti ile ilişkili olarak farklılık göstermektedir ve hasta için gerekli doğru tedavi yaklaşımlarına yönelik karar verme sürecinin yürütölebilmesi için büyük önem arz etmektedir.

İBH'larına yönelik alt sınıflandırmaların belirlenmesi amacıyla toplanan Montreal araştırma grubu, ÜK'yi hastalığın yayılımı ve klinik etkilendirme düzeyine göre incelemiştir. Buna göre Montreal grubu, ÜK'ye yönelik proktit, sol kolon tutulumu ve ekstensif kolit olmak üzere 3 temel lokalizasyon sahası tanımlamıştır (137). Proktitte inflamasyon, rektumu ve distal alanın 10-20 cm'lik bölümünü kapsamaktadır. ÜK'li bireylerin yaklaşık olarak %25-55'i proktit tanısı ile takip edilmektedir (138). Bazı güncel araştırmalar rektuma ek, sigmoid kolonun bir bölümünün etkilendiğı proktosigmoidit adıyla güncel bir ara formdan bahsetmektedir (139).

Sol kolon (distal) tutulumu olan ÜK, rektumdan splenik fleksuraya kadar olan alanın inflamasyonu ile karakterizedir. Sol kolon tutulumu olan bireylerde rektum, sigmoid kolon ve inen kolonun tamamında inflamasyon görölmektedir. Ekstensif kolit ise, kolonun yaygın inflamasyonu ile karakterize olan ülseratif kolit türüdür. Genellikle kolonun tamamı etkilendirilmektedir ve inflamasyon sahası hepatik fleksurayı aşmaktadır (137). Terminolojik açıdan ekstensif kolit literatürde pankolit veya yaygın kolit olarak da isimlendirilebilmektedir. Ekstensif kolit bütün ÜK'li bireylerin

yaklaşık olarak %20-40'ını oluşturmaktadır (140). Anatomik lokalizasyona göre ÜK Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Anatomik lokalizasyona göre ülseratif kolit

Montreal grubu ÜK'nin ataklarla seyreden doğasını göz önünde bulundurarak etkilenim düzeyini; klinik remisyon, hafif, orta ve şiddetli ÜK olmak üzere 4 fazda incelemektedir. Klinik remisyon, ÜK açısından asemptomatik dönemi ifade etmektedir. Hafif düzeydeki ÜK, günde 4 veya daha az dışkılamanın yapıldığı ve hastalıkla ilişkili sistemik bulguların görülmediği hastalık seviyesini tanımlamaktadır. Hastaların dışkılarında kan görülebilmektedir. Orta düzeydeki ÜK, günde 4'ten fazla dışkılama ile birlikte minimal sistemik bulguların görüldüğü hastalık şiddetini ifade etmektedir. Şiddetli düzeydeki ÜK, günde 6'dan fazla kanlı dışkılama ve sistemik toksisitenin görüldüğü hastalık seviyesini ifade etmektedir. Montreal çalışma grubuna göre ÜK'li bireylerdeki sistemik toksisitenin göstergeleri; dakikadaki nabzın 90'dan fazla olması, ateşin 37,5'ten fazla olması, hemogloblin düzeyinin 10,5 g/100 ml'den az ve ESR'nin en az 30 mm/saat olmasıdır (137). Montreal grubunun sınıflamasına ek olarak ÜK'nin şiddetini tespit etmek için farklı puanlama sistemleri de bulunmaktadır. Bu puanlama sistemlerinden biri olan Truelove-Witts aktivite indeksi, kortizonun

ÜK'li bireylerdeki etkinliğini kanıtlayan ilk çalışmanın kriterleri gözetilerek şekillendirilmiştir. Bu kriterler bağırsak hareketliliği (dışkılama sıklığı), dışkıda görülen kan, pireksi (ateş), yüksek nabız, anemi ve eritrosit sedimentasyon hızıdır (141).

Tablo 1. True-Love Witts aktivite indeksi

Kriter	Hafif	Orta	Şiddetli
Bağırsak hareketliliği (Dışkılama Sıklığı)	<4	4-5	≥6
Dışkıda Kan	Yok veya çok az	Hafif ve şiddetlinin arasında	Var
Pireksi (Ateş) ≥37,8 °C	Yok	Yok	Evet
Nabız ≥ 90/dk	Yok	Yok	Evet
Anemi (Hemoglobin ≤10,5 g/dl)	Yok	Yok	Evet
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	≤30 mm/sa	Yok	>30 mm/sa

Truelove-Witts Aktivite indeksine göre hastalığın hafif olarak sınıflandırılabilmesi için bütün bulguların normal olması gerekmektedir. Hastalığın şiddetli olarak sınıflandırılabilmesi için dışkılama sayısının 6'dan fazla olması ve sistemik bulgu sayısının 1 veya daha fazla olması gerekmektedir. Hafif veya şiddetli hastalık kriterlerine uymayan bütün hastalar ise orta düzeyde hasta olarak sınıflandırılmaktadır (141).

Truelove-Witts indeksi, serolojik ve semptomatik açıdan hastalığı sınıflamakla birlikte hastalığın endoskopik göstergelerini değerlendirmekte nispeten yetersizdir. Bu sebeple literatürde endoskopik olanaklar çerçevesinde Mayo skoru sık kullanılan diğer bir sınıflama sistemidir. Mayo skoru, ÜK'de hastalık aktivitesindeki değişimle ilişkili olarak hastalığı hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 kategoride incelemektedir. Mayo skoru 0-12 puan arasında değişen bir puanlama yapısına sahiptir. Ek olarak, skorda 3 puan ve daha fazla bir değişim klinik olarak anlamlı bir aktivite değişikliğini ifade etmektedir (142).

Mayo skoru, rektal kanama, dışkı sıklığı, hekim değerlendirmesi ve endoskopi görünümü olmak üzere 4 temel parametreyi değerlendirmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Mayo skoru

Parametre	0	1	2	3
Dışkı sıklığı	Normal	Günde 1-2	Günde 3-4	Günde 5 ve daha fazla
Rektal kanama	Hiç	Çizgi şeklinde	Belirgin kan	Sadece kan
Endoskopi bulguları	Normal	Hafif aktivite (eritem, minimal azalmış vaskülarizasyon, düşük fragilite)	Orta aktivite (Belirgin eritem, azalmış vaskülarizasyon, erozyonlar)	Ağır aktivite (spontan kanama, ülserasyonlar)
Hekim değerlendirmesi	Normal	Hafif aktiviteli hastalık	Orta aktiviteli hastalık	Ağır aktiviteli hastalık
0-2: İnaktif/Remisyon, 3-5: Hafif, 6-10: Orta, 11-12: Şiddetli düzeyde hastalık				

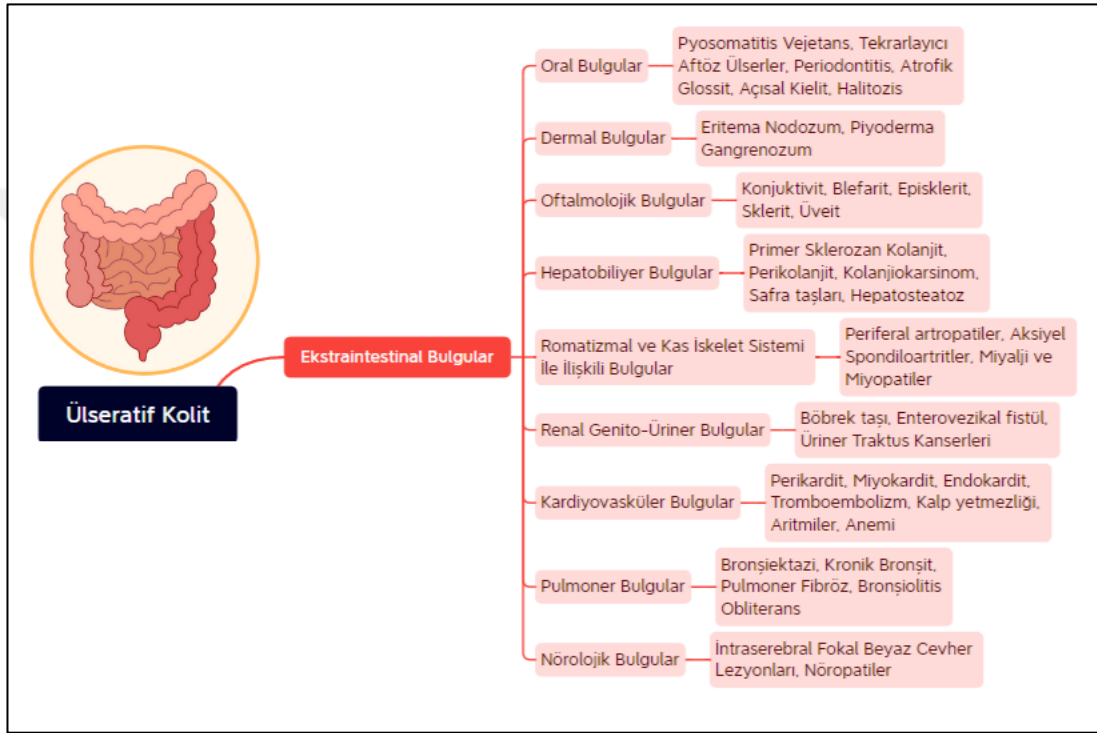
ÜK ile ilişkili intestinal bulgular, kan ve mukus ihtiva eden ishal, rektal kanama, abdominal ağrı, kramp, rektal ağrı, fekal inkontinans, acil dışkılama hissi ve tenesmusdur. Rektal kanama, miktar açısından hastalık şiddeti ile paralel olarak değişkenlik göstermektedir. Hastanın dışkısında genellikle mukus ve irin gözlenmektedir. Özellikle proktit veya proktosigmoidit olan hastalarda en belirgin bulgu rektal kanamadır. Ek olarak proktit ve proktosigmoidit hastalarında; aciliyet hissi (urgency) ve bağırsaklar boş olsa dahi dışkılama hissi olarak tanımlanan tenesmus sık görülen bulgulardandır. Hastalar sık sık ve birden fazla bağırsak hareketi yaşadıklarından gaz, kan veya dışkı arasındaki farkı ayırt edememekten yakınmaktadır. Abdominal-rektal ağrı ve kramp genellikle şiddetli hastalarda görülen semptomlardır. Sıklıkla orta-şiddetli sol tutulumlu ÜK’de görülmektedir. Ekstensif kolit veya pankolit hastalarında ise kanama, ishal ve inkontinans daha sık rastlanan bulgulardandır. Ek olarak, ekstensif koliti bulunan bireylerde yorgunluk, şişkinlik hissi, ateş, anemi, ağırlık kaybı ve hastalık çocukluk çağında ise gelişme geriliği görülmektedir (143).

2.5.2 Ekstraintestinal bulgular

ÜK ile ilgili primer semptomlar kalın bağırsağın kronik inflamasyonu ile ilişkilidir. Literatürde, ÜK’li bireylerin bağırsak dışında da çeşitli semptomlar barındırdığı belirtilmiştir. Ekstraintestinal semptomlar; oral, dermal, oftalmolojik, hepatobiliyer, romatizmal, renal-genitoüriner, kardiyovasküler, pulmoner ve nörolojik

bulguları kapsamaktadır. İBH popülasyonunun yaklaşık olarak %6-47'sinde çoklu ekstraintestinal tutulum gözlenmektedir (144).

Ekstraintestinal tutulumların bir bölümü ÜK için prediktif faktör niteliği taşıyabilmekte ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilebilmektedir. Ülseratif kolite yönelik ekstraintestinal bulgular Şekil 2'de özetlendi.



Şekil 2. Ekstraintestinal bulgular

2.5.2.1 Oral bulgular

ÜK'li hastalarda ağız içi bulgular sık görülmektedir. Literatürde ÜK ile düşük-orta düzey kanıtlarla ilişkilendirilen başlıca oral patolojiler; piyosomatiti vejetans, tekrarlayıcı aftöz ülserler, atrofik glossit, yanan ağız sendromu, tat alma problemleri, halitozis, periodontittir. Oral semptomlar ÜK'li bireylerin, besin alımı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (145).

Piyosomatitis vejetans (PSV), kronik mukokutanöz inflamatuvar bir hastalıktır. PSV'nin en belirgin klinik özelliği ağız içine veya çevresine lokalize olan eritematöz

ve ödemli mukozal inflamatuvar alanların varlığıdır. Mukozal inflamatuvar alanlar beyaz veya sarı görünümlü miliyer apseler ve püstüler ülserasyonlar şeklindedir. Tipik bir şekilde ‘salyangoz izi’ morfolojisine sahiptir ve ülserasyonlar kolay bir şekilde yırtılma eğilimindedir. Yapılan çalışmalarla PSV’nin ÜK için önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. ÜK aktivitesi ve hastalık şiddeti ile paralel olarak PSV’nin de şiddeti artmaktadır. ÜK’nin remisyonu ile PSV’nin de remisyonu görülmektedir (145).

Tekrarlayıcı aftöz ülserler (TAÜ), ÜK’li hastalarda en sık görülen oral mukozal lezyonlardır. TAÜ’ler, sınırları kolayca ayırt edilebilen, kırmızı ve kabarık kenarlarla çevrili, sarı veya beyaz psödomembranlarla kaplı, oval şekilli bir veya daha fazla ülser alanlarını ifade etmektedir. Ülserler tekrarlayıcı karakterdedir ve çiğneme-konuşma ve yutma faaliyetlerini ağrı sebebiyle olumsuz etkileyebilmektedir. Genellikle bukkal ve labial mukoza, dil ve yumuşak damağa lokalize olmaktadır. Elahi ve ark. yapmış oldukları çalışmada, şiddetli ÜK hastalarının yaklaşık olarak %46’sında, orta şiddetli hastaların %18,1’inde ve hafif şiddetli etkilenimi bulunan hastaların %5,1’inde TAÜ tespit etmiştir (146). Yapılan başka bir çalışmada ise bireylerde ÜK tanısından 1-3 yıl önce TAÜ geliştiği ve TAÜ’nün ÜK için bir belirteç olduğu bulunmuştur (147).

Periodontitis, sistemik ve lokal immün disregülasyon sonucunda görülen diş eti inflamasyonu ile karakterize bir patolojidir. Yapılan çalışmalarda ÜK’li bireylerde periodontitis görülme sıklığı, sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Hastalık şiddeti ile ilişkilendirilemese de periodontitisin ÜK için bir belirteç olabileceği savunulmaktadır. (145). Atrofik glossit, dilin pürüzsüz ve parlak bir görünme sahip olduğu papilla kaybı ve tat alma problemleriyle birlikte epitel ve subepitel bağ dokusunun kronik inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Yanan ağız sendromu, oral mukozada yanma hissi, kuru ağız ve tat alma bozuklukları ile seyreden oral-mukozal bir bozukluktur. Açısal kielit, ağız köşesinde eritem, kuruma, çatlama ve ülserasyonlar ile karakterizedir. Halitozis, ağız kokusu olarak tarif edilmektedir (145). Goldinova ve ark. yapmış oldukları çalışmada ÜK’li hastaların %9,8’inde yanan ağız sendromu, %21,6’sında açısal keilit, %29,4’ünde halitozis ve %39,2’sinde tat alma problemlerinin varlığını tanımlamıştır. Bu bozuklukların ÜK ile ilişkisinin altında

yatan mekanizma net olarak kanıtlanamasa da hastalığın ekstraintestinal bulguları için potansiyel birer prediktör olduğu belirtilmektedir (148).

2.5.2.2 Dermal bulgular

ÜK'nin sık görülen ekstraintestinal dermal bulguları eritema nodozum ve piyoderma gangrenozumdur. Eritema nodozum (EN), deri altına lokalize olan dokunmaya duyarlı, kırmızı ve şişkin yapıda 1-5 cm'lik nodüllerle karakterizedir. Tipik olarak alt ekstremitelerin ekstansör bölümlerinde görülmektedir. ÜK'li hastaların yaklaşık olarak %10'unda görüldüğü belirtilmiştir. Genellikle, ÜK tedavisi ile birlikte iyileşmektedir. Piyoderma gangrenozum ise sıklıkla eritamatöz bir fistül ve nodül olarak başlayan, düzensiz yapıdaki deri ülserleridir. Ülserler vücudun farklı bölgelerine yayılım gösterebilmektedir. Remisyonunda olan ÜK'li bireylerin %1,5'unda ve alevlenme dönemindeki bireylerin yaklaşık olarak %3'ünde görülmektedir. Şiddetli kolon tutulumu olan hastalarda daha sık karşılaşılmaktadır (149).

2.5.2.3 Oftalmolojik bulgular

ÜK ile ilişkilendirilen oftalmolojik semptomlar; konjuktivit, blefarit, episklerit, sklerit ve üveittir. Oftalmolojik semptomların ÜK ile ilişkisi henüz kanıtlanmamıştır. Yalnızca bir çalışmada gözde kızarıklık, ağrı, sulanma ve hassasiyet ile seyreden episkleritin, ÜK şiddeti ile pozitif yönlü bir şekilde ilişkisi olduğu belirtilmiştir (150).

2.5.2.4 Hepatobiliyer bulgular

Hepatobiliyer bulgular, sık karşılaşılan ekstraintestinal tutulumlardandır. Literatürde ÜK'li bireylerde ilaç etkileşimi veya hastalığın otoimmün doğasından kaynaklı hepatobiliyer semptomlar görülmektedir. En sık karşılaşılan hepatobiliyer etkilendirme primer sklerozan kolanjittir (PSK). PSK, İBH'lı bireylerin %70-80'inde ve ÜK'li bireylerin %85-90'ında görülmektedir (151). Etiyolojisi kesinleşmemekle birlikte HLA ile ilişkili genetik risk faktörleri, kronik mukozal inflamasyon ve otoimmünite PSK'nın gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. PSK, safra kanallarının

fibrozisi ve karaciğer inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır ve ÜK'nin aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir (151). Literatürde ÜK'li bireylerde PSK dışında; perikolanjit, kolanjiokarsinom, safra taşları, safra duktus tutulumları, otoimmün hepatit, portal fibrozis, portal ven trombozu, granüloma, amiloidoz ve hepatosteatoz gibi ek komorbiditelerin de görüldüğü bildirilmektedir (151).

2.5.2.5 Romatizmal ve kas-iskelet sistemi ile ilişkili bulgular

Ülseratif kolitli bireylerin yaklaşık olarak %62'sinde kas-iskelet sistemi ile ilişkili kronik ağrı şikayetleri bulunmaktadır. Kronik ağrının hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (152). İBH'lı bireylerin büyük bir bölümünde romatizmal ve kas-iskelet sistemi ile ilişkili tutulumlar hastalığın klinik semptomlarına eşlik etmektedir. Hastalarda görülen bozuklukları; periferik artropatiler ve aksiyal spondiloartritler, kas patolojileri, metabolizma ve tedavi ile ilişkili patolojiler olmak üzere kategorize edilmektedir (152).

Genellikle vücudun distalindeki eklemlerin kronik inflamasyon örüntüsü bulunan periferik artropatiler; reaktif periferik artritler, entezit ve daktilitlerdir. İBH'lı bireylerin yaklaşık olarak %54 'ünde tendon, ligament ve eklem kapsüllerinin kemiklere bağlandığı bölgelerdeki inflamasyon ile karakterize, ağrıya ve eklem çevresinde şişkinliğe sebep olan entezit görülmektedir. El veya ayak parmaklarında şişkinlik, inflamasyon ve ödem ile karakterize olan daktilit İBH'lı hastaların yaklaşık olarak %10'unda görülmektedir (153).

Aksiyal spondiloartritlerin İBH'lı hastalarda en sık görülen türleri ankilozan spondilit ve sakroilittir. Başta sakroiliak eklem olmak üzere tüm omurgayı etkileyerek ağrı, hareket kısıtlılığı ve inflamasyon ile seyreden ankilozan spondilit; İBH'lı bireylerin yaklaşık olarak %6'sında görülmektedir. Sakroiliak bölgedeki inflamasyon ve ağrı ile karakterize olan sakroilit ise hastaların yaklaşık olarak %10-30'unda görülmektedir (153). İBH ile ilişkili ekstraintestinal belirtilerle ilişkili Avrupa Kanıtı Dayalı Konsensus'unda; osteoporoz, osteonekroz ve anti-TNF tedavisi sonucunda gelişen paradoksal artrit bulgularının hastalarda yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir.

Bu patolojilerinin büyük bir bölümünün hastalığa veya uygulanan tedavilere sekonder olarak geliştiği belirtilmiştir (154). İBH popülasyonunda osteoporoz ile ilişkili kırık riskinin, sağlıklı popülasyona kıyasla %40 daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bu duruma katkıda bulunan faktörlerin inflamasyon sebebiyle artan sitokin seviyesi, kalsiyum ve d vitamini malabsorbsiyonu, sistemik kortikosteroid kullanımı olduğu düşünülmektedir (155, 156). İBH'lı bireylerde sık görülen kas ile ilişkili patolojilerin; sarkopeni, miyopati, gastroknemius miyalji sendromu ve fibromiyalji olduğu belirtilmiştir (154, 157). Ek olarak güncel bir araştırmada, İBH'lı bireylerde genç yaş ve erkek cinsiyete sahip olmanın fibromiyalji komorbiditesi için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (158).

2.5.2.6 Renal-genitoüriner bulgular

Renal-genitoüriner sistem bulguları İBH'lı hastaların yaklaşık olarak %5-25'inde görülmektedir (159). Hastalarda sık görülen bulgular; böbrek taşı, enterovezikal fistül, üriner traktus kanserleri, ilaçlar ile ilişkili nefrotoksisite, glomerülonefritler, üriner obstrüksiyonlar ve renal amiloidleri kapsamaktadır (160). Yapılan çalışmalarda ÜK'li bireylerin %3'ünde böbrek taşı, %6,7'sinde üriner sistem taşları, %6,3 'ünde siklosporin kaynaklı nefrotoksisite ve % 0,08'inde ise amiloid gözlemlendiği belirtilmiştir. Üriner traktusu etkileyen kanserler ve renal amiloidlerin ise daha çok CH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (160).

2.5.2.7 Kardiyovasküler bulgular

İBH'da kardiyovasküler sistemle ilişkili ek semptomlar görülmektedir. Bu tutulumlar ÜK'li bireylerde daha sık olmakla birlikte ciddi sistemik bozukluklara sebep olmaktadır. Hastalarda sık görülen kardiyovasküler bozukluklar; perikardit, miyokardit, endokardit, venöz tromboembolizm, arteriyel tromboembolizm, kalp yetmezliği, aritmiler, kapakçık patolojileri ve arteritlerdir (161). Kardiyovasküler patolojilerin olası sebeplerinin; immün regülasyon bozuklukları, ilaç bağımlı toksikasyonlar, sistemik inflamasyon, besin alımı ve emilimi ilişkili yetersizlikler (mineral ve vitamin eksiklikleri), genetik bozukluklar, intersistiyel fibrozis ve bozulan sempatik-parasempatik aktivasyon olduğu belirtilmektedir (161).

2.5.2.8 Hematopoetik bulgular

Anemi tüm İBH popülasyonunun yaklaşık olarak %19-32'sini etkilemektedir (162). ÜK'li bireylerde en sık görülen hematolojik bozukluktur. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak bireylerin kan kaybı, demir eksikliği, malabsorbsiyon veya ilaç toksisitesi sonucunda oluşmaktadır. ÜK hastalarında daha nadir olarak karşılaşılan diğer hematopoetik bozukluklar aplastik anemi, miyelodisplastik sendromlar ve lösemidir (163).

2.5.2.9 Pulmoner bulgular

İBH olan bireylerde pulmoner belirtiler diğer ekstraintestinal bulgulara kıyasla daha nadir görülmektedir. Hastaların büyük bir bölümünün asemptomatik olarak diffüzyon kapasitesinde bozulma ile karakterize pulmoner disfonksiyonu mevcuttur. Bu durumun olası sebebinin ilkel gastrointestinal ve pulmoner epitelyumun ortak embriyolojik dokuya dayanması olduğu düşünülmektedir (164). Literatürde ÜK'li bireylerin pulmoner semptomları geliştirme riskinin, CH olan bireylere kıyasla daha fazla olduğu belirtilmiştir (165). İBH'lı bireylerin yaklaşık olarak % 66'ında bronşiektazi ve kronik bronşit görülmektedir (166). Daha nadir olmakla birlikte pnömoni ve bronşiolit obliterans da İBH hastalarında tespit edilebilmektedir. Özellikle metotreksat kullanımıyla ortaya çıkan hipersensitivite pnömonisi ve pulmoner fibröz de İBH hastalarını etkileyen önemli bulgulardandır (167).

2.5.2.10 Nörolojik bulgular

İBH olan bireylerde nörojenik kökenli bulguların farkındalığı gün geçtikçe artmaktadır. CH'lı bireylerin yaklaşık olarak %42'sinde ve ÜK'li bireylerin % 46'sında intraserebral fokal beyaz cevher lezyonlarının olduğu tespit edilmiştir (168).

İBH olan bireylerde sık görülen nörojenik bozukluklar; periferik nöropatiler, multipl skleroz ve iskemik optik nöropatilerdir. Sinir hasarı sonucunda periferik bölgelerdeki duyu ve motor kayıpla karakterize periferik nöropatiler İBH olan

bireylerde CH’de daha sık olmakla birlikte en sık görülen nörojenik bozukluktur. İlaçla ilgili nörotoksikasyonlar sonucunda da İBH olan bireylerde ataksi, tremor, parestezi, motor defisitler ve psikoz gibi çeşitli nörolojik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Özellikle anti-TNF terapilerinin Guillain-Barre sendromu, kronik inflamatuvar demiyelizan nöropati ve multifokal nöropati gibi hastalıklarla ilişkilendirildiği bilinmektedir (169).

2.5.3 Ülseratif kolitte tanı

Avrupa Kanıta Dayalı Fikir Birliği (ECCO)’ya göre ÜK tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlayan, çeşitli laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile devam eden, histolojik ve endoskopik tekniklerle kesinleştirilen kapsamlı bir süreci kapsamaktadır (143). ÜK’ye yönelik komplikasyonların tanımlanması ve benzer klinik semptomlarla ilerleyen hastalıkların ayırt edilmesi tanının doğruluğu için önemli birer faktördür (170).

2.5.3.1 Anamnez ve fizik muayene

Hasta anamnezi ÜK’ye yönelik değerlendirmenin temelini oluşturmaktadır. Hastalık doğası gereği bulguların aralıklı veya progresif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. ECCO Hastanın ishal, karın ağrısı, kanlı veya mukus ihtiva eden dışkı, dışkı sıklığı, acil tuvalete gitme ihtiyacı, ateş, çarpıntı, ağırlık kaybı veya ekstraintestinal bulgular çerçevesindeki şikayetleri sorgulanmalıdır. Eğer var ise bulguların ne zaman başladığı, bulguların ne kadar sıklıkla yaşandığı veya süreç içerisinde hastanın şikayetlerinde artma veya azalma olup olmadığı incelenmelidir. ECCO’ya göre hastalığın aktif periyodunun önemli göstergelerinin gece dışkılama, anoreksi ve ateş olduğu belirtilmiştir. Hastaların bu gibi durumlarla karşılaşma durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, hastanın cerrahi ve aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, sigara veya alkol kullanma durumu, risk faktörleri ve ek hastalık varlığı incelenerek not edilmelidir (143). ÜK hastaları için fizik muayene hastanın genel sağlık durumunu, nabız hızını, vücut ısını, kan basıncını, vücut ağırlığı ve boyu gibi antropometrik özelliklerini, abdominal şişkinlik ve hassasiyet durumunu, perine muayenesini,

parmakla rektal bölge değerlendirmesini, ağız, göz ve cilt muayenesini kapsamalıdır. Remisyon dönemindeki, hafif veya orta düzeyde etkilenimi bulunan hastaların bazılarında fizik muayenede aktif bulgular tespit edilememektedir. ECCO'ya göre hafif ve orta şiddetteki hastalarda rektal muayenede kan ile karşılaşılabilir. Şiddetli atak geçiren hastalarda ise sistemik bulguların (ateş, taşikardi, kilo kaybı, kolonik hassasiyet, şişlik ve bağırsak hareketlerinde azalma) saptanabilmektedir (170).

2.5.3.2 Laboratuvar testleri

Laboratuvar testleri, kan ve gaita testlerini kapsayan ve spesifik biyobelirteçler üzerine yoğunlaşan tetkiklerdir. ÜK'li bireylerin kan testlerinde genellikle tam kan sayımı ve detaylı biyokimyasal değerlendirmelere odaklanılmaktadır. ECCO'ya göre C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) hafif ve orta şiddetli hastalarda inflamasyonla ilişkilendirilebileceğini ve bu belirteçlerin ÜK'yi diğer hastalıklardan ayırt edebilecek düzeyde spesifiteye sahip olmadığını belirtilmektedir. Sol kolon tutulumlu (distal) ÜK bulunan bireylerde hastalık kronikleşmiş ise CRP ve ESR değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu gözlenmektedir. Şiddetli hastalarda ise artmış CRP ve ESR, anemi ve hipoalbüminemi gözlenmektedir. Tam kan sayımı, kronik inflamatuvar yanıtın göstergesi olan trombositoz, hastalık şiddetinin önemli sistemik göstergelerinden anemi ve enfeksiyöz komplikasyonun varlığıyla karakterize lökositozu incelemek amacıyla yapılmaktadır. Ayrıca karaciğer enzimleri, beslenme ve metabolik yetersizliklerle ilişkilendirilebilen elektrolit (kalsiyum, magnezyum vb.) ve vitaminler (vitamin B12, vitamin D) de kan testleri ile incelenmektedir (143, 170).

Literatürde ÜK'ye yönelik yapılmış serolojik testlerle hastalığa spesifik olma potansiyeli bulunan otoantikorlar tanımlanmıştır. ÜK'li bireylerin yaklaşık olarak %60'ında atipik perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA'lar) tespit edilmiştir. Bu testin yüksek duyarlılığa sahip olmasa da, ÜK'yi CH'den ayırmak için potansiyel bir belirteç olduğu belirtilmektedir (171).

Kan testleri dışındaki laboratuvar testleri ishalin ayırıcı tanısı amacıyla tercih edilmektedir. Bu sebeple fekal muayene, gaita kültürü ve mikrobiyolojik testler

incelenmektedir. Dışkı incelemesinde ayırıcı tanıya yardımcı olmak adına *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *E.Coli* veya *Yersinia* gibi enfektif patojenlerin durumu incelenmektedir. Ek olarak, *C.difficile* toksin ve *amebiyazis* de incelenmesi gereken ek patojenlerdir. ÜK'li hastaların gaita kültürleri genellikle parazit içermemektedir fakat dışkıda bol miktarda lökosit, mukus ve eritrosit tespit edilebilmektedir. Gaita incelemesi, ÜK için önemli biyobelirteçler olan kalprotektin ve laktoferrinin tespit edilebilmesi için oldukça önemlidir. Fekal kalprotektin ve laktoferrin, nötrofiller tarafından üretilen bağırsak mukozası orijinli proteinlerdir. Bu sebeple bağırsığı etkileyen inflamatuvar patolojilerde büyük oranda hastalık aktivitesi ile paralel olarak dışkıdaki miktarı yükselmektedir. Fekal kalprotektinin ÜK tanısı için %89 duyarlılığa ve %78 spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir (172, 173).

2.5.3.3 Radyolojik testler

Radyolojik testler, ülseratif kolit dahil olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanı ve tedavisinde dokunun histolojik olarak incelenmediği durumlarda endoskopik testlere alternatif oluşturması açısından önemlidir. ÜK'ye yönelik hastalık aktivitesi, kapsamı ve hastalık lokalizasyonu hakkında klinisyenlere bilgi sağlamaktadır. Toksik megakolon ve bağırsak perforasyonu gibi ek komplikasyonların değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Radyolojik testler hastaların kolektomi ihtiyacının değerlendirilmesi ve kolektomi sonrası ileo-anal kesenin anatomik bütünlüğünün incelenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ek olarak, tam olarak sınıflandırılmayan ve tehşisi kesinleştirilemeyen İBH'lı bireylerin etiyolojilerinin doğru bir şekilde incelenebilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca radyolojik testler klinisyenlere, ekstraintestinal semptomların değerlendirilmesi ve kemik sağlığının incelenebilmesi için geçerli ve güvenilir bir opsiyon oluşturmaktadır. ÜK'nin tanı ve tedavisine yönelik literatürde kullanılan başlıca radyolojik testler; batin grafisi (abdominal x-ray), tek veya çift kontrastlı kolon grafisi (baryum enema), bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemesi, ultrason, sintigrafi ve pozitron emisyon tomografisidir (174).

Batin grafisi (abdominal x-ray), akut inflamasyon dönemlerinde kullanışlı bir radyolojik testtir. Hastalardan genellikle supin pozisyonunda veya ayakta iken grafi

alınmaktadır. Batın grafisinde görülen 6 cm'lik toplam veya segmental dilatasyon, sistemik toksisite göstergesi olarak kabul edilip, toksik megakolonun tanısına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, batın grafisi ile akut inflamasyonun göstergelerinden kolonik hava-sıvı seviyelerinde ve haustrasyonda (bağırsak iletiminde) azalma gözlenebilmektedir. Batın grafisi hastalık şiddeti hakkında kesin bir bilgi sağlamasa da elde edilen görüntüler doğrultusunda klinik çıkarımlar yapılabilmektedir. Şiddetli hastalık varlığında grafide nodüler bir kontur ve mukozal odaklar tespit edilmektedir. Ek olarak, kolondaki dışkı miktarının azlığı veya yokluğu gibi bulgular ekstensif koliti düşündürmektedir (174).

Tek veya çift kontrastlı kolon grafisi (baryum enema), rektum ve kolonu değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Baryum sülfat isimli kontrast maddenin lavman yoluyla rektumdan verilmesi sonucunda grafide kontrast oluşturulması hedeflenmektedir. Tek kontrastlı grafilerde yalnızca baryum sülfat lavmanı kullanılırken, çift kontrastlı grafilerde bağırsağı daha net görüntüleyebilmek amacıyla baryuma ek olarak rektuma hava verilmektedir. Kontrastlı kolon grafileriyle kolondaki polipler, tümörler, inflamatuvar alanlar ve kolon darlıkları tespit edilebilmektedir. ÜK'li bireylerin kontrastlı kolon grafilerinde ödem ve hiperemi nedeniyle ince bir mukozal granüler yapı gözlenmektedir. Baryum, yüzeysel erozyonlara veya ülserlere tutunarak grafide boya noktalarına benzer bir görüntü oluşturmaktadır. Hastalık şiddeti arttıkça görülen derin ülserler submukozaya kadar uzanarak yaka düğmesi (collar-button) ülseri olarak bilinen spesifik bir görünüm oluşturmaktadır. Kronik inflamasyon, kolon çapında daralmaya neden olmaktadır ve kolon interhaustral kıvrımlarını kaybederek "kurşun boru" görünümüne sahip olmaktadır. Kronik inflamasyon sonucunda grafide saptanabilen diğer bir değişiklik ise retrorektal boşluktaki genişlemedir. Şiddetli ekstensif ÜK hastalarında kontrastlı kolon grafileriyle, inflamasyonun terminal ileuma kadar ilerlemesi ile karakterize "back-wash" ileit adı verilen klinik bir tablo tespit edilebilmektedir (174).

Bilgisayarlı tomografi (BT), İBH'lı bireylerde yaygın bir kullanım alanına sahiptir. BT; karın, pelvis, enterografi ve kolonografi gibi farklı uygulama teknikleriyle inflamasyonu görselleştirmek amacıyla kullanılır. Standart karın BT'si,

kolon bütünlüğünün bozulduğu perforasyonu ayırt etmek amacıyla kullanılmaktadır. BT enterografisi, tanımlanamayan İBH'a sahip bireylerde ince bağırsak etkilenimini ayırt etmek, kolonik hastalık aktivitesini ve yayılımını değerlendirmek, penetran komplikasyonları saptamak ve ekstra-intestinal İBH belirtilerini tanımlamak için kullanılmaktadır. BT kolonografisi ise, spesifik olarak kalın bağırsak ve rektumda görülen hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. BT ile aktif ÜK'nin önemli göstergelerinden kolon duvarının kalınlığı tespit edilebilmektedir. Normal koşullarda kolon duvarının çapı 2-3 mm iken, aktif ÜK'li bireylerde duvar kalınlığı 8 mm olarak bildirilmiştir. Ek olarak BT ile, rektal daralma, presakral (retrorektal) boşluğun genişlemesi ve perirektal yağda şerit görüntüsü saptanabilmektedir (174).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ÜK'nin teşhisine yönelik invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. MRG; karın, pelvis, enterografi, kolongrafi ve enterokolonografi olarak farklı protokollerde uygulanabilmektedir. İnce bağırsağa yönelik ayırıcı tanı için enterik kontrast ajanlar oral olarak veya nazojenual tüp aracılığıyla uygulanabilmektedir. MRG kolonografi için ise lavman benzeri bağırsağı boşaltıcı bir hazırlık ile birlikte uygun hazırlık diyeti yapılmalıdır. Diffüzyon ağırlıklı MRG görüntülemelerinde ise özel bir hazırlık evresi gerekmemektedir. Ek olarak, MRG'de kolonun daha doğru değerlendirilebilmesi adına hareket artefaktını azaltmak için glukagon veya anti-peristaltik ajanlar kullanılabilir. MRG'nin ÜK'ye yönelik aktif kolonik iltihabı tespit etmede %88 sensitivite ve %100'e kadar spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir. MRG'de ÜK ile ilişkilendirilen birçok bulgu bulunmaktadır. Hafif şiddette hastalığa sahip olan kişilerde, kolon duvarının kalınlaşması ve azalmış esneklik sık saptanan MRG göstergeleridir. Orta veya şiddetli hastalığa sahip olan kişilerde; mukozal ödem, ülserasyonlar, haustra kaybı, mukozal aşırılık, tarak görünümü (şişkin vasa vecta) ve büyümüş perikolonik lenf düğümleri önemli MRG bulgularıdır. Kronik hastalarda ise; haustra kaybı, düz kontürler, tübüler darlık, esneklikte azalma ve genişlemiş bir perirektal boşlukta gözlenen yağ proliferasyonudur (174).

Ultrason (US), iyonize radyasyon içermemesi, düşük maliyeti ve hasta tolerasyonunun kolay olması gibi sebeplerle bağırsağın görüntülenmesi için kullanılan bir radyolojik testtir. US, ÜK'nin anatomik lokalizasyonu ve hastalık şiddetinin tespit edilmesinde klinisyene fikir vermektedir. Kolon duvarının kalınlaşması ve haustra profilinin kaybı ÜK'ye spesifik bulguları tespit edebilmesi bakımından ÜK için ayırıcı tanıda kullanılabilir. Literatürde US'nin bağırsak duvar kalınlığına yönelik tanısal doğruluğunun yaklaşık olarak %89 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalar tanı amaçlı US'nin ÜK'ye yönelik %48-100 aralığında sensitiviteye, %82-90 aralığında spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre US'nin, sol kolon tutulumlu ÜK için yüksek, proktit için daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu belirtilmiştir. Sonuç olarak, ÜK'nin tanı ve tedavi amaçlı değerlendirmesi için US'nin, endoskopi ve MRG gibi diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir (174).

Sintigrafi vücuttaki aktif inflamasyonu tespit etmek için radyoaktif izleyiciler kullanarak ÜK'ye yönelik hastalık aktivitesi, lokalizasyonu ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılmaktadır. ÜK'ye yönelik çalışmalarda lökosit sintigrafisi ve beş değerlikli teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (99mTc-[V]-DSMA) sintigrafisi gibi farklı teknikler kullanılmaktadır. Lökosit sintigrafisi, aktif inflamasyonu tespit etmek için lökositlerin aktif izotoplarla etiketlenmesi yoluyla yapılmaktadır. 99mTc-[V]-DSMA sintigrafisi ise, intersistiyel boşlukta artmış kılcak geçirgenliğini saptayarak inflamatuvar lezyonları lokalize etmektedir. Sintigrafide radyoaktif bileşen bir gama kamerası aracılığıyla takip edilmektedir ve kolit şiddeti radyoaktif izotop ve kemik iliği aktivitesi karşılaştırılarak tespit edilmektedir. Buna göre kolit şiddeti; anormal aktivite yok (derece 0), kemik iliğinden daha az yoğunluktaki aktivite (derece 1), kemik iliğine eşit normal aktivite (derece 2) ve kemik iliğinden daha fazla aktivite (derece 3) olmak üzere sınıflandırılmaktadır 44. Yapılan bir çalışmada sintigrafinin ÜK tanısına yönelik %92 sensitiviteye ve %94 spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir (174).

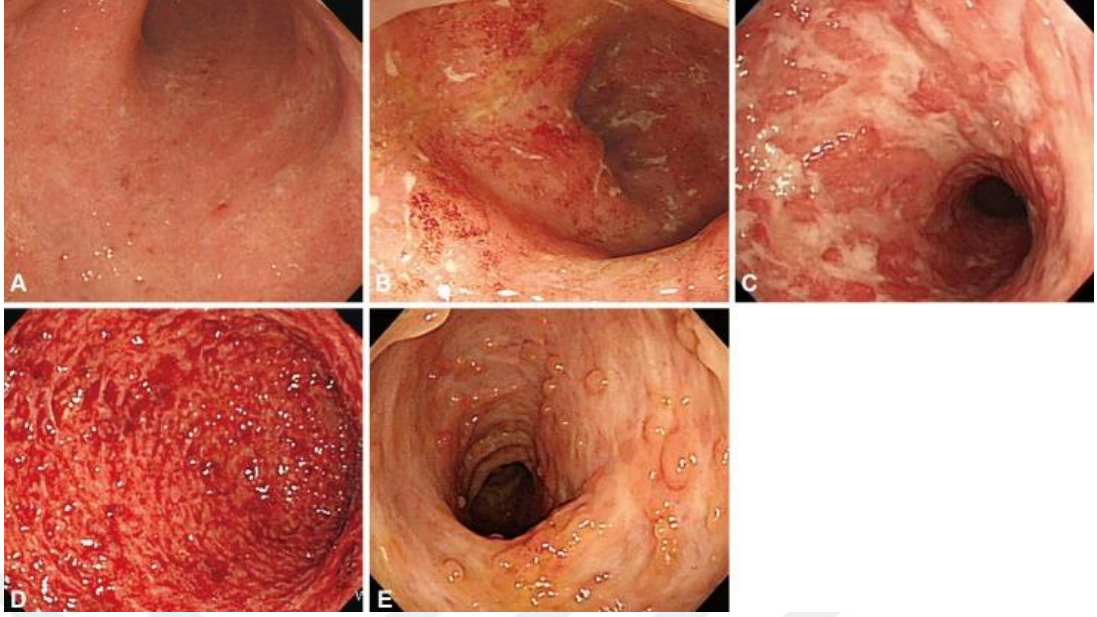
18-Florodeoksi glukoz ile pozitron emisyon tomografisi (PET), artmış glukoz metabolizmasına yönelik alanlara dayalı inflamasyonun tespitine olanak sağlayan,

maliyet ve iyonize radyasyon maruziyetinin yüksek olduğu ÜK için bir tanı aracıdır. Literatürde yapılan çalışmaların az olması sebebiyle PET'in ÜK için rolü henüz bir netlik kazanmamıştır. Fakat, yapılan çalışmalarda hastalığın yayılımı bakımından kolonoskopi ile orta düzeyde bir korelasyona sahip olduğu ve hekimin global değerlendirmesi ile uyumlu sonuçlar gösterdiği belirtilmektedir (174).

2.5.3.4 Endoskopik testler

Endoskopik testler, ÜK'nin teşhisi ve ayırıcı tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Hastalığın başlangıcından itibaren sigmoidoskopi ve kolonoskopi tanı, takip, tedavi ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için tercih edilen endoskopik testlerdir. Ayrıca endoskopik testler, nüks dönemindeki enfeksiyonların değerlendirilmesi, displazi/malignite sürveyansı ve mukozal iyileşmenin değerlendirilmesi için önemli birer araçtır. Bu duruma karşın endoskopik değerlendirmelerin zamanlaması ve sıklığı konusunda belirsizlik bulunmaktadır. Uluslararası İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Çalışma Örgütü, İBH'a yönelik terapötik hedeflerin belirlenmesi amacıyla yayınladıkları STRIDE I ve STRIDE II programları doğrultusunda, tedavinin başlamasını takip eden her 3-6 ayda bir endoskopik mukozal değerlendirmenin yapılmasını önermektedir. Ek olarak, ECCO ve Avrupa Gastrointestinal Abdominal Radyoloji Derneği (ESGAR) kılavuzları da tedavi ve takip sürecindeki hastaların her 3-6 ayda bir endoskopik açıdan değerlendirilmesini önermektedir (175).

Hastalarda görülen tipik endoskopik bulgular; ödemli mukoza, eritem, vasküleritenin kaybı ve mukozal kırılganlıktır. Hastalık şiddeti arttıkça dokuda erozyon, ülser ve spontan kanamalar da klinik tabloya eşlik etmektedir. Hastalığın kronikleşmesi ile hastalarda lümen daralması, psödopolipler ve mukozal atrofiler birbiriyle ilişkili olarak karşılaşılan diğer endoskopik bulgulardır. ÜK'li hastaların yaklaşık olarak %75'inde apendiks açıklığında fokal inflamasyon görülmektedir (176).



Şekil 3. Ülseratif kolitin endoskopik özellikleri (176)

(A) Hafif: mukozal eritem, ince granülerlik, vasküler işaretlerde azalma. (B) Orta: belirgin eritem, vasküler işaret kaybı, erozyonlar. (C) Şiddetli: ülserler. (D) Şiddetli: spontan kanama. (E) Psödopoliplerle lüminal daralma

2.5.4 Ülseratif kolitte ayırıcı tanı

Ülseratif kolitin inflamatuvar doğası, birçok gastrointestinal sistem rahatsızlıklarıyla benzer bulgulara sahip olmasına sebep olmaktadır. Bu açıdan, hastaya yönelik ÜK şüphesi olduğunda diğer sindirim sistemi rahatsızlıklarını dışlamak için kapsamlı bir değerlendirme ve ayırıcı tanı süreci yürütmek gereklidir. ÜK ile benzer klinik bulgulara yol açan enfeksiyöz kolit, CH, iskemik kolit, radyasyon koliti, ilaçla ilişkili kolit ve kollajen kolit ayırıcı tanı açısından kapsamlı bir şekilde incelenmelidir (176).

Enfeksiyöz kolit; *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia*, *E.coli:O157:H7*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* veya *Salmonella* gibi bilinen bakteriyel patojenler veya sitomegalovirüs (CMV), insan herpes virüsü (HPV), HIV gibi etkisi hala araştırılan viral patojenler sonucunda oluşabilmektedir. Kanlı veya kansız ishal, mukozal ödem, akut kriptit, kript ülserleri ve apseler ile süregelen klinik tablo genellikle 10 ile 14 gün arasında düzelmektedir. Enfeksiyöz kolite neden olan patojenler histolojik testlerde farklı bulgular açığa çıkarmaktadır. Örneğin, *Yersinia*

dokuda yıldız şeklinde nekroz odakları veya apendiks ve ilio-çekal bölgede aftöz lezyonlara sebep olurken, Salmonella; ülserli mukoza ile karakterize kaba bir görünüme sahiptir. Ayırıcı tanı için genellikle gaita kültürü, serolojik testler ve biyopsi tavsiye edilmektedir (176).

Crohn hastalığı (CH), genellikle ÜK ile benzer klinik bulgulara sahip olan bir tür inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. CH'li bireylerde uzun süreli olmak üzere karın ağrısı, kanlı ishal, kilo kaybı ve yorgunluk görülmesi bakımından ÜK ile benzerlik göstermektedir. Fakat, ÜK ve CH inflamasyon deseni ve hastalık tutulumu bölgeleri bakımından ciddi farklılıklara sahiptir. ÜK, rektum ve kolonu tutarken, CH çoğunlukla ilio-çekal bölgeyi olmak üzere gastrointestinal sistemin büyük bir bölümünü etkileyebilmektedir. İnflamasyon deseni bakımından sığ ve mukoza kökenli inflamatuvar alanlar ÜK'yi düşündürürken, uzunlamasına, derin ve kaldırım taşı görünümüne sahip inflamatuvar sahalar CH'yi düşündürmektedir. ÜK ve CH'nin ayırıcı tanısında endoskopik testler ile birlikte serolojik testler de kullanılmaktadır. Özellikle CH'li bireylerde *Anti-saccharomyces cerevisiae* (ASCA) antikorları hastaların yaklaşık olarak %35-50'sinde tespit edilebilirken, ÜK'li bireylerin yalnızca %1'inde tespit edilebilmektedir. Öte yandan, perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA), ÜK hastalarında daha sık tespit edilebilmektedir (176). ÜK ve CH yönelik ayırıcı tanı Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığına Yönelik Ayırıcı Tanı

Karakteristikler	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Rektal tutulum	Her zaman	Sıklıkla
Sürekli lezyonlar	Her zaman	Nadir
Ülserasyonun derinliği	Yüzeysel	Derin
Kaldırım taşı görünümü	Yok	Var
Kolon darlığı	Nadir	Sıklıkla
Fistül	Yok	Sıklıkla
Perianal lezyonlar	Yok	Sıklıkla
ASCA	+	++
pANCA	++	+

İskemik kolit, genellikle ileri yaşlı kişileri etkileyen bir bağırsak hastalığıdır. Hastaların yaklaşık olarak %90'ını 60 yaş üzeri kişiler oluşturmaktadır. İskemik kolite,

kalp hastalıkları ve vasküler sertlik gibi risk faktörleri eşlik edebilmektedir. İskemik kolitli hastalarda ÜK ile benzer olarak ani karın ağrısı, kanlı dışkı, mukozal ödem ve eritem gözlenmektedir. Hastalık lokalizasyonu genellikle rektosigmoid birleşim ve splenik fleksura aralığındadır. Rektum başlangıçlı olmaması sebebiyle ÜK'den ayrılmaktadır. Lezyonlar bütün lümene yayılır ve spesifik bir bölgeyi etkilemektedir. İskemik kolitin patolojisindeki temel etken ilgili bölgedeki kan akımının yetersizliğidir. Etiyolojisinde ise, ateroskleroz, hipovolemi, vaskülit ve ilaç-madde kullanımı (psödoefedrin, katekolemin ve kokain) yer almaktadır. Ayrıca, E. Coli O157:H7 enfeksiyonları, fibrin trombüslere sebep olarak iskemik kolit oluşturmaktadır. İskemik kolitin ÜK'den ayırıcı tanısında endoskopik testlerden faydalanılmaktadır. Atrofik veya solgun mikrokriptlerin varlığı, lamina propria kanaması ve tam kat mukozal lezyon iskemik koliti düşündüren temel bulgulardır (177, 178).

Radyasyon koliti, prostat kanseri veya serviks kanseri için hayatının bir döneminde radyolojik tedavi almış hastalarda görülmektedir. Radyasyon koliti kolit genellikle rektumun proksimalini ve distal sigmoid kolonu etkilemektedir. Kanlı ishal ile başlayan radyasyon kolitini, ÜK'den ayırmak nispeten kolaydır. Hastalarda ilk başta mukozal kırılganlık, mukozada granülasyon ve telanjiektazi gözlenmektedir. Histolojik incelemelerde ise atipik endotel hücrelerinin ve fibroblastların varlığı radyasyon kolitinin tanımlanması için ayırt edici bir özellik oluşturmaktadır(179, 180).

Kollajen kolit, kronik olarak sulu ishal, abdominal ağrı ve kilo kaybı ile karakterize bir gastrointestinal rahatsızlıktır. Genellikle orta yaşlı kadınlarda daha sıktır. Hastaların %40'ında tıpkı ÜK'de görüldüğü gibi otoimmün hastalıklar bulunmaktadır. Kollajen koliti ile NSAID kullanımı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Kollajen kolitin ÜK ile ayırıcı tanısında endoskopik testler anahtar rol oynamaktadır. Kollajen koliti olan bireylerin endoskopi bulguları neredeyse normaldir. Hastalarda sadece minimal linear mukozal yırtıklar tespit edilmiştir. ÜK ile kollajen koliti ayıran önemli bir histolojik bulgu ise, kollajen koliti bulunan bireylerde subepitelyal kollajen infiltrasyonunun görülmesidir (179, 180).

İlaçla ilişkili kolit, uzun süreli NSAID, retinoik asit, mikofenolat mofetil ve immün inhibitör ilaç (ipilimumab, nibolumab, pembrolizumab, yüksek doz steroid ve anti-TNF tedavisi) kullanımı kronik ishal, kanama ve perforasyona sebep olmaktadır. Bu özelliği bakımından ÜK ile benzer özellik göstermektedir. İlaçla ilişkili kolit tanıda hastanın kullandığı ilaçların sorgulanması, endoskopi ve biyopside spesifik olmayan mukozal inflamasyon ve erozyon sahalarının tespit edilmesi bakımından ÜK'den ayrılmaktadır (179, 180).

2.5.5 Ülseratif kolitin komplikasyonları

Ülseratif kolitin sık görülen komplikasyonları şiddetli (masif) gastrointestinal kanamalar, toksik megakolon, perforasyon, kolon darlığı, kolon displazisi ve kolorektal kanserdir (6, 181, 182).

2.5.5.1 Şiddetli gastrointestinal kanama

ÜK'li bireylerde, şiddetli ve yaygın alt gastrointestinal sistem kanamaları görülebilmektedir. Şiddetli ve yaygın kanamalar, hemoglobin ve kan hücresi içeren siyah ve yoğun kıvamlı dışkı olarak ifade edilen melanea şeklinde kendini göstermektedir. Hastalığın kronikleşmesi ve şiddetinin artmasıyla birlikte ÜK'li bireylerin yaklaşık olarak %10'unda şiddetli kanamalar gözlenmektedir. Ek olarak, masif kanamalar dolayısıyla hastaların %3'lük kesiminde acil kolektomi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. ÜK'li bireylerde görülen şiddetli kanamalar; anemi, malabsorbsiyon, hipovolemi, hipokalemi ve hipoproteinemi gibi sekonder tabloların oluşmasına sebep olmaktadır (6, 181, 183).

2.5.5.2 Toksik megakolon ve perforasyon

Toksik megakolon, ÜK'nin en ciddi ve tehlikeli komplikasyonudur. Akut ÜK ile birlikte kolon lümeninin 6 cm veya daha fazla genişlemesi ile tanımlanır. Hastalarda karın ağrısına ek olarak sistemik toksisitenin belirteçleri olan ateş, taşikardi, hipotansiyon, elektrolit anormallikleri ve değişmiş mental durum gözlenmektedir.

Fizik muayenede tespit edilen hastada şişkin bir karın, azalan veya tamamen durmuş bağırsak hareketleri ve bağırsak seslerinin yokluğu toksik megakolonu düşündürmektedir. İleri tanı için radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Toksik megakolon sıklıkla ekstensif kolit/pankoliti olan hastalarda gözlenmektedir. Tedavi agresif bir tıbbi müdahale yaklaşımını gerektirmektedir. Tedavide ilk adım, muhtemel tetikleyicilerin (narkotik ve antikolinergik) etkilerini ortadan kaldırmak ve sistemik bozuklukları (anemi ve elektrolit dengesizlikleri) gidermektir. Perforasyon riski sebebiyle endoskopik müdahalelerden kaçınılmalıdır. Toksik megakolon yüksek mortalite oranlarına sahiptir ve acil tıbbi cerrahi gerektirmektedir (182).

Perforasyon, kolon bütünlüğünün yırtık veya delik sonucunda bozulmasıdır. ÜK'li bireylerde toksik megakolon ve kolorektal malignite gibi komplikasyonların sonucu olarak görülebileceği gibi lavman, topikal mesalazin köpüğü ve kolonoskopi gibi müdahalelerin bir sonucu olarak da ortaya çıkmaktadır. ÜK'li bireylerdeki perforasyon sıklıkla sigmoid kolonda oluşmakta ve hastalığın kötü prognozunu göstermektedir. Perforasyon acil cerrahi müdahale gerektirmektedir (184-186).

2.5.5.3 Kolon darlığı

ÜK'de inflamasyon sadece submukoza ve mukozal katman ile sınırlıdır ve kronik inflamasyonun bir sonucu olarak karşılaşılabilmektedir. CH'lı bireylerle kıyaslandığında ÜK'de kolon darlığı oldukça nadirdir. Bu sebeple eğer ÜK'li bireyde kolon darlığı tespit edilirse, genellikle malignite ile ilişkilendirilmektedir. Tanı için kesitsel görüntüleme yöntemleri ve endoskopiden faydalanılmaktadır. Darlıklar endoskopik olarak geçilemiyorsa veya hastada proksimal kolonun gözetimi mümkün değilse mutlaka cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir (182).

2.5.5.4 Kolorektal displazi ve kanser

Kolorektal displazi, ÜK'li bireylerde kolorektal kanser gelişme riski ile yakından ilişkilidir. Tanıyı takip eden 8 yıl içerisinde kontrol altına alınmayan hastalık aktivitesi

ÜK'de kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Displaziler, temelde farklılaşmış ve yapısal olarak bozunmuş hücre gruplarıdır ve kolorektal kanserlerin öncü lezyonlarıdır. Displazileri saptamak ve uygun şekilde yönetmek için düzenli endoskopik testler gibi sürveyans stratejilerini yürütmek önemlidir. ÜK ile ilişkili displazi ve kolorektal kansere yönelik tedavi seçenekleri arasında endoskopik rezeksiyon, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi bulunmaktadır. Yapılan güncel bir araştırmada ÜK ile ilişkili kolorektal kanserin genomik ve moleküler özelliklerinin standart kolorektal kanserlerden farklı olduğu belirtilmiştir. Ek olarak, kolorektal kanserler; ÜK'nin durasyonu, yayılımı, psödopolip varlığı, kolon darlığı, primer sklerozan kolanjit, aile öyküsü, inflamasyonun şiddeti ve genç yaşta tanı alınan ÜK ile yakından ilişkilidir (187, 188).

2.6 Ülseratif Kolitte Tedavi

Ülseratif kolitli bireylerde tedavi; hastalığın şiddeti, inflamasyonun yaygınlığı, hastalığın zaman içerisindeki progresyonu, hastanın tedaviye olan uyumu ve remisyon-atac/nüks periyotlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tedavinin genel hedefi tanıyı takip eden ilk üç ay içerisinde rektal kanama, ishal, mukozal hassasiyet ve ülserasyonun semptomatik olarak iyileştirilmesidir. Hastalığın ilerleyici doğası ve mevcut tıbbi bilgiler ışığında ÜK'nin tedavisi farmakolojik, cerrahi, tıbbi beslenme tedavisi, psikoterapötik müdahaleler ve güncel yaklaşımlardan olan fekal mikrobiyota naklini içermektedir (135).

Tedavi hastanın merkezinde bulunduğu, doktorlar, cerrahlar, radyologlar, hemşireler, eczacılar, psikologlar ve diyetisyenleri içeren multi-disipliner bir yaklaşım gözetilerek planlanmalı ve süreç düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir (189, 190).

Ayrıca tedavinin sürdürülebilir olması için; hastanın yaşı, eğitim durumu, gelir düzeyi, mesleği ve sosyal katılımını etkileyen faktörler gözetilerek tedavi biyopsikososyal bir bakış açısı ile planlanmalıdır (190, 191).

2.6.1 Farmakolojik tedavi

ÜK'nin farmakolojik tedavisi semptomatiktir ve aminosalisilatlar (5-ASA), kortikosteroidler, immünmodülatörler, biyolojik ajanlar ve antibiyotikleri kapsamaktadır (135, 182).

Aminosalisilatlar, aktif atak döneminde veya remisyonun korunması için hafif ve orta şiddetli ÜK vakalarında kullanılmaktadır. Mesalamin, sülfalazin ve topikal mesalamin olarak 3 farklı türü bulunmaktadır. Aminosalisilatlar, sentetik nükleer reseptörlere benzer şekilde davranarak kolondaki inflamasyonu engellemektedir. Mesalamin ve sülfalazin oral yoldan, topikal mesalamin ise lavman yoluyla kullanılmaktadır. Ayrıca, mesalamin veya sülfalazin ile birlikte kombine olarak topikal mesalaminin de kullanıldığı tedavi protokolleri bulunmaktadır. Aminosalisilatların bilinen yan etkileri; baş ağrısı, bulantı/kusma, abdominal ağrı, ishal, hastalığın paradoksal olarak kötüleşmesi, pankreatit ve akut intersistiyal nefritir. Sülfalazin grubunda bu yan etkilere ek olarak geri dönüşlü oligospermi tablosu açığa çıkmaktadır. Topikal mesalaminin benzer yan etkilere sahip olmakla birlikte, sistemik dolaşıma daha az katılması sebebiyle etkileri daha azdır (135, 182).

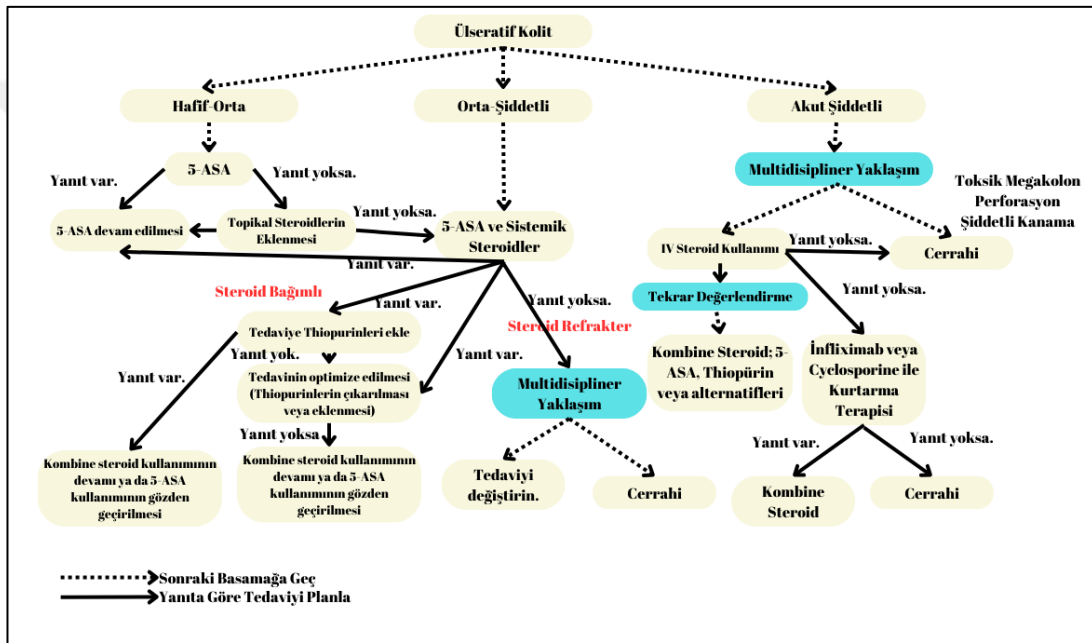
Kortikosteroidler, akut atak dönemlerinde remisyonu sağlamak adına kullanılmaktadır. ÜK'li hastalarda Prednisone/Metilprednisolone ve Budesonide olmak üzere iki alternatifi kullanılmaktadır. Prednisone/Metilprednisolone oral veya intravenöz olarak kullanılabilirken, Budesonid oral yoldan alınmaktadır. Prednisone/Metilprednisolone sitoplazmik reseptörlere bağlanarak DNA sentezini baskılamaktadır. Budesonide ise ek olarak, hepatik metabolizma üzerinden etki sağlamaktadır. Bu sebeple sistemik emilimi nispeten daha az olup, daha az yan etkiye sahiptir. Prednisone/Metilprednisolone grubu ilaçların *cushing* sendromu, duygu durumu değişiklikleri, cilt çatlakları, metabolik kemik hastalığı ve hızlanmış arterojenez gibi yan etkileri bulunmaktadır. Mevcut yan etkileri sebebi ile idame tedavide kullanılmamaktadır (135, 182). İmmünmodülatörler, bağışıklık sisteminin önemli hücreleri olan lenfosit üretiminin regülasyonu veya baskılanmasıyla anti-inflamatuvar yanıtı dolaylı yoldan oluşturan ilaçlardır. Oral, deri altı enjeksiyon veya

intravenöz olarak uygulanırlar. Sık kullanılan immünmodülatörlerden azatioprin (Imuran) ve metakaptopürin (6-MP), oral yoldan alınarak pürin metabolizmasına antagonistik etki etmekte ve T lenfositleri deaktive ederek mukozal immün sistemi baskılamaktadır. Azatioprin ve metakaptopürinin bilinen yan etkileri; doza bağlı miyelosüpresyon, artan enfeksiyon riski, hepatotoksisite, pankreatit, döküntü, lenfoma ve cilt kanseridir. Ciddi yan etkileri sebebiyle kullanımdan önce tiopürin s-metil transferaz (TPMT) taramasının yapılması gerekmektedir. Ayrıca kullanım sırasında düzenli olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon, cilt kanseri tarama ve PAP smear testlerinin yapılması tavsiye edilmektedir. Genellikle orta ve şiddetli ÜK ve CH'de kullanılmaktadır (135, 182).

Biyolojik ajanlar, ilaç teknolojisindeki gelişmeler doğrultusunda pek çok immün kökenli hastalıkta kullanılmaya başlayan etkili ilaçlardır. Orta ve şiddetli ÜK tedavisinde remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi için kullanılmaktadır. Etken maddelere göre farklı etki mekanizmalarına sahip olan biyolojik ajanlardan sık kullanılanları İnfliximab (*Remicade*), Adalimumab (*Humira*), Golimumab (*Simponi*), Vedolizumab (*Entyvio*) ve Tofacitinib (*Xeljans*)'tır. İnfliximab (*Remicade*), Golimumab (*Simponi*) ve Vedolizumab (*Entyvio*) intravenöz, Adalimumab (*Humira*) subkütanöz ve Tofacitinib (*Xeljans*) ise oral yoldan kullanılmaktadır. İnfliximab (*Remicade*), Adalimumab (*Humira*) ve Golimumab (*Simponi*), inflamatuvar yanıtın önemli sitokinlerinden olan TNF-a'nın inhibisyonunu sağlamaktadır. Vedolizumab (*Entyvio*) bağırsaklarda spesifik olarak bulunan ve bağışıklıkta hücrel yanıtın oluşmasından sorumlu alfa-4-beta-7 integrin hedef alarak inflamatuvar yanıtın oluşumunu engeller. Tofacitinib (*Xeljanz*) ise, JAK1 ve JAK3 enzimlerini hedef alarak JAK-STAT iletim yolağının bloke edilmesine ve oto-inflamatuvar yanıtın engellenmesine katkı sağlarlar. Tofacitinib, genellikle anti-TNF tedavilerine yanıt alınamadığı durumlarda tercih edilmektedir. Biyolojik ajanların kullanımından önce tüberküloz ve hepatit B, kullanımı esnasında ise cilt kanseri taramalarının düzenli olarak yapılması tavsiye edilmektedir. Anti-TNF (*Remicade*, *Humira*, *Simponi*) tedavilerinin bilinen yan etkileri; hafif seyirli enfeksiyonlar, lenfoma, demiyelinizasyon, psöriyatik, lupus benzeri reaksiyonlar ve enjeksiyon-infüzyon reaksiyonlarıdır. Anti-TNF ajanlarla kıyaslandığında Vedolizumab ve Tofacitinib'in

daha düşük enfeksiyon riskine ve daha fazla nasofarenjit tablosuna sebep olduğu bildirilmiştir (135, 182).

Antibiyotikler; ÜK’li bireylerde sistemik komplikasyonlar, şiddetli kolit vakaları, poş iltihabı ve peri-anal hastalık varlığında kullanılmaktadır. Sık kullanılan türleri ciprofloxacın ve metronidazole’dür (135, 182). Farmakolojik tedaviler, hastanın fonksiyonel durumu, hastalık lokalizasyonu ve şiddetine göre ayrı ayrı ya da birlikte kullanılabilir (Şekil 4) (135).



Şekil 4. ÜK’ye yönelik örnek hastalık yönetim algoritması

2.6.2 Cerrahi tedavi

ÜK tedavisinde cerrahi tedavi; hastanın durumu ve ek komplikasyon varlığı gözeticilerle yönetilmektedir. Ülsaratif kolitli bireylerde; toksik megakolon, perforasyon ve ciddi hemoraj akut cerrahi müdahale gerektiren hayati komplikasyonlardır. Ek olarak, hastalık süresince kolon darlığı ve displazileri tedavinin yönetiminde cerrahi gerektiren durumlardır. Farmakolojik tedavilerdeki gelişmelere rağmen, ÜK’li bireylerin yaklaşık olarak %20-25’i cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca, ÜK’de kronikleşen hastalık cerrahi gereksinimini

arttırmaktadır ve gelişmiş ülkelerde farmakolojik gelişmelerle birlikte cerrahi gereksinimi azalmaktadır. ÜK'nin yönetiminde uygulanan cerrahi müdahaleler kolektomi, restoratif protokolektomi ve ileostomi ile birlikte uygulanan protokolektomidir. Cerrahi tekniğine göre müdahale açık veya laparoskopik olarak gerçekleştirilebilmektedir. Cerrahi müdahale sonrasında yönetimi hastalığın tedavisinde büyük bir önem arz etmektedir. Bu açıdan ameliyat sonrası komplikasyonların bilinmesi gereklidir. Cerrahi müdahale sonrasında görülebilen komplikasyonlar; yapısal (darlık, sızıntı, apse ve fistüller), inflamatuvar durum (poş iltihaplanması), fonksiyonel bozukluklar (irritabl kesecik sendromu, dışkılama bozuklukları), neoplastik durum (adenokarsinomlar) ve metabolik anormallikler (vitamin ve mineral emilim bozuklukları) olmak üzere 5 ana kategoride incelenmektedir (135).

2.6.3 Psikoterapötik müdahaleler

ÜK'nin kronik doğası hastaların yaşam kalitelerini ve toplumsal katılımını etkilemektedir. Hastalık ile ilişkili semptomların çeşitli psikososyal faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Hastalarda görülen yüksek düzeyde anksiyete, depresyon ve stresin hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini ve hastalığın klinik semptomlarını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (105, 192, 193). Bu açıdan ÜK'nin tedavisinde farmakolojik müdahalelerin yanı sıra, psikososyal faktörlerin de ele alınması gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise yeni tanı alan İBH hastalarının %80'inin psikolojik açıdan herhangi bir destek almadığını göstermiştir (194). İtalya İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Derneği'nin 2021 yılında yayınladığı bir konsensus raporu hastaların tanıyı takip eden mümkün olan en erken dönemden itibaren psikolojik taramalardan geçirilmesi ve gerekliyse psikoterapötik müdahaleler alması gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca bakım verenlerin yükü ile ilgili ek çalışmaların yapılması gereksinimi de vurgulanmıştır (195).

İBH'lı bireylerde sık kullanılan psikoterapötik müdahaleler literatürde; bilişsel davranış terapisi, sosyal destek, hipnoterapi, stres yönetimi ve gevşeme teknikleri

olarak belirtilmiştir. ECCO'nun tamamlayıcı tıp ve psikoterapiye ilişkin güncel raporunda kısa vadede; bilişsel davranış terapisi ve hipnoterapinin İBH ile ilişkili semptomları azalttığı, remisyonu desteklediği ve yaşam kalitesini arttırdığı belirtilmiştir (196). Van Den Brink ve ark. yapmış olduğu randomize kontrollü bir çalışmada bilişsel davranış terapisinin ergen ve genç erişkin anksiyete ve depresyon tanısı bulunan İBH hastalarının fekal kalprotektin düzeyi, CRP ve hastalık semptomlarını etkilemediğini göstermiştir (197). Ergen ve genç erişkin İBH'lı bireylerde yapılan *mindfulness* temelli bilişsel davranış terapisinin etkinliğinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, hastaların depresyon ve anksiyete ile başa çıkma miktarlarının arttığı ancak mikrobiyota ve nöral konnektivite açısından herhangi bir farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir (198). Başka bir çalışmada ise stres yönetimi ve bilişsel davranış terapisinin hastaların ağrı ile ilişkili semptomlarını azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (199). Stres yönetimi ve kendine bakım stratejilerini içeren kapsamlı yaşam tarzı değişikliklerinin 12 ay süresince takip edildiği bir psikoterapi müdahalesinin ÜK'li bireylerin yaşam kalitesini ve duygusal iyi hal algısını arttırdığı ancak hastalığın klinik prognozu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (200). Literatürdeki çalışmalar psikoterapötik müdahalelerin hastalık üzerine etkilerinin üzerinde durmuştur. Elde edilen tartışmalı sonuçlar psikoterapinin dolaylı etkilerinin düşünülmesi gerekliliğini göstermektedir. Bu açıdan psikoterapinin hastalığın kabullenilmesi, stres yönetimi, kendine bakım aktivitelerinin geliştirilmesi ve tedaviye aktif katılımın sağlanması açısından önemli olabileceği düşünülmelidir. Psikoterapötik müdahalelerin hastalık semptomları üzerine etkisi netleşmese de güncel bir sistematik derlemede hastaların ilaç kullanımı ve tedaviye uyumunu arttırdığı için tercih edilebilecek bir tedavi modalitesi olduğu belirtilmiştir (201).

2.6.4 Fekal mikrobiyota transferi

Fekal mikrobiyota transferi (FMT), sağlıklı donörden alınan gaitanın çeşitli işlemlerden geçirilerek alıcının gastrointestinal sistemine yerleştirilmesi işlemidir. İlk olarak 1958 yılında denenen FMT'de birincil amaç, hastalık dolayısıyla bozulan mikrobiyotanın sürdürülebilir şekilde onarımını sağlamaktır. FMT'nin uygulama

protokolüne göre transferden önce; donör ve alıcıya birtakım değerlendirmeler yapılmalıdır. Detaylı bir anamnez ile donörün, endemik ishal bölgelerine seyahat hikayesi, geçirilmiş operasyon öyküsü, kullandığı ilaçlar, kan transfüzyonu alıp almadığı, kendisi veya aile bireylerinde otoimmün, malign ve metabolik hastalık varlığı sorgulanmalıdır. Ayrıca donör gaitasında *C.difficile* toksini, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Cyrtosporidium*, *Helicobacter pylori*, *Enteropatojenik Escherichia coli* gibi bakteriyel ajanların varlığı ve astrovirüs, nörovirüs, rotavirüs, adenovirüs, enterovirüs gibi viral ajanların varlığı sorgulanmalıdır. Donöre yapılacak serolojik kan değerlendirmeleriyle enfeksiyon varlığı sorgulanmalı, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır (202, 203). FMT için gerekli transplantasyon materyali genellikle akrabalar, yakın çevre veya universal bağışçılar tarafından sağlanmaktadır. Donörün seçim işlemi tamamlandıktan sonra transferi yapılacak dışkı dondurulmuş, taze veya kapsüllenmiş şekilde; nazogastrik tüp, kolonoskopi veya lavman yoluyla hastaya nakledilmektedir (203).

FMT'nin İBH'lı hastalar üzerine etkinliği çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Yapılan güncel ve 36 araştırmayı içeren bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre; FMT uygulaması sonrasında İBH hastalarında %37 oranında remisyona saptanmıştır. Araştırmada, gaita nakil türünün (donmuş, taze veya kapsül yolu ile) ve gaita nakil yolunun (ağız, nazogastrik tüp, kolonoskopi veya lavman) etkinlik bakımından herhangi bir farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir. Fakat araştırmacılar, dondurulmuş FMT'nin daha az donör taraması yapılması, uygulama ortamının düşük yapısal gereksinimi ve daha uygun maliyeti sebebiyle tavsiye etmiştir (203). Ek olarak, dondurulmuş FMT'nin canlı mikrobiyota bileşimini değiştirmediği de belirtilmiştir. Ayrıca CH'lı bireylerde % 47,6 ÜK'li hastalarda %35 ve kronik poşiti olan hastalarda ise %7,1'lik remisyona gözlenmiştir (203).

Bununla uyumlu olarak ECCO tarafından yayınlanan “Ülseratif Kolitin Tanı ve Yönetimi üzerine Üçüncü Avrupa Kanıta Dayalı Konsensus'u” klinik remisyona sağlama açısından FMT'yi potansiyel bir tedavi aracı olarak değerlendirmektedir

(204). Literatürden elde edilen bilgiler ışığında FMT, ÜK’de remisyonu sağlamak için kullanılabilecek alternatif bir tedavi aracıdır.

2.6.5 Tıbbi beslenme tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi, ÜK’ye yönelik risk faktörlerini elimine etmek adına preventif ve hasta bireylerin semptomlarını azaltmada ve genel yaşam kalitelerini iyileştirmek adına ise terapötik bir müdahale yöntemidir. Ayrıca tıbbi beslenme tedavisi, hastalık semptomları ile mücadelenin önemli yöntemlerinden olan farmakolojik ajanların etkinliğini desteklemekte ve arttırmaktadır. ÜK’li bireylerde genellikle farklı besinlere intolerans, malabsorbsiyon ve malnutrisyon sonucunda çeşitli makro ve mikro besin ögesi eksiklikleri görülmektedir. Bu açıdan tıbbi beslenme tedavisi hastanın bireysel ihtiyaçları ve eksikliklerine yönelik genel bir değerlendirme ile kapsamlı bir şekilde planlanmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi; değerlendirme, beslenme planının oluşturulması, besin hazırlama, sanitasyon ve işleme yöntemlerine yönelik hasta eğitimi, gerekliyse besin takviyeleri ve enteral beslenmeye yönelik müdahale planının oluşturulmasını kapsamalıdır. Ayrıca, tıbbi beslenme tedavisi hastanın klinik açıdan remisyon veya aktif hastalık döneminde bulunma hali gözetilerek planlanmalıdır (205, 206).

2.6.5.1 Ülseratif kolitte makro besin alımı ve enerji gereksinimi

İBH’lı bireylerde bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi çeşitli gastrointestinal semptomlar veya ilaç kullanımı ile ilişkili yan etkiler sebebiyle oral besin tüketimi azalmaktadır (207). Oral besin alımının kısıtlanması; maldijesyon, malabsorbsiyon, kan ve protein kaybına neden olan kronik diyare ve mikrobiyota disbiyozu ile ilişkilendirilmektedir. Bu durum hem ÜK hem de CH’lı bireylerde sıkça görülmekle birlikte protein-enerji malnutrisyonu ve çeşitli besin ögesi eksikliklerine sebep olmaktadır (206, 208).

İBH’a yönelik klinik beslenme ile ilgili ESPEN rehberinde, İBH hastalarının malnutrisyon riski taşıdığı ve bu nedenle hastaların tanı anında ve sonrasında düzenli

aralıklarla malnütrisyon açısından taranması gerektiği belirtilmiştir. İBH popülasyonunda; medikal tedaviye yanıt alınamayanlar, cerrahi müdahale gereksinimi olan hastalar ve aktif İBH'ı bulunan bireylerde malnütrisyon riski yüksektir. Malnütrisyonun İBH hastalarına etkisi ise, hastalığın semptomatik açıdan kötüleşmesi, hastane yatış oranının artması, enfeksiyon riskinin artması, venöz tromboemboli riski, elektif olmayan cerrahi, hastane kalış oranının artması ve mortalite riskinin artması ile açıklanmaktadır. Bu sebeplerle ESPEN, malnütrisyonun uygun terapötik müdahalelerle tedavi edilmesini güçlü fikir birliğine varılarak önermektedir (22).

ESPEN güncel araştırmalarda hastalarda obezite ve sarkopeni riskinin gün geçtikçe arttığını ve bu durumun hastalık prognozu üzerine önemli etkilerinin olduğunu belirtmiştir. Bütün İBH hastalarının yaklaşık olarak beşte birinin obez olduğu belirtilmiştir. Obezite özellikle CH için bir risk faktörü olarak kabul edilirken, ÜK'li bireylerde risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (22). İskoçya merkezli bir araştırmada, İBH'lı bireylerin %18'inin obez olduğu tespit edilmiştir (209). Başka bir çalışmada ise obez hastaların %14'ünde ve normal vücut ağırlığına sahip hastaların %41,5'inde sarkopeni tespit edilmiştir (210). Sistemik bir derleme çalışmasında bütün İBH popülasyonunun %42'sinde sarkopeni tespit edilmiştir (211). Sarkopenik obezitenin hastalarda cerrahi ihtiyacını arttıran önemli gösterge olduğu belirtilmiştir (210). Yapılan bir araştırma düşük BKİ, ÜK'li bireylerde kötü hastalık prognozu ile ilişkilendirmektedir (212). Başka bir araştırma visceral obezitenin ÜK'li bireylerde nüks riskini arttırdığını göstermiştir(213). Ek olarak, obezitenin ÜK tedavisinde umut vadeden sonuçlara sahip olan biyolojik ajanlara yanıt olumsuz etkilediği, kolorektal cerrahi için teknik zorluklar oluşturduğu ve cerrahi komplikasyon riskini arttırdığı belirtilmiştir (214). Bu doğrultuda ESPEN, İBH'lı bireylerde düzenli olarak beslenme taramasının önemini vurgulamaktadır (22, 214).

ÜK'li bireylerde BKİ'nin optimal aralıkta tutulabilmesi için hastaların enerji gereksinimleri doğru değerlendirilmeli ve uygun bir beslenme planı takip edilmelidir. 2023 yılında yayınlanan güncel ESPEN rehberinde, ÜK hastalarının enerji gereksinimlerinin sağlıklı popülasyonla benzer olduğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar akut ve şiddetli ÜK hastalarının, remisyonadaki hastalar ve sağlıklı

kontrollere kıyasla daha fazla enerji harcadığını göstermiştir (22). Bu durumun artan katabolizma ve yüksek inflamatuvar reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat, hastalık aktivitesiyle paralel olarak bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri de azalmaktadır. Olası bir enerji dengesizliğinin bu sebeple oluşmadığı savunulmaktadır. ESPEN, enerji gereksinimlerinin bireysel ihtiyaçlar ve ek klinik durumlar gözetilerek; dolaylı kalorimetre ve bireysel fiziksel aktivite anketleri kullanılarak belirlenmesi gerektiğini vurgulamıştır. Ayrıca ESPEN, İBH'lı bireylerde enerji alımının günde 30-35 kcal/kg olması gerektiğini güçlü fikir birliği ile önermektedir (22).

Makro besin öğelerinden karbonhidrat sağlıklı bir diyetin temel enerji kaynağıdır. Literatürde, ÜK ile karbonhidrat tüketimi arasında net bir ilişki tanımlanamamıştır. Posa açısından zengin besinlerin İBH'a yönelik koruyucu olduğu, sükröz ve işlenmiş şeker içeren besinlerin ise artmış ÜK ve CH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (215). Yaygın bir kohort çalışması, günlük fast-food ve yüksek oranlarda rafine şeker tüketiminin ÜK'de artan hastalık şiddeti, ameliyat riski ve erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (216). Toplam karbonhidrat, şeker ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin diyetle alımının İBH riskine etkilerini inceleyen bir meta-analize göre; İBH riski ile toplam karbonhidrat alımı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Araştırmacılar bu durumun, karbonhidratlar ile alınan posanın koruyucu etkilerinden kaynaklanabileceğini savunmuştur. Aynı zamanda yüksek şeker içeren bir diyetin bağırsak disbiyozunu, bakteriyel patobiontların çoğalmasını ve inflamasyonu arttırdığı tespit edilmiştir. Yüksek düzeydeki luminal sakkarozun bağırsak bariyer fonksiyon kaybı üzerine geçirgenliği arttırarak doğrudan etkileri mevcuttur. Ayrıca, yüksek oranda işlenmiş şeker içeren gıdaların enerji dengesizliği yaratarak obezite riskini ve dolaylı olarak inflamasyon riskini arttırdığı belirtilmektedir (217). Bu doğrultuda, ÜK'li bireylerde toplam karbonhidrat miktarı kadar alınan karbonhidratın niteliği, içeriği ve kalitesinin ön planda olmalıdır (218).

Toplam protein, hayvansal protein ve hayvansal protein kaynakları ile İBH arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel bir meta-analiz çalışmasında, farklı hayvansal protein kaynakları ile İBH riski arasında doğrusal bir bağlantı saptanamamıştır. Doz-yanıt analizine göre, diyetteki toplam et tüketimindeki 100 g/gün artışın, hastalık

riskini yaklaşık olarak %38 arttırdığı tespit edilmiştir. Araştırmanın diğer bir sonucuna göre ise, yalnızca kırmızı et tüketim miktarı ile İBH arasında pozitif doğrusal bir ilişki saptanmıştır (219). Bu durum, işlenmiş et ürünleri ve tüketimi artan kırmızı etin, ÜK'li hastalar için potansiyel olarak olumsuz etkilere sahip olabilecek besin kaynakları olduğu görüşüne katkı sağlamaktadır. Avrupa'da yapılan prospektif bir kohort araştırmasında, anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi saptanamamasına rağmen, süt tüketiminin ÜK'de hastalık riskini azaltıcı etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (219).

ESPEN klinik rehberinin güncel versiyonunda, remisyonadaki İBH hastalarının protein gereksinimlerinin sağlıklı kontrollerle benzer miktarlarda olması gerekliliği savunulmuştur. Bu doğrultuda, İBH'lı bireylerin günlük 1 g/kg protein alımı tavsiye edilmektedir. Aktif inflamasyon ve hastalık süreçlerinde proteolitik ve katabolik yanıtı cevap verilebilmesi için günlük 1,2-1,5 g/kg protein alımı önerilmektedir (22).

Yağ asitleri; mukozal bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi, epitelyal bariyer fonksiyonunun optimal koşullarda sürdürülebilmesi, reaktif oksidatif radikallerin uzaklaştırılması ve inflamatuvar yanıtın regüle edilmesinde önemli roller oynayarak, bağırsağın sağlıklı bir fonksiyon sürdürebilmesi için büyük bir etkiye sahiptir (220). Yağ asitlerinin sindirim ve emilim metabolizması, bileşimi ve zincir uzunluğu, çift bağların sayısı ve konumu gibi moleküler özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (221). Diyetle alınan n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden olan linoleik asiti tüketiminin ÜK riskini arttırdığını, n-3 çoklu doymamış yağ asidinin alımının ise ÜK insidansını azalttığı belirtilmektedir (222). N-3 ve türevi çoklu doymamış yağ asitleri; anti-inflamatuvar moleküller ve inflamatuvar kimyasal mediatörleri dengelemekte ve düzenlemektedir. Ayrıca, anti-inflamatuvar sitokinleri artırarak yara iyileşmesi, bağırsak mukozasının rejenerasyonu ve re-epitelizasyonunu uyarmaktadır (223). ÜK etiolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen Batı tipi beslenmenin n-6/n-3 çoklu doymamış yağ asidi oranı (20:1) bakımından ciddi bir dengesizliğe sebep olarak pro-inflamatuvar reaksiyonları tetiklediği bilinmektedir (217). Bu açıdan, ÜK'li bireylere yönelik beslenme planlanırken n-6 ve n-3 yağ asitlerinin oranının önemli bir belirteç olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Diyetle alınan Omega-3 ve Omega-6 yağ asitlerinin oranı için de benzer bir durum söz konusudur. DSÖ, toplam enerji

alımının %0,5-%2'si oranında Omega-3, %2,5-%9'u oranında ise Omega-6 alımını önermektedir (224).

İBH'lı hastalara yönelik beslenme programı planlanırken; makro besin öğeleri bakımından besin kalitesi, alım miktarı kadar üzerinde durulması gereken bir konudur. ESPEN, beslenme için gereken karbonhidrat, protein ve yağların mümkün olan en doğal şekilde basit karbonhidratlar ve sağlıklı yağlardan sağlanması gerektiğini savunmaktadır (22). İngiliz Diyetetik Derneği'nin İBH'a yönelik değerlendirme ve diyet yönetimine ilişkin konsensüs rehberinde ise benzer olarak; işlenmiş gıda, hayvansal yağ, yüksek yağ, rafine şeker ve yüksek tuz ihtiva eden gıdaların tüketilmemesi konusunda öneride bulunulmuştur (225).

2.6.5.2 Ülseratif kolitte mikro besin öğeleri

İBH hastaları; malabsorbsiyon ve malnütrisyon gibi beslenme ve emilim bozuklukları ve hastalık aktivitesi sebebiyle görülen ishal, kanama, iştahsızlık gibi semptomlar paralelinde çeşitli mikro besin ögesi eksiklikleri yaşamaktadır. ESPEN'e göre çinko, kalsiyum, demir, folik asit, B12, D ve E vitamini eksiklikleri İBH'lı hastalarda sık görülmektedir (22). Mikro besin öğelerine yönelik serum incelemeleri; hastalık aktivitesi hakkında sekonder bilgiler sağlarken inflamasyon varlığında klinisyene ek bilgiler sağlamaktadır. İBH'lı bireylerde mikro besin ögesi eksikliği görülme nedenleri ve prevalansı Tablo 4'te özetlenmiştir (226).

Tablo 4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan birey lerde mikrobesein ögesi eksikliği görölme sebepleri ve prevelansı

Mikro Besin Ögesi	Prevelans (%)		Eksiklik Sebepleri	Ana Etkiler
	ÜK	CH		
Folik Asit	35	54-67	GI rezeksiyonları; sülfasalazin, metotreksat, kolestiramin kullanımı; aklorhidri; ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme (SIBO).	Anemiye, hiperhomosisteinemi (tromboembolik olaylara neden olur), karsinogenez riski.
Vitamin B12	5	48	Terminal ileit, terminal ileum > 20 cm ise rezeksiyon, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO).	Anemi, hiperhomosisteinemi
Vitamin C	16	24	Malabsorbsiyon, C vitamini taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki polimorfizmler. TNF-o aynı zamanda C vitamini alımı için gerekli olan taşıyıcıların transkripsiyonunu da azaltır.	Demir alımında ve kullanımında bozulma, yara iyileşmesinde gecikme, kanama.
Vitamin A	26-93	11-50	Terminal ileum hastalığı veya ileal rezeksiyon (malabsorbsiyon).	Hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak yara iyileşmesi gecikme-eksiklik.
Vitamin D	40	70	Terminal ileum hastalığı veya ileal rezeksiyon (malabsorbsiyon), ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme (SIBO)	Kalsiyum eksikliği, kemik mineral yoğunluğu kaybı, mukozal bariyer fonksiyonlarının bozulması, hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak karsinogenez riski.
Vitamin E	5	5	Terminal ileum hastalığı veya ileal rezeksiyon (malabsorbsiyon).	Lipid peroksidasyonu, yara iyileşmesinde azalma.
Vitamin K	44	54	Terminal ileum hastalığı veya ileal rezeksiyon (malabsorbsiyon).	Kemik mineral yoğunluğu kaybı, kanama.
Demir	81	39	Proksimal ince bağırsak hastalığı/rezeksiyonu (bağırsak emiliminin sınırlı olması), rektal kanama, aklorhidri, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO).	Anemi, yorgunluk, anormal büyüme ve yetersiz bilişsel gelişim.
Potasyum		6-20	Kolektomi/kese, prednizon, ishal, kusma, mukozal inflamasyon (sekresyon artışı).	Kas zayıflığı/krampları, kardiyak aritmi.
Kalsiyum	10	13	Proksimal ince bağırsak hastalığı/rezeksiyonu (bağırsak emiliminin sınırlı olması), kortikosteroid tedavisi, D vitamini metabolizmasının bozulması.	Kemik mineral yoğunluğu kaybı, osteoporoz, karsinogenez riski.
Magnezyum		14-88	Kronik veya şiddetli akut ishal, kısa bağırsak (bağırsak emiliminin azalması), D vitamini metabolizmasının bozulması.	Kemik mineral yoğunluğu kaybı.
Çinko	38-45	40-50	İshal, ostomiler, yüksek çıkışlı fistüller, bağırsak iltihabına bağlı kronik malabsorbsiyon durumu.	Oksidatif hücresel hasar, yara iyileşmesinde eksiklik, işlevsiz epitel bariyeri, mukozal bağışıklıkta değişiklik, proinflamatuvar sitokinlerde artış.
Selenyum		35-40	Bağırsak emiliminin bozulması (duodenum, caecum).	İnflamasyon, karsinogenez riski.

ESPEN, İBH hastalarının remisyon ve aktif hastalık dönemlerinde düzenli olarak mikro besin eksiklikleri açısından değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca, saptanacak besin eksikliklerinin mümkün olan en kısa sürede desteklenmesi gerektiğini savunmaktadır (22).

Ek olarak İngiliz Diyetetik Derneği, İBH hastalarının folik asit, B12 ve D vitamini, demir, çinko, magnezyum ve selenyum açısından destekleyici bir beslenme planıyla takip edilmesi gerektiğini önermektedir (225).

2.6.5.3 Ülseratif kolitte enteral beslenme

Enteral beslenme (EB), ağızdan veya beslenme tüpü (nazogastrik, orogastrik, nazoenterik, oroenterik ve gastrostomi veya jejunostomi) aracılığıyla ÜK'li bireylerde beslenmeyi desteklemek amacıyla kullanılan bir müdahaledir. EB tedavisinde, diyet bileşenlerinin küçük parçalara ayrılarak işlendiği elementer ürünler (aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve sindirime ihtiyaç duyulmayan gıdalar), yarı-elementer ürünler (küçük peptitler, oligosakkaritler, orta zincirli yağ asitleri içeren ürünler) ve elementer ürünlere kıyasla daha belirgin gıda parçaları içeren polimerik (protein, karbonhidrat, orta ve uzun zincirli yağ asitleri içeren) ürünler kullanılmaktadır. EB, ÜK'li bireylerde; intralüminal antijenleri içermemesi, proinflamatuvar sitokinlerin regülasyonu, antioksidatif etki, mikrofloranın düzenlenmesi, mukozal ve epitelyal restorasyon, mezenterik yağ dokusu hipertrofisinin iyileştirilmesi, emilim ve beslenme durumunun optimize edilmesi gibi potansiyel etkilere sahiptir (227).

ESPEN, enteral beslenmenin hastalık aktivitesi ve semptomatik iyileşme üzerine etkilerini inceleyen araştırmaların kanıt düzeyinin artırılmasına ihtiyaç olduğunu belirtmiştir. Ek olarak, enteral beslenmenin, ÜK'li bireyler için protein-enerji malnütrisyonunu engellemek adına kullanılabilecek güvenli bir destek tedavi olduğu belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan güncel bir araştırmaya göre yedi günlük enteral beslenme müdahalesinin akut şiddetli ÜK olan bireylerdeki kortikosteroid yanıtını arttırdığı saptanmıştır (228). Ayrıca, ESPEN'e göre enteral veya parenteral beslenme hiçbir İBH'lı hasta için primer beslenme yöntemi olarak görülmemelidir (22).

2.6.6 Ülseratif kolitte farklı beslenme müdahalelerinin etkileri

Literatürde ÜK'ye yönelik farklı beslenme müdahalelerinin hastalık semptomları ve aktivitesi üzerine etkileri incelenmiştir. ÜK'li bireylerde; düşük FODMAP, karajenan eliminasyon diyeti, laktoz eliminasyon diyeti, glutensiz diyet, düşük mikropartikül diyeti, spesifik karbonhidrat diyeti, ketojenik diyet, bitki bazlı beslenme modeli, anti-inflamatuvar diyet, ülseratif kolit dışlama diyeti, otoimmün protokol diyeti ve Akdeniz diyeti gibi birçok beslenme modelinin etkinliği deneysel düzeyde incelenmiştir (229). Fakat, literatürde bu diyet yaklaşımlarının hastalık üzerine spesifik etkilerini gösteren çalışmalar oldukça sınırlı düzeyde kanıta sahiptir. Bu sebeple ESPEN güncel rehberinde, İBH'lı hastalarda genel geçerliğe sahip bir diyet modelinin bulunmadığını, bunun yerine hastanın bireysel ihtiyaçları doğrultusunda multidisipliner bir ekip tarafından denetlenen bir beslenme programının planlanmasını tavsiye etmektedir (22).

2.6.6.1 Düşük FODMAP diyeti

FODMAP, fermente edilebilen; oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve poliollerin sıkı bir şekilde elimine edildiği bir diyet yaklaşımıdır. İritabl bağırsak sendromu (IBS) için geliştirilmiştir. Düşük FODMAP diyeti, ince bağırsakta tam emilmeyen ve yüksek derecede fermante olan kısa zincirli karbonhidratların şişkinlik, ishal, karın ağrısı ve kötü emilime sebep olduğu gerekçesi ile günlük alımlarının kısıtlanmasını gerektirmektedir (229).

Yüksek FODMAP içeriği bulunan; tahıllar ve türevleri (buğday, arpa, çavdar), baklagiller (mercimek, fasulye, nohut, soya ve bezelye), sebzeler (enginar, kuşkonmaz, karnabahar, sarımsak, pırasa, mantar, soğan, yeşil soğan, arpacık soğanı ve taze bezelye), meyveler (elma, kayısı, armut, böğürtlen, kiraz, incir, mango, nektarin, şeftali, hurma, erik, kuru erik, tamarillo, karpuz ve üzüm), süt ve süt ürünleri (süt, dondurma, yumuşak peynirler, yoğurt) gibi bir çok temel gıdanın alımının kısıtlanması sebebiyle bireylerin diyet seçeneklerini daraltmaktadır (230). Düşük FODMAP diyeti; eliminasyon, hassasiyetin tanımlanması ve kişiselleştirme olmak

üzere 3 aşamadan oluşmaktadır. Eliminasyon aşamasında, yüksek FODMAP içeriği bulunan besinlerin alımı kısıtlanmaktadır. 2-6 haftalık periyotlar içerisinde bireylerin hassas olduğu FODMAP içeren besinler kademeli maruziyet yöntemi ile belirlenmektedir. Üçüncü ve son aşama olan kişiselleştirmede ise bireyin beslenme planı kişisel gereksinimlerine göre düzenlenmektedir (231). Birçok randomize kontrollü ve gözlemsel araştırma İBS'li bireylerde düşük FODMAP diyetinin; bağırsak semptomlarında önemli miktarlarda düzelme sağladığını kanıtlamıştır (231, 232).

Son yıllarda düşük FODMAP diyetinin artan popülerliği sebebiyle İBH başta olmak üzere pek çok gastrointestinal hastalıkta etkinliği araştırılmıştır. Düşük FODMAP diyetinin İBH'lı hastalardaki etkileri tartışmalıdır. Cox ve arkadaşlarının 2020 yılında 52 İBH'lı (26 ÜK, 26 CH) bireyde düşük FODMAP diyetinin etkilerini incelediği randomize kontrollü bir araştırmanın sonuçlarına göre; hastaların gastrointestinal semptomlarının azaldığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinin geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca semptomatik iyileşmenin ÜK'li bireylerde CH'ye kıyasla daha fazla olduğu belirtilmiştir (233).

Güncel bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre ise İBH'lı bireylerde düşük FODMAP diyeti, gastrointestinal semptomları azaltmaktadır. Fakat, hastalık progresyonunun temel sorumlusu olan mukozal inflamasyon ve dışkı tutarlılığını iyileştirmediği bulunmuştur (232).

Semptomatik iyileşme sağlamasına karşın düşük FODMAP diyeti, hastaların dışkı örneklerindeki prebiyotik bakteri oranlarında ve mikrobiyota çeşitliliğinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Bu durumun düşük FODMAP diyetinin, İBH'lı bireylerin bağırsak disbiyozunu artırarak, uzun vadede hastalarda inflamatuvar yanıtın kötüleşmesine sebep olabileceği düşünülmektedir (229). Bu perspektiften düşük FODMAP diyetinin İBH üzerine uzun vadeli etkilerinin araştırılması gereklidir. Ayrıca sonuçların genellenebilmesi ve yorumlanabilmesi için İBH'a özgü patoloji, nüks dönemleri, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt bağlamlarında düşük FODMAP diyetinin etkilerini araştırarak çok sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6.6.2 Karajenan eliminasyon diyeti

Karajenan, birçok gıdada kıvam arttırıcı, stabilize edici veya emülsifiye edici madde olarak kullanılan bir katkı maddesidir. Çoğunlukla süt ürünlerinde ve işlenmiş gıdalarda bulunmaktadır (234). İşlenmiş gıdalardaki karajenanın artan kolit oranıyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (229). Bhattacharyya ve ark. yapmış olduğu randomize kontrollü pilot çalışmada, remisyondaki 12 ÜK hastasına karajenan eliminasyon diyeti ve standart diyet müdahalesi uygulamıştır. Araştırma sonucunda karajenan içermeyen grupta semptomların tekrarlama oranının daha az olduğu, IL-6 düzeylerinin ve fekal kalprotektin düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir (235). Karajenan eliminasyon diyetinin ÜK'li hastalar üzerindeki etkilerinin daha geniş örneklemelerde araştırıldığı kanıt değeri yüksek araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.6.6.3 Laktoz eliminasyon diyeti

Laktoz eliminasyon diyeti, genellikle laktoz intöleransı bulunan kişilerde gastrointestinal semptomların giderilmesine amacıyla kullanılmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında CH ve ÜK olan bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla artmış bir laktoz intöleransı olduğu tespit edilmiştir (236).

Literatürde, laktoz eliminasyon diyetinin, laktoz intöleransı tanısı almayan İBH hastaları üzerindeki klinik etkisi belirsizliğini korumaktadır. Ek olarak, güncel literatür laktoz intöleransının İBH hastalarında değerlendirilmesini önermektedir (229).

2.6.6.4 Glutensiz diyet

Gluten buğday, çavdar ve arpa tanelerinde yaygın olarak bulunan bir proteindir. Yüksek su bağlama kapasitesi sebebiyle elastik ve işlenebilir bir yapıdadır. Dolayısıyla, fermentasyon ve pişirme işlemleri sırasında viskoelastik membranlar oluşturmaktadır. İyi bir aroma taşıyıcısı olan gluten üreticiler tarafından katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (237). Gluten eliminasyon diyeti veya glutensiz diyet, immün sistemin disregüle olduğu inflamatuvar bir hastalık olan Çölyak hastalığının tedavisi

için geliştirilmiştir. Çölyak ve İBH'nin immün sistem etkilenimi ve inflamatuvar doğası gereği, glutensiz diyetin etkileri de benzer şekilde araştırma konusu olmuştur. ABD merkezli 1647 kişinin katıldığı bir internet araştırmasında, hastaların %19,1'inin geçmişte glutensiz beslendiği ve glutensiz beslenenlerin %65,6'sının gastrointestinal semptomlarında iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (238). İsviçre'de 1254 katılımcıyla yapılan benzer bir çalışmada hastaların %4,7'sinin glutensiz diyet uyguladığı bildirilmiştir. Glutensiz diyet uygulayan hastaların uygulamayanlara kıyasla; hastalık aktivitesi, hastaneye yatış ve cerrahi gereksinimi bakımından herhangi bir farklılığa sahip olmadığı belirtilmiştir (239). Literatürdeki araştırmaların genellikle hasta bildirimine dayalı olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda, glutensiz diyetin hastalık aktivitesi, şiddeti ve remisyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü ve geniş örneklem büyüklüklerine sahip araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.6.6.5 Düşük mikropartikül diyeti

Mikropartiküller, 0,1 ile 1 µm boyutları arasındaki parçacıklardır. Mikropartiküller bağırsakta lenfoid dokusundaki hücrelerde birikmekte ve inflamatuvar değişikliklere yol açmaktadır. Bu durumun olası mekanizmasının mikropartiküllerin lümen antijenlerini absorbe ederek, interlökin-1 yolağını tetiklediği düşünülmektedir (240, 241). Mikropartiküller, endojen ve eksojen olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Endojen mikropartiküller kalsiyum fosfat moleküllerinden, eksojen mikropartiküller ise toz, beslenme kontaminantları ve titanyum dioksit gibi katkı maddelerinden oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar eksojen mikropartiküllere maruziyetin batı tipi beslenmede daha fazla olduğu gösterilmiştir. Düşük mikropartikül diyeti besinlerle alınan mikropartiküllerin mümkün olduğu kadar azaltılmasını prensip edinmektedir (242). Lomer ve ark. yapmış oldukları çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, mikropartikül alan bireylerin almayanlara kıyasla daha düşük hastalık aktivitesi gösterdiğini tespit etmiştir (242). 83 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, hastalara düşük kalsiyum ve düşük mikropartikül diyeti verilmiştir. Araştırma sonucunda hastalığın remisyon oranlarında, ESR, CRP, fekal kalkülatin ve cerrahi gereksinimi bakımından bir farklılık tespit edilememiştir (243).

Düşük mikropartikül diyetinin spesifik olarak ÜK üzerine etkinliğini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Potansiyel olarak; mikropartiküllerin inflamatuvar yolları tetiklemesi sebebiyle mikropartiküllerin eliminasyonunda semptomların azalabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu çıkarımın desteklenebilmesi için literatürün kanıt düzeyinin artırılmasına ihtiyaç vardır.

2.6.6.6 Spesifik karbonhidrat diyeti

Spesifik Karbonhidrat Diyeti (SKD), kompleks karbonhidratlar ve disakkaritlerin diyetten dışlanması amaçlayan bir diyet yaklaşımıdır. SKD'ye göre; tahıl ve tahıl ürünlerinin ve lakto-fermente ve sert peynirler hariç süt ürünlerinin, patates ve benzeri nişastalı sebzelerin, işlenmiş ve tütülenmiş etlerin diyet ile alımı kısıtlanmalıdır. Ek olarak, rafine şeker kullanımı yerine bal kullanımı tavsiye edilmektedir (229).

Kompleks karbonhidratlar, disakkaritler ve sindirimi zor olan bileşenler mikrobiyotada disbiyoz, bağırsak bariyerinin bozulması ve inflamasyonun gelişimine katkıda bulunmaktadır. SKD'nin temel prensibi kompleks karbonhidratların alımının elimine edilmesiyle disbiyozun inhibisyonunun sağlanmasıdır (229).

Pediyatrik İBH'lı bireylerde yapılan bir çalışma, SKD'nin enerji dengesini sağlamak için engel oluşturmadığı ve makro-mikro besin alımı bakımından yeterli olduğunu göstermiştir (244). 20 CH ve 6 ÜK'li bireyde yapılan bir çalışmada, SKD'nin hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (245). CH'li 7 pediyatrik hastada yapılan bir çalışmada SKD'nin hastalık semptomlarını azalttığı ve fekal kalkülatin miktarını normalize ettiği gösterilmiştir (246).

Başka bir çalışma, SKD'nin CH'li bireylerde semptomatik açıdan iyileşme sağladığı fakat fekal kalkülatin miktarını üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir (247). 417 yetişkin İBH'lı bireyde (%43 ÜK) yapılan bir çalışmada, 12 haftalık SKD uygulaması sonucunda hastaların %42'sinde semptomatik remisyonun görüldüğü belirtilmiştir (248).

2.6.6.7 Ketojenik diyet

Ketojenik diyet, günlük 50 gramın altında karbonhidrat ve yüksek yağ tüketimine dayalı bir diyet yaklaşımıdır. Literatürde farklı hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Epilepsi ve Alzheimer gibi kronik hastalıklarda KD, sağladığı nöroprotektif etkilerden dolayı tercih edilmektedir (249). Ayrıca KD, kanserli hastalarda onkojenik epigenetik modifikasyonları inhibe ederek, uygulanan radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğini arttırmaktadır (250). Çok sayıda araştırma KD'nin klinik uygulamasını önermektedir. Fakat, KD'nin İBH ve ÜK'ye yönelik spesifik etki mekanizması netlik kazanmamıştır. Bu durumla ilişkili olarak, literatürde yer alan güncel bir derleme çalışmasında KD'nin bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek Th17 birikimini azalttığı ve anti-inflamatuvar etkiler gösterdiği savunulmuştur (229).

Kong ve ark. tarafından kolitli fare modelleri üzerinde yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre; KD bağırsaklardaki inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde azaltmakta, bağırsak-bariyer fonksiyonunu korumakta, doğal lenfoid hücre üretimini ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır (250).

Li ve ark. yapmış oldukları çalışmada bu bulguların tam aksini savunmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre KD hastaların bağırsak geçirgenliğini arttırmakta, bağırsak epitelyal gen ekspresyonunu inhibe etmekte, vücut ağırlığını azaltmakta ve kolon iltihabını arttırmaktadır (251).

Kong ve ark. KD'nin bağırsak mikrobiyotasında yer alan patojenik bakterileri arttırarak (Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Helicobacter ve Escherichia-Shigella) kolit tablosunu kötüleştirdiğini ortaya koymaktadır (250).

Sonuç olarak, KD'nin ÜK ve İBH'lı bireylerdeki etkileri henüz netlik kazanmamıştır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalı olup, insan denekler üzerindeki etkilerinin açıklandığı ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6.6.8 Bitki bazlı diyet

Bitki bazlı diyet, tüm hayvansal ürünlerin diyetten dışlanması veya sınırlı miktarda tüketilmesini kapsayan diyet müdahaleleri için kullanılan şemsiye bir terimdir. Yapılan çalışmalarda, genellikle bitki bazlı beslenme müdahaleleri “vegan” diyet ile birbirinin yerine kullanılmaktadır. Fakat, bitki bazlı diyetin kapsamı literatürde farklı şekillerde nitelenmiştir. Güncel bir sistematik derlemeye göre; bitki bazlı diyetlerin %33’ü süt ürünlerini, %20’si yarı vejeteryan diyet modelini tanımlamaktadır (252). Ek olarak, Ostfeld isimli araştırmacı bitki bazlı diyeti, tüm hayvansal kökenli besinlerin diyetten dışlanması olarak tanımlamıştır (253). Williams ve Patel isimli araştırmacılara göre ise bitki bazlı diyetle işlenmiş gıdalar, yağlar ve hayvansal gıdaların diyetdeki alımlarının mümkün olan en az miktara indirilmeli ve bitki kaynaklı besinlerin tüketimi mümkün olan maksimum düzeyde artırılmalıdır (254).

Chiba ve ark. alevlenme dönemindeki CH’lı bireylere yüksek miktarda posa içeren bitkisel tabanlı bir diyet uygulamış ve hastalarda remisyon görüldüğünü raporlamıştır (255). Başka bir çalışmada ise bitki bazlı diyet uygulayan hastaların nüks oranının %14 olduğu tespit edilmiştir (256). Chiba ve ark. 2020 yılında yayınladıkları takip çalışmasında infliksimab ve bitki bazlı diyet uygulamalarının bağımsız ve kombine etkilerini incelemiştir. Araştırma sonucunda; ilaç kullanımından önce bitki bazlı diyet alan şiddetli ÜK hastalarının %76’sında remisyon saptanmıştır. Ayrıca, ilaçla birlikte bitki bazlı diyetin kısa ve orta vadede hastaların remisyon oranını arttırdığı tespit edilmiştir (256).

2.6.6.9 Anti-inflamatuvar diyet

Anti-inflamatuvar diyet (AiD), spesifik karbonhidrat ve bitki bazlı diyet benzeri bir eliminasyon diyetidir. İnflamatuvar potansiyeli yüksek besinlerin diyetten dışlanması prensibini temel almaktadır. AiD, rafine edilmiş veya işlenmiş karmaşık karbonhidratların alımının sınırlandırılması ve prebiyotik, probiyotik, n-3 çoklu

doymamış yağ asitlerinin tüketiminin arttırılmasını hedeflemektedir. İBH'a özgü AiD'e yönelik beslenme önerileri 5 aşamada özetlenmiştir (257):

1. Laktoz, rafine veya işlenmiş kompleks karbonhidratların alımı sınırlandırılmalıdır.
2. Prebiyotik, probiyotik ve bağırsak florasının dengesini regüle eden bileşenlerden zengin çözünür lif, pırasa, soğan ve fermente gıdaların alımı arttırılmalıdır.
3. Toplam yağ ve doymuş yağ asitlerinin alımı azaltılmalı, omega-3 açısından zengin derin deniz balıkları ve zeytinyağı gibi gıdaların alımı arttırılmalıdır.
4. Besin eksiklikleri ve intöleransları tespit edilmelidir ve sağlıklı beslenmeye yönelik genel beslenme kalıpları gözden geçirilmelidir.
5. Bağırsaklarda besinlerin emilim oranını arttırmak için gıdanın dokusu değiştirilmelidir. Gıdanın pişirilmesi, homojenize edilmesi veya öğütülmesi bu işleme örnek gösterilebilir.

AiD'i diğer eliminasyon diyetlerinden ayıran en önemli faktör semptom şiddeti ve hasta toleransı gibi bireysel ihtiyaçları gözeterek gıdaların form ve doku gibi özelliklerinin değiştirilmesini esas almaktadır. Başka bir ifadeyle AiD, hastaların ne tükettikleri kadar, nasıl tükettiklerini de konu edinmektedir. İlk aşamada tüketilen besinlerin dokusu yumuşak kıvamda (örn; püre, *smoothie*, çorbalar, yoğurt ve öğütülmüş chia, yulaf ve yağsız etler) olmalıdır. Yumuşak kıvamda tüketilen yiyeceklere ek olarak iyi pişmiş gıdalar (fasulye ve fındık unlarıyla pişirilen yiyecekler, fındık ezemeleri), hastalık semptomları kademeli olarak düzeldikçe de formu değiştirilmeyen tam gıdalara geçiş yapılabilmektedir (257, 258).

AiD, intestinal lümen içerisindeki inflamatuvar süreçleri uyarabilecek veya bağırsak lümenindeki patojenik mikroorganizmaların çoğalmasına katkıda bulunabilecek potansiyeldeki gıdaların, katkı maddelerinin ve bileşenlerin temasını sınırlayarak İBH tedavisini desteklemek üzere tasarlanmıştır (229). Literatürde AiD'in farmakolojik tedavilerle birlikte kullanımını araştıran çok sayıda araştırma mevcuttur. 8 CH ve 3 ÜK hastasına 4 haftalık AiD'in uygulandığı bir vaka kontrol çalışması hastalık semptomlarını, şiddetini ve farmasötik yük açısından olumlu sonuçlar bildirmiştir (259). Başka bir araştırmada ise AiD'in mikrobiyota ve bağışıklık sistemi

üzerine etkileri incelenmiştir. 12 CH ve 7 ÜK hastası üzerinde yapılan bu araştırmanın sonuçları; hastaların dışkı örneklerinde kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini sağlayan *Clostridia* ve *Bacteroides* sınıflarına ait bakterilerin yoğunluğunun arttığını, serum interleokin 6, interleokin 8 ve TNF-alfa sitokinlerinin azaldığı tespit edilmiştir (260). Remisyonundaki ÜK hastalarında AiD'in etkilerini inceleyen bir çalışmada, hastaların fekal kalprotektin miktarında azalma tespit edilmiştir (261). Ayrıca, araştırmanın etkileyici diğer bir sonucu ise dışkıda *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* yoğunluğundaki meydana gelen artıştır (261).

Sonuç olarak; AiD müdahaleler, İBH'da remisyonun sürdürülebilmesi için potansiyel bir tedavi aracı olarak görülebilir. Fakat, aktif hastalığa sahip bireylerde AiD'in etkinliği ve güvenliğini inceleyen kanıt düzeye yüksek araştırmalara ihtiyaç olduğu gözlenmektedir.

2.6.6.10 Ülseratif kolit dışlama diyeti

Ülseratif Kolit dışlama diyeti (ÜKDD), ÜK'li bireyler için spesifik olarak tasarlanmış bir eliminasyon diyetidir. ÜKDD, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirmeyi amaçlayan bir beslenme yaklaşımıdır. ÜKDD, goblet hücreleri, bağırsak mukozası ve mikrobiyota kompozisyonunu olumsuz etkileyebilecek bütün besinlerin tüketimini dışlamaktadır. ÜKDD toplam protein alımını azaltmaktadır. Bu durumun sebebinin sülfür içeren aminoasitlere maruz kalımı minimale indirmek olduğu belirtilmektedir. Ayrıca ÜKDD, hayvansal yağların, doymuş yağ asitlerinin ve çoklu doymamış yağ asitlerinin alımını kısıtlamaktadır. Bunun yerine doğal kaynaklardan tekli doymamış yağ asitleri, triptofan, pektin ve dirençli nişasta alımını arttırmaya odaklanmaktadır. ÜKDD, düşük protein, yağ, yüksek posa alımını hedefleyen ve katkı maddesi içermeyen bir diyet yaklaşımıdır. Diyetin ilk aşaması 6 hafta sürmektedir. Bu aşamada besinler; sınırsız tüketilenler, sınırlı tüketilenler ve tüketilmesi kontraendike olanlar olmak üzere 3'e ayrılarak, hastaya ilgili eğitim verilmektedir. Buna göre sınırsız tüketilen besinler; sebzeler, meyveler, pirinç ve patatestir. Sınırlı tüketilebilenler; yumurta, kümes hayvanları, yoğurt ve makarna türü ürünlerdir. Kullanımı kesinlikle kontraendike olan besinler ise;

işlenmiş gıdalar ve şekerdir. ÜKDD'nin ikinci aşaması 7. ve 12. hafta arasındaki süreci kapsamaktadır. Bu aşamada hastalara seçili gıdalara ek olarak baklagiller, sebzeler ve tahıl ürünlerine yönelik daha fazla opsiyon sağlanmaktadır (262).

ÜKDD, etkisi yalnızca 1 adet çalışma ile incelenen ve tedavi edici etkisi gelecekteki araştırmalar için umut vadeden bir beslenme yaklaşımıdır. 2021 yılında Shabat ve ark. yaptığı çok merkezli bir araştırmada 24 pediatrik ÜK hastasına 12 haftalık ÜKDD müdahalesi uygulanmıştır. Deneyin 6. haftasında hastalarda remisyon oluştuysa (pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi >10), ÜKDD'nin ikinci aşamasına geçilmiştir. Remisyona girmeyen hastalar ise farmakolojik tedavi uygulandıktan sonra tekrar diyet müdahalesine alınmıştır. Araştırma sonuçlarına göre; hastaların toplam protein alımında, sülfür içeren amino asitlerde, demirde ve doymuş yağ asitlerinin alımında azalma, tekli doymamış yağ asitleri ve posa alımında artma tespit edilmiştir. 6. haftada katılımcıların yaklaşık olarak %37'sinde klinik remisyon gözlenmiştir. Müdahale öncesi ve sonrası kıyaslamalarda ise hastaların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı bir şekilde azalmıştır (262).

Sonuç olarak; ÜKDD gelecekte hastaların tedavisinde kullanılabilecek, etkinlik bakımından umut verici bir diyet müdahalesidir. ÜKDD'nin ilk aşaması oldukça katı kurallara bağlıdır. Bu sebeple kişilerin genel beslenme durumunun olumsuz etkilenip etkilenmediği dikkatlice incelenmelidir. Ayrıca, ÜKDD'nin erişkin hastalar üzerindeki etkilerinin belirsiz olması sebebiyle kanıt düzeyi oldukça yetersizdir. ÜKDD'nin klinik pratiğe geçişi için kanıt değeri yüksek çok sayıda araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.6.6.11 Otoimmün protokol diyeti

Otoimmün protokol diyeti (OPD), gastrointestinal sistem içerisinde antijen olarak algılanabilecek, mukozal inflamasyonu uyaraabilecek ve mikrobiyotanın disbiyozuna sebep olabilecek yiyeceklerin eliminasyonunu içeren paleolitik bir diyet yaklaşımıdır. OPD'ye göre; tahıllar, baklagiller, gölge (*nightshade*) sebzeleri (patates, domates, yaban mersini, biber, patlıcan ve biberiye), yumurtalar, süt ürünleri, kuruyemişler ve

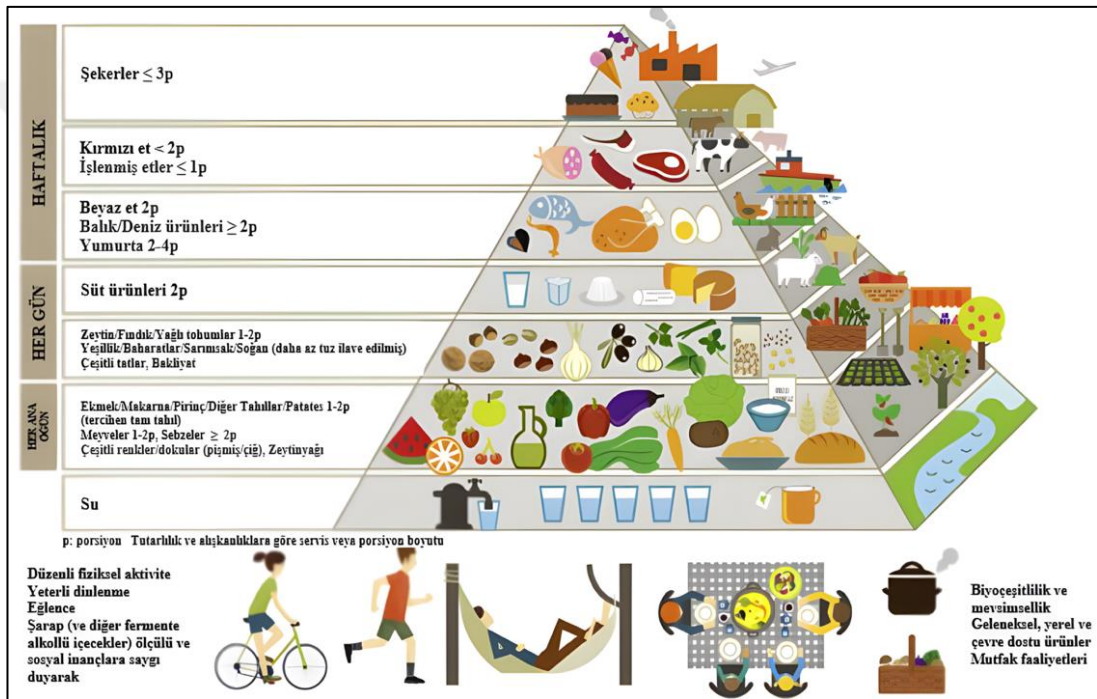
tohumlar, kahve, alkol, işlenmiş şekerler, endüstriyel tohum yağları, yiyecek katkı maddeleri ve NSAID tüketimi kısıtlanmalıdır. Bu aşamada eliminasyona ek olarak; taze ve besleyici gıdaların tüketilmesi, fermentasyonlu gıdalar, probiyotikler ve kemik suyunun alımı teşvik edilmektedir. Ayrıca, OPD hastalara bütüncül bir şekilde yaklaşarak fiziksel aktivite, stres yönetimi ve uyku gibi yaşam tarzı faktörlerini de ele almaktadır. OPD'nin eliminasyon aşaması semptomatik açıdan düzelme görülene kadar devam etmektedir. Eliminasyonu takip eden ikincil aşamada, normal diyet bileşenleri kademeli olarak yeniden tüketilir. Bu aşamada bireylerden kendilerini semptomatik açıdan kötüleştiren besinleri gözlemlemesi istenmektedir (263).

11 haftalık OPD müdahalesinin 15 İBH'lı birey üzerindeki etkilerini inceleyen bir araştırmada, OPD'nin hastalık aktivitesini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (264). Başka bir araştırmanın sonuçlarına göre ise, 3 haftalık erken dönemde dahi OPD'nin İBH'lı bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği belirtilmiştir (263). Fakat, OPD'nin klinik açıdan uygulanabilir bir beslenme modeli olarak görülebilmesi için büyük örneklem büyüklüklerine sahip randomize kontrollü araştırmalarla kanıt düzeyinin artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6.6.12 Akdeniz diyeti

Akdeniz diyeti, “Akdeniz ülkelerindeki insanlar için olağan olan, tahıl ürünleri, balık, baklagiller, zeytinyağı, meyve ve sebzelerin, az miktarda et ve şarap ile kombinasyonunu içeren diyet” olarak tanımlanmıştır (265). Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO) tarafından insanlığın kültürel mirası listesine dahil edilmiştir (266). UNESCO, akdeniz diyetinin sürdürülebilir bir diyet modeli olduğunu belirterek; kültürel, çevresel ve biyolojik çeşitlilikle ilişkilendirilebilen sağlıklı bir beslenme modeli olarak tanımlamaktadır (266). Akdeniz diyeti (MD), geleneksel bir mutfak bakış açısıyla; gıda çeşitliliği, biyoçeşitlilik ve mevsimsel beslenmeye yönelik taze ve yerel ürünlerin tüketimini temel almaktadır. Akdeniz toplumlarının kültürel yapıları göz önüne alındığında; akdeniz diyeti yalnızca bir diyet yaklaşımı olmayıp bir yaşam tarzı olarak düşünülmelidir (267). 1993 yılındaki uluslararası bir konferansta; bakliyat, işlenmemiş

tahıl, sebze, meyve, yüksek miktarlarda zeytinyağı, kontrollü miktarlarda peynir ve yoğurt gibi süt ürünleri, şarap, balık ve az miktarda et ve et ürünleri tüketiminin geleneksel akdeniz tipi beslenmenin temel prensiplerini oluşturduğunu belirtmiştir. 1995 yılında ise geleneksel akdeniz diyetini oluşturan besin gruplarının grafiksel gösterimini oluşturan “Akdeniz tipi beslenme piramidi” yayınlanmıştır (267, 268). Bu piramit, Akdeniz Diyet Vakfı öncülüğünde Akdeniz toplumunun coğrafi, ekonomik ve sosyokültürel özellikleri gözetilerek 2010 yılında güncellenmiştir (Şekil 5) (267, 269).



Şekil 5. Güncellenen çevresel, sürdürülebilir Akdeniz diyeti piramidi

Güncel piramidin tabanı ve tepesi besin tüketim sıklıkları hakkında yol göstermektedir. Taban bölümünde sık tüketilmesi tavsiye edilen bitkisel kökenli yiyecekler yer alırken, tepe bölümüne doğru gidildikçe daha az ve nadir tüketilmesi gereken besinler yer almaktadır. Piramide göre MD'ye uygun ve dengeli bir ana öğünde enerji gereksiniminin büyük bir bölümü; sebzeler, tahıl ve tahıl ürünleri, meyvelerden alınmalı ve süt ürünleri ve proteinler daha az tüketilmelidir (267). Piramitte, sağlıklı ve dengeli bir diyet için gereken günlük, haftalık veya nadiren tüketilmesi gereken besinler ve porsiyonları basamaklar şeklinde görselleştirilmiştir

(269). Ayrıca, tüketilen besinlerin renk ve doku çeşitliliği de vurgulanan diğer bir faktördür.

Piramide göre günlük tüketilmesi önerilen besinler ve temel prensipler aşağıda özetlenmiştir:

- Ekmek, makarna, pirinç ve tahıllar her öğünde bir veya iki porsiyon kadar tüketilmelidir. Tüketim sırasında besinlerin tam tahıllı olması tavsiye edilmektedir.
- Her öğün için en az 2 porsiyon sebze tüketimi tavsiye edilmektedir. Günlük mikro besin ögesi gereksinimlerine destek olması için tüketilen sebzelerin en az bir porsiyonu çiğ olmalıdır.
- Meyve ve sebzeler, içerisinde bulunan antioksidanlar ve koruyucu bileşikler sebebiyle öğün başına 1-2 porsiyon tüketilmelidir. Ayrıca, meyve ve sebzelerle besin dokusu ve renkliliği çeşitlendirilebilmektedir.
- Bireylerin su ihtiyacı, kişinin yaş, fiziksel aktivite, bireysel ve çevresel faktörler gibi koşullara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Piramide göre günlük su alım miktarı en az 1,5-2 litre aralığında olmalıdır.
- Süt ve süt ürünleri; az yağlı yoğurt, peynir ve diğer fermente süt ürünlerinin günde 2 porsiyon tüketilmesi tavsiye edilmektedir.
- Akdeniz diyetinde, diyet yağının ana kaynağı zeytinyağı olmalıdır. Zeytinyağı besin kalitesi sebebiyle piramidin merkezinde yer almalıdır.
- Sarımsak, soğan, baharatlar ve bitkiler yemekleri lezzetlendirdiği için ve tuz gereksinimini indirgediği için tüketimi önerilmektedir.
- Zeytin, tohum ve kuruyemişler; sağlıklı miktarlarda mikro ve makro besin öğeleri içerdiğinden kullanımı tavsiye edilmektedir.
- Kişilerin dini ve sosyal inançlarına göre farklılık göstermekle birlikte fermente içecekler ve şarap tüketimi ılımlı miktarlarda (kadın 1 kadeh/gün, erkek 2 kadeh/gün) tüketilmesi tavsiye edilmektedir (267).

Güncellenen akdeniz diyeti piramidine göre haftalık tüketilmesi gereken besinler aşağıda özetlenmiştir:

- Piramide göre akdeniz tipi beslenme için önemli protein kaynakları balık, beyaz et, yumurta ve tercihen yağsız kırmızı ettir. Balık haftada 2 veya daha fazla porsiyon, beyaz et 2 porsiyon, yumurta 2 veya 4 porsiyon ve kırmızı et iki porsiyondan az tüketilmelidir.
- Kuru baklagiller tahıllarla kombine edilerek haftada 2 porsiyon veya daha fazla olacak şekilde diyetlere eklenmelidir. Et ve balık ile yapılan çoğu geleneksel tarifin önemli bir bileşeni olduğu için patates haftada üç veya daha az porsiyon tüketilmelidir (267, 269).

Güncellenen akdeniz diyeti piramidine göre ara sıra tüketilmesi gereken besinler aşağıda özetlenmiştir:

- Piramidin tepe noktasında işlenmiş, şeker ihtiva eden ve sağlıksız yağ bakımından zengin besinler, şekerli meyve suları, alkolsüz içecekler ve hamur işleri nadiren tüketilmelidir (267, 269).

Sürdürülebilir ve çevresel değişikliklere duyarlı hale getirilerek güncellenen piramidin tabanı gıda tüketimi sırasında mevsimsellik, biyolojik çeşitlilik, geleneksel ve yerel besin tüketimini önermektedir. Ek olarak, tercih besinler doğaya saygılı bir biçimde üretilmeli ve tüketilmelidir. Piramidin tabanında yer alan diğer bir önemli faktör ise fiziksel aktivitedir. Gün içerisinde en az 30 dakikalık fiziksel aktivite tavsiye edilmektedir. Bireyin aile, arkadaşlar ve sevdikleriyle birlikte yemek yemesinin önemli bir sosyalleşme aracı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca, kişilerin gün içerisinde yeterli miktarlarda dinlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (267, 269). Güncellenen sürdürülebilir ve çevresel akdeniz diyeti piramidindeki temel prensipler bireysel ihtiyaçlara ve ülkelerin geleneksel mutfaklarına göre yorumlanabilmektedir(267, 269).

Akdeniz diyeti, başta ÜK olmak üzere İBH'lı bireylerde remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi için önemli bir beslenme müdahalesidir. ÜK'nin etiyopatogenezinde etkili olan mikrobiyota disbiyozunun hastalığın gelişimi ve prognozu için kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir. Akdeniz diyeti, *Firmicutes* ve *E.Coli* gibi patojenler mikroorganizmalar ile *Bifidobacterium* ve *Bacteriodes Fragilis* gibi faydalı bakteri

kolonileri arasındaki dengeyi oluşturarak disbiyozu engellemektedir. Ek olarak, Akdeniz diyetiyle bağırsak mikrobiyomundaki *Lactobacilli*, *Feacalibacterium*, *Oscillospira*, *Roseburia*, *Ruminococci* ve *Clostridium cluster XIVa* sayılarında artış ve çeşitlilik gözlenmektedir (270).

Akdeniz diyetinin temel bileşenleri olan sebze ve meyveler, ÜK'li bireyler için vitamin ve minerallerin en önemli kaynaklarından. ÜK hastaları için özellikle çözünür posa fraksiyonlarından zengin olan sebze ve meyveler önerilmelidir. Pancar, havuç, kabak ve patates gibi sebzeler ve muz, elma gibi meyveler bu gruba örnek gösterilebilmektedir. Bu besinlerin tüketimi genellikle pişmiş olmalı ve hasta adaptasyonuna göre çiğ tüketim teşvik edilebilmektedir. Çözünmez posa fraksiyonundan zengin olan brokoli ve lahanası gibi sebzeler ise haşlanarak ve püre haline getirilerek hasta uyumuna göre tavsiye edilmelidir. ÜK'nin özellikle alevlenme dönemlerinde, taze sıkılmış sebze ve meyve suyu tüketimi hastalar için gerekli makro ve mikro besin öğeleri için iyi birer kaynaktır (30).

Baklagiller; yüksek bitkisel protein, kompleks karbonhidrat ve düşük yağ içeren besin kaynaklarıdır. Baklagiller ve tahıllar uygun bir şekilde bir araya getirildiklerinde pro-inflamatuvar özellikteki işlenmiş kırmızı et tüketimine ciddi bir alternatif haline gelmektedir (271). ÜK hastalarının tüketmesi önerilen baklagiller arasında kırmızı mercimek ve bezelye bulunmaktadır. Bu tür baklagiller yüksek protein, çinko, demir ve kalsiyum içerdiğinden kişilerin günlük gereksinimlerini karşılamada önemli birer kaynaktır. Baklagillerin tüketim öncesi hazırlanma aşamasında kullanılan teknolojik ve termal işlemler; çözünmez posa fraksiyonunu azaltarak besinlerin sindirilebilirliğini arttırmaktadır (272).

Satya ve arkadaşlarının yapmış olduğu derleme çalışmasında baklagillerin; filizlendirme ve pişirme (düz, basınçlı veya mikrodalga kullanarak) yoluyla sindirilebilirlik ve biyoyararlanım açısından daha verimli besinlere dönüştüğü gösterilmiştir (272). ÜK'li hastaların beslenme programı oluşturulurken baklagillerin menüye dahil edilmesi aşamasında hasta uyumu, alevlenme dönemi ve klinik semptomlar gözlemlenmeli ve tüketime küçük porsiyonlarla başlanmalıdır (30).

ÜK'li hastalarda sebze, meyve ve baklagillerin tüketimi besinlerin içerdiği posa türüne göre düzenlenmelidir. Hastanın diyetinde bulunan çözünür posa ögeleri (inülin, pektin, zamlar ve beta-glukanlar) kolon mukozasında bütirik asit ve propiyonik asit üreten mikroorganizmaların büyümesini uyararak ve pro-inflamatuvar faktörlerin sentezini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki göstermektedir (30). Hastalığın aktif dönemlerinde ise, posa alımı genellikle kısıtlanmaktadır (6). ESPEN, aktif ÜK'li hastalarda artmış posa tüketiminin güvenliği hakkında kanıtların yetersiz olduğunu ve posa tüketim miktarının arttırılmaması gerektiğini belirtmektedir (22).

Remisyon sürecinde ise posa alımının etkilerini gösteren çalışma sayısı sınırlıdır. Fernández-Bañares ve arkadaşlarının yaptığı bir karşılaştırma çalışması, bitkainin (günde 2 kez 10 g) ve mesalazinin (günde 3 kez 500 mg) 12 ay boyunca remisyon süresini sürdürmedeki etkinliğini incelemiş ve posadan zengin bitkain tohumlarının remisyonu sürdürmede mesalazin kadar etkili olmasa da kombine edildiği durumlarda remisyonun oranının arttığını göstermiştir (273). Bütün bu bilgilere ek olarak; sebze, meyve ve posa tüketiminin bağırsak hücre yapısını düzenleyen biyolojik olarak aktif bileşenlerin sentezini tetiklediği, kolonosit bütünlüğünü koruduğu ve inflamasyonu engellediği belirtilmektedir (30).

Akdeniz diyetinde tahılların önemli bir yeri bulunmaktadır. Geçmişteki araştırmalarda ÜK'li bireylerde hangi tahıl ürünlerinin tüketiminin tavsiye edilmesi gerektiği net olarak saptanamamıştır (30). Koruyucu, katkı maddesi içermeyen ve genetiği değiştirilmemiş tohumlardan üretilen bulgur, makarna ve tahıl ürünlerinden yapılan ekmek tüketiminin pro-inflamatuvar reaksiyonları olumsuz yönde etkilemediği belirtilmiştir. Ek olarak, ÜK'li bireylerde pirinç tüketimi tavsiye edilmektedir (274).

Zeytinyağı, akdeniz diyetiyle alınan yağların temel kaynağıdır. Soğuk sıkım zeytin yağları, fenolik bileşikler ve oleik asit açısından oldukça zengin bir kaynaktır. Fenolik bileşikler ve oleik asit, oksidatif etki gösteren reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe ederek bağırsak epitelyumunun bütünlüğünü korumakta ve inflamasyon, kanser gibi patolojilerin gelişimini engellemektedir. Ek olarak akdeniz

diyetine uygun olarak tüketilen balıkların omega-3 (özellikle eikopentaenoik asit ve dokosahekzaenoik asit) yağ asitlerinin alımını arttırdığı bilinmektedir (30). Eikopentaenoik (EHA) ve dokosahekzaenoik (DHA) asitler, nötrofilleri harekete geçirme, yoğun kemotaktik etkilere sahip olma ve yaralanmış bağırsak mukozasının epitel hücrelerinin çoğalmasını tetikleme etkilerine sahip olan eikozanoidlerin üretiminde kullanılmaktadır (275). Ayrıca, zeytinyağı ve balık yağı kombinasyonunun pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-8 sentezini inhibe ettiği ve ÜK'li bireylerde hastalık seyrine yönelik yüksek terapötik potansiyel gösterdiği bilinmektedir (276).

Akdeniz diyeti inflamatuvar etkilere sebep olabilecek işlenmiş gıda ve kırmızı et tüketimini sınırlamayı önermektedir. Yapılan bir çalışmada, protein kaynağı gıdaların uygun seçiminin ÜK'li bireylerin remisyona olumlu katkılar gösterdiği belirtilmiştir (277).

Jowet ve ark. yapmış olduğu çalışmada ÜK'in alevlenmesi yaşayan katılımcıların günlük kırmızı et ve işlenmiş et tüketim miktarlarının ortalama olarak günde 172 gr olduğu, hastalığın remisyon sürecinde yer alan bireylerde ise 124 gr olduğu belirtilmiştir (277). Bu perspektiften balık, yumurta, yağsız beyaz et ve fermente süt ürünleri ÜK'li bireyler için önemli protein kaynakları haline gelmektedir (278).

ÜK'li bireylerde fermente süt ürünlerinin tüketiminin hastalık semptomları üzerine faydalı olabileceği belirtilmiştir (279). Fermente süt ürünlerinden sık tüketilen yoğurdun, bağırsak mikrobiyotasına olan olumlu katkıları gözetildiğinde ÜK'nin oluşumu ve seyri üzerine pozitif etkiler sağlayabileceği düşünülmektedir (30, 279).

Bu açıdan yoğurt tüketiminin, kolonositlerdeki IL-10 salınımını uyardığı ve inflamatuvar bir sitokin olan IL-8'i inhibe ettiği savunulmaktadır (30, 279). ÜK hastalarının günlük diyetine, yoğurt ve fermente süt ürünlerinin günlük iki porsiyon (125 g/gün) dahil edilmesi tavsiye edilmektedir (30, 279). Yoğurt ve fermente süt ürünlerinin tüketimi planlanırken, ÜK'li bireyin laktoz intöleransı ve gıda alerjisi durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.7 Ülseratif kolitte probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımının etkileri

Probiyotikler, yeterli miktarlarda alındığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır (280). Dünya Gastroenteroloji Örgütü Probiyotikler ve Prebiyotikler Küresel Rehberi'nin 2023 yılındaki versiyonuna göre; probiyotiklerin hafif ve orta şiddette aktif ÜK'li bireylerde yanıt ve remisyon oranlarında geleneksel tedavi kadar güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir (281). Yapılan güncel bir *Cochrane* meta-analizinde, hafif-orta düzeydeki ÜK'li bireylerde remisyonun indüksiyonu için probiyotik kullanımının düşük kanıt düzeyine sahip olduğu saptanmıştır (282). Literatürde probiyotik kullanımının ÜK remisyonuna etkisini inceleyen araştırmaların büyük bir bölümünün 8-12 haftalık müdahale sürelerine sahip olduğu bulunmuştur. Kullanılan probiyotiklerin ise, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium longum* olduğu belirtilmiştir (282).

ESPEN, hafif ve orta şiddetli ÜK hastalarında 5-ASA'nın tolere edilemediği durumlarda probiyotiklerin kullanımını önermektedir (22, 214, 283). Benzer şekilde Dünya Gastroenteroloji Örgütü Probiyotikler ve Prebiyotikler Küresel Rehberi'nde yetişkin ÜK hastalarında remisyonun sağlanması için *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium infantis*, *B. longum*, *B. breve* and *Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus* suşlarını içeren preperatların günde 2 kez 1800 milyar bakteri olarak kullanımını tavsiye etmektedir. Ayrıca, remisyonun sürdürülebilmesi için *E.coli Nissle 1917* suşunun günde iki kez 5×10^{10} canlı bakteri olarak kullanılması önerilmektedir (281).

Probiyotik kullanımı remisyonu sürdürmede veya indüktemede etkili olduğu kadar hastalığın tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların etkinliğini arttırmak için önerilmektedir. Bu perspektifle Dünya Gastroenteroloji Örgütü Probiyotikler ve Prebiyotikler Küresel Rehberi'nde *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Enterococcus faecalis* içeren canlı bakteri içeren kombinasyonun günde 3 kez 420-630 mg olarak kullanılmasını tavsiye etmektedir (281).

Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyomundaki faydalı bakterilerin çoğalmasını ve işlevselliğini destekleyen, konakçının sağlığının iyileştirilmesine olanak sağlayan bir tür diyet substratıdır. Prebiyotikler; inülin, fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS), chito-oligosakkaritler (COS), alginat-oligosakkaritler (AOS), xylooligosakkaritler (XOS), laktuloz, bakteriyel selüloz, beta-glukan ve pektin gibi bakteriler tarafından fermente edilebilen karbonhidrat kökenli bileşiklerdir (284). Dextran sülfat sodyumla (DSS) indüklenen ÜK'li fare modeli üzerinde yapılan bir çalışmada XOS takviyesinin; kolonun inflamasyonunu azalttığı, kolonik kriptaların yapısını koruduğu, goblet hücrelerinin azalmasını önlediği tespit edilmiştir (284). Geier ve ark.'ın DSS ile indüklenen ÜK'li fare modeli üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise FOS takviyesinin artmış inflamatuvar yanıtı sebep olduğu belirtilmiştir (285). Benzer modelde yapılan güncel bir çalışmada GOS takviyesinin, proinflamatuvar sitokinlerin aşağı regülasyonunda etkili sonuçlara sahip olduğu, kilo kaybını engellediği, kolon kısalması, ülserler ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalmayı sağladığı tespit edilmiştir (286). Hayvan modelleri üzerindeki çalışmaların bir bölümü umut vadeden sonuçlara sahip olsa da insanlarda prebiyotik kullanımının etkinliğini inceleyen yüksek kanıt düzeyine sahip araştırmalar oldukça sınırlıdır. Valcheva ve ark.'ın 2022 yılında yaptığı bir çalışmada ÜK'li bireylere 6 ay süresince günde 15 g FOS ve inulin takviyesi verilmiştir. Araştırma sonucunda anti-inflamatuvar metabolitlerinde artış görülmesine rağmen hastalık aktivitesi üzerine olumlu etkiler saptanamamıştır (287). ESPEN rehberinde İBH'lı bireylerde remisyonun indüktenmesi ve sürdürülebilmesine yönelik prebiyotik müdahalelerinin, kanıt düzeyinin artırılmasına olan ihtiyaç vurgulanmıştır (22).

Sinbiyotikler, canlı probiyotikler ve prebiyotiklerin kombinasyonu ile oluşturulan konak sağlığı için uygun bir bağırsak ortamının oluşturulmasını hedefleyen güncel bir müdahale yaklaşımıdır. Temel prensip olarak sinbiyotikler; probiyotikler aracılığıyla yararlı intestinal çeşitliliğin artırılmasını teşvik etmekte ve prebiyotikler aracılığıyla da patojenik bakterilerin çoğalmasını inhibe etmektedir (288). 2023 yılında Xue ve ark. yapmış olduğu çalışmada *Lactobacillus plantarum* ve *Lentinula edodes* posası ile oluşturulan sinbiyotik takviyesinin DSS ile indüktenmiş ÜK'li farelerde inflamatuvar reaksiyonları azalttığını tespit etmiştir (289). Kamarlı-Altun ve ark. 2022 yılında ÜK'li

bireylerde yapmış oldukları çalışmada; *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus Plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium long* suşları (3×10^9 CFU) ve FOS (225 mg) kombinasyonu ile oluşturdukları sinbiyotik takviyesinin 8 haftalık müdahale süresi sonunda hastaların yaşam kalitesini geliştirdiğini belirtmiştir (290). Kamarlı-Altun ve ark. 2019 yılındaki başka bir çalışmada ise aynı protokol ile oluşturduğu sinbiyotik takviyesinin hastalık aktivitesini azaltmada etkili olduğunu belirtmiştir (291).

2.6.8 Ülseratif kolitte kurkumin takviyesi

Kurkumin, *Curcuma Longa* bitkisinin rizomlarından elde edilen doğal bir polifenoldür. Kurkumin, *Curcuma Longa*'nın rizom içeriğinin yaklaşık olarak %2-5'ini oluşturmaktadır. Kimyasal olarak diferuloilmetan olarak bilinmekte ve $C_{21}H_{20}O_6$ olarak formülize edilmektedir. Yapısal olarak düşük molekül ağırlığına ve lipofilik özelliğe sahiptir. Bu sebeple sulu fizyolojik ortamlarda düşük oranlarda çözünmektedir. "Hindistan'ın altın baharatı" olarak bilinen Zerdeçal baharatının temel bileşeni olan kurkumin, yapısında bulunan kurkuminoidler sebebiyle baharata doğal sarı bir renk vermektedir. Bu özelliğinden dolayı günümüzde gıda ve içeceklerin renklendirilmesinde (E100) kullanılmaktadır (292).

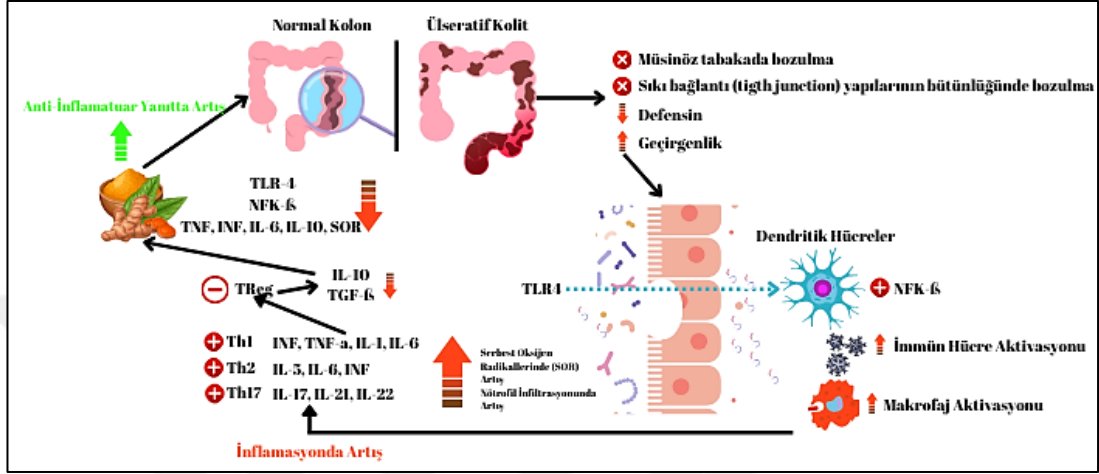
Kurkumin geleneksel tıpta, anti-inflamatuvar, anti-karsinojenik, anti-mikrobiyal ve anti-oksidan etkileri sebebiyle; kanser, romatoid artrit, İBH ve karaciğer hastalıklarında terapötik potansiyele sahip bir gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır (292). Oral olarak alındıktan sonra kurkumin, karaciğer, böbrekler ve bağırsak mukozasında indirgeme, sülfasyon ve glukuronidasyon yoluyla metabolize edilmektedir. Kurkumin metabolizmasının ilk fazı, hepatositler ve enterositlerdeki çift bağların indirgenme reaksiyonudur. Bu aşamada kurkumin; dihidrokurkumin, tetrahidrokurkumin, hexahidrokurkumin ve oktahidrokurkumine dönüştürülür (292). Bu süreci ikinci faz olan kurkumin ve indirgenmiş türlerinin bağırsak ve karaciğer sitozolünde, glukuronit veya sülfat konjugasyonu işlemleri takip etmektedir. Sonuç olarak plazmada dolaşabilen kurkumin glukuronit ve sülfat konjugat metabolizmaya dahil edilmektedir (292). Biyokimyasal olarak hızlı metabolize edilen ve sistemik

eliminasyona uğrayan ikinci faz metabolitlerinin yoğunluğu kan ve ekstraintestinal dokularda oldukça düşüktür. Sınırlı düzeydeki biyoyararlanabilirliğin ve emilimin göstergesi olan bu durumun bir sonucu olarak oral olarak alınan kurkuminin %90'ından fazlası dışkı ile atılmaktadır. Kurkuminin vücutta optimal düzeyde kullanılabilmesi için bağırsak mikrobiyotası esansiyel bir rol üstlenmektedir. Mikrobiyota, dokularda az miktarda bulunan kurkumin glukuronit ve sülfat konjugatı Faz I metabolitlerine dönüştürebilme becerisine sahiptir. Bu işlem sırasında serbest radikaller için yüksek anti-oksidan özelliğe sahip olan ferulik asit (4- hidroksi-3- metoksisi-zenika asit) oluşturulmaktadır (292). Kommensal *E. coli* 'nin, kurkumini işleyebilen en yüksek metabolizma aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. "NADPH bağımlı kurkumin/dihidrokurkumin redüktaz (CurA)" isimli bir enzim aracılığıyla *E.coli* kurkumini dihidrokurkumine ve tetrahidrokurkumine indirgemektedir (293).

Kurkuminin zayıf farmakokinetik profilinin geliştirilmesi için mikrobiyota sağlığı büyük önem arz etmektedir. Bunun yanı sıra, çeşitli üretim ve malzeme işleme yöntemleri kurkuminin farmakokinetik profilinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bunlardan en yaygını kurkuminin, karabiberde bulunan doğal bir alkaloid olan piperin (*Piper nigrum*) ile birleştirilmesidir. Piperin ve kurkumin bileşkesi glukuronidasyon işlemi için kuvvetli bir inhibitördür. 5 mg piperin ve 2 gr kurkumin bileşkesinin emilimini ve yararlanımını inceleyen bir araştırmanın sonuçları; bileşke halinde alınan kurkuminin saf kurkumine kıyasla 3 kat daha fazla emildiğini göstermiştir (294). Bunun dışında kolloidal parçacıklarla dağıtılan kurkumin (therakurmin), mikronize kurkumin tozu, likit mikeller ile modifiye edilmiş kurkumin, zerdeçal yağı, lesitin ve lipit-kurkumin formülasyonlarının kurkuminin biyoyararlanılabilirliğini arttırdığı bilinmektedir (292).

Kurkuminin önemli terapötik etkilerinden biri olan anti-inflamatuvar özellikleri kronik inflamasyon prognozuna sahip birçok hastalığın tedavisi bağlamında birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. ÜK'de kronik inflamasyonun oluşmasından sorumlu olan faktörlerden biri olan Nükleer Faktör Kappa-B (NF-κB), kurkuminin etkisi ile baskılanmaktadır. NF-KB'nin baskılanmasına yol açan en önemli faktörün IkappaB (IκB) kinaz aktivitesinin inhibisyonu olduğu bilinmektedir. Kurkumin etkisi ile inhibe

edilen IκB kinaz aktivitesi sonucunda sitokin aracılı fosforilasyon mekanizmaları ve IκB'nin katabolize edilmesi baskılanmaktadır. Dolayısıyla inflamasyonun oluşmasından sorumlu olan IL-1, IL-6, IL-8, IL-9 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve ilgili yolların da aktivasyonu engellenmektedir (Şekil 6) (292).



Şekil 6. Kurkuminin anti-inflamatuar mekanizması

Ülseratif kolitli bireylerde kurkuminin anti-inflamatuar etkilerini inceleyen az sayıda kanıt bulunmaktadır. Yin ve ark. yapmış olduğu güncel bir meta-analiz çalışmasında 6 adet randomize kontrollü araştırmadan 385 ÜK'li bireyin verilerini incelemiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre; kurkumin takviyesinin klinik remisyonu indüktemede etkili olduğu, ancak endoskopik remisyonu sağlamada kurkuminin herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (295). Banerjee ve ark. yapmış olduğu çift kör randomize kontrollü bir araştırmada, hafif-orta etkilenimi bulunan ÜK'li bireyleri 6. hafta, 3, 6 ve 12. ayda değerlendirmiştir. Araştırma kapsamında kurkumin kullanan grubun, plasebo grubuna kıyasla klinik remisyonu sağlamada daha etkili olduğu saptanmıştır (296).

Kurkumin, anti-inflamatuar etkilere ek olarak bağırsak mikrobiyotasının regülasyonu üzerine de faydalı etkilere sahiptir. Bu durum, kurkumini ÜK'li bireyler için potansiyel bir terapötik gıda takviyesi haline getirmektedir. Kurkuminin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri genellikle iki yönlü olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, kurkumin metabolizmasına aktif olarak katılmakta ve

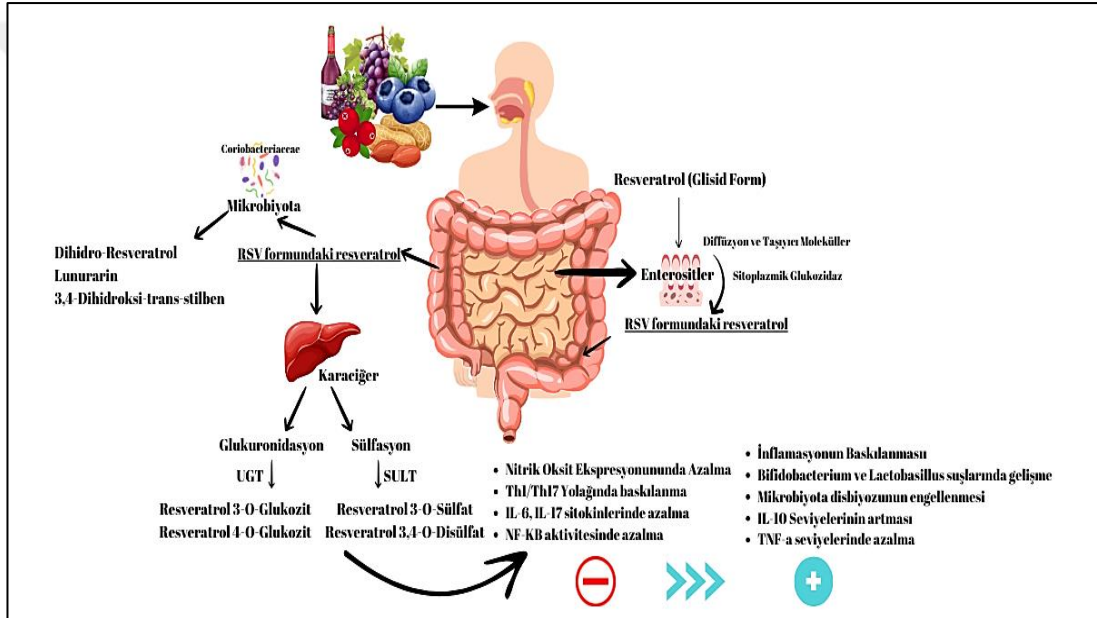
biyotransformasyon sürecinde (metilasyon, hidrasyon ve oksilasyon) etkin bir rol oynamaktadır. Kurkumin takviyesi, yararlı bakteri suşlarının büyümesini teşvik etme ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını iyileştirme açısından etkili sonuçlar göstermektedir (292). Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada, oral kurkumin (6 gr bioperin ve kurkumin) takviyesinin 4 ve 8 haftalık etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar kurkumin takviyesi kullanan bireylerin bağırsak mikrobiyomunda yer alan bakteri türlerinin müdahale sonrasında %69 oranla daha çeşitli olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca mikrobiyotada; *Clostridium*, *Bacteroides*, *Citrobacter*, *Cronobacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Parabacteroides* ve *Pseudomonas* türlerinin kolonizasyonunda artış ve *Blautia*, *Ruminococcus* türlerinin bolluğunda göreceli bir azalma olduğu saptanmıştır (297).

Ortak Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)/Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), curcumin için kabul edilebilir günlük alım miktarını vücut ağırlığı başına 0-3 mg/kg olarak belirlemiştir (298). Bununla birlikte Kurien ve ark. yapmış oldukları araştırmada kurkuminin günlük 500 mg ile 12 gr aralığındaki alımının güvenli ve tolere edilebilir olduğunu belirtmiştir (299).

2.6.9 Ülseratif kolitte resveratrol takviyesi

Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene), ninhidrin olarak da adlandırılan biyoaktif bir doğal polifenol türüdür. Anti-oksidatif ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olmakla birlikte; üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı, yaban mersini, kızılçık ve japon madımağında (*polygonum cuspidatum*) bol miktarda bulunmaktadır. Sindirim sistemi ve karaciğerdeki düşük biyoyararlanabilirliği ve yüksek oranda metabolize edilmesi sebebiyle genellikle kandaki konsantrasyonu düşüktür. Diyetle alınan resveratrolün yaklaşık olarak %90'ı doğal formda kolona transfer edilerek fermentasyona uğramaktadır. Resveratrol, ince bağırsağa girdiğinde difüzyon ve taşıyıcı moleküller aracılığıyla glisid olarak enterositlerin apikal membranından geçmektedir. Glisid formundaki resveratrol sitoplazmik glukozidaz tarafından aglikon resveratrol (RSV) formuna dönüştürülmektedir (Şekil 7). RSV pasif difüzyon yoluyla epitelyal

kolorektal karsinoma hücrelerinde emilmektedir. Bağırsak hücrelerine geçişi tamamlanan resveratrol glukuronidasyon ve sülfasyon yoluyla metabolize edilmektedir (300). Glukuronidasyon, resveratrolün düşük oral biyoyararlanıma sahip olmasının ana nedeni olarak kabul edilmektedir. Glukuronidasyon işlemi sırasında resveratrol, uridin-5'-difosfat-glukuronosiltransferaz (UGT) etkisi altında döngüsel resveratrol 3-O-glukozite (R3G) ve resveratrol 4'-O-glukozite (R4'G) metabolize edilmektedir. Sülfasyon işleminde ise resveratrol, sülfotransferaz (SULT) etkisi altında resveratrol-3-O-sülfat ve resveratrol-3,4'-O-disülfat haline metabolize edilmektedir (301).



Şekil 7. Resveratrolün biyotransformasyonu ve anti-inflamatuar etkisi

İnsanlardaki enzimatik reaksiyonlara ek olarak resveratrol mikrobiyot aracılığıyla metabolize edilebilmektedir. Mevcut literatür *Coriobacteriaceae* ailesine ait bakteri suşlarının (*Eggerthella lenta* ATCC 43055, *Slackia equolifaciens* ve *Adlercreutzia equolifaciens*) resveratrolü; dihidro-resveratrol, lunularin ve 3,4-dihidroksi-trans-stilbene metabolize ettiğini göstermiştir (301). Elde edilen metabolik ürünler ise enterositlerde glukuronit veya sülfatlara dönüştürülebilmektedir.

Resveratrolün ÜK'li hastalardaki potansiyel anti-inflamatuar mekanizması; mikrobiyot disbiyozunu engellemesi, otofajiyi regüle etmesi ve pro-inflamatuar

yolakları inhibe etmesiyle açıklanmaktadır. Resveratrol, SCFA üreten mikroorganizmaların çoğalmasını uyarırken, lipopolisakkarit üreten mikroorganizmaların sayısını azaltmaktadır. Ayrıca, otofajide önemli rolleri olan *microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3)* ve *Beclin-1*'in ekspresyonunu indükteyerek otofaji reaksiyonlarını restore etmektedir ve otofagozom sayısını arttırmaktadır. Son olarak resveratrol, Th1/17 ve sitokin bağımlı proinflamatuvar yolları, nitrik oksit bağımlı pro-oksidatif yolları ve toll-like reseptör (TLR) 4 sinyalini bozarak inflamasyonu baskılamaktadır (301).

Resveratrolün bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinin artırılmasına yönelik olumlu etkileri bulunmaktadır. Kolit dextran sülfat sodyum (DSS) modelinde yapılan bir çalışmada günlük 1 mg/kg dozuna bağlı kalınarak alınan resveratrol takviyesinin; nitrik oksit ekspresyonunu azaltarak, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşlarının büyümesi uyardığı ve kolonik bariyeri restore ettiği saptanmıştır (302). Başka bir çalışma resveratrolün bağırsak mukozasının proinflamatuvar sitokinleri olan IL-6 ve IL-17 düzeylerini azalttığı ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyelerini arttırdığını göstermiştir (303). Resveratrolün ÜK'li insan denekler üzerindeki etkilerini inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmaların birinde hafif ve orta dereceli ÜK'si bulunan 50 bireye 6 hafta süresince 500 mg resveratrol takviyesi veya plasebo verilmiştir. Araştırma sonucunda resveratrolün inflamatuvar biyobelirteçlerde iyileşmeyi sağladığı belirtilmiştir (36). Benzer bir çalışmada ise resveratrol takviyesinin plasebo müdahaleye kıyasla TNF- α , yüksek hassasiyetli CRP ve NF- κ B aktivitesinde daha fazla azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (304).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırma başlamadan önce Malatya Turgut Özal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ilgili izinler ve onay alındı (EK7, Karar No: 2021/24, clinicaltrials.gov ID: NCT05761327). Randomize kontrollü olarak tasarlanan bu araştırmaya Şubat 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği ve İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş üstü, daha önce ÜK tanısı almış ve/veya yeni tanı alan, hafif ve orta aktivitede hastalığa sahip olan, mesalazin ve/veya azatioprin kullanan ve çalışmaya katılmak için yazılı onam veren bireyler araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıda belirtildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak,
- Klinik seyir, tutarlı histoloji ve endoskopi ile daha önce ülseratif kolit tanısı almış olmak ve/veya yeni tanı almak,
- Çalışma başlangıcında Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi ile hafif ve orta aktivitede hastalığı teyit edilmek,
- Çalışma başlamadan önce sabit dozda 5-ASA (mesalazin) ve/veya azatioprin kullanmak,
- Çalışmaya dahil olmadan önceki 3 ay içerisinde tıbbi beslenme tedavisi almamış olmak,
- Çalışmaya dahil olmadan önceki son 4 hafta içerisinde anti-inflamatuvar ilaç ve antibiyotik ilaç kullanmamak,
- Çalışmaya dahil olmadan önce kurkumin ve resveratrol takviyesi kullanmamak,
- Çalışmaya gönüllü katılmayı onam vererek kabul etmek.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

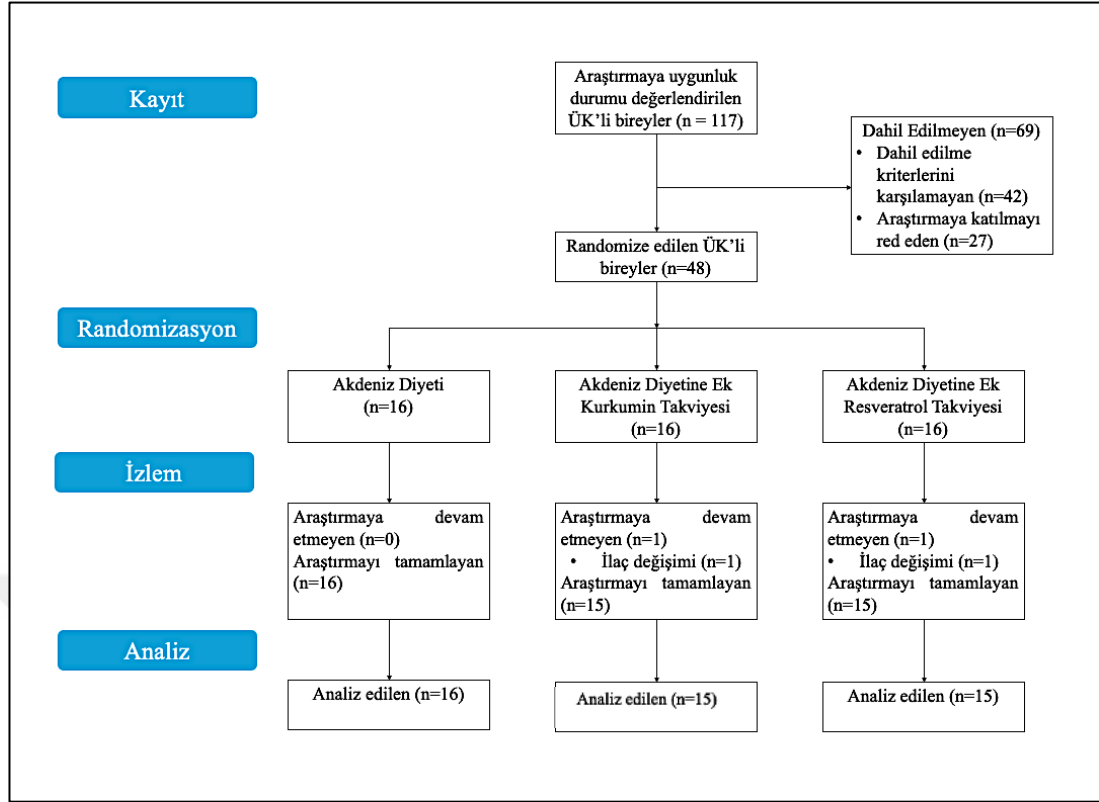
- Kadın hastalar için gebelik veya emzirme döneminde olmak,
- Dahil edilme kriterlerini karşılamamak,
- Çalışma protokolüne uymamak ve devam etmek istememek,
- Kronik hastalık (diyabet gibi), hipotiroidizm ve hipertiroidizm, karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu ve Cushing sendromu öyküsü bulunmak,
- Çalışma sırasında anti-inflamatuvar ve antibiyotik ilaçlardan birini almaya başlamak.

Araştırmanın örneklem büyüklüğü analizi için G*Power 3.9.1.4 (G*Power, Universität Düsseldorf, Almanya) yazılımı kullanıldı (305).

Araştırmanın H0a, H0b ve H0c hipotezleri kapsamındaki zaman değişkeni, H0d hipotezi kapsamında 3 grup arasındaki etkilerin karşılaştırılması göz önünde bulundurularak, tip I hata olasılığı $\alpha = 0.05$, cohen's d etki büyüklüğü orta (0.50) ve hedeflenen gücü % 80 olarak kabul edildiğinde analizler için gerekli olan örneklem büyüklüğü her grup için 14 kişi olmak üzere toplamda 42 kişi olarak hesaplandı (Noncentrality parameter $\lambda=10.5$ / Critical $F=3.24$). Araştırma kapsamında oluşabilecek *drop-out* durumu gözetenilerek her grup için 16 kişi olmak üzere toplamda 48 kişi araştırmaya dahil edildi.

3.2 Randomizasyon

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve katılmayı gönüllü olarak kabul eden 48 ÜK'li birey araştırmaya alındı. Gönüllüler rastgele sayılar tablosu kullanılarak, True-Love Witts skorlarına göre blok randomizasyon yöntemiyle; Akdeniz diyeti (kontrol grubu), Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin takviyesi ve Akdeniz diyetine ek olarak resveratrol takviyesi olmak üzere 3 gruba randomize edildi (Şekil 8).



Şekil 8. Araştırmanın akış şeması

3.3 Araştırmanın Genel Planı

Araştırma kapsamında her hasta için takip süreci; ön görüşme, müdahale süreci ve son görüşme aşamalarından oluştu. Ön görüşmede bütün katılımcılara araştırma protokolü, ÜK hastalığı ve Akdeniz diyeti hakkında bilgi verildi. Ayrıca, katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin bilgilerini kapsayan form (EK 1), biyokimyasal testler ve True-Love Witts indeksine ilişkin bilgiler araştırmacı tarafından dolduruldu. Besin grupları, besinlerin porsiyon, değişim ve gramaj bilgileri görsel ve yazılı olarak anlatıldı. Besin tüketim kaydı ve sıklığı sorgulandı (EK 2, EK 3) (306). Katılımcıların besin tüketim kayıtları 2 gün hafta içi (ardışık günler olmamak koşuluyla) ve 1 gün hafta sonu olacak şekilde toplam 3 günlük olarak alındı. Besin tüketim kaydı alınırken 24 saatlik diyeti hatırlatma yöntemi kullanıldı. Bütün katılımcılara Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS) uygulandı (307, 308) (EK 6). Ön görüşmenin ilerleyen bölümünde hastalardan son 24 saat içerisinde yaptıkları fiziksel aktiviteleri dakika cinsinden kaydetmeleri ve beslenme tedavisine başlanacak hafta, ilgili kaydı

getirmeleri istendi (306) (EK 4). Ek olarak, katılımcılara Yaşam Kalitesi Ölçeği-36'nın Türkçe versiyonu (SF-36) (EK5) ve Türk İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Anketi (TrIBDQ) uygulandı. Ön görüşmede kullanılan değerlendirmeler aynı standartlar gözetilerek 8 haftalık müdahale sonrasında yapılan son görüşmede tekrarlandı. Katılımcıların antropometrik ölçümleri ve vücut ağırlığı müdahalenin başlangıcında ve sonunda ölçülerek kaydedildi.

Müdahale süresince bütün katılımcılarla 8 hafta süresince, 2 haftada 1 kez olacak şekilde yüz yüze görüşme yapıldı. Randevu gün ve saatleri telefon ile bildirildi. Bireylerin araştırmaya uyumunu ve katılımını teşvik etmek için günlük olarak tükettikleri besinlere yönelik görselleri “WhatsApp” uygulaması aracılığıyla araştırmacıya iletmesi istendi. Katılımcıların 8 haftalık müdahale sürecinin sonunda İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Polikliniği'nde ikinci kez biyokimyasal testleri incelendi.

Tablo 5. Çalışmanın akış çizelgesi

Kontrol edilen durum	Ön görüşme	1. hafta	3. hafta	5. hafta	7. hafta	Son görüşme
Katılımcıların çalışma hakkında bilgilendirilmesi ve onam formlarının imzalatılması	✓					
Katılımcıların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi	✓					
Besin tüketim sıklığı, True-Love Witts İndeksi, MEDAS, SF-36, TrIBDQ anketinin uygulanması	✓					✓
Besin tüketim kaydı ile ilgili bilgi verilmesi ve 3 günlük BTK alınması	✓					✓
Beslenme ve hastalık ile ilgili eğitimin verilmesi	✓					
Fiziksel aktivite düzeylerinin saptanması		✓				
Vücut ağırlığı ölçümü		✓	✓	✓	✓	✓
Antropometrik ölçümlerin saptanması		✓				✓
Biyokimyasal analizler	✓					✓
Tıbbi beslenme müdahalesi		✓	✓	✓	✓	

MEDAS: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği, **SF-36:** Yaşam Kalitesi Ölçeği-36, **TrIBDQ:** Türk İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Anketi, **BTK:** Besin Tüketim Kaydı.

3.4 Verilerin Toplanması

3.4.1 Katılımcılara yönelik genel özelliklerin belirlenmesi

Katılımcıları tanımlayan genel demografik bilgilerin (cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi ve meslek) yer aldığı 10 soruluk anket formunda ve olgu rapor formunda, tanı tarihi, kullanılan ilaç ve dozlar, tedavi amacıyla beslenme programı uygulama durumu, daha önce uygulamış olduğu beslenme programı yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak sorgulandı ve veriler araştırmacı tarafından kayıt altına alındı (EK 1).

3.4.2 Antropometrik ölçümler

Katılımcıların vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), bel ve kalça çevresi (cm) ölçümleri araştırmacı tarafından yapıldı ve ölçümler kaydedildi.

3.4.2.1 Vücut ağırlığı

Katılımcıların vücut ağırlığı SECA marka tartıyla ön görüşmede, müdahale sürecindeki her yüz yüze görüşme sırasında ve son görüşmede ölçülerek kaydedildi. Ölçüm sonucunu etkilememesi adına katılımcılardan her görüşmeye standart bir kıyafet ile gelmeleri ve ölçümden önce ceket, hırka, ayakkabı, mücevher, anahtar, cep telefonu, cüzdan gibi materyalleri çıkarması istendi (309).

3.4.2.2 Boy uzunluğu

Katılımcıların boy uzunluğu, SECA marka stadiometre kullanılarak; çıplak ayaklarla topuklar bitişik pozisyonda ve derin inspirasyon aşamasında, başın üst kısmının en yüksek noktası referans alınarak, baş Frankfurt düzlemdeyken ölçüldü (310, 311).

3.4.2.3 Beden kütle indeksi

Katılımcıların, beden kütle indeksi (BKİ) vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m) bölünmesiyle hesaplandı ($BKİ = [Vücut\ ağırlığı\ (kg) / (boy\ uzunluğu\ (m)^2)]$). Değerlendirme Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre yapıldı (309).

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre BKİ sınıflandırması

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)
≤18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Kilolu
≥ 30	Obez

3.4.2.4 Bel ve kalça çevresi ölçümleri

Katılımcıların bel ve kalça çevresi ölçümleri esnek olmayan bir mezura kullanılarak ölçüldü. Bel çevresi ölçümü yapılırken katılımcılardan dik bir şekilde ayakta durması, kollarını gevşek olacak şekilde yanda pozisyonlaması, karşıya doğru bakması ve derin bir şekilde nefes vermesi istendi. Ölçüm sırasında referans bölge olarak en alt costalar ile crista iliaca arasındaki orta nokta kabul edildi ve derin ekspirasyon sırasında ölçüm alındı. Kalça çevresi ölçümü yapılırken katılımcılardan bel çevre ölçümündeki pozisyonu sürdürmesi istendi. Ölçüm sırasında kalçanın en yüksek noktası referans alındı. Bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldıktan sonra oranlanarak Bel-Kalça çevresi oranı hesaplandı. Bel-kalça oranı literatürde artan metabolik komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (309). Bel çevresinin metabolik komplikasyon riski açısından değerlendirilmesi için Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yayınladığı uzman görüşünde belirtilen referans değerler kullanıldı (312).

3.4.3 Biyokimyasal parametreler

Bütün katılımcılardan araştırma başlangıcında ve sonunda inflamatuvar biyobelirteçlerin değerlendirilmesi amacıyla; tam kan sayımı, C- Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve gaita testleri hekim kontrolü ve istemiyle

muayeneler sırasında alındı ve biyokimyasal testler hasta dosyalarındaki kayıtlardan temin edildi.

3.4.4 Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Katılımcıların hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesinde Truelove-Witts indeksi kullanıldı. Truelove-Witts indeksi hastaların bağırsak hareketliliği (dışkılama sıklığı), dışkıda görülen kan, pireksi (ateş), yüksek nabız, anemi ve eritrosit sedimentasyon hızını değerlendirmekte ve hastalık aktivitesini kategorize etmektedir. Buna göre hastalığın hafif olarak sınıflandırılabilmesi için bütün bulguların normal olması gerekmektedir. Hastalığın şiddetli olarak sınıflandırılabilmesi için dışkılama sayısının 6'dan fazla olması ve sistemik bulgu sayısının 1 veya daha fazla olması gerekmektedir. Hafif veya şiddetli hastalık kriterlerine uymayan bütün hastalar ise orta düzeyde hasta olarak sınıflandırılmaktadır (141).

3.4.5 Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi

Katılımcılardan ön görüşme sırasında kendilerine teslim edilen “24 saatlik fiziksel aktivite düzeyinin saptanması formunu” dakika cinsinden doldurarak müdahaleye başlanacak ilk seansta yanlarında getirmeleri istendi. “Dinlenme”, “Çok hafif aktivite”, “Hafif aktivite”, “Orta Aktivite” ve “Ağır Aktivite” olarak farklı fiziksel aktivite türlerini gruplandıran form kullanılarak bireylerin toplam enerji gereksinimleri hesaplandı. Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri (PAL); “hafif aktif yaşam biçimi (PAL=1.40-1.69), aktif veya orta düzeyde aktif yaşam biçimi (PAL=1.70-1.99) ve şiddetli veya ağır düzeyde aktif yaşam biçimi (PPAL=2.00-2.40)” olarak gruplandı. Ayrıca, katılımcılara fiziksel aktivite düzeylerini 8 haftalık süreçte değiştirmemeleri gerektiği bildirildi (311).

3.4.6 Besin tüketim sıklığı ve besin tüketim kaydının değerlendirilmesi

Besin tüketim sıklığı ve besin tüketim kaydı ön görüşmede hastaya beslenme eğitimi verildikten sonra araştırmanın başlangıcında ve sonunda araştırmacı tarafından

alındı. Besin tüketim sıklığı, katılımcılardan temel besin gruplarını (“süt ve süt ürünleri, et, yumurta, kurubaklagiller ve yağlı tohumlar, ekmek ve tahıllar, sebze ve meyveler, yağlar”) son üç ayda ne sıklıkta ve ne miktarda tükettiği; “her öğün, her gün, haftada 1-2 kez, haftada 3-4 kez, haftada 5-6 kez, 15 günde bir, ayda bir, seyrek ve hiç” seçenekleri doğrultusunda sorgulanarak kaydedildi (313). Besin tüketim kaydı, katılımcılardan 2 gün hafta içi ve 1 gün hafta sonu (toplam 3 günlük) olmak üzere 24 saatlik geriye dönük şekilde araştırmacı tarafından sorgulandı. Besin tüketim sıklığı ve besin tüketim kaydının alınması sırasında besinlerin ölçü ve miktarlarının doğruluğunu sağlamak amacıyla; “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” (314), “Standart Yemek Tarifleri” (315) ve “Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 9 tam versiyon” görselleri kullanıldı. Elde edilen veriler BEBİS 9 programı kullanılarak analiz edildi.

3.4.7 Akdeniz diyeti bağlılığın değerlendirilmesi

Katılımcıların Akdeniz diyetine bağlılık durumunu değerlendirmek için Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği (MEDAS) kullanıldı. Değerlendirme ön ve son görüşmede olmak üzere iki kere uygulandı. MEDAS, katılımcıların zeytinyağı kullanımı ve miktarı, günlük tükettikleri sebze ve meyve porsiyonları, tereyağı ve/veya margarin, şekerli ya da tatlandırılmış içecek ve kırmızı et miktarı; kırmızı eti beyaz ete göre tercih edip etmeme durumu, haftada tüketilen şarap, bakliyat, balık/deniz ürünü, işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan), kuru yemiş ve zeytinyağlı sosların kullanma durumunu sorgulayan 14 sorudan oluşmaktadır. Katılımcılar verdikleri cevaplara göre her bir soruda 1 veya 0 puan almaktadır. Toplam puanı 7 ve üzerinde olan katılımcıların Akdeniz diyetine kabul edilebilir derecede uyum gösterdiği, toplam puanı 9 ve üzerinde olan hastaların ise Akdeniz diyetine sıkı bir şekilde uyum gösterdiği bilinmektedir (307, 308).

3.4.8 Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Katılımcıların genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kısa form-36 yaşam kalitesi ölçeği; hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek

amacıyla Türk İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi-39 (TrIBDQ) kullanıldı. Değerlendirmeler ön ve son görüşmede olmak üzere iki kere uygulandı. SF-36 anketi, 36 soru ve 8 alt bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler; fiziksel fonksiyon (10 soru), sosyal fonksiyon (2 soru), fiziksel (4 soru) ve ruhsal (3 soru) rol güçlüğü, mental sağlık (5 soru), enerji-canlılık-vitalite (4 soru), ağrı (2 soru) ve genel sağlık algısı (5 madde)'dir. SF-36'daki alt bölümler 0-100 arasında puanlandırılmaktadır. Her alt bölüm için 0 kötülük halini, 100 iyilik halini ifade etmektedir (316, 317). TrIBDQ anketi, 32 soru ve 4 alt bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler; sistemik semptomlar (5 soru), emosyonel fonksiyon (12 soru), sosyal fonksiyon (5 soru) ve bağırsak semptomlarıdır (10 soru). Anket 7 puanlı bir likert skala sisteminden oluşmaktadır. Her soru için 1 puan en yüksek şiddette etkilenim, 7 ise herhangi bir problem olmadığını ifade etmektedir. Puanlar 32-224 arasında değişmekte olup yüksek skor yüksek yaşam kalitesiyle ilişkilendirilmektedir (318).

3.5 Tıbbi Beslenme Müdahalesi

Araştırma kapsamında uygulanan müdahaleler; akdeniz diyeti (MD), akdeniz diyetine ek olarak kurkumin (MD+K) takviyesi ve akdeniz diyetine ek olarak resveratrol (MD+R) takviyesidir. Katılımcılara ön görüşmede ÜK ile birlikte bağırsak sağlığı için zararlı besinler, porsiyon ölçüleri, değişimler, etiket okuma, mevsimine ve ayına uygun olan yiyecekler gibi konularda bilgi verildi. Bütün katılımcılara 8 hafta süresince, 2 haftada 1 kere yüz yüze görüşmeler düzenlenerek Akdeniz diyeti uygulandı. Her bir katılımcıya yönelik diyet müdahalesi; katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri, dinlenme metabolik hızları ve bireysel gereksinimleri gözetilerek ESPEN önerileri doğrultusunda planlandı (22). Buna göre; ideal vücut ağırlığına sahip ÜK'li hastaların enerji gereksinimleri hesaplanırken sağlıklı bireyle benzer protokol yürütüldü. Gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları olan obez kişilere yönelik Avrupa'da yayınlanan güncel bir kılavuza göre, obez olan İBH'lı bireylerde enerji gereksinimini değerlendirmek amacıyla düzeltilmiş vücut ağırlığı hesaplanarak Harris-Benedict denkleminin kullanılması önerilmektedir (319). Bu nedenle araştırma kapsamında obez olan katılımcıların enerji gereksinimleri, düzeltilmiş vücut ağırlığı Harris-Benedict denklemi üzerine uygulanarak hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. Harris-Benedict denklemi

Kadın DMH: $655.0955 + 9.5634 \times \text{ağırlık (kg)} + 1.8496 \times \text{boy (cm)} - 4.6756 \times \text{yaş (yıl)}$.
Erkek DMH: $66.4730 + 13.7516 \times \text{ağırlık (kg)} + 5.0033 \times \text{boy (cm)} - 6.7550 \times \text{yaş (yıl)}$.

Bütün katılımcılara Akdeniz diyeti piramidi anlatılarak; zeytinyağı, kuruyemişler, zeytin, balık, yoğurt, meyveler ve sebzelerin hangi porsiyonlarda ve ne sıklıkta tüketilmesi gerektiği anlatıldı ve katılımcılara %40-45 karbonhidrat, %15-20 protein ve %35-40 yağ içeren tipik Akdeniz diyeti uygulandı. Katılımcıların her gün en az 3 porsiyon sebze, 2-4 porsiyon meyve ve haftada 2 kez balık tüketmesine özen gösterildi. Diğer besin grupları; Akdeniz diyet piramidi ve hastanın alması gereken enerjiye göre düzenlendi (320). Katılımcıların öğün düzeni 3 ana öğün ve 2-3 ara öğün olacak şekilde planlandı.

Katılımcılara uygulanan tipik Akdeniz diyeti örneği Tablo 8’de verildi.

Tablo 8. 2100 kalorilik tipik akdeniz diyet örneği

Kahvaltı	1 orta boy kase yarım yağlı yoğurt (200 gr) 2 parmak kalınlığında az yağlı beyaz peynir (30 gr) 10 tane yeşil zeytin (40 gr) 1 büyük boy domates (200 gr) 2 büyük boy dolmalık (köy) biber (100 gr) 3 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (75 gr) 1 küçük boy muz (85 gr)
Öğle	Fırında/yağsız tavada 150 gr somon Salata 1 orta boy domates (130 gr), 1 küçük boy havuç (50 gr), 1 orta boy salatalık (100 gr), 20 gr maydanoz (10 dal), 1 yemek kaşığı zeytinyağı (12 gr), 2 yemek kaşığı limon suyu (10 ml) 3 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (75 gr)
Ara öğün	6 tane ceviz içi (30 gr) 1 orta boy şeftali (185 gr)
Akşam	Zeytinyağlı patlıcan yemeği 1 büyük boy patlıcan (200 gr) , 1 yemek kaşığı kuru soğan (20 gr), 1 büyük boy dolmalık (köy) biber (50 gr), 1 büyük boy domates (200 gr), 1 çay kaşığı domates salçası (6 gr), 1 yemek kaşığı zeytinyağı (12 gr) Cacık (1 orta boy kase yarım yağlı yoğurt (200 gr), 1 orta boy salatalık (100 gr) Bulgur pilavı (3 yemek kaşığı bulgur (60 gr), 1 yemek kaşığı zeytinyağı (12 gr)) (Pişmiş olarak yaklaşık 10 yemek kaşığı)
Ara öğün	1 büyük boy elma (180 gr)

Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin kullanan gruptaki katılımcılara sabah ve akşam öğünlerinde 1'er kapsül olmak üzere 800 mg'lık (1600 mg/gün) kurkumin takviyesi (Menşei: Almanya) 8 hafta süresince verildi. Hastalara verilen kurkumin takviyesi miktarına literatürdeki çalışmalar gözetilerek karar verildi (321).

Akdeniz diyetine ek olarak resveratrol kullanan gruptaki katılımcılara sabah ve akşam öğünlerinde 1'er kapsül olmak üzere 250 mg'lık (500 mg/gün) resveratrol takviyesi (Menşei: İsviçre) 8 hafta süresince verildi. Hastalara verilen resveratrol takviyesi miktarına literatürdeki çalışmalar gözetilerek karar verildi (322, 323).

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM, Amerika) paket programının 25. sürümünün Windows versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılım durumu; Shapiro-Wilks testi, varyasyon katsayısı, histogram, basıklık ve çarpıklık incelenerek değerlendirildi. Normal dağılan (parametrik) verilerin tanımlayıcı istatistiklerine yönelik merkezi eğilim ve yayılım ölçüsü olarak ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan (non-parametrik) verilerin tanımlayıcı istatistiklerine yönelik merkezi eğilim ve yayılım ölçüsü olarak ortanca ve çeyreklikler arası açıklık değerleri kullanıldı. Kategorik ve nominal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise frekans analizi ile gösterildi. Hipotez testleri için normal dağılan verilerin gruplar-arası kıyaslamasında *One Way Anova*, normal dağılmayan verilerin gruplar-arası kıyaslamalarında ise *Kruskall-Wallis* testi kullanıldı. Gruplar-arasındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için *post-hoc* analizde ise Bonferroni düzeltmesi ($p<0,017$) uygulandı. Normal dağılan verilerin ikili gruplar-arası karşılaştırmalarında *Bağımsız Gruplar Student T Test*, normal dağılmayan verilerin ikili gruplar-arası karşılaştırmalarında ise *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Müdahale öncesi ve sonrası (grup-içi) karşılaştırmalarda normal dağılan verileri kıyaslamak için *Paired Samples T Test*, normal dağılmayan verileri kıyaslamak için ise *Wilcoxon* testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin kıyaslaması için Ki-Kare, bağımlı kategorik verilerin kıyaslanması için ise *McNemar* testi kullanıldı. Bütün testler için istatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7 Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları

Bu araştırma, ÜK’li bireylerde akdeniz diyeti ve iki farklı beslenme takviyesinin hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerine etkilerini inceleyen ve karşılaştıran literatürdeki ilk araştırmadır. Araştırmaya katılan bireylerin daha önce tıbbi beslenme tedavisi uygulamaması, katılımcıların düzenli olarak yüz yüze görüşmelerle takip edilmesi, araştırmanın çok merkezli ve multi-disipliner bir bakış açısı ile yürütülmesi, diyetle olan bağılılıklarının değerlendirilmesi, hastalar için motivasyonun sağlanabilmesi adına tüketilen yemeklerin görsellerinin günlük olarak incelenmesi ve araştırmanın hastalığa özgü objektif değerlendirme parametreleriyle yürütülmesi bu araştırmanın güçlü yanlarıdır. Ayrıca, araştırmanın yürütüldüğü T.C. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi ve Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin bölgedeki İBH’lı bireyler için referans merkezler olması araştırma örnekleminin doğru seçilmesi hususuna katkı sağlamaktadır.

Bu araştırmanın en önemli kısıtlılığı, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, IL-10 ve fekal kalprotektin gibi araştırma sonuçlarının yorumlanabilirliği ve geçerliğini arttıracak inflamatuvar biyobelirteçlerin; araştırma bütçesi ve araştırmanın yürütüldüğü lokasyonda ilgili testleri yapabilecek bir laboratuvarın bulunmaması sebepleriyle değerlendirilememiş olmasıdır.

Diğer bir kısıtlılık ise, araştırmanın yürütüldüğü ilin beslenme kültüründeki farklılıklar dolayısıyla bireylerin akdeniz tipi beslenmeyi benimserken zorlanmasıdır. Bu durum, çalışmaya katılan ÜK’li hasta sayısını olumsuz yönde etkilemiştir.

4 BULGULAR

4.1 Katılımcıların Genel Bilgilerine İlişkin Bulgular

Katılımcıların gruplara göre; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyleri, ücret karşılığında çalışma, meslek, ÜK'ye yönelik diyet geçmişi ve sigara kullanım durumuna yönelik genel bilgilere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Katılımcıların gruplara göre genel özelliklerinin incelenmesi

	MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet								
Kadın	8	50,0	9	56,3	6	37,5	23	47,9
Erkek	8	50,0	7	43,8	10	62,5	25	52,1
Medeni Durum								
Evli	8	50,0	14	87,5	11	68,8	33	68,8
Bekar	8	50,0	2	12,5	5	31,3	15	31,3
Eğitim Durumu								
İlkokul	3	18,8	6	37,5	3	18,8	12	25,0
Ortaokul	2	12,5	0	0,0	3	18,8	5	10,5
Lise	6	37,5	7	43,8	4	25,0	17	35,4
Ön lisans/Lisans	3	18,8	3	18,8	4	25,0	10	20,8
Lisansüstü	2	12,5	0	0,0	2	12,5	4	8,3
Ücret Karşılığında Çalışma Durumu								
Çalışmıyor	8	50,0	5	31,3	6	37,5	19	39,6
Çalışıyor	8	50,0	11	68,8	10	62,5	29	60,4
Meslek								
İşsiz	1	6,3	1	6,3	2	12,5	4	8,3
Ev Hanımı	6	37,5	3	18,8	3	18,8	12	25,0
Esnaf	0	0,0	1	6,3	3	18,8	4	8,3
İşçi	3	18,8	4	25,0	2	12,5	9	18,8
Memur	0	0,0	3	18,8	2	12,5	5	10,4
Çiftçi	1	6,3	1	6,3	1	6,3	3	6,3
Akademisyen	2	12,5	0	0,0	1	6,3	3	6,3
Öğrenci	1	6,3	2	12,5	2	12,5	5	10,4
Öğretmen	1	6,3	1	6,3	0	0,0	2	4,2
Mühendis	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,1
Sigara Kullanımı								
Evet	3	18,8	3	18,8	4	25,0	10	20,8
Hayır	13	81,3	13	81,3	12	75,0	38	79,2
Ülseratif Kolite Yönelik Diyet Geçmişi								
Evet	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hayır	16	100,0	16	100,0	16	100,0	48	100,0
	MD ¹		MD+K ²		MD+R ³			
	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$			
Yaş (yıl)	40,12 ± 11,91		39,06 ± 11,16		38,5 ± 12,56			

MD¹: Akdeniz Diyeti, MD+K²: Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, MD+R³: Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, n: kişi sayısı, %: frekans analizi, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart Sapma.

Katılımcıların gruplara göre genel özelliklerinin dağılımı incelendiğinde yalnızca Akdeniz diyeti uygulayan (MD) gruptakilerin; %50'sinin kadın, %50'sinin evli olduğu, %37,5'inin lise, %18,8'inin ön lisans/lisans ve %18,8'inin ilkokul mezunu olduğu tespit edildi. MD grubundakilerin %50'sinin ücret karşılığı çalıştığı, %37,5'inin ev hanımı, %18,8'inin işçi, %12,5'inin ise akademisyen olduğu bulundu. Ayrıca bu gruptaki katılımcıların %81,3'ünün sigara tüketmediği, %100'ünün geçmişte ÜK'ye yönelik diyet uygulamadığı ve yaş ortalamalarının $40,12 \pm 11,91$ olduğu saptandı.

Akdeniz diyetine ek kurkumin kullanan katılımcıların (MD+K); %56,3'ünün kadın, %87,5'inin evli olduğu, %43,8'inin lise, %37,5'inin ilkokul ve %18,8'inin ön lisans/lisans mezunu olduğu tespit edildi. MD+K grubundakilerin %68,8'inin ücret karşılığı çalıştığı, %25,0'inin işçi, %18,8'inin ev hanımı, %18,8'inin ise memur olduğu bulundu. Ayrıca bu gruptaki katılımcıların %81,3'ünün sigara tüketmediği, %100'ünün geçmişte ÜK'ye yönelik diyet uygulamadığı ve yaş ortalamalarının $39,06 \pm 11,16$ olduğu saptandı.

Akdeniz diyetine ek resveratrol kullanan katılımcıların (MD+R); %62,5'inin erkek, %68,8'inin evli olduğu, %25,0'inin ön lisans/lisans, %25,0'inin lisans ve %12,5'inin lisansüstü mezunu olduğu tespit edildi. MD+R grubundakilerin %62,5'inin ücret karşılığı çalıştığı, %18,8'inin ev hanımı, %18,8'inin esnaf, %12,52'inin ise memur olduğu bulundu. Ayrıca bu gruptaki katılımcıların %75,0'inin sigara tüketmediği, %100'ünün geçmişte ÜK'ye yönelik diyet uygulamadığı ve yaş ortalamalarının $38,85 \pm 12,56$ olduğu saptandı.

4.2 Katılımcıların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki antropometrik özelliklerine yönelik tanımlayıcı istatistikler, grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırmalar Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 10. Gruplara göre katılımcıların antropometrik özelliklerinin incelenmesi

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Boy(cm)		166,56 ± 8,17	168,0 (14,25)	165,75 ± 8,84	163,5 (13,0)	170,12 ± 8,94	170,0 (14,25)	0,33	0,21 ^b
	M.Ö.	66,61 ± 11,16	66,75 (10,38)	73,84 ± 17,4	69,25 (27,6)	72,84 ± 15,38	70,75 (20,65)	0,49	1,42 ^b
Ağırlık (kg)	M.S.	66,62 ± 10,34	66,5 (9,8)	73,39 ± 15,68	72,0 (24,3)	72,53 ± 14,91	69,5 (18,75)	0,37	1,95 ^b
	Grup-içi	p = 0,65 / Z= -0,45		p = 0,17 / Z=-1,47		p = 0,68 / Z= -0,41			
	M.Ö.	23,94 ± 3,09	23,66 (3,04)	26,88 ± 6,08	24,95 (8,02)	25,07 ± 4,32	24,74 (6,22)	0,39	1,86 ^b
BKİ (kg/m2)	M.S.	23,96 ± 2,81	23,51 (2,86)	26,55 ± 5,4	25,26 (7,16)	24,71 ± 3,79	24,39 (5,41)	0,45	1,57 ^b
	Grup-içi	p = 0,72 / Z= -0,35		p = 0,14 / Z=-1,47		p = 0,57 / Z= -0,56			
	M.Ö.	102,31 ± 7,18	101,0 (5,0)	106,47 ± 11,83	105,0 (11,5)	101,6 ± 7,52	102,0 (13,0)	0,54	1,23 ^b
Bel Çevresi (cm)	M.S.	93,09 ± 10,13	91,5 (9,25)	96,19 ± 13,66	95,5 (20,0)	92,94 ± 11,24	95,5 (15,5)	0,71	0,67 ^b
	Grup-içi	p = 0,001* / Z= -3,29		p = 0,001* / Z=-3,18		p = 0,008* / Z= -2,67			
	M.Ö.	102,5 ± 6,96	101,0 (5,0)	104,93 ± 9,78	105,0 (9,0)	101,67 ± 7,13	102,0 (13,0)	0,71	0,69 ^b
Kalça Çevresi (cm)	M.S.	93,19 ± 9,19	91,5 (9,0)	95,01 ± 11,77	97,5 (15,25)	93,25 ± 10,91	95,5 (15,25)	0,76	0,53 ^b
	Grup-içi	p = 0,001* / Z= -3,36		p = 0,001* / Z=-3,32		p = 0,007* / Z= -2,70			
	M.Ö.	1,0 ± 0,02	1,0 (0)	1,01 ± 0,02	1,0 (0,03)	1,0 ± 0,02	1,0 (0)	0,25	7,334 ^b
Bel Kalça Oranı	M.S.	1,0 ± 0,01	1,0 (0)	1,01 ± 0,02	1,0 (0,02)	1,0 ± 0,01	1,0 (0)	0,24	2,8 ^b
	Grup-içi	p = 1 / Z= 0		p = 0,88 / Z=-1,53		p = 0,92 / Z= -0,11			

MD: Akdeniz Diyeti, **MD+K:** Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R:** Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, **$\bar{X}$:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **IQR:** Çeyreklikler Arası Açıklık, **BKİ:** Beden Kütle İndeksi, **M.Ö.:** Müdahale Öncesi, **M.S.:** Müdahale Sonrası. Z: Wilcoxon Testi, ^b Kruskall-Wallis Testi, *: p<0,05.

Tablo 11. Gruplara göre katılımcıların BKİ kategorilerinin incelenmesi

BKİ	MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Toplam		Gruplar-Arası	
	n	%	n	%	n	%	n	%	p	T.D.
M.Ö. (n=48)										
Zayıf	1	6,3	1	6,3	0	0	2	4,2	0,30	7,20 ^a
Normal	11	68,7	7	43,7	8	50	26	54,2		
Kilolu	3	18,7	2	12,5	5	31,3	10	20,8		
Obez	1	6,3	6	37,5	3	18,7	10	20,8		
M.S. (n=46)										
Zayıf	0	0	0	0	0	0	0	0	0,41	3,975 ^a
Normal	12	75	7	46,7	8	53,4	27	58,7		
Kilolu	3	18,7	4	26,7	5	33,3	12	26,1		
Obez	1	6,3	4	26,7	2	13,3	7	15,2		

BKİ: Beden Kütle İndeksi, **MD:** Akdeniz Diyeti, **MD+K:** Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R:** Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, **M.Ö.:** Müdahale Öncesi, **M.S.:** Müdahale Sonrası, ^a: Ki-Kare Testi.

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi boy uzunlukları incelendiğinde; MD grubundakilerin $166,56 \pm 8,17$ cm, MD+K grubundakilerin $165,75 \pm 8,84$ cm ve MD+R grubundakilerin ise $170,12 \pm 8,94$ cm boy uzunluğuna sahip olduğu görüldü. Grupların, araştırma başlangıcındaki boy uzunluğu karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre ortalama vücut ağırlığı değerleri incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesi $66,61 \pm 11,16$ kg, müdahale sonrası $66,62 \pm 10,34$ kg ağırlığa sahip olduğu; MD+K grubunun müdahale öncesi $73,84 \pm 17,4$ kg, müdahale sonrası $73,39 \pm 15,68$ kg ağırlığa sahip olduğu; MD+R grubunun müdahale öncesi $72,84 \pm 15,38$ kg, müdahale sonrası $72,53 \pm 14,91$ kg ağırlığa sahip olduğu saptandı. Müdahale öncesi ve sonrasındaki grup-içi ve gruplar-arası değişimler incelendiğinde vücut ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre ortalama beden kütle indeksi (BKİ) değerleri incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesi $23,94 \pm 3,09$ kg/m², müdahale sonrası $23,96 \pm 2,81$ kg/m² BKİ'ne sahip olduğu; MD+K grubunun müdahale öncesi $26,88 \pm 6,08$ kg/m², müdahale sonrası $26,55 \pm 5,4$ kg/m² BKİ'ne sahip olduğu; MD+R grubunun müdahale öncesi $25,07 \pm 4,32$ kg/m², müdahale sonrası $24,71 \pm 3,79$ kg/m²

BKİ'ne sahip olduğu saptandı. Müdahale öncesi ve sonrasındaki grup-içi ve gruplar-arası değişimler incelendiğinde BKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre ortalama bel çevre ölçümleri incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesi $102,31 \pm 7,18$ cm, müdahale sonrası $93,09 \pm 10,13$ cm bel çevresine sahip olduğu; MD+K grubunun müdahale öncesi $106,47 \pm 11,83$ cm, müdahale sonrası $96,19 \pm 13,66$ cm bel çevresine sahip olduğu; MD+R grubunun müdahale öncesi $101,6 \pm 7,52$ cm, müdahale sonrası $92,94 \pm 11,24$ cm bel çevresine sahip olduğu saptandı. Bütün gruplarda müdahale öncesi ve sonrasında görülen bu azalmanın, grup-içi kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Gruplar-arası kıyaslamalarda ise, müdahale öncesi ve sonrasında bel çevresi ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre ortalama kalça çevre ölçümleri incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesi $102,5 \pm 6,96$ cm, müdahale sonrası $93,19 \pm 9,19$ cm kalça çevresine sahip olduğu; MD+K grubunun müdahale öncesi $104,93 \pm 9,78$ cm, müdahale sonrası $95,01 \pm 11,77$ cm kalça çevresine sahip olduğu; MD+R grubunun müdahale öncesi $101,67 \pm 7,13$ cm, müdahale sonrası $93,25 \pm 10,91$ cm kalça çevresine sahip olduğu bulundu. Bütün gruplarda müdahale öncesi ve sonrasında görülen azalmanın, grup-içi kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Gruplar-arası kıyaslamalarda ise, müdahale öncesi ve sonrasında kalça çevresi ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre ortalama bel/kalça çevresi oranı (BKO) değerleri incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesi $1,0 \pm 0,02$, müdahale sonrası $1,0 \pm 0,01$ BKO'na sahip olduğu; MD+K grubunun müdahale öncesi $1,01 \pm 0,02$, müdahale sonrası $1,01 \pm 0,02$ cm BKO'na sahip olduğu; MD+R grubunun müdahale öncesi $1,0 \pm 0,02$ cm, müdahale sonrası $1,0 \pm 0,01$ BKO'na sahip olduğu tespit edildi. Müdahale öncesi ve sonrasındaki grup-içi ve gruplar-arası değişimler incelendiğinde BKO bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre BKİ kategorileri incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesinde %68,7'sinin, müdahale sonrasında %75 'inin normal; MD+K grubunun müdahale öncesinde %43,7'sinin normal, müdahale sonrasında %46,7'sinin normal; MD+R grubunun müdahale öncesinde %50'sinin normal, müdahale sonrasında %53,4'ünün normal BKİ kategorisinde olduğu tespit edildi. Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

4.3 Katılımcıların Hastalık Semptomları ve Hastalık Aktivitesine İlişkin Bulgular

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasında gruplara göre hastalık ile ilişkili bulgular (tanı süresi, defekasyon sıklığı, gaitada kan görülme durumu) ve Truelove-Witts aktivite indeksine yönelik değerlerin tanımlayıcı istatistikleri, grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 12'te gösterildi

Tablo 12. Gruplara göre katılımcıların hastalık belirteçleri ve Truelove-Witts aktivite indekslerinin incelenmesi

Değişken Adı	MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-arası	
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Tanı Süresi (yıl)	4,41 ± 4,51	3 (3)	4,48 ± 3,69	4 (3,75)	5 ± 4,65	3,5 (6,5)	0,9	0,91 ^b
Defekasyon Sıklığı (sayı/gün)								
M.Ö.	3,56 ± 2,0	3,0 (0,75)	3,5 ± 1,51	3,0 (1,5)	3,38 ± 0,96	3,0 (1,0)	0,94	0,06 ^b
M.S.	1,31 ± 0,6	1,0 (0,25)	1,8 ± 1,15	1,0 (1,0)	1,67 ± 0,82	1,0 (1,0)	0,29	1,28 ^b
Grup-İçi ^a	p = 0,001* / t= 4,881		p = 0,001* / t=4,063		p = 0,001* / t=9,539			
	n	%	n	%	n	%	p	T.D.
Gaitada Kan Görülme Durumu								
M.Ö.								
Seyrek (Yok veya çok az)	13	81,25	12	75	14	87,5	0,66	0,82 ^d
Sıklıkla (Orta şiddetli)	3	18,75	4	25	2	12,5		
M.S.								
Seyrek (Yok veya çok az)	15	93,75	14	93,33	14	93,33	0,99	0,03 ^d
Sıklıkla (Orta şiddetli)	1	6,25	1	6,67	1	6,67		
Grup-İçi ^c	p = 0,5		p = 0,5		p=1			
Truelove-Witts İndeksi								
M.Ö.								
Hafif	11	68,75	11	68,75	11	68,75	1	0 ^d
Orta	5	31,25	5	31,25	5	31,25		
M.S.								
Hafif	15	93,75	13	86,67	13	86,67	0,76	0,54 ^d
Orta	1	6,25	2	13,33	2	13,33		
Grup-İçi ^c	p = 0,13		p= 0,5		p= 0,25			

MD: Akdeniz Diyeti, **MD+K:** Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R:** Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, **$\bar{X}$:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **IQR:** Çeyreklikler Arası Açıklık, **M.Ö.:** Müdahale Öncesi, **M.S.:** Müdahale Sonrası, ^a: Bağımlı Gruplar T-Testi, ^b: Bağımsız Gruplar T-Testi, ^c: McNemar Testi, ^d: Ki-Kare Testi *: p<0,05

Katılımcıların gruplara göre ortalama tanı süreleri incelendiğinde; MD grubunun $4,41 \pm 4,51$ yıl, MD+K grubunun $4,48 \pm 3,69$ yıl ve MD+R grubunun ise $5 \pm 4,65$ yıl ÜK tanısı ile takip edildiği görüldü. Grupların tanı süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre ortalama günlük defekasyon sıklığının; MD grubunda müdahale öncesi günde $3,56 \pm 2,0$ kere, müdahale sonrası $1,31 \pm 0,6$ kere olduğu; MD+K grubunda müdahale öncesi günde $3,5 \pm 1,51$ kere, müdahale sonrası $1,8 \pm 1,15$ kere olduğu; MD+R grubunda ise müdahale öncesi günde $3,38 \pm 0,96$ kere, müdahale sonrası $1,67 \pm 0,82$ kere olduğu tespit edildi. Bütün gruplarda defekasyon sıklığında müdahale öncesi ve sonrasında görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Gruplar-arası karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre gaitalarında kan bulunma durumları incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesinde %81,25'inin, müdahale sonrasında %93,75'inin seyrek (yok veya çok az) şekilde; MD+K ve MD+R gruplarının müdahale öncesinde %75'inin, müdahale sonrasında %93,3'ünün seyrek (yok veya çok az) şekilde gaitalarında kan bulunduğu tespit edildi. Ayrıca, MD grubunun müdahale öncesinde %18,75'inin, müdahale sonrasında %6,25'inin sıklıkla (orta şiddetli) şekilde; MD+K ve MD+R gruplarının müdahale öncesinde %25'inin, müdahale sonrasında %6,67'sinin seyrek (yok veya çok az) şekilde gaitalarında kan bulunduğu tespit edildi. Grup-İçi ve gruplar-arası karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre Truelove-Witts hastalık aktivite indeksi değerleri incelendiğinde; MD grubunun müdahale öncesinde %68,75'inin hafif, %31,25'inin orta, müdahale sonrasında ise %93,75'inin hafif, %6,25'inin orta şiddette etkilenime sahip olduğu; MD+K ve MD+R gruplarının müdahale öncesinde %68,75'inin hafif, %31,25'inin orta, müdahale sonrasında ise %86,67'sinin hafif, %13,33'ünün orta şiddette etkilenime sahip olduğu tespit edildi. Grup-İçi ve gruplar-arası karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre hastalık lokalizasyonlarına yönelik tanımlayıcı istatistikleri ve müdahale öncesi gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13. Katılımcıların gruplara göre araştırma başlangıcındaki hastalık lokalizasyonlarının incelenmesi

Hastalık Lokalizasyonu	MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Toplam		Gruplar-Arası	
	n	%	n	%	n	%	n	%	p	T.D.
Ekstensif (yaygın) kolit / Pankolit	3	18,8	4	25	3	18,8	10	20,8		
Sol kolon (distal) kolit	7	43,7	6	37,5	8	50	21	43,8	0,96	0,603 ^a
Proktit	6	37,5	6	37,5	5	31,2	17	35,8		

MD: Akdeniz Diyeti, **MD+K:** Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R:** Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol, a: Ki-Kare Testi.

Katılımcıların gruplara göre hastalık lokalizasyonları incelendiğinde MD grubundakilerin %18,8'inin ekstensif (yaygın) kolit/Pankolit, %43,7'sinin sol kolon (distal) kolit ve %37,5'inin proktit olduğu; MD+K grubundakilerin %25'inin ekstensif (yaygın) kolit/Pankolit, %37,5'sinin sol kolon (distal) kolit ve %37,5'sinin proktit olduğu; MD+R grubundakilerin %18,8'inin ekstensif (yaygın) kolit/Pankolit, %50'sinin sol kolon (distal) kolit ve %31,2'sinin proktit olduğu bulundu. Müdahale öncesi gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.4 Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular

Katılımcıların gruplara göre fiziksel aktivite düzeylerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri ve müdahale öncesi aktivite düzeylerinin gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14. Katılımcıların gruplara göre araştırma başlangıcındaki fiziksel aktivite düzeylerinin incelenmesi

Değişken Adı	MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
	n	%	n	%	n	%	p	T.D.
PAL Sınıflaması								
Çok hafif aktivite (<1,4)	11	68,75	9	56,25	11	68,75		
Hafif aktivite (1,4-1,69)	4	25	6	37,5	4	25	0,93	0,829 ^a
Orta düzeyde aktivite (1,70-1,99)	1	6,25	1	6,25	1	6,25		

MD: Akdeniz Diyeti, **MD+K:** Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R:** Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol, **PAL:** Fiziksel Aktivite Düzeyi, a: Ki-Kare Testi.

Katılımcıların gruplara göre fiziksel aktivite düzeyleri incelendiğinde MD grubundakilerin %68,75'inin çok hafif aktivite, %25'inin hafif aktivite ve %6,25'inin orta aktivite düzeyine; MD+K grubundakilerin %56,25'inin çok hafif aktivite, %37,5'inin hafif aktivite ve %6,25'inin orta aktivite düzeyine; MD+R grubundakilerin %68,75'inin çok hafif aktivite, %25'inin hafif aktivite ve %6,25'inin orta aktivite düzeyine sahip olduğu bulundu. Müdahale öncesi gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.5 Katılımcıların Akdeniz Diyetine Bağlılığına İlişkin Bulgular

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası gruplara göre Akdeniz diyetine bağlılık düzeylerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri, grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. Katılımcıların gruplara göre Akdeniz diyetine uyumunun incelenmesi

Değişken Adı	MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar Arası Karşılaştırma		Fark
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.	
MEDAS (Puan)									
M.Ö.	2,88 ± 1,71	2,5 (2,25)	3,31 ± 1,7	3,5 (3,25)	3,19 ± 1,64	3,0 (3,0)	0,75	0,29 ^a	
M.S.	10,19 ± 1,22	10,5 (2,0)	11,27 ± 0,96	11,0 (1,5)	10,53 ± 1,19	11,0 (2,0)	0,03*	3,64 ^a	2>3**
Grup-içi	p = 0,001* / T=-15,49		p = 0,001* / Z=-14,72		p = 0,001* / Z=-16,45				
MEDAS (Sınıflama)	n	%	n	%	n	%			
M.Ö.									
Zayıf uyum (≤6 puan)	16	100	16	100	16	100			
M.S.									
Sıkı uyum (≥9 puan)	16	100	15	100	15	100			

MEDAS: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği, **MD:** Akdeniz Diyeti, **MD+K:** Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R:** Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, $\bar{X}$: Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **IQR:** Çeyreklikler Arası Açıklık, **M.Ö.:** Müdahale Öncesi, **M.S.:** Müdahale Sonrası, ^a: One-way ANOVA Testi, ^b: Bağımlı Gruplar T-Testi, *: p<0,05, Bonferroni düzeltmesi **: p'<0,017.

Katılımcıların gruplara göre ortalama MEDAS puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $2,88 \pm 1,71$ puan, müdahale sonrasında $10,19 \pm 1,22$ puan aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $3,31 \pm 1,7$ puan, müdahale sonrasında $11,27 \pm 0,96$ puan aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $3,19 \pm 1,64$ puan, müdahale sonrasında $10,53 \pm 1,19$ puan aldığı görüldü. Bütün gruplarda müdahale öncesi ve sonrası MEDAS puanlarında görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesi gruplar-arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Müdahale sonrası gruplar arasında görülen farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Bu durumun MD+K ve MD+R gruplarının MEDAS puanları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı tespit edildi ($p' < 0,017$). Kesme değerleri açısından MEDAS puanları incelendiğinde; bütün gruplardaki katılımcıların başlangıçta zayıf uyum düzeyine sahip olduğu, müdahale sonrasında ise sıkı uyum düzeyine sahip olduğu tespit edildi.

4.6 Katılımcıların Aldıkları Enerji ve Tükettikleri Besin Öğelerine İlişkin Bulgular

Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerinin müdahale öncesi ve sonrasındaki değişimlerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri, grup- içi ve gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine yönelik değişimlerin incelenmesi

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Enerji (kkal)	M.Ö.	2166,12 $\pm$ 616,46	2010,96 (561,49)	2459,74 $\pm$ 652,15	2406,16 (1003,85)	2531,58 $\pm$ 909,03	2196,34 (814,07)	0,29	2,45 ^a
	M.S.	2128,88 $\pm$ 308,15	2145,93 (530,45)	2139,05 $\pm$ 241,72	2078,1 (292,29)	2205,88 $\pm$ 325,06	2222,62 (650,35)	0,78	0,49 ^a
	Grup-içi	p = 0,92 / Z = -0,1		p = 0,07 / Z = -1,99		p = 0,33 / Z = -0,97			
Karbonhidrat (gr)	M.Ö.	275,09 $\pm$ 97,61	243,32 (94,98)	286,35 $\pm$ 68,11	274,07 (118,08)	300,35 $\pm$ 121,3	258,6 (71,12)	0,62	0,96 ^a
	M.S.	228,25 $\pm$ 33,51	230,93 (59,58)	228,65 $\pm$ 28,16	226,04 (38,66)	235,01 $\pm$ 36,78	230,65 (75,56)	0,75	0,58 ^a
	Grup-içi	p = 0,06 / Z = -1,86		p = 0,001* / Z = -2,9		p = 0,04* / Z = 2,21			
Karbonhidrat (%)	M.Ö.	51,31 $\pm$ 6,05	49,5 (6,25)	48,19 $\pm$ 5,77	48 (7,5)	48,25 $\pm$ 4,95	48,25 (6,75)	0,29	2,49 ^a
	M.S.	43,88 $\pm$ 0,72	44 (0)	43,67 $\pm$ 1,4	44 (2)	43,47 $\pm$ 0,99	44 (1)	0,48	1,48 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,47		p = 0,01* / Z = -2,59		p = 0,001* / Z = -2,82			
Toplam Posa (gr)	M.Ö.	25,63 $\pm$ 9,3	25,26 (8,59)	24,66 $\pm$ 5,33	25,85 (6,83)	26,85 $\pm$ 8,56	23,65 (10,85)	0,98	0,04 ^a
	M.S.	35,14 $\pm$ 4,05	35,75 (2,82)	38,48 $\pm$ 3,82	37,65 (4,02)	37,24 $\pm$ 4,37	35,77 (6,73)	0,07	5,33 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -2,84		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -2,95			
Çözünür Posa (gr)	M.Ö.	8,06 $\pm$ 2,66	7,98 (2,57)	7,75 $\pm$ 2,08	7,52 (2,31)	8,74 $\pm$ 3,35	7,48 (3,02)	0,89	0,22 ^a
	M.S.	11,8 $\pm$ 1,56	12,17 (2,24)	12,59 $\pm$ 1,26	12,1 (1,85)	12,23 $\pm$ 1,43	12,17 (2,68)	0,45	1,61 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,21		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,01* / Z = -2,5			

Tablo 16. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Çözünmez Posa (gr)	M.Ö.	16,37 ± 5,38	16,3 (5,29)	15,78 ± 3,83	15,27 (5,67)	17,32 ± 5,34	15,78 (8,14)	0,96	0,08 ^a
	M.S.	25,49 ± 2,86	25,4 (1,8)	28,09 ± 2,81	28,07 (2,78)	26,99 ± 3,31	25,64 (5,41)	0,06	6,45 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,31		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,24			
Protein (gr)	M.Ö.	78,11 ± 24,12	71 (42,26)	89,12 ± 26,51	83,05 (50,46)	90,26 ± 34,1	87,65 (43,45)	0,36	2,03 ^a
	M.S.	86,01 ± 13,5	86,31 (13,15)	86,92 ± 11,01	82,97 (11,96)	88,36 ± 12,95	90,7 (20,18)	0,88	0,26 ^a
	Grup-içi	p = 0,21 / Z = -1,24		p = 0,53 / Z = -0,63		p = 0,95 / Z = -0,06			
Protein (%)	M.Ö.	14,94 ± 3,3	14,25 (5)	14,75 ± 1,67	14,5 (1,75)	14,41 ± 1,71	13,75 (2)	0,72	0,66 ^a
	M.S.	16,63 ± 1,75	16 (2,5)	16,6 ± 1,24	17 (3)	16,47 ± 1,13	16 (1)	0,91	0,19 ^a
	Grup-içi	p = 0,03* / Z = -2,15		p = 0,01* / Z = -2,74		p = 0,01* / Z = -2,55			
Yağ (gr)	M.Ö.	81,9 ± 23,87	79,99 (19,99)	104,92 ± 38,3	102,76 (43,67)	105,42 ± 37,26	90,56 (41,38)	0,08	5,03 ^a
	M.S.	94,47 ± 15,17	97,34 (25,61)	95,16 ± 10,92	92,34 (13,06)	99,31 ± 14,97	100,3 (29,19)	0,62	0,95 ^a
	Grup-içi	p = 0,06 / Z = -1,91		p = 0,31 / Z = -1,02		p = 0,69 / Z = -0,4			
Yağ (%)	M.Ö.	33,91 ± 4,82	34,25 (7,75)	37,09 ± 5,8	38 (9)	37,22 ± 4,36	37,5 (3,75)	0,2	3,19 ^a
	M.S.	39,31 ± 1,3	39,5 (1,5)	39,6 ± 0,91	40 (1)	39,87 ± 0,92	40 (2)	0,48	1,47 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,1		p = 0,16 / Z = -1,39		p = 0,04* / Z = -2,02			
Doymuş Yağ Asidi (gr)	M.Ö.	29,27 ± 10,45	28,42 (12,78)	38,49 ± 15,04	35,28 (13,62)	36,08 ± 15,04	33,62 (14,45)	0,14	3,95 ^a
	M.S.	24,08 ± 4,86	24,55 (6,94)	23,57 ± 4	23,36 (6,04)	25 ± 4,3	25,63 (7,42)	0,71	0,7 ^a
	Grup-içi	p = 0,07 / Z = -1,81		p = 0,001* / Z = -3,24		p = 0,01* / Z = -2,78			

Tablo 16. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Doymuş Yağ Asidi (%)	M.Ö.	11,99 ± 2,58	12,6 (3,41)	13,8 ± 3,23	14 (5,48)	12,66 ± 2,33	12,68 (3,72)	0,25	2,78 ^a
	M.S.	9,99 ± 0,92	9,82 (1,09)	9,8 ± 1,19	9,43 (1,28)	10,11 ± 1,54	10,14 (2,92)	0,7	0,71 ^a
	Grup-içi	p = 0,02* / Z = -2,33		p = 0,001* / Z = -2,9		p = 0,01* / Z = -2,5			
Tekli Doymamış Yağ Asidi (gr)	M.Ö.	29,33 ± 9,6	28,44 (16,31)	38,87 ± 18,28	36,19 (28,48)	37,97 ± 18,28	31,35 (18,66)	0,32	2,27 ^a
	M.S.	42,16 ± 8,47	42,08 (14,88)	42,37 ± 5,27	40,6 (8,91)	43,6 ± 8,51	48,12 (14,97)	0,85	0,16 ^b
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -2,9		p = 0,53 / Z = -0,63		p = 0,25 / T = -1,19			
Tekli Doymamış Yağ Asidi (%)	M.Ö.	12,34 ± 3,59	12,08 (3,22)	13,57 ± 4,12	12 (6,63)	13,24 ± 3,36	12,37 (5,63)	0,65	0,86 ^a
	M.S.	17,45 ± 1,3	17,6 (1,98)	17,64 ± 1,14	17,79 (1,03)	17,41 ± 1,28	17,94 (2,75)	0,98	0,04 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,21		p = 0,01* / Z = -2,44		p = 0,001* / Z = -3,12			
Çoklu Doymamış Yağ Asidi (gr)	M.Ö.	14,06 ± 7,43	11,82 (10,03)	14,42 ± 4,66	15,15 (3,91)	15,08 ± 6,14	14,07 (10,69)	0,71	0,68 ^a
	M.S.	24,34 ± 1,44	24,44 (2,62)	25,5 ± 3,89	24,21 (0,98)	26,92 ± 5	25,49 (2,82)	0,44	1,66 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,26		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,35			
Çoklu Doymamış Yağ Asidi (%)	M.Ö.	5,64 ± 2,17	4,94 (2,48)	5,28 ± 1,41	5,2 (2,09)	5,56 ± 2,43	4,42 (3,85)	0,95	0,1 ^a
	M.S.	10,28 ± 0,99	10,02 (1,67)	10,62 ± 0,91	10,48 (1,11)	10,84 ± 1,28	10,97 (1,88)	0,47	1,53 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,46		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			

Tablo 16. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Omega-3 (gr)	M.Ö.	1,9 ± 1,69	1,44 (1,04)	1,88 ± 1,42	1,44 (0,86)	1,76 ± 1,13	1,4 (0,85)	0,96	0,05 ^b
	M.S.	4,52 ± 0,22	4,56 (0,23)	4,87 ± 0,84	4,55 (0,42)	5,11 ± 1,01	4,74 (0,63)	0,1	4,7 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,1		p = 0,001* / T = -6,96		p = 0,001* / T = -12,62			
Omega-6 (gr)	M.Ö.	11,91 ± 6,75	10,14 (6,98)	12,3 ± 3,89	12,8 (3,4)	13,1 ± 5,53	12,38 (9,24)	0,58	1,09 ^a
	M.S.	19,77 ± 1,34	19,84 (2,3)	20,57 ± 3,08	19,63 (1,23)	21,75 ± 4,02	20,78 (2,62)	0,57	1,12 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,18			
Omega-6/ Omega-3	M.Ö.	8,38 ± 5,13	7,29 (6,65)	7,92 ± 3,2	7,32 (4,88)	9,09 ± 5,81	7,68 (7,73)	0,97	0,07 ^a
	M.S.	4,38 ± 0,29	4,5 (0,27)	4,24 ± 0,23	4,3 (0,37)	4,27 ± 0,23	4,27 (0,35)	0,18	3,49 ^a
	Grup-içi	p = 0,01* / Z = -2,79		p = 0,001* / Z = -3,07		p = 0,001* / Z = -2,95			
Kolesterol (mg)	M.Ö.	323,98 ± 144,33	371,88 (235,62)	423,94 ± 225,51	356,08 (394,88)	374,42 ± 169,58	320,64 (314,45)	0,74	0,61 ^a
	M.S.	248,37 ± 35,89	250,5 (41,52)	249,8 ± 29,31	256,86 (51,81)	252,59 ± 27,48	245,53 (41,19)	0,97	0,05 ^a
	Grup-içi	p = 0,02* / Z = -2,28		p = 0,01* / Z = -2,56		p = 0,03* / Z = -2,16			

MD¹: Akdeniz Diyeti, MD+K²: Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, MD+R³: Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart Sapma, IQR: Çeyreklikler Arası Açıklık, M.Ö.: Müdahale Öncesi, M.S.: Müdahale Sonrası, ^a: Kruskal Wallis Testi, ^b: One-way ANOVA Testi, T: Bağımlı Gruplar T Testi, Z: Wilcoxon Testi, *: p<0,05.

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasında diyetle aldıkları ortalama enerji miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $2166,12 \pm 616,46$ kkal/gün, müdahale sonrasında $2096,07 \pm 321,07$ kkal/gün aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $2459,74 \pm 652,15$ kkal/gün, müdahale sonrasında $2112,3 \pm 243,1$ kkal/gün aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $2531,58 \pm 909,03$ kkal/gün, müdahale sonrasında $2175,44 \pm 329,51$ kkal/gün aldığı tespit edildi. Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki enerjinin karbonhidrat alımından gelen yüzdesi ve ortalama karbonhidrat tüketim miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $\% 51,31 \pm 6,05$ ($275,09 \pm 97,61$ gr), müdahale sonrasında $\% 44,62 \pm 1,02$ ($229,78 \pm 37,25$ gr) olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $\% 48,19 \pm 5,77$ ($286,35 \pm 68,11$ gr), müdahale sonrasında $\% 44,47 \pm 1,13$ ($232,04 \pm 28,82$ gr) olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $\% 48,25 \pm 4,95$ ($300,35 \pm 121,3$ gr), müdahale sonrasında $\% 44,2 \pm 1,01$ ($237,35 \pm 38,53$ gr) olduğu görüldü. Karbonhidrat tüketim miktarı ve enerjinin karbonhidrat alımından gelen yüzdesi bakımından bütün gruplarda görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasında diyetle alınan ortalama posa tüketimleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $25,63 \pm 9,3$ gr, müdahale sonrasında $38,17 \pm 5,39$ gr posa tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $24,66 \pm 5,33$ gr, müdahale sonrasında $42,4 \pm 4,38$ gr posa tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $26,85 \pm 8,56$ gr, müdahale sonrasında $40,62 \pm 4,99$ gr posa tükettiği görüldü. Posa alımında bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasında diyetle alınan ortalama çözünür posa tüketimleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $8,06 \pm 2,66$ gr, müdahale sonrasında $10,63 \pm 1,64$ gr posa tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $7,75 \pm 2,08$ gr, müdahale sonrasında $11,77 \pm 1,24$ gr posa tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $8,74 \pm 3,35$ gr, müdahale sonrasında $11,32 \pm 1,48$ gr posa tükettiği görüldü. Çözünür posa alımında bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasında diyetle alınan ortalama çözünmez posa tüketimleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $16,37 \pm 5,38$ gr, müdahale sonrasında $27,57 \pm 3,78$ gr posa tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $15,78 \pm 3,83$ gr, müdahale sonrasında $30,68 \pm 3,16$ gr posa tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $17,32 \pm 5,34$ gr, müdahale sonrasında $29,36 \pm 3,51$ gr posa tükettiği görüldü. Çözünmez posa alımında bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki enerjinin protein alımından gelen yüzdesi ve ortalama protein miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde % $14,94 \pm 3,3$ ($78,11 \pm 24,12$ gr), müdahale sonrasında % $15,81 \pm 1,94$ ($80,89 \pm 13,49$ gr) olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde % $14,75 \pm 1,67$ ($89,12 \pm 26,51$ gr), müdahale sonrasında % $15,73 \pm 1,1$ ($81,71 \pm 10,8$ gr) olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde % $14,41 \pm 1,71$ ($90,26 \pm 34,1$ gr), müdahale sonrasında % $15,6 \pm 0,99$ ($83,05 \pm 12,4$ gr) olduğu görüldü. Grup-içi karşılaştırmalarda enerjinin karbonhidrat alımından gelen yüzdesindeki değişimlerin yalnızca MD+R grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki enerjinin yağ alımından gelen yüzdesi ve diyetle ortalama yağ tüketim miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $33,91 \pm 4,82$ ($81,9 \pm 23,87$ gr), müdahale sonrasında $39,62 \pm 1,15$ ($93,96 \pm 15,16$ gr) olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $37,09 \pm 5,8$ ($104,92 \pm 38,3$ gr), müdahale sonrasında $39,53 \pm 0,92$ ($94,69 \pm 10,92$ gr) olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $37,22 \pm 4,36$ ($98,83 \pm 14,94$ gr), müdahale sonrasında $40,07 \pm 0,8$ ($83,05 \pm 12,4$ gr) olduğu görüldü. MD ve MD+R grubunun enerjinin yağ alımından gelen yüzdesinde görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Yağ tüketim miktarı bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p > 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki enerjinin doymuş yağ alımından gelen yüzdesi ve diyetle ortalama doymuş yağ tüketim miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $11,99 \pm 2,58$ ($29,27 \pm 10,45$ gr), müdahale sonrasında $9,85 \pm 0,87$ ($23,46 \pm 4,87$ gr) olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $13,8 \pm 3,23$ ($38,49 \pm 15,04$ gr), müdahale sonrasında $9,54 \pm 1,2$ ($22,87 \pm 4,0$ gr) olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $12,66 \pm 2,33$ ($36,08 \pm 15,04$ gr), müdahale sonrasında $9,92 \pm 1,53$ ($24,3 \pm 4,29$ gr) olduğu görüldü. Enerjinin doymuş yağdan gelen yüzdesinde ve doymuş yağ tüketim miktarında bütün gruplarda görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki enerjinin tekli yağ asidi alımından gelen yüzdesi ve diyetle ortalama tekli yağ asidi tüketim miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $12,34 \pm 3,59$ ($29,34 \pm 9,6$ gr), müdahale sonrasında $17,61 \pm 1,2$ ($42,01 \pm 8,46$ gr) olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $13,57 \pm 4,12$ ($38,87 \pm 18,28$ gr), müdahale sonrasında $17,63 \pm 1,14$ ($42,2 \pm 5,27$ gr) olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $13,24 \pm 3,36$ ($37,97 \pm 18,28$ gr), müdahale sonrasında $17,51$

$\pm 1,25$ ($43,44 \pm 8,5$ gr) olduğu bulundu. Enerjinin tekli doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi bakımından bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Tekli doymamış yağ asidi tüketim miktarı bakımından yalnızca MD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki ortalama Omega-3 tüketimleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $1,9 \pm 1,69$ gr, müdahale sonrasında $4,55 \pm 0,22$ gr tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $1,88 \pm 1,42$ gr, müdahale sonrasında $4,92 \pm 0,87$ gr tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $1,76 \pm 1,13$ gr, müdahale sonrasında $5,13 \pm 1,01$ gr tükettiği görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki ortalama Omega-6 tüketimleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $11,91 \pm 6,75$ gr, müdahale sonrasında $19,06 \pm 1,33$ gr tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $12,3 \pm 3,89$ gr, müdahale sonrasında $19,78 \pm 3,13$ gr tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $13,1 \pm 5,53$ gr, müdahale sonrasında $20,97 \pm 4,01$ gr tükettiği görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki Omega-6/Omega-3 oranları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $8,38 \pm 5,13$, müdahale sonrasında $4,19 \pm 0,25$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $7,92 \pm 3,2$, müdahale sonrasında $4,04 \pm 0,21$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $9,09 \pm 5,81$, müdahale sonrasında $4,09 \pm 0,21$ olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi

($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki ortalama kolesterol alımları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $323,98 \pm 144,33$ mg, müdahale sonrasında $248,37 \pm 35,89$ mg aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $423,94 \pm 225,51$ mg, müdahale sonrasında $249,8 \pm 29,31$ mg aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $374,42 \pm 169,58$ mg, müdahale sonrasında $252,59 \pm 27,48$ mg aldığı görüldü. Bütün gruplarda görülen azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki ortalama kısa zincirli yağ asidi tüketimleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $1,7 \pm 0,63$ gr, müdahale sonrasında $1,04 \pm 0,37$ gr tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $2,42 \pm 1,28$ gr, müdahale sonrasında $1,01 \pm 0,4$ gr tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $2,13 \pm 0,92$ gr, müdahale sonrasında $1,1 \pm 0,42$ gr tükettiği görüldü. Bütün gruplarda görülen azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları mikro besin öğelerinin müdahale öncesi ve sonrasındaki değişimlerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri, grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ve ORAC değerine yönelik değişimlerin incelenmesi

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
A vitamini (µg)	M.Ö.	916,42 ± 469,04	959,47 (552,15)	1045,89 ± 417,79	917,02 (738,32)	915,66 ± 338,98	874,51 (358,97)	0,5	1,39
	M.S.	2065,25 ± 182,86	2092,66 (211,79)	2133,84 ± 122,28	2132,72 (209,54)	2098,68 ± 98,37	2089,19 (186,2)	0,46	1,55
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,46		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			
E vitamin (mg)	M.Ö.	13,7 ± 6,86	12,07 (4,4)	14,45 ± 4,3	14,67 (5,08)	16,49 ± 5,78	16,03 (8,25)	0,2	3,26
	M.S.	15,42 ± 1,69	15,76 (2,16)	16,41 ± 1,49	16,38 (1,93)	16,27 ± 2,14	16,35 (3,83)	0,35	2,08
	Grup-içi	p = 0,13 / Z = -1,5		p = 0,07 / Z = -1,82		p = 0,69 / Z = -0,4			
K vitamini (µg)	M.Ö.	105,83 ± 78,98	91,37 (63,73)	87,36 ± 18,56	88,85 (18,46)	96,78 ± 38,46	95,95 (59,73)	0,74	0,6
	M.S.	264,43 ± 23,37	262,25 (25,9)	270,87 ± 13,67	268,15 (15,86)	276,01 ± 32,76	272,22 (21,41)	0,46	1,54
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,36		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			
B1 vitamini (mg)	M.Ö.	1,01 ± 0,31	0,94 (0,32)	1,07 ± 0,23	1,06 (0,25)	1,08 ± 0,35	0,95 (0,52)	0,45	1,6
	M.S.	1,31 ± 0,14	1,29 (0,2)	1,4 ± 0,14	1,35 (0,15)	1,38 ± 0,18	1,34 (0,34)	0,27	2,62
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -2,9		p = 0,001* / Z = -3,3		p = 0,01* / Z = -2,61			
B2 Vitamini (mg)	M.Ö.	2,23 ± 0,23	2,18 (0,25)	2,28 ± 0,25	2,21 (0,24)	2,27 ± 0,34	2,24 (0,59)	0,88	0,26
	M.S.	1,53 ± 0,37	1,45 (0,58)	1,75 ± 0,46	1,66 (0,7)	1,78 ± 0,73	1,57 (0,66)	0,3	2,42
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,31		p = 0,001* / T = 4,13		p = 0,001* / Z = -3,12			

Tablo 17. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ve ORAC değerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD		MD+K		MD+R		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
B6 vitamini (mg)	M.Ö.	1,43 $\pm$ 0,44	1,46 (0,58)	1,56 $\pm$ 0,34	1,54 (0,33)	1,51 $\pm$ 0,48	1,33 (0,77)	0,7	0,82
	M.S.	2,74 $\pm$ 0,19	2,78 (0,22)	2,91 $\pm$ 0,35	2,81 (0,31)	2,85 $\pm$ 0,31	2,84 (0,53)	0,4	1,99
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,52		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			
B12 vitamini (µg)	M.Ö.	4,49 $\pm$ 3	4,05 (3,98)	4,47 $\pm$ 1,86	3,97 (1,59)	4,79 $\pm$ 2,06	4,69 (3,15)	0,6	0,91
	M.S.	5,26 $\pm$ 1,05	5,33 (1,35)	5,36 $\pm$ 1	5,74 (1,41)	5,31 $\pm$ 0,88	5,31 (1,49)	0,9	0,28
	Grup-içi	p = 0,28 / Z = -1,09		p = 0,05 / Z = -1,99		p = 0,5 / Z = -0,68			
Niasin (mg)	M.Ö.	26,87 $\pm$ 9,96	24,02 (17,71)	30,82 $\pm$ 9,19	28,5 (10,28)	28,88 $\pm$ 9,83	25,83 (12,49)	0,5	1,4
	M.S.	32,43 $\pm$ 6,04	32,74 (4,88)	32,93 $\pm$ 4	32,04 (5,52)	33,36 $\pm$ 4,58	34,31 (6,61)	0,8	0,55
	Grup-içi	p = 0,05 / Z = -1,97		p = 0,07 / Z = -1,82		p = 0,1 / Z = -1,65			
Folat (µg)	M.Ö.	301,3 $\pm$ 120,86	257,14 (81,48)	332,03 $\pm$ 81,1	321,76 (93,46)	362,39 $\pm$ 142,58	326,06 (183,53)	0,1	4,18
	M.S.	591,61 $\pm$ 78,48	593,63 (118,39)	632,28 $\pm$ 62,86	642,29 (100,82)	610,27 $\pm$ 68,85	610,29 (144,63)	0,5	1,61
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,52		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,18			
C vitamini (mg)	M.Ö.	99,03 $\pm$ 55,02	97,85 (33,7)	101,85 $\pm$ 33,24	115,2 (62,19)	106,91 $\pm$ 65,05	86,18 (61,54)	0,8	0,41
	M.S.	316,08 $\pm$ 48,85	316,19 (75,28)	340 $\pm$ 37,37	365,89 (67,56)	315,95 $\pm$ 40,18	310,04 (44,82)	0,4	1,97
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,52		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			

Tablo 17. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ve ORAC değerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD		MD+K		MD+R		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Sodyum (mg)	M.Ö.	2645,67 ± 917,6	2527,15 (1248,04)	2731,76 ± 1148,26	2324,08 (1312,28)	3357,15 ± 1738	2910,41 (2689,59)	0,6	1,09
	M.S.	2029,26 ± 529,36	1951,55 (681,6)	2036,42 ± 483,62	2110,74 (543,64)	1798,52 ± 492,43	1882,05 (814,11)	0,4	1,82
	Grup-içi	p = 0,01* / Z = -2,48		p = 0,001* / Z = -2,84		p = 0,01* / Z = -2,78			
Potasyum (mg)	M.Ö.	2772,75 ± 795,19	2874,35 (1041,59)	2856,43 ± 597,63	2959,72 (837,32)	3061,5 ± 1038,35	2854,16 (1183,9)	0,9	0,3
	M.S.	4694,49 ± 370,11	4737,72 (605,99)	5002,15 ± 370,69	4878,02 (454,79)	4887,97 ± 431,03	4934,08 (883,77)	0,1	3,88
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,52		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,29			
Kalsiyum (mg)	M.Ö.	773,59 ± 224,37	717,75 (218,66)	860,95 ± 311,86	809,29 (323,72)	994,07 ± 458,65	866,45 (426,12)	0,3	2,57
	M.S.	981,62 ± 155,83	986,65 (174,96)	945,35 ± 81,91	899,62 (147,47)	930,35 ± 161,43	897,62 (196,34)	0,8	0,59
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,1		p = 0,26 / Z = -1,14		p = 0,86 / Z = -0,17			
Magnezyum (mg)	M.Ö.	311,04 ± 98,1	300,75 (111,39)	304,68 ± 75,34	326,18 (94,44)	322,68 ± 103,41	283,16 (120,77)	1	0,04
	M.S.	377,23 ± 34,01	371,66 (42,05)	402,64 ± 47,13	382,18 (42,01)	395,82 ± 46,37	391,24 (80,6)	0,2	3,05
	Grup-içi	p = 0,02* / Z = -2,28		p = 0,001* / Z = -3,35		p = 0,04* / Z = -2,1			
Fosfor (mg)	M.Ö.	1263,46 ± 333,18	1087,46 (491)	1416,46 ± 389,84	1342,49 (420,9)	1484,9 ± 536,39	1385,77 (553,39)	0,3	2,8
	M.S.	1523 ± 183,42	1533,39 (262,63)	1550,11 ± 177,41	1519,26 (218,98)	1537,51 ± 205,84	1556,71 (415,65)	1	0,08
	Grup-içi	p = 0,01* / Z = -2,69		p = 0,13 / Z = -1,53		p = 0,26 / Z = -1,14			

Tablo 17. Katılımcıların gruplara göre diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ve ORAC değerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD		MD+K		MD+R		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Demir (mg)	M.Ö.	11,68 ± 3,68	11,27 (4,22)	11,92 ± 3,29	11,31 (6,08)	12,16 ± 3,71	10,54 (5,35)	0,9	0,16
	M.S.	12,15 ± 1,59	12,18 (2,18)	12,57 ± 1,59	12,28 (1,5)	12,56 ± 1,87	12,2 (3,79)	0,8	0,47
	Grup-içi	p = 0,53 / Z = -0,62		p = 0,39 / Z = -0,85		p = 0,53 / Z = -0,63			
Çinko (mg)	M.Ö.	11,32 ± 4,34	10,85 (5,93)	12,03 ± 3,72	11,37 (4,11)	12,67 ± 4,32	12,49 (6,4)	0,5	1,29
	M.S.	10,85 ± 2,24	10,54 (2,61)	10,12 ± 1,4	9,72 (1,88)	10,45 ± 2,03	10,04 (2,61)	0,7	0,86
	Grup-içi	p = 0,64 / Z = -0,47		p = 0,03* / Z = -2,16		p = 0,09 / Z = -1,7			
ORAC	M.Ö.	2555,42 ± 2935,58	1760,32 (2899,54)	1979,03 ± 1112,42	2044,52 (2176,69)	3451,75 ± 3379,15	2650,25 (2958,48)	0,4	1,83
	M.S.	12363,04 ± 2135,72	13296,3 (3554,84)	13558,33 ± 1318,55	13883,02 (2268,72)	13353,46 ± 1195,27	13182,68 (2096,86)	0,4	2,12
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -11,18		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			

MD¹: Akdeniz Diyeti, **MD+K**²: Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R**³: Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart Sapma, **IQR**: Çeyreklikler Arası Açıklık, **M.Ö.**: Müdahale Öncesi, **M.S.**: Müdahale Sonrası, ^a: Kruskal Wallis Testi, ^b: One-way ANOVA Testi, T: Bağımlı Gruplar T Testi, Z: Wilcoxon Testi, *: p<0,05.

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan A vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $916,42 \pm 469,04$ µg, müdahale sonrasında $1122,61 \pm 224,64$ µg A vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $1045,89 \pm 417,79$ µg, müdahale sonrasında $1222,35 \pm 123,63$ µg A vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $915,66 \pm 338,98$ µg, müdahale sonrasında $1167,28 \pm 102,82$ µg A vitamini aldığı görüldü. MD ve MD+R gruplarında görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, MD+K grubundaki artışın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan E vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $13,7 \pm 6,86$ mg, müdahale sonrasında $16,11 \pm 2,37$ mg E vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $14,45 \pm 4,3$ mg, müdahale sonrasında $17,6 \pm 1,6$ mg E vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $16,49 \pm 5,78$ mg, müdahale sonrasında $17,5 \pm 2,4$ mg E vitamini aldığı görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın yalnızca MD+K grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan K vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $105,83 \pm 78,98$ µg, müdahale sonrasında $174,67 \pm 30,67$ µg K vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $87,36 \pm 18,56$ µg, müdahale sonrasında $186,15 \pm 18,01$ µg K vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $96,78 \pm 38,46$ µg, müdahale sonrasında $181,57 \pm 18,81$ µg K vitamini aldığı görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan B1 vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $1,01 \pm$

0,31 mg, müdahale sonrasında $1,29 \pm 0,16$ mg B1 vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $1,07 \pm 0,23$ mg, müdahale sonrasında $1,4 \pm 0,15$ mg B1 vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $1,08 \pm 0,35$ mg, müdahale sonrasında $1,37 \pm 0,18$ mg B1 vitamini aldığı görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan B2 vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $1,53 \pm 0,37$ mg, müdahale sonrasında $2,09 \pm 0,23$ mg B2 vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $1,75 \pm 0,46$ mg, müdahale sonrasında $2,16 \pm 0,24$ mg B2 vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $1,78 \pm 0,73$ mg, müdahale sonrasında $2,13 \pm 0,31$ mg B2 vitamini aldığı bulundu. MD ve MD+K gruplarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan B6 vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $1,43 \pm 0,44$ mg, müdahale sonrasında $2,31 \pm 0,27$ mg B6 vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $1,56 \pm 0,34$ mg, müdahale sonrasında $2,53 \pm 0,25$ mg B6 vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $1,51 \pm 0,48$ mg, müdahale sonrasında $2,48 \pm 0,3$ mg B6 vitamini aldığı görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan B12 vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $4,49 \pm 3,0$ μ g, müdahale sonrasında $5,26 \pm 1,05$ μ g B12 vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $4,47 \pm 1,86$ μ g, müdahale sonrasında $5,36 \pm 1,0$

μg B12 vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $4,79 \pm 2,06$ μg , müdahale sonrasında $5,31 \pm 0,88$ μg B12 vitamini aldığı görüldü. Grup-içi karşılaştırmalarda, müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan niasin miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $26,87 \pm 9,96$ mg, müdahale sonrasında $30,43 \pm 5,94$ mg niasin tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $30,82 \pm 9,19$ mg, müdahale sonrasında $31,17 \pm 3,94$ mg niasin tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $28,88 \pm 9,83$ mg, müdahale sonrasında $131,5 \pm 4,54$ mg niasin tükettiği gözlemlendi. Grup-içi karşılaştırmalarda, müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan folat miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $301,3 \pm 120,86$ μg , müdahale sonrasında $363,33 \pm 52,08$ μg folat tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $332,03 \pm 81,1$ μg , müdahale sonrasında $378,92 \pm 44,66$ μg folat tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $362,39 \pm 142,58$ μg , müdahale sonrasında $368,76 \pm 52,84$ μg folat tükettiği görüldü. Bütün gruplarda artış görülmesine karşın, MD ve MD+K gruplarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan C vitamini miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $99,03 \pm 55,02$ mg, müdahale sonrasında $123,23 \pm 13,28$ mg C vitamini aldığı; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $101,86 \pm 33,24$ mg, müdahale sonrasında $134,2 \pm 7,18$ mg C vitamini aldığı ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $106,91 \pm 65,05$ mg, müdahale sonrasında $129,71 \pm 9,43$ mg C vitamini aldığı tespit edildi. Bütün gruplarda artış görülmesine karşın, MD ve MD+K gruplarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi

karşılaştırmalarda gruplar-arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Müdahale sonrasında C vitamini alım miktarları bakımından gruplar-arasında görülen farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Post-hoc analizde bu durumun MD ve MD+K grupları arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edildi ($p'<0,017$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan sodyum miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $2645,67 \pm 917,6$ mg, müdahale sonrasında $2029,65 \pm 535,15$ mg sodyum tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $2731,76 \pm 1148,26$ mg, müdahale sonrasında $2042,18 \pm 485,54$ mg sodyum tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $3357,15 \pm 1738,0$ mg, müdahale sonrasında $1802,17 \pm 493,23$ mg sodyum tükettiği görüldü. Bütün gruplarda görülen azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan potasyum miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $2772,75 \pm 795,19$ mg, müdahale sonrasında $4258,46 \pm 465,26$ mg potasyum tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $2856,43 \pm 597,63$ mg, müdahale sonrasında $4656,29 \pm 359,23$ mg potasyum tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $3061,5 \pm 1038,35$ mg, müdahale sonrasında $4521,35 \pm 462,67$ mg potasyum tükettiği görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan kalsiyum miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $773,59 \pm 224,37$ mg, müdahale sonrasında $1256,06 \pm 215,89$ mg kalsiyum tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $860,95 \pm 311,86$ mg, müdahale sonrasında $1272,46 \pm 105,88$ mg kalsiyum tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $994,07 \pm 458,65$ mg, müdahale sonrasında $1221,83 \pm 174,16$ mg kalsiyum

tükettiği görüldü. Bütün gruplarda artış görülmesine karşın, grup-içi kıyaslamalarda MD ve MD+K grubundaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan magnezyum miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $311,04 \pm 98,1$ mg, müdahale sonrasında $456,81 \pm 60,68$ mg magnezyum tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $304,68 \pm 75,34$ mg, müdahale sonrasında $1506,79 \pm 49,86$ mg magnezyum tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $322,68 \pm 103,41$ mg, müdahale sonrasında $490,21 \pm 58,64$ mg magnezyum tükettiği görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan fosfor miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $1263,46 \pm 333,18$ mg, müdahale sonrasında $1631,83 \pm 203,43$ mg fosfor tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $1416,46 \pm 389,84$ mg, müdahale sonrasında $1689,43 \pm 186,59$ mg fosfor tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $1484,9 \pm 536,39$ mg, müdahale sonrasında $1660,41 \pm 218,2$ mg fosfor tükettiği bulundu. Bütün gruplarda görülen azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan demir miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $11,68 \pm 3,68$ mg, müdahale sonrasında $12,47 \pm 1,88$ mg demir tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $11,92 \pm 3,29$ mg, müdahale sonrasında $13,28 \pm 1,69$ mg demir tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $12,16 \pm 3,71$ mg, müdahale sonrasında $13,06 \pm 1,94$ mg demir tükettiği görüldü. Grup-içi müdahale öncesi ve sonrası kıyaslamalarda görülen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

tespit edildi ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki diyetle alınan çinko miktarları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $11,32 \pm 4,34$ mg, müdahale sonrasında $11,95 \pm 2,4$ mg çinko tükettiği; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $12,03 \pm 3,72$ mg, müdahale sonrasında $11,51 \pm 1,48$ mg çinko tükettiği ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $12,67 \pm 4,32$ mg, müdahale sonrasında $11,69 \pm 2,14$ mg çinko tükettiği görüldü. Grup-içi müdahale öncesi ve sonrası kıyaslamalarda görülen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.7 Katılımcıların Kan Belirteçlerine İlişkin Bulgular

Katılımcıların gruplara göre kan belirteçlerine müdahale öncesi ve sonrasındaki değişimlerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri, grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18. Katılımcıların gruplara göre kan belirteçlerine yönelik değişimlerin incelenmesi

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
C-Reaktif Protein (mg/dL)	M.Ö.	1,58 ± 0,50	1,32 (0,29)	2,0 ± 2,41	0,77 (2,7)	1,31 ± 1,42	0,64 (1,02)	0,08	2,67 ^b
	M.S.	0,32 ± 0,01	0,32 (0,01)	0,32 ± 0,01	0,32 (0,01)	0,36 ± 0,15	0,32 (0,01)	0,35	1,07 ^b
	Grup-içi	p = 0,001* / T = 10,02		p = 0,01* / T = 2,83		p = 0,02* / T = 2,78			
ESR (mm/sa)	M.Ö.	10,94 ± 7,39	8,0 (9,25)	13,0 ± 7,57	9,0 (10,5)	14,81 ± 11,0	12,0 (15,25)	0,65	0,86 ^a
	M.S.	6,81 ± 4,15	7,0 (6,0)	5,47 ± 3,62	5,0 (5,0)	5,0 ± 2,36	5,0 (4,0)	0,48	1,48 ^a
	Grup-içi	p = 0,02* / Z = -2,32		p = 0,001* / T = 4,27		p = 0,001* / Z = -2,94			
WBC (10 ³ /uL)	M.Ö.	8,31 ± 2,58	8,18 (2,48)	8,65 ± 2,32	8,13 (3,07)	8,97 ± 3,03	8,89 (4,99)	0,89	0,23 ^a
	M.S.	7,26 ± 1,61	7,28 (1,9)	8,05 ± 1,53	8,41 (1,91)	7,35 ± 2,72	6,91 (2,78)	0,2	3,23 ^a
	Grup-içi	p = 0,13 / Z = -1,5		p = 0,13 / Z = -1,53		p = 0,03* / Z = -2,2			
HGB (g/dL)	M.Ö.	13,86 ± 1,74	14,1 (1,57)	13,39 ± 2,06	14,3 (2,93)	13,14 ± 2,26	14,0 (3,3)	0,79	0,48 ^a
	M.S.	14,19 ± 1,54	14,15 (1,97)	13,73 ± 1,81	13,7 (2,85)	13,91 ± 1,86	14,4 (1,35)	0,79	0,47 ^a
	Grup-içi	p = 0,08 / Z = -1,75		p = 0,69 / Z = -0,4		p = 0,09 / T = -1,82			
HCT (%)	M.Ö.	43,52 ± 5,23	44,5 (5,38)	42,11 ± 5,53	43,3 (10,38)	40,19 ± 8,94	41,8 (11,62)	0,59	1,05 ^a
	M.S.	44,34 ± 4,4	45,6 (3,88)	42,65 ± 4,99	43,5 (9,2)	39,44 ± 10,71	44,0 (10,35)	0,49	1,44 ^a
	Grup-içi	p = 0,06 / Z = -1,88		p = 0,92 / Z = -0,11		p = 0,67 / T = 0,43			

Tablo 18. Katılımcıların gruplara göre kan belirteçlerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
MCV (fL)	M.Ö.	86,4 ± 7,69	87,95 (3,85)	85,0 ± 6,33	85,55 (6,8)	83,21 ± 5,85	85,3 (7,55)	0,18	3,48 ^a
	M.S.	86,22 ± 7,49	87,75 (5,15)	85,1 ± 5,06	84,3 (4,6)	83,25 ± 5,42	84,6 (7,2)	0,21	3,16 ^a
	Grup-içi	p = 0,6 / Z = -0,52		p = 0,75 / Z = -0,31		p = 0,87 / Z = 0,16			
MPV (fL)	M.Ö.	9,72 ± 1,0	9,75 (1,38)	9,6 ± 0,73	9,6 (0,88)	9,99 ± 0,88	9,9 (1,6)	0,58	1,09 ^a
	M.S.	9,86 ± 0,69	9,8 (0,65)	9,65 ± 0,76	9,3 (1,2)	10,29 ± 1,2	10,1 (1,5)	0,24	2,88 ^a
	Grup-içi	p = 0,29 / Z = -1,06		p = 0,51 / Z = -0,65		p = 0,17 / Z = -1,38			
NE (%)	M.Ö.	62,79 ± 8,37	62,0 (9,85)	60,14 ± 9,53	58,75 (9,6)	61,56 ± 11,16	62,25 (13,1)	0,78	0,51 ^a
	M.S.	58,66 ± 12,59	59,4 (15,52)	56,03 ± 8,43	55,7 (11,05)	53,06 ± 8,13	52,4 (11,35)	0,36	2,06 ^a
	Grup-içi	p = 0,27 / Z = -1,11		p = 0,26 / Z = -1,14		p = 0,02* / Z = -2,34			
NE (10 ³ /uL)	M.Ö.	4,98 ± 1,89	4,66 (1,95)	5,31 ± 2,02	5,03 (2,43)	5,75 ± 2,72	5,46 (4,13)	0,8	0,45 ^a
	M.S.	4,24 ± 1,29	4,11 (1,78)	4,6 ± 1,32	4,62 (1,39)	3,85 ± 1,75	3,59 (1,92)	0,19	3,3 ^a
	Grup-içi	p = 0,23 / Z = -1,19		p = 0,15 / Z = -1,45		p = 0,01* / Z = -2,48			
LY (%)	M.Ö.	28,25 ± 7,39	29,25 (9,12)	28,18 ± 8,65	28,65 (9,85)	27,01 ± 10,47	26,75 (10,73)	0,67	0,81 ^a
	M.S.	31,48 ± 11,35	29,2 (13,58)	33,25 ± 7,21	33,7 (6,45)	35,08 ± 6,69	36,0 (12,55)	0,45	1,59 ^a
	Grup-içi	p = 0,32 / Z = -0,99		p = 0,16 / Z = -1,42		p = 0,04* / Z = -1,99			
LY (10 ³ /uL)	M.Ö.	2,36 ± 0,7	2,36 (0,73)	2,33 ± 0,56	2,42 (0,75)	2,24 ± 0,74	2,07 (0,84)	0,54	1,23 ^a
	M.S.	2,3 ± 0,89	2,34 (1,14)	2,71 ± 0,76	2,64 (0,56)	2,45 ± 0,72	2,17 (1,13)	0,4	1,85 ^a
	Grup-içi	p = 0,29 / Z = -1,07		p = 0,15 / Z = -1,45		p = 0,38 / Z = -0,87			

Tablo 18. Katılımcıların gruplara göre kan belirteçlerine yönelik değişimlerin incelenmesi (devam)

Değişken Adı		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
NLR	M.Ö.	2,2 ± 0,79	2,03 (1,18)	2,48 ± 1,32	2,03 (1,35)	2,74 ± 1,46	2,35 (1,74)	0,57	1,14 ^a
	M.S.	2,3 ± 1,6	1,98 (1,3)	1,81 ± 0,69	1,65 (0,72)	1,6 ± 0,57	1,36 (1,08)	0,57	1,11 ^a
	Grup-içi	p = 0,53 / Z = -0,63		p = 0,23 / Z = -1,19		p = 0,01* / Z = -2,48			
MO (%)	M.Ö.	7,15 ± 2,0	7,0 (3,15)	8,7 ± 2,47	7,95 (2,63)	8,39 ± 1,71	8,45 (2,5)	0,21	3,16 ^a
	M.S.	7,37 ± 2,01	6,7 (2,6)	7,78 ± 1,43	7,8 (2,4)	8,13 ± 2,18	8,0 (2,7)	0,53	1,25 ^a
	Grup-içi	p = 0,45 / Z = -0,75		p = 0,16 / Z = -1,41		p = 0,94 / Z = -0,08			
MO (10 ³ /uL)	M.Ö.	0,62 ± 0,26	0,54 (0,16)	0,76 ± 0,4	0,72 (0,19)	0,74 ± 0,25	0,74 (0,29)	0,15	3,77 ^a
	M.S.	0,55 ± 0,23	0,5 (0,2)	0,65 ± 0,24	0,59 (0,15)	0,6 ± 0,39	0,48 (0,12)	0,15	3,84 ^a
	Grup-içi	p = 0,12 / Z = -1,56		p = 0,04* / Z = -2,07		p = 0,03* / Z = -2,12			
PLT (10 ³ /uL)	M.Ö.	342,75 ± 157,55	310,0 (131,25)	322,0 ± 71,23	312,0 (104,0)	330,19 ± 59,66	335,5 (84,25)	0,84	0,35 ^a
	M.S.	327,44 ± 123,45	315,0 (89,0)	298,07 ± 64,3	270,0 (89,5)	308,0 ± 67,59	293,0 (106,5)	0,82	0,39 ^a
	Grup-içi	p = 0,27 / Z = -1,11		p = 0,16 / Z = -1,39		p = 0,25 / Z = -1,15			
PDW (fL)	M.Ö.	11,02 ± 2,1	11,15 (2,85)	10,48 ± 1,46	10,7 (1,98)	11,27 ± 1,84	10,95 (2,47)	0,55	1,19 ^a
	M.S.	11,59 ± 1,83	11,5 (2,72)	10,49 ± 1,58	10,7 (2,05)	12,21 ± 2,78	11,6 (3,15)	0,15	3,78 ^a
	Grup-içi	p = 0,04* / Z = -2,05		p = 0,73 / Z = -0,35		p = 0,08 / Z = -1,77			

MD¹: Akdeniz Diyeti, MD+K²: Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, MD+R³: Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart Sapma, IQR: Çeyreklikler Arası Açıklık, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, WBC Beyaz Kan Hücresi, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama Korpüsküler Hacim, MPV: Ortalama Trombosit hacmi, NE: Nötrofil, LY: Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, MO: Monosit, PLT: Trombosit, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, M.Ö.: Müdahale Öncesi, M.S.: Müdahale Sonrası, ^a: Kruskal Wallis Testi, ^b: One-way ANOVA Testi, T: Paired Samples T Test Z: Wilcoxon Testi, *: p<0,05.

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden C-Reaktif Protein (CRP) bulguları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $1,58 \pm 0,50$ mg/dL, müdahale sonrasında $0,32 \pm 0,01$ mg/dL; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $2,0 \pm 2,41$ mg/dL, müdahale sonrasında $0,32 \pm 0,01$ mg/dL olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $1,31 \pm 1,42$ mg/dL, müdahale sonrasında $0,36 \pm 0,15$ mg/dL olduğu görüldü. Bütün gruplarda CRP değerlerinin azalarak referans değer aralığına yaklaşmasına karşın, grup-içi karşılaştırmalarda görülen farkın MD, MD+K ve MD+R gruplarından kaynaklandığı istatistiksel olarak tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden sedimantasyon (ESR) değerleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $10,94 \pm 7,39$ mm/sa, müdahale sonrasında $6,81 \pm 4,15$ mm/sa olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $13,0 \pm 7,57$ mm/sa, müdahale sonrasında $5,47 \pm 3,62$ mm/sa olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $14,81 \pm 11,0$ mm/sa, müdahale sonrasında $5,0 \pm 2,36$ mm/sa olduğu bulundu. Bütün gruplarda ESR değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden beyaz kan hücresi (WBC) değerleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $8,31 \pm 2,58$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $7,26 \pm 1,61$ $10^3/uL$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $8,65 \pm 2,32$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $8,05 \pm 1,53$ $10^3/uL$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $8,97 \pm 3,03$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $7,35 \pm 2,72$ $10^3/uL$ olduğu tespit edildi. Grupların WBC değişikliklerine yönelik grup-içi karşılaştırmalarda oluşan farkın yalnızca MD+R grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden hemoglobin (HGB) değerleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $13,86 \pm 1,74$ g/dL, müdahale sonrasında $14,19 \pm 1,54$ g/dL olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $13,39 \pm 2,06$ g/dL, müdahale sonrasında $13,73 \pm 1,81$ g/dL olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $13,14 \pm 2,26$ g/dL, müdahale sonrasında $13,91 \pm 1,86$ g/dL olduğu bulundu. Bütün gruplarda HGB değerleri artış göstermesine karşın, grup-içi kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden hematokrit (HCT) değerleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $\%43,52 \pm 5,23$, müdahale sonrasında $\%44,34 \pm 4,4$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $\%42,11 \pm 5,53$, müdahale sonrasında $\%42,65 \pm 4,99$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $\%40,19 \pm 8,94$, müdahale sonrasında $\%39,44 \pm 10,71$ olduğu bulundu. Bütün gruplarda hematokrit değerlerine yönelik değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $86,4 \pm 7,69$ fL, müdahale sonrasında $86,22 \pm 7,49$ fL olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $85,0 \pm 6,33$ fL, müdahale sonrasında $85,1 \pm 5,06$ fL olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $83,21 \pm 5,85$ fL, müdahale sonrasında $83,25 \pm 5,42$ fL olduğu görüldü. Müdahale öncesi ve sonrası, grup-içi ve gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $9,72 \pm 1,0$ fL, müdahale sonrasında $9,86 \pm 0,69$ fL olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $9,6 \pm 0,73$ fL, müdahale sonrasında $9,65 \pm 0,76$

fL olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $9,99 \pm 0,88$ fL, müdahale sonrasında $10,29 \pm 1,2$ fL olduğu görüldü. Müdahale öncesi ve sonrası, grup-içi ve gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden nötrofil yüzdesi (NE-%) değeri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $62,79 \pm 8,37$, müdahale sonrasında $58,66 \pm 12,59$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $60,14 \pm 9,53$, müdahale sonrasında $56,03 \pm 8,43$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $61,56 \pm 11,16$, müdahale sonrasında $53,06 \pm 8,13$ olduğu görüldü. Nötrofil yüzdesindeki değişimlerin yalnızca MD+R grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden nötrofil miktarı (NE- $10^3/uL$) incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $4,98 \pm 1,89$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $4,24 \pm 1,29$ $10^3/uL$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $5,31 \pm 2,02$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $4,6 \pm 1,32$ $10^3/uL$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $5,75 \pm 2,72$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $3,85 \pm 1,75$ $10^3/uL$ olduğu tespit edildi. Grupların NE miktarına yönelik farkın yalnızca MD+R grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden lenfosit yüzdesi (LY-%) değeri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $28,25 \pm 7,39$, müdahale sonrasında $31,48 \pm 11,35$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $28,18 \pm 8,65$, müdahale sonrasında $33,25 \pm 7,21$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $27,01 \pm 10,47$, müdahale sonrasında $35,08 \pm 6,69$ olduğu görüldü. Lenfosit yüzdesindeki değişimlerin yalnızca MD+R grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu

($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden lenfosit miktarı ($LY-10^3/uL$) incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $2,36 \pm 0,7$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $2,3 \pm 0,89$ $10^3/uL$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $2,33 \pm 0,56$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $2,71 \pm 0,76$ $10^3/uL$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $2,24 \pm 0,74$ $10^3/uL$, müdahale sonrasında $2,45 \pm 0,72$ $10^3/uL$ olduğu tespit edildi. Müdahale öncesi ve sonrası, grup-içi ve gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden nötrofil-lenfosit oranı incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $2,2 \pm 0,79$, müdahale sonrasında $2,3 \pm 1,6$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $2,48 \pm 1,32$, müdahale sonrasında $1,81 \pm 0,69$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $2,74 \pm 1,46$, müdahale sonrasında $1,6 \pm 0,57$ olduğu görüldü. Nötrofil-lenfosit oranındaki değişimlerin yalnızca MD+R grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden monosit yüzdesi (MO-%) değeri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $\%7,15 \pm 2,0$, müdahale sonrasında $\%7,37 \pm 2,01$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $\%8,7 \pm 2,47$, müdahale sonrasında $\%8,39 \pm 1,71$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $\%8,39 \pm 1,71$, müdahale sonrasında $\%8,13 \pm 2,18$ olduğu görüldü. Müdahale öncesi ve sonrası, grup-içi ve gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden monosit miktarı ($MO-10^3/uL$) incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale

öncesinde $0,62 \pm 0,26 \cdot 10^3/\text{uL}$, müdahale sonrasında $0,55 \pm 0,23 \cdot 10^3/\text{uL}$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $0,76 \pm 0,4 \cdot 10^3/\text{uL}$, müdahale sonrasında $0,65 \pm 0,24 \cdot 10^3/\text{uL}$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $0,74 \pm 0,25 \cdot 10^3/\text{uL}$, müdahale sonrasında $0,6 \pm 0,39 \cdot 10^3/\text{uL}$ olduğu tespit edildi. Grupların MO miktarına yönelik farkın MD+K ve MD+R gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden trombosit miktarı (PLT) incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $342,75 \pm 157,55 \cdot 10^3/\text{uL}$, müdahale sonrasında $327,44 \pm 123,45 \cdot 10^3/\text{uL}$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $322,0 \pm 71,23 \cdot 10^3/\text{uL}$, müdahale sonrasında $298,07 \pm 64,3 \cdot 10^3/\text{uL}$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $330,19 \pm 59,66 \cdot 10^3/\text{uL}$, müdahale sonrasında $308,0 \pm 67,59 \cdot 10^3/\text{uL}$ olduğu görüldü. Müdahale öncesi ve sonrası, grup-içi ve gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki kan belirteçlerinden trombosit dağılım genişliği (PDW) değeri incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $11,02 \pm 2,1 \text{ fL}$, müdahale sonrasında $11,59 \pm 1,83 \text{ fL}$ olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $10,48 \pm 1,46 \text{ fL}$, müdahale sonrasında $10,44 \pm 1,58 \text{ fL}$ olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $11,27 \pm 1,84 \text{ fL}$, müdahale sonrasında $12,21 \pm 2,78 \text{ fL}$ olduğu görüldü. PDW değerindeki değişimlerin yalnızca MD grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası, grup-içi ve gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

4.8 Katılımcıların Yaşam Kalitelerine İlişkin Bulguları

Katılımcıların gruplara göre hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi puanlarının (TR-IBDQ) müdahale öncesi ve sonrasındaki değişimlerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri, grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. Katılımcıların gruplara göre hastalıkla ilişkili yaşam kalitelerine yönelik değişimlerinin incelenmesi

TR-IBDQ		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Bağırsak Semptomları	M.Ö.	49,0 ± 14,01	54,5 (17,25)	40,94 ± 14,12	36,5 (26,0)	44,44 ± 14,21	42,0 (16,25)	0,15	3,76 ^a
	M.S.	59,12 ± 8,16	60,5 (8,0)	61,87 ± 7,15	62,0 (9,0)	57,4 ± 7,19	58,0 (12,0)	0,22	3,03 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,52		p = 0,001* / Z = -3,35		p = 0,01* / Z = -2,56			
Sistemik Semptomlar	M.Ö.	20,69 ± 4,13	21,0 (6,25)	20,56 ± 5,42	20,0 (7,75)	17,06 ± 3,86	17,5 (3,75)	0,07	5,23 ^a
	M.S.	30,06 ± 3,23	30,5 (3,0)	31,47 ± 3,93	33,0 (6,0)	28,8 ± 3,67	28,0 (3,0)	0,04**	5,97 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,52		p = 0,001* / Z = -3,42		p = 0,001* / Z = -3,42		^a Fark:2>3 **	
Emosyonel Fonksiyon	M.Ö.	60,19 ± 11,25	60,0 (15,25)	53,06 ± 15,34	57,0 (20,25)	47,94 ± 13,85	44,0 (18,0)	0,06	5,92 ^a
	M.S.	70,5 ± 9,0	71,0 (12,25)	73,67 ± 11,16	79,0 (11,0)	67,2 ± 11,86	70,0 (18,5)	0,2	3,22 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,33		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			
Sosyal Fonksiyon	M.Ö.	24,75 ± 8,84	27,5 (13,75)	22,44 ± 9,49	25,0 (15,0)	21,06 ± 6,42	20,5 (7,5)	0,32	2,27 ^a
	M.S.	32,0 ± 4,2	33,5 (4,5)	32,93 ± 4,86	35,0 (2,0)	31,33 ± 4,61	33,0 (4,0)	0,63	0,47 ^b
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,18		p = 0,001* / T = -4,95		p = 0,001* / Z = -3,41			
Toplam Puan	M.Ö.	154,56 ± 32,41	162,0 (44,25)	137,0 ± 38,61	139,0 (72,0)	130,5 ± 31,59	126,5 (44,25)	0,15	3,81 ^a
	M.S.	191,69 ± 21,57	190,5 (25,5)	199,93 ± 24,76	210,0 (18,0)	184,73 ± 24,09	190,0 (29,0)	0,06	5,52 ^a
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,47		p = 0,001* / Z = -3,41		p = 0,001* / Z = -3,41			

TR-IBDQ: Türkçe İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi, **MD¹:** Akdeniz Diyeti, **MD+K²:** Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, **MD+R³:** Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, **$\bar{X}$:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **IQR:** Çeyreklikler Arası Açıklık, **M.Ö.:** Müdahale Öncesi, **M.S.:** Müdahale Sonrası, ^a: Kruskal Wallis Testi, ^b: One-way ANOVA Testi, **Z:** Wilcoxon Testi, **T:** Paired-Samples T Test, ^{*}: p<0,05, Bonferroni düzeltmesi^{**}: p<0,017.

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerinin bağırsak semptomları alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $49,0 \pm 14,01$ puan, müdahale sonrasında $59,12 \pm 8,16$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $40,94 \pm 14,12$ puan, müdahale sonrasında $61,87 \pm 7,15$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $44,44 \pm 14,21$ puan, müdahale sonrasında $57,4 \pm 7,19$ puan olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerinin sistemik semptomlar alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $20,69 \pm 4,13$ puan, müdahale sonrasında $30,06 \pm 3,23$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $20,56 \pm 5,42$ puan, müdahale sonrasında $31,47 \pm 3,93$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $17,06 \pm 3,86$ puan, müdahale sonrasında $28,8 \pm 3,67$ puan olduğu görüldü. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Müdahale sonrası sistemik semptomlar alt parametresi bakımından gruplar-arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Bu farkın MD+K ve MD+R gruplarından kaynaklandığı bulundu ($p'<0,017$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerinin emosyonel fonksiyon alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $60,19 \pm 11,25$ puan, müdahale sonrasında $70,5 \pm 9,0$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $53,06 \pm 15,34$ puan, müdahale sonrasında $73,67 \pm 11,16$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $47,94 \pm 13,85$ puan, müdahale sonrasında $67,2 \pm 11,86$ puan olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası

gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerinin sosyal fonksiyon alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $24,75 \pm 8,84$ puan, müdahale $32,0 \pm 4,2$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $22,44 \pm 9,49$ puan, müdahale sonrasında $32,93 \pm 4,86$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $21,06 \pm 6,42$ puan, müdahale sonrasında $31,33 \pm 4,61$ puan olduğu gözlemlendi. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi TR-IBDQ toplam puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $154,56 \pm 32,41$ puan, müdahale sonrasında $191,69 \pm 21,57$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $137,0 \pm 38,61$ puan, müdahale sonrasında $199,93 \pm 24,76$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $130,5 \pm 31,59$ puan, müdahale sonrasında $184,73 \pm 24,09$ puan olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre yaşam kalitesi değerlendirmelerine yönelik puanların (SF-36) müdahale öncesi ve sonrasındaki değişimlerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri, grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırmaları Tablo 21’de gösterildi.

Tablo 20. Katılımcıların gruplara göre yaşam kalitelerine yönelik değişimlerinin incelenmesi

SF-36		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası	
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.
Fiziksel Fonksiyon (%-Puan)	M.Ö.	70,62 ± 32,4	80,0 (41,25)	68,12 ± 28,57	70,0 (41,25)	61,25 ± 26,04	62,5 (31,25)	0,37	1,97 ^a
	M.S.	81,88 ± 28,04	92,5 (21,25)	88,0 ± 16,78	95,0 (15,0)	73,44 ± 25,8	80,0 (40,0)	0,25	1,42 ^b
	Grup-içi	p = 0,04* / Z = -2,14		p = 0,01* / Z = -2,68		p = 0,01* / Z = -2,54			
Fiziksel Rol Güçlüğü (%-Puan)	M.Ö.	62,5 ± 39,79	75,0 (75,0)	50,0 ± 38,73	25,0 (75,0)	51,56 ± 40,28	25,0 (75,0)	0,63	0,47 ^b
	M.S.	93,75 ± 25,0	100,0 (0,0)	93,33 ± 25,82	100,0 (0,0)	81,67 ± 38,34	100,0 (0,0)	0,46	0,78 ^b
	Grup-içi	p = 0,001* / T = -3,37		p = 0,001* / T = -4,26		p = 0,01* / T = -3,16			
Emosyonel Rol Güçlüğü (%-Puan)	M.Ö.	62,5 ± 36,26	50,0 (66,67)	66,67 ± 34,43	66,67 (66,67)	45,83 ± 34,16	33,33 (16,67)	0,22	1,59 ^b
	M.S.	93,75 ± 25,0	100,0 (0,0)	91,11 ± 26,63	100,0 (0,0)	93,33 ± 25,82	100,0 (0,0)	0,95	0,05 ^b
	Grup-içi	p = 0,001* / T = -3,76		p = 0,01* / T = -1,79		p = 0,001* / T = -5,29			
Enerji / Canlılık / Vitalite (%-Puan)	M.Ö.	57,19 ± 23,45	57,5 (26,25)	49,69 ± 24,8	55,0 (42,5)	40,94 ± 22,82	42,5 (30,0)	0,14	3,95 ^a
	M.S.	66,25 ± 21,17	65,0 (26,25)	73,33 ± 19,33	75,0 (20,0)	63,0 ± 20,25	65,0 (25,0)	0,26	2,69 ^a
	Grup-içi	p = 0,04* / Z = -2,1		p = 0,001* / Z = -3,21		p = 0,001* / Z = -3,06			

Tablo 21. Katılımcıların gruplara göre yaşam kalitelerine yönelik değişimlerinin incelenmesi (devamı)

SF-36		MD ¹		MD+K ²		MD+R ³		Gruplar-Arası		Fark
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (IQR)	p	T.D.	
Ruhsal Sağlık (%-Puan)	M.Ö.	71,75 ± 17,49	72,0 (22,0)	71,0 ± 20,53	72,0 (24,0)	57,25 ± 21,3	62,0 (19,0)	0,09	4,83 ^a	
	M.S.	79,5 ± 17,52	84,0 (26,0)	84,0 ± 12,92	88,0 (16,0)	73,6 ± 15,25	76,0 (18,0)	0,19	3,28 ^a	
	Grup-içi	p = 0,001* / Z = -3,08		p = 0,001* / Z = -2,97		p = 0,001* / Z = -3,07				
Sosyal İşlevsellik (%-Puan)	M.Ö.	69,53 ± 35,05	81,25 (50,0)	64,84 ± 33,61	75,0 (62,5)	61,72 ± 25,19	56,25 (31,25)	0,56	1,16 ^a	
	M.S.	85,16 ± 17,81	87,5 (25,0)	95,83 ± 16,14	100,0 (0,0)	90,0 ± 17,8	100,0 (12,5)	0,03*	7,02 ^a	^x 2>1**
	Grup-içi	p = 0,01* / T = -3,02		p = 0,001* / T = -3,72		p = 0,001* / Z = -2,92				
Ağrı (%-Puan)	M.Ö.	74,69 ± 29,75	85,0 (35,62)	57,34 ± 29,28	55,0 (32,5)	50,31 ± 23,18	55,0 (15,62)	0,03*	7,28 ^a	^x 3>1**
	M.S.	87,03 ± 16,1	90,0 (22,5)	91,17 ± 14,7	100,0 (16,25)	84,67 ± 17,45	90,0 (22,5)	0,44	1,64 ^b	
	Grup-içi	p = 0,03* / T = -2,24		p = 0,001* / Z = -3,07		p = 0,001* / Z = -3,19				
Genel Sağlık Algısı (%-Puan)	M.Ö.	41,56 ± 20,31	40,0 (35,0)	39,06 ± 24,17	40,0 (42,5)	37,19 ± 12,38	35,0 (11,25)	0,73	0,63 ^a	
	M.S.	53,44 ± 24,95	55,0 (33,75)	49,33 ± 24,49	50,0 (25,0)	54,33 ± 20,6	45,0 (22,5)	0,8	0,44 ^a	
	Grup-içi	p = 0,01* / Z = -2,61		p = 0,02* / Z = -2,43		p = 0,001* / Z = -3,2				

SF-36: Kısa Form 36, MD¹: Akdeniz Diyeti, MD+K²: Akdeniz Diyetine Ek Kurkumin Takviyesi, MD+R³: Akdeniz Diyetine Ek Resveratrol Takviyesi, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart Sapma, IQR: Çeyreklikler Arası Açıklık, M.Ö.: Müdahale Öncesi, M.S.: Müdahale Sonrası, ^a: Kruskal Wallis Testi, ^b: One-way ANOVA Testi, Z: Wilcoxon Testi, T: Paired-Samples T Test, ^x: Mann Whitney U Test, *: p<0,05, Bonferroni düzeltmesi **: p'<0,017.

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) fiziksel fonksiyon alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $70,62 \pm 32,4$ puan, müdahale sonrasında $81,88 \pm 28,04$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $68,12 \pm 28,57$ puan, müdahale sonrasında $88,0 \pm 16,78$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $61,25 \pm 26,04$ puan, müdahale sonrasında $73,44 \pm 25,8$ puan olduğu gözlemlendi. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) fiziksel rol güçlüğü alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $62,5 \pm 39,79$ puan, müdahale sonrasında $93,75 \pm 25,0$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $50,0 \pm 38,73$ puan, müdahale sonrasında $93,33 \pm 25,82$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $51,56 \pm 40,28$ puan, müdahale sonrasında $81,67 \pm 38,34$ puan olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) emosyonel rol güçlüğü alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $62,5 \pm 36,26$ puan, müdahale sonrasında $93,75 \pm 25,0$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $66,67 \pm 34,43$ puan, müdahale sonrasında $91,11 \pm 26,63$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $45,83 \pm 34,16$ puan, müdahale sonrasında $93,33 \pm 25,82$ puan olduğu gözlemlendi. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) enerji/canlılık/vitalite alt parametresi puanları incelendiğinde;

MD grubundakilerin müdahale öncesinde $57,19 \pm 23,45$ puan, müdahale sonrasında $66,25 \pm 21,17$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $49,69 \pm 24,8$ puan, müdahale sonrasında $73,33 \pm 19,33$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $40,94 \pm 22,82$ puan, müdahale sonrasında $63,0 \pm 20,25$ puan olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) ruhsal sağlık alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $71,75 \pm 17,49$ puan, müdahale sonrasında $79,5 \pm 17,52$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $71,0 \pm 20,53$ puan, müdahale sonrasında $84,0 \pm 12,92$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $57,25 \pm 21,3$ puan, müdahale sonrasında $73,6 \pm 15,25$ puan olduğu gözlemlendi. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) sosyal işlevsellik alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $69,53 \pm 35,05$ puan, müdahale sonrasında $85,16 \pm 17,81$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $64,84 \pm 33,61$ puan, müdahale sonrasında $95,83 \pm 16,14$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $61,72 \pm 25,19$ puan, müdahale sonrasında $90,0 \pm 17,8$ puan olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Müdahale öncesi gruplar-arası kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$). Müdahale sonrasında ise MD ve MD+K grubu arasındaki kıyaslamalarda MD+K grubu lehine anlamlı bir iyileşme gözlemlendi ($p' < 0,017$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) ağrı alt parametresi puanları incelendiğinde; MD

grubundakilerin müdahale öncesinde $74,69 \pm 29,75$ puan, müdahale sonrasında $87,03 \pm 16,1$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $57,34 \pm 29,28$ puan, müdahale sonrasında $91,17 \pm 14,7$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $50,31 \pm 23,18$ puan, müdahale sonrasında $84,67 \pm 17,45$ puan olduğu gözlemlendi. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Müdahale öncesinde MD+R grubunda, MD grubuna kıyasla ağrı ile ilişkili yaşam kalitesinin daha kötü olduğu saptandı ($p' < 0,017$). Müdahale sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Katılımcıların gruplara göre müdahale öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi ölçümlerinin (SF-36) genel sağlık algısı alt parametresi puanları incelendiğinde; MD grubundakilerin müdahale öncesinde $41,56 \pm 20,31$ puan, müdahale sonrasında $53,44 \pm 24,95$ puan olduğu; MD+K grubundakilerin müdahale öncesinde $39,06 \pm 24,17$ puan, müdahale sonrasında $49,33 \pm 24,49$ puan olduğu ve MD+R grubundakilerin ise müdahale öncesinde $37,19 \pm 12,38$ puan, müdahale sonrasında $54,33 \pm 20,6$ puan olduğu bulundu. Bütün gruplarda görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Müdahale öncesi ve sonrası gruplar-arası kıyaslamalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$).

5 TARTIŞMA

5.1 Katılımcıların Genel Özelliklerinin Tartışılması

ÜK sıklıkla genç popülasyonu etkileyen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Dünya genelinde yapılan araştırmalar hastalığın cinsiyet bakımından dağılımının kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görüldüğü belirtilmiştir. Batı ülkelerinde yapılan bir çalışmada 45 yaşa kadar kadın ve erkeklerde hastalık insidansının 1:1 oranında olduğu belirtilmiştir (324). Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise erkek ve kadın oranının 1,04:1 olduğu gösterilmiştir (325).

Bu araştırmanın sonuçları incelendiğinde; araştırma örneklemini oluşturan katılımcıların %47,9’ unun kadın %52,1’inin erkek cinsiyete sahip olduğu görüldü. Bu açıdan araştırma örneklemini dünyanın farklı bölgeleriyle benzer cinsiyet dağılımına sahiptir ve bu durum elde edilen verilerin araştırma evrenine genellenebilirliğini desteklemektedir.

ÜK her yaşı farklı oranlarda etkileyen otoimmün karakterde bir hastalıktır. Hastalık aktivitesi her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte 20-29 yaş ile 50-55 yaş aralığındaki bireylerin daha sık etkilendiği literatürde belirtilmiştir (326, 327). Yunan kohortu üzerinde yapılan bir araştırmada hastaların ortalama yaşının 48,6 yıl olduğu gösterilmiştir (328). Shimodaira ve ark.’ın Japon kohortunda yaptığı bir çalışmada ortalama yaşın 40,3 yıl olduğu belirtilmiştir (329). Crobak-Bien ve ark.’ın Polonya kohortunda yaptığı çalışmada ise ortalama yaşın 38,82 olduğu belirtilmiştir (330). Bu araştırmanın sonuçları incelendiğinde; örnekleme dahil edilen hastalardan MD grubundakilerin yaş ortalamalarının $40,12 \pm 11,91$ yıl, MD+K grubundakilerin $39,06 \pm 11,16$ yıl, MD+R grubundakilerin ise $38,5 \pm 12,56$ yıl olduğu görüldü. Bu açıdan araştırma örnekleminin literatürle benzer özellikte olduğu saptandı.

Literatürde ÜK’li hastaların medeni durumlarını inceleyen sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. 2019 yılında Mazaheri ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada örneklemin % 84,4’ünün evli olduğu tespit edilmiştir (331). Karaman ve ark.’ın

Ülkemizde yaptığı bir araştırmanın sonuçlarına göre ise araştırma örnekleminin % 81'inin evli olduğu belirtilmiştir (332). Bu araştırmanın sonuçlarına göre ise; katılımcıların %68,8'inin evli olduğu tespit edildi. Literatürle oluşan farklılıkların, örneklemlerin kültürel özelliklerindeki değişkenliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bireylerin eğitim seviyesi diyetle uyumu ve tedaviye katılımı etkileyebilecek önemli bir faktördür. Çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalar eğitim seviyesinin diyetle katılım ve tedavi uyumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (333, 334). Buna karşın, K ve İBH popülasyonunda eğitim seviyesinin diyet ve tedaviye katılım üzerine etkilerini inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Hastaların eğitim düzeyinin incelendiği çalışmaların birinde araştırmaya katılan hastaların % 57'sinin lise veya daha üzeri eğitim seviyesine sahip olduğu belirtilmiştir (335). Başka bir araştırmada ise araştırmaya katılan bireylerin % 64'ünün niversite mezunu olduğu gösterilmiştir (336). Bu araştırmanın sonuçları ise katılımcıların %65,52'sinin lise ve üzerinde eğitim seviyesine sahip olduğunu gösterdi. Bu açıdan araştırmamızın sonuçları literatürle benzer özellik göstermektedir. Ayrıca, eğitim seviyesine göre gruplanan K hastalarının diyetle uyumlarının incelendiği ek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Sosyoekonomik düzeyin en önemli belirleyicilerinden biri K'li bireylerin çalışma hayatıdır. Geçmişteki araştırmalarda, İBH'lı bireylerin %61'inin ücret karşılığı çalıştığı ve genel popülasyona kıyasla istihdam oranlarının hastalık şiddeti ve aktivitesi ilişkili olarak azaldığı bildirilmiştir (337, 338).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise K hastalarının %61,1'inin ücret karşılığı çalıştığı belirtilmiştir (339). Araştırmamızın sonuçlarına göre ise; K'li katılımcıların % 60,4'ünün ücret karşılığı bir işte çalıştığı saptandı. Bu doğrultuda araştırma sonuçlarının literatür ile benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca, araştırmamızda ücret karşılığı bir işte çalışan katılımcıların çoğunluğunun; işçi, memur, ifti, ğretmen ve akademisyenlerden oluştuğu saptandı. Literatürde sigara veya tütün ürünleri kullanımının K'li bireylerdeki etkileriyle ilgili karmaşık sonuçlar bulunmaktadır.

Güncel bir çalışmada hayatının bir döneminde sigara veya tütün ürünü tüketen bireylerin, hiç tüketmeyenlere kıyasla daha fazla ÜK ve İBH riskine sahip olduğu gösterilmiştir (340). Başka bir çalışma aktif olarak sigara tüketiminin, hiç sigara kullanmayanlara kıyasla ÜK riskini 2,3 kat arttırdığını belirtmiştir (341). Kountouras ve ark. yapmış oldukları çalışmada düşük doz sigara kullanımının ÜK için semptomları azaltıcı bir faktör olabileceğini belirtmiştir. Fakat, aynı araştırmacılar sigara kullanımının ÜK kaynaklı kolorektal kanser riskini arttırdığını savunmaktadır (83). La Berre ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada ÜK'li hastaların %54,1'inin aktif olarak sigara içen veya geçmişte kullanan bireylerden oluştuğunu belirtmiştir (342). Kıraç ve ark.'ın 2023 yılında ülkemizde 121 İBH'lı hasta üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre hastaların %36,3'ünün aktif olarak sigara tükettiği belirtilmiştir (343). Carling biyolojik ajan kullanan İBH'lı bireylerde 2022 yılında yapmış olduğu çalışmada hastaların; %35'inin aktif olarak sigara kullandığını, %22,5'inin ise geçmişte sigara kullanma öyküsünün bulunduğunu belirtmiştir. Ayrıca, sigara kullanan bireylerin biyolojik ajan tedavisi sırasında daha fazla yan etkiye maruz kaldığı saptanmıştır (344). Araştırmamızın sonuçlarına göre ise katılımcıların %20,8'inin sigara veya tütün ürünü kullandığı ve %79,2'sinin kullanmadığı bulundu. Literatürden elde edilen bilgiler, bu araştırmanın sonuçlarıyla nispeten benzer niteliktedir ve oluşan kısmi farklılıkların ise sigaranın zararlarına yönelik artan farkındalıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.2 Katılımcıların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

ÜK'nin yönetiminde antropometrik ölçümler, beslenme durumunun saptanması ve takibi, hastalık prognozunun takibi ve protein-enerji malnutrisyonunun değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Lopes ve ark. 2022 yılında 66 ÜK'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada katılımcıların sağlıklı akranlarına kıyasla daha düşük ortalama beden kütle indeksine, bel çevresine ve vücut yağ miktarına sahip olduğunu saptamıştır (345). Başka bir çalışmada ise hastalığın aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla beden kitle indeksinin, vücut ağırlığının ve yağ miktarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (346). Brezilya'da 141 İBH'lı bireyin incelendiği bir çalışmada, ÜK hastalarının %40,2'sinin normal vücut ağırlığına, %52,9'unun ise

kilolu veya obez olduğu belirtilmiştir (347). Ülkemizde 36 ÜK’li bireyde yapılan bir çalışmada ise katılımcıların yaklaşık olarak %39’unun normal vücut ağırlığına, %52,8’inin de kilolu veya obez olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ek olarak, araştırmacılar bu durumun kaynağının hastaların büyük bir bölümünün kortikosteroid kullanımıyla ilişkili olabileceğini belirtmiştir (339).

Bu araştırmanın örneklemini incelendiğinde katılımcıların; %68,8’inin normal BKİ’ye sahip olduğu, %25,1’inin ise kilolu veya obez olduğu saptanmıştır. Bu açıdan araştırma örneklemini literatürle kısmi benzerlik göstermektedir. Oluşan farklılıkların ise araştırma örnekleminizde yer alan katılımcıların hiçbirinin kortikosteroid kullanmaması, hastaların ÜK’nin aktif döneminde bulunması ve daha önce herhangi bir diyet yaklaşımı uygulamaması ile ilişkili olabileceğini düşünülmektedir.

Chicco ve ark.’ın 84 ÜK hastası üzerinde Akdeniz diyetinin etkilerini incelemek amacıyla 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada; 6 aylık Akdeniz diyetinin hastaların BKİ’ini, yağ yüzdesini, bel çevre ölçüsünü düşürmede etkili olduğunu tespit etmiştir (29).

Bu araştırmanın sonuçlarına göre; MD grubundaki katılımcıların BKİ’sinin araştırma başlangıcında ortalama $23,94 \pm 3,09 \text{ kg/m}^2$, MD+K grubundakilerin $26,88 \pm 6,08 \text{ kg/m}^2$, MD+ R grubundakilerin ise $25,07 \pm 4,32 \text{ kg/m}^2$ olduğu saptanmıştır. Başlangıçtaki gruplar-arası karşılaştırmalarda herhangi bir farklılık olmaması örneklemin randomizasyonla homojen şekilde ayrıldığını düşündürmektedir. Ek olarak, MD+K ve MD+R grubundaki katılımcılarda müdahale öncesi ve sonrası kıyaslamalarda BKİ’de azalma tespit edilmiştir. Fakat, bu azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu durumun hastalara verilen beslenme programının ESPEN önerileri çerçevesinde enerji kısıtlamasına gidilmeden planlanmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bütün gruplardaki bireylerin bel çevresi ve kalça çevresi değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalması, Akdeniz diyetinin yağ oranını azaltmada ÜK’li bireyler için etkili olabileceğini gösterdi. Bu açıdan araştırmadan elde edilen bulgular literatür ile kısmen uyumludur.

Unhapipatpong ve ark.'ın 2023 yılında yapmış oldukları bir sistematik derlemede kurkumin kullanımının çeşitli hastalıklarda antropometrik ölçümler üzerine etkileri incelenmiştir. Tip 2 diyabet, non-alkolik karaciğer yağlanması, metabolik sendrom, insülin direnci ve polikistik over sendromu bulunan kişilerde yapılmış 39 RKÇ içeren sistematik derlemenin sonuçları; 3000 mg/gün miktarına kadar alınan kurkuminin BKİ'yi azaltmadaki etkilerinin tartışmalı olduğunu ve kişilerin bel çevre ölçüsünü azaltmada etkili olabileceğini belirtmiştir (348). Benzer şekilde araştırmamızdan elde edilen sonuçlar ÜK hastalarının Akdeniz diyetine ek olarak alınan 8 haftalık 1600 mg/gün kurkumin takviyesinin BKİ'yi azaltmada bir etkisinin olmadığını fakat bel ve kalça çevresini azaltmada etkili olduğunu gösterdi. Ayrıca, araştırma sonundaki gruplar-arası karşılaştırmalarda farklılığın görülmemesi oluşan potansiyel etkinin Akdeniz diyetinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu durumun diyetin hastalık yönetimi üzerindeki etkilerini kurkumin takviyesi olmadan da gösterebileceğini düşündürmektedir.

Tabrizi ve ark.'ın 2020 yılında yapmış olduğu 36 RKÇ'den oluşan bir meta-analizde çeşitli hastalıklarda resveratrolün vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve yağ kütlesi gibi antropometrik ölçütler üzerine etkileri incelenmiştir. Meta-analiz kapsamında yaşlı bireyler, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, non-alkolik karaciğer yağlanması, metabolik sendromu bulunan kişiler ve koroner arter hastalığı bulunan bireylerde; 8-3000 mg/gün alınan resveratrol takviyesinin 1-48 haftalık etkileri üzerinde durulmuştur. Araştırma sonuçları resveratrol takviyesinin obez bireylerde diğer hastalıklara kıyasla vücut ağırlığı azaltma ve yağsız kas kütlesini arttırmada etkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, resveratrolün 17 haftayı aşan sürelerde kullanımının 8 haftadan az veya 8-16 haftalık kullanımlara göre daha etkili olduğu belirtilmiştir. Günlük kullanım dozu ile ilişkili sonuçlar ise günlük 200 mg ve daha az resveratrol alımının, 200-500 mg ve 500 mg'den fazla alıma kıyasla daha etkili olduğunu göstermektedir. Araştırmacılara göre resveratrol bu etkiyi; preadiposit differansiyasyonunu inhibe etmesi, adiposit proliferasyonunu ve novo lipogenezi azaltması, adiposit apoptozunu indüktemesiyle sağlamaktadır. Ek olarak, resveratrolün BKİ>30 kg/m² olan kişilerde daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (349). ÜK'li hastalarda resveratrol takviyesinin etkilerinin incelendiği sınırlı sayıdaki

araştırmalarda ise yalnızca klinik ve endoskopik remisyon ve hastalık semptomları üzerinde durulmuş, antropometrik ölçümler üzerine etkiler araştırılmamıştır (36, 37).

Bu araştırmada Akdeniz diyetine ek olarak alınan günlük 500 mg resveratrol takviyesinin 8 haftalık etkileri üzerinde duruldu ve araştırma sonuçları ÜK’li hastaların bel ve kalça çevresi ölçümlerinin tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını gösterdi. Tedavi sonrasındaki gruplar-arası kıyaslamalarda herhangi bir farklılık oluşmaması mevcut etkinin Akdeniz diyetinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Literatür ile oluşan farklılıkların olası sebeplerinin; bütün grupların anti-oksidan ve anti-inflamatuvar özellikler gösteren Akdeniz diyetine yüksek uyum göstermesi, katılımcıların büyük bir bölümünün BKİ<30 kg/m² olması, tedavi süresi ve dozaj farklılıkları olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, ÜK’li hastalarda resveratrolün etkisinin daha net açıklanabilmesi için objektif ölçümlerle yalnızca resveratrol takviyesinin verildiğı, uzun süreli takip içeren ve büyük örnekleme sahip araştırmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

5.3 Katılımcıların Hastalık Semptomları ve Hastalık Aktivitesine İlişkin Bulgularının Tartışılması

2023 yılında yapılan güncel bir uzlaşı raporuna göre ÜK’de hastalık aktivitesini izlemek ve standartlaştırmak için birçok farklı metriğın kullanımı önerilmektedir. Bu metrikler; Basit Kolit Klinik Aktivite İndeksi (SCCAI), Mayo Klinik Skoru (MCS), Ülseratif Kolit Hastalığı Aktivite İndeksi (UCDAI) ve Truelove- Wits kriterleridir (350). Benzer şekilde Sedano ve ark.’ın yapmış olduğu bir sistematik taramada hafif-orta şiddetli ÜK protokolleri clinicaltrials.gov üzerinden incelenmiştir. Bu araştırmaya göre hastalık şiddetini tespit etmek için clinicaltrials.gov üzerindeki protokollerin çoğı MCS’yi kullanırken, %13,1’i ise UCDAI’yi kullanmıştır (351). Öte yandan, kurkumin ve resveratrol ile ilişkili araştırmaların bir bölümünde ise SCCAI’nin kullanıldığı görölmektedir (36, 37, 296, 352). Kamarlı-Altun ve ark. tarafından 2019 yılında ölkemizde yapılan bir araştırmada ise hastalık şiddetinin belirlenmesi amacıyla Truelove-Wits indeksi kullanılmıştır (291). Klinik metriklerin büyük bir bölümü uygulama pratikliği sebebiyle mevcut araştırmalarda tercih edilmektedir. Ayrıca,

metriklerin çoğunluğunda benzer olarak defekasyon sıklığı, defekasyon için aciliyet hissi, dışkıda kan görülme durumu, ateş, nabız ve ekstraintestinal bulgular gibi ÜK'ye ait semptomatik özellikler sorgulanmaktadır.

Literatür hastalık şiddeti ve aktivitesine yönelik daha doğru çıkarımlar yapılabilmesi için klinik ölçümler ile birlikte altın standart olarak kabul edilen endoskopik testler ve laboratuvar testlerinin uygulanmasını önermektedir (353). Ancak literatürde hastaların, endoskopik testleri; uygulama protokolleri, test sırasında oluşabilecek yan etkiler, komplikasyonlar, rahatsızlık hissi ve maliyet sebebiyle daha az tercih ettikleri belirtilmiştir (354-356). Güncel bir araştırma yeni bir tedavinin mukozal iyileşme üzerine etkinliğinin değerlendirilebilmesi için 6 aylık aralıklara endoskopik muayene önermiştir (356). Bu doğrultuda araştırma süresinin sınırlı olması sebebiyle; bu çalışmada hastalık şiddetini ve aktivite düzeyini belirlemek için Truelove-Witts indeksi ile birlikte ESR ve CRP gibi klinik olarak anlamlı olduğu daha önce gösterilen laboratuvar testleri kullanılmıştır. Gelecekte yapılacak uzun süreli takip içeren çalışmalarda, endoskopik değerlendirmelerin yapılmasının mukozal iyileşmenin daha objektif şekilde değerlendirilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Literatürde Akdeniz diyetinin ÜK'li bireylerde hastalık aktivitesi ve şiddeti üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Ülkemizde yapılan gözlemsel bir çalışmada 83 İBH'lı bireyin Akdeniz diyetine uyumu, hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırmanın sonuçları, Akdeniz diyetine uyum gösteren ÜK'li bireylerin, yaşam kalitesi daha iyi ve hastalık aktivitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (357). Deneysel araştırmaların birinde ise, İtalya'da 142 İBH'lı (84 ÜK, 58 CH) hastaya 6 ay süresince Akdeniz diyet müdahalesi uygulanmış ve etkileri çok boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Araştırmada hastalık aktivitesi MCS ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda Akdeniz diyetinin hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçleri iyileştirmede etkili olduğu belirtilmiştir (29). 12-18 yaş arasında, aktif hastalığı bulunan pediatrik 100 İBH'lı birey üzerinde yapılan randomize kontrollü başka bir çalışmada hastalara 12 hafta süresince Akdeniz diyeti verilmiştir. Araştırma kapsamında hastalık şiddeti ve

aktivitesi; Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi ve Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi, fekal kal protektin ve CRP, ESR, TNF- α , IL-17, IL10, IL-12, IL-23 gibi kan parametreleri ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, Akdeniz diyetinin CRP, kalprotektin ve inflamatuvar sitokinleri azaltmada ve klinik skorları geliştirmede etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (358).

ÜK hastalarına 8 hafta süresince Akdeniz diyeti uygulanan araştırmamızın sonuçlarına göre hastaların defekasyon sıklıklarının müdahale öncesine kıyasla anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı. Ayrıca, hastaların gaitada kan görülme durumları müdahale başlangıcına göre anlamlı olarak azaldı. Truelove-Witts indeksi skorlarına göre başlangıçta orta şiddetli hastalığa sahip birey yüzdesi %31,25 iken, müdahale sonunda bu değer %6,25 olduğu görüldü. Bu durum, Akdeniz diyetinin ÜK hastalığında klinik remisyona ve iyileşmeyi arttırabileceğini göstermektedir. Elde edilen bu bulgular inflamatuvar biyobelirteçlerden CRP ve ESR ile de desteklenmektedir. Her iki parametrede de müdahale öncesi veriler, müdahale sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaldı. Bu durum Akdeniz diyetinin klinik remisyona sağlamada etkili bir müdahale olduğunu düşündürmektedir.

Hafif-orta şiddetli etkilenimi bulunan ÜK hastalarında kurkumin takviyesinin etkisini araştırmak için yapılan bir RKÇ’de, 8 hafta süresince hastalara günlük 1500 mg kurkumin takviyesi ve plasebo müdahalelerinde bulunulmuştur. Araştırmada hastalık aktivitesi SCCAI ile değerlendirilmiş ve 2 puandan fazla azalmanın remisyona ifade ettiği belirtilmiştir. Araştırma sonucunda ÜK’li katılımcıların %83,5’inin remisyona girdiği saptanmıştır. Bu bağlamda kurkumin takviyesinin etkili olabileceği belirtilmiştir (33). Fakat, araştırmada standart bir ilaç ve diyet müdahalesine yönelik bir takip yapılmamıştır. Banerjee ve ark’ın 2021 yılında yaptığı bir RKÇ’de, ÜK’li hastalara 3 ay süresince günde 50 mg olacak şekilde softjel formundaki biyolojik olarak geliştirilmiş kurkumin takviyesi ve plasebo müdahalesi uygulanmıştır. Araştırmada klinik ve endoskopik iyileşme MAYO skorları ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda kurkumin kullanan ÜK hastalarının; %44,1’inin 6 haftada klinik remisyona ve %35,3’ünün ise endoskopik remisyona ulaştığı saptanmıştır. Ayrıca, kurkumine yanıt veren hastaların %95’inin 6 ayda klinik

remisyonu sürdürdüğü belirtilmiştir (296). Başka bir çalışmada ise, mesalemine ek olarak verilen 3 gr kurkumin takviyesinin hafif-orta düzeyde etkilenimi bulunan ve aktif hastalığa sahip ÜK'li bireylerde remisyonu sağladığı saptanmıştır (352). Benzer bir protokolda Hanai ve ark. günlük 2 gr kurkumin takviyesinin klinik ve endoskopik açıdan remisyonu sürdürmede etkili olduğunu göstermiştir (359). Buna karşın, Kedias ve ark. ise hafif-orta etkilenimi bulunan ÜK hastalarında günlük 150 mg saflaştırılmış kurkuminin; hastaların UCDAI skorlarına ve remisyon üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir (360). Ayrıca, literatürdeki araştırmalar incelendiğinde; araştırmaların büyük bir bölümünün standart bir beslenme programının takibi veya spesifik bir diyet müdahalesi içermediği görülmektedir.

Bu araştırmada ÜK'li bireylerde Akdeniz diyetine ek olarak günlük 1600 mg kurkumin takviyesinin hastalık şiddeti ve aktivitesi üzerine etkileri incelendi. Araştırma sonuçlarına göre hastaların defekasyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı. Ayrıca müdahale sonunda hastaların %93,3'ünün ise gaitalarında hiç kan görmediği veya çok az kan gördüğü tespit edildi. Gruplar-arası kıyaslamalarda ise kurkumin grubundaki bu iyileşmenin diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğu tespit edildi. Bu durumun, kurkuminin anti-inflamatuvar etkilerinden kaynaklanabileceğini düşünülmektedir. Truelove-Witts indeksi bakımından ise başlangıçta hastaların %31,25'i orta şiddetteki etkilenime sahip iken, müdahale sonunda bu oran %13,33 olarak azaldı. Elde edilen semptomatik iyileşmeye yönelik bulgular, CRP ve ESR değerlerindeki iyileşme ile paralellik gösterdi. Elde edilen gelişmelerin hastaların aktif dönemden remisyon dönemine geçtiğine yönelik önemli göstergeler olduğu düşünülmektedir.

Resveratrolün ÜK'li bireylerde hastalık şiddeti ve aktivitesi üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Samsamikor ve ark. 2015 yılında yaptığı çift kör, plasebo kontrollü pilot çalışmasında; 50 hafif-orta etkilenimli ÜK hastasına 6 hafta süresince günlük 500 mg resveratrol takviyesi ve plasebo uygulamıştır. Araştırmada hastalık aktivitesi SCCAI ile değerlendirilirken, sonuç olarak; resveratrol takviyesinin plaseboya kıyasla hastalık şiddetini ve azaltmada daha etkili olduğu saptanmıştır (36). Aynı araştırmacının 2016 yılında ÜK'li bireylerde

resveratrol takviyesinin oksidatif/anti-oksidatif etkilerini incelemek amacıyla yaptığı başka bir çift kör, plasebo kontrollü pilot çalışmada; 56 hafif-orta etkilenimli ÜK hastasına 6 hafta süresince günlük 500 mg resveratrol takviyesi ve plasebo müdahale verilmiştir. Araştırma sonucunda bireylerin SCCAI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken, hastalık aktivitesi ve şiddetinde ise iyileşmeler saptanmıştır (37).

Bu çalışma ÜK'li hastalarda Akdeniz diyetine ek olarak günde 500 mg resveratrol takviyesinin 8 haftalık etkilerini inceledi. Araştırma sonuçlarına göre, ÜK'li bireylerin defekasyon sıklığı müdahale sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı. Bireylerin dışkıda kan görme durumu üzerine ise herhangi bir değişiklik saptanmadı. Truelove-Witts indeksi bakımından hastaların başlangıçta %31,25'i orta düzeyde hastalık şiddetine ve aktivitesine sahipken, müdahale sonrasında bu değerin %13,3 olduğu görüldü. Elde edilen semptomatik iyileşmenin CRP ve ESR gibi inflamatuvar belirteçlerle desteklendi. Bu durum hastaların remisyona girdiğini düşündürmektedir. Resveratrolün semptomatik etkilerinin daha net açıklanabilmesi için uzun süreli takip içeren ve farklı doz etkileşimlerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Akdeniz diyeti, akdeniz diyetine ek kurkumin ve resveratrol takviyelerinin gruplar-arası değerlendirmelerinde hastalık aktivitesi ve şiddeti açısından gerek klinik indeks skoru bakımından gerekse inflamatuvar kan belirteçleri bakımından istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilemedi. Bu durum iyileştirici temel etkinin Akdeniz diyeti kaynaklı olduğunu düşündürdü. Ek olarak, ÜK'li bireylerin hastalık yönetiminde; Akdeniz diyet modeline uygun beslenme yaklaşımının, gıda takviyelerine kıyasla daha etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.

5.4 Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Tartışılması

Fiziksel aktivite İBH'lı bireylerin, mortalite riskinin, yorgunluğunun azaltılması, vücut kompozisyonu, yaşam kalitesi, kuvvet ve fiziksel performansın geliştirilmesine yönelik olumlu etkilere sahiptir (361). Akselerometre kullanarak yapılan bir araştırmanın sonucunda İBH'lı bireylerin sağlıklı akranlarına kıyasla daha az fiziksel

aktivite gösterdiği belirtilmiştir (362). 2019 yılında yapılan güncel bir araştırma tanıyı takip süreçten itibaren ÜK'li bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin azaldığını göstermiştir (363). Gastrointestinal problemler ve psikolojik semptomların İBH'lı bireylerde fiziksel aktiviteyi sınırladığı bilinmektedir. Ek olarak, Lyden ve ark. yapmış oldukları çalışmada aktif hastalık döneminde bulunan ÜK'li bireylerin fiziksel aktivitelerini azaltma eğiliminde olduğunu göstermiştir (364). Gravina ve ark. 2023 yılında yaptığı bir çalışmada 127 ÜK hastasının fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmiştir. Araştırma sonucunda bireylerin %43,3'ünün inaktif, %52,2'sinin yeterli düzeyde aktif ve %4,7'sinin ise sağlığı geliştirebilecek kadar fiziksel aktivitede bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca diğer bir önemli sonucunun ise ÜK hastalarının haftalık fiziksel aktivitelerinin 839 MET/dk olduğu görülmektedir (365).

Bu çalışmada bireylerin enerji gereksinimlerinin doğru belirlenebilmesi için araştırma başlangıcında fiziksel aktivite düzeyleri sorgulandı. Araştırmanın sonuçlarına göre; Akdeniz diyeti ve Akdeniz diyetine ek olarak resveratrol takviyesi alan gruplardaki hastaların %68,75'inin ve Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin takviyesi alan gruptaki hastaların %56,25'inin çok hafif aktivite gösterdiği veya inaktif olduğu saptanmıştır. Bu durum araştırma örneklemini oluşturan ÜK'li bireylerin aktif hastalık döneminde bulunmasıyla ilişkilendirilebilmektedir. Bu açıdan araştırma bulguları literatürle benzerlik göstermektedir. Ayrıca, araştırma başlangıcında gruplar arasında farklılık olmaması grupların homojen dağıldığını göstermektedir.

5.5 Katılımcıların Akdeniz Diyetine Bağlılık Düzeylerinin Tartışılması

Akdeniz diyeti, sürdürülebilir ve çevreye duyarlı bir diyet modeli olarak kabul edilmektedir. Akdeniz diyetine bağlılığın, kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gibi kronik hastalıkların riskini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca, literatürde Akdeniz diyetine bağlılığın; yüksek sağlık algısı ve genel refah ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (366-368). İBH'lı bireylerde Akdeniz diyetinin etkinliğini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (357, 369-371). Ancak, mevcut kanıtlar Akdeniz diyetinin hastalık yönetiminde olumlu bir etkisinin olabileceğini göstermektedir (372). Akdeniz diyetine bağlılığın ÜK'li hastalarda hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir

etkisi olduğu bulunmuştur (357). Akdeniz diyetine güçlü bağıllık gösteren ÜK’li hastalar, düşük bağıllığa sahip olanlara kıyasla daha düşük hastalık aktivite puanlarına ve daha yüksek yaşam kalitesi parametrelerine sahip olduğu görölmektedir (373). Ek olarak, Akdeniz diyeti, inflamatuvar biyobelirteçlerdeki azalmalar ve ÜK hastalarında sağlıkla ilişkili mikrobiyal taksonlar ve metabolitlerdeki değışiklikler ile ilişkilendirilmiştir (374). Hırvatistan’da yapılan güncel bir araştırmanın sonuçları hastaların büyük bir bölümünün Akdeniz diyetine bağıllığının düşük olduğunu göstermiştir (371). Ülkemizde yapılan güncel bir araştırmanın sonuçları da benzer şekilde İBH’lı bireylerin Akdeniz diyetine bağıllıklarının oldukça düşük olduğunu belirtmiştir (357). İtalya’da yapılan başka bir çalışmada ise İBH’lı çocuk ve ergenlerin Akdeniz diyetine bağıllıklarının orta düzeyde olduğunu göstermiştir (370). Bu araştırmanın sonuçları da başlangıçta literatür ile benzerlik göstermektedir. Bütün gruplardaki katılımcıların Akdeniz diyetine uyumunun müdahale öncesinde düşük düzeyde olduğu görüldü. Bu durumun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak hatalı beslenme inanışlarının ve araştırmanın gerçekleştirildiği bölgedeki mutfak kültürünün bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Bu araştırmanın sonucundaki kıyaslamalarda Akdeniz diyetine bağıllık bakımından gruplar-arasında herhangi bir fark görölmemektedir. Bu durum araştırmaya katılan bütün bireylerin Akdeniz diyetine uyumunun, müdahale öncesine göre anlamlı bir şekilde gelişmesiyle açıklanabilir. Ayrıca, katılımcıların Akdeniz diyetine olan bağıllığındaki artışın; hastalık aktivitesi, şiddeti ve yaşam kalitesi parametrelerindeki gelişmelerle paralel olduğu bulunmuştur. Bu durum, hastalık yönetiminde sağlıklı ve dengeli bir beslenme modeli olan Akdeniz diyetinin olumlu etkisini göz önüne çıkarmaktadır.

5.6 Katılımcıların Aldıkları Enerji ve Besin Ögelerinin Tartışılması

Ülseratif kolit’li (ÜK) bireylerin beslenme alışkanlıkları, hastalık semptomlarının şiddetinin artmasında veya hafiflemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Diyet tedavisi, belirli besin kısıtlamaları ve tüketim önerileri ile birlikte, ÜK hastalarının beslenme durumunu iyileştirme ve semptomlarını yönetme konusunda yardımcı olabilmektedir

(375). Ayrıca diyet müdahalelerine ek olarak, kurkumin ve resveratrol gibi nutrasötikler; bağırsak inflamasyonunu ve hastalık semptomlarının iyileşmesini destekleyebilecek potansiyel adjuvan müdahaleler olarak değerlendirilmektedir (376). Güncel ESPEN rehberi, İBH'lı bireylerde hastalık yönetimine ilişkin spesifik bir diyet müdahalesini alanda yer alan çalışmaların sayıca azlığı ve yetersiz kanıt gibi sebeplerle önermemektedir (22). Fakat literatürdeki güncel araştırmalar; düşük FODMAP diyeti, Akdeniz diyeti ve anti-inflamatuvar diyet gibi spesifik müdahalelerin; semptomları azaltma ve yaşam kalitesini iyileştirme bakımından potansiyel olarak olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir (205). Özellikle Akdeniz diyeti, biyolojik olarak aktif besinlerin yüksek içeriği nedeniyle hastalık yönetimine ilişkin umut vadeden sonuçlar göstermektedir (30). ÜK'de hastalık yönetiminde; diyet müdahaleleri ve nutrasötiklerin rolünün belirlenebilmesi ve daha iyi anlaşılabilmesi için çok sayıda kanıt ihtiyacı duyulmaktadır.

Güncel ESPEN rehberi, ÜK hastalarının enerji gereksinimlerinin sağlıklı bireylerle benzer olduğunu belirtmektedir (22). Yapılan araştırmalar akut ve şiddetli ÜK hastalarının, remisyondakiler ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla enerji harcadığını göstermiştir (377, 378). Bu durumun artan katabolik faaliyetler ve artan inflamatuvar reaksiyonların metabolik yükünün bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ters orantılı olarak hastaların fiziksel aktivite düzeyleri etkilenmektedir (22). Bu durumun önemli bir kompensasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir. ÜK'li hastalar metabolik açıdan artan enerji gereksinimini fiziksel inaktivite ile dengelenmektedir. ESPEN, enerji gereksinimlerinin bireysel ihtiyaçlar ve ek klinik durumlar gözetilerek; dolaylı kalorimetre ve bireysel fiziksel aktivite anketleri kullanılarak belirlenmesi gerektiği vurgulamıştır. Ayrıca ESPEN, İBH'lı bireylerde enerji alımının günde 30-35 kcal/kg olması gerektiğini güçlü fikir birliği ile önermektedir (22). İBH hastalarında MD'nin hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, obezite ve ilişkili komplikasyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan prospektif, girişimsel bir çalışmada, obezite varlığında hastalara hipokalorik diyet uygulanırken diğer tüm durumlarda izokalorik bir diyet reçete edilmiştir (29). Araştırmamızda her bir katılımcıya yönelik diyet müdahalesi; literatürle ve ESPEN rehberiyle uyumlu bir şekilde katılımcıların fiziksel

aktivite düzeyleri, bazal metabolik hızları ve bireysel gereksinimleri gözletilerek planlandı. Buna göre; ideal vücut ağırlığına sahip ÜK'li hastaların enerji gereksinimleri hesaplanırken sağlıklı bireylerle benzer protokol yürütüldü. Gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları olan hastalarda obezite bakımına ilişkin yayınlanan Ortak ESPEN/UEG kılavuzuna göre, obez olan İBH'lı bireylerde enerji gereksinimini değerlendirmek amacıyla düzeltilmiş vücut ağırlığı hesaplanarak Harris- Benedict denkleminin kullanılması önerilmektedir (214). Bu nedenle araştırma kapsamında obez olan katılımcıların enerji gereksinimleri, düzeltilmiş vücut ağırlığı Harris-Benedict denklemi üzerine uygulanarak hesaplandı. Bu doğrultuda araştırmanın sonuçları incelendiğinde bireylerin günlük enerji alımının müdahale öncesinde Akdeniz diyeti grubunda ortalama $2166,12 \pm 616,46$ kkal/gün, Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin takviyesi alan grupta ortalama $2459,74 \pm 652,15$ kkal/gün, Akdeniz diyetine ek olarak resveratrol takviyesi alan grupta ortalama $2531,58 \pm 909,03$ kkal/gün olarak bulundu. Müdahale sonrasında ise bu değerlerin sırasıyla; $2096,07 \pm 321,07$ kkal/gün, $2112,3 \pm 243,1$ kkal/gün ve $2175,44 \pm 329,51$ kkal/gün olduğu saptandı. Özellikle müdahale sonrasında gruplar-arasında bir farklılık oluşmaması, diyet müdahalesinin bütün gruplarda iyi standardize edildiğini göstermektedir. Akdeniz diyetine uyum ile ilişkili sonuçların bu durumu desteklediği düşünülmektedir.

MD, enerji alımının makro besin düzeyinde %35-45'inin yağlardan karşılandığı bir beslenme modelidir. Yağlardan gelen enerjinin en az %50'si tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFAs) ve geri kalanı ise çoklu doymamış yağ asitleri (PUFAs) ve doymuş yağ asitlerinden (SFAs) gelmektedir. Proteinler toplam enerjinin %15-20'sine ve karbonhidratlar %35-40'ına katkıda bulunmaktadır (379). Bu çalışmada ise; MD uygulayan katılımcıların almaları gereken günlük toplam enerjinin %40-45'ini karbonhidrattan, %15-20'sini proteinden ve %35-40'ını yağdan almaları sağlandı ve tüm grupların besin tüketimlerinde makro besin öğelerinin enerjiye katkısının beklenen düzeyde olduğu görüldü. Bütün gruplarda görülen bu değişimin, katılımcıların MD'ye uyumuna yönelik önemli bir gösterge olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, müdahale öncesindeki değerler bireylerin daha önce MD'ye uygun beslenmediğini göstermektedir. Müdahale sonrasındaki enerji alımı ile ilişkili makro

besin ögelerine yönelik değerlerdeki kıyaslamalarda farklılık saptanmaması, uygulanan beslenme yaklaşımının üç müdahale grubunda da iyi bir şekilde standardize edildiğini göstermektedir.

Posa alımı, İBH'lı bireylerde bağırsak bütünlüğünü korumak veya yeniden sağlamak için önemli terapötik potansiyele sahiptir. Posa alımının; KZYA üretimini arttırdığı ve bağırsaklardaki disbiyozu engellediği düşünülmektedir (380). Fakat, İBH yönetiminde posa alımının teşvik edilmesine yönelik yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. 23 RKÇ'den oluşan ve 1296 İBH'lı bireylerin değerlendirmelerini içeren bir sistematik derleme, ÜK'li bireylerde posa alımının klinik açıdan olumlu sonuçlara sebep olduğunu göstermiştir (381). İngiliz Gastroenteroloji Derneği ve İngiliz Diyetisyenler Derneği'ne göre; İBH hastalarının, lifli besinlere yönelik tüketim gereksinimlerini karşılamaları gerektiği belirtilmektedir (38, 382). Güncel bir gözlemsel çalışma, 232 İBH hastasının ve 84 sağlıklı bireyin 7 günlük besin tüketim kaydı sonuçlarını incelemiştir. Araştırma sonuçlarına göre İBH hastalarının posa alımlarının sağlıklılara kıyasla önemli oranda daha düşük olduğu belirtilmiştir (383). Bununla birlikte, posadan zengin besinlerin çoğu İBH hastası tarafından "tetikleyici gıdalar" olarak algılanmakta ve gereksiz yere kısıtlanmaktadır (384). Fakat, ciddi gastrointestinal komplikasyonlar dışında ÜK'li bireylerde posa alımının kısıtlanmasını destekleyen herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (385). Uluslararası Karbonhidrat Kalite Konsorsiyumu (ICQC) günlük 1000 kalori için 14 gr posa tüketimini önermektedir (386). Bu çalışmada araştırma başlangıcında bütün gruplardaki katılımcıların posa alım miktarlarının yeterli düzeyde olmadığı görüldü. Müdahale sonrasında ise bütün grupların çözünür, çözünmez ve toplam posa alımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu durumun bütün katılımcılarda MD'nin temel posa kaynağı olan sebze, meyve ve baklagil tüketiminin yeniden düzenlenmesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Birleşik Krallık Biyobank veritabanları kullanılarak yaklaşık 115 bin kişide yapılan bir genomik tarama çalışmasında, yağ asitlerinin İBH üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, Omega 3 alımının hastalık gelişimine yönelik koruyucu etki sağladığı belirtilmiştir (387). Benzer şekilde başka bir çalışmada

diyetle alınan Omega 3 yağ asitlerinin ÜK riski ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir (388). WHO, toplam enerji alımının %0,5-%2'si oranında Omega-3, %2,5-%9'u oranında ise Omega-6 alımını önermektedir (224). Bu çalışmanın sonuçlarına göre; bütün gruplardaki katılımcılarda başlangıçta (7,92-9,09) fazla olan Omega-6/Omega-3 oranının müdahale sonrasında (4,24-4,38) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı ve WHO'nun önerdiği sınırlar dahiline gerilediği gözlemlendi. Akdeniz diyetinin bu oranı düşürerek, hastalarda remisyonun sağlanmasına ve sürdürülmesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Geçmişte yapılan çalışmalar PUFA'ların, anti-inflamatuvar ve bağırsak bariyer fonksiyonunu destekleyici etkileri üzerinde durmaktadır (389). Bu duruma ek olarak literatürde, doğal yağlar ve zeytinyağı gibi diyet yağlarının bağırsak homeostazının iyileşmesine, inflamasyonun azalmasına katkı sağladığı belirtilmektedir (390, 391). Benzer şekilde, sızma zeytinyağı ve hidroksitirosol gibi biyoaktif bileşiklerin anti-inflamatuvar, antioksidatif ve mikrobiyota modülasyon etkileri oluşturduğu bilinmektedir (392). Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı sağlıklı bir beslenme için PUFA'ların alım miktarının toplam diyet enerjisinin ortalama %6-10'unu sağlaması gerektiğini önermiştir (393). Bu perspektifle bütün gruplarda uygulanan MD'nin içerdiği doğal ve faydalı yağların; hastaların müdahale sonrasında doymuş yağ asitleri ve kolesterol alımlarındaki azalmaya, tekli ve çoklu yağ asitlerinin alımlarındaki artışa sebep olduğu bulundu. Bu durum ÜK'li bireylerde Akdeniz diyetinin anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkilerini oluşturarak, hastalık aktivitelerinin azalmasına ve yaşam kalitelerinin artmasına katkı sağladı.

Güncel bir derleme çalışmasına göre batı tipi yüksek yağ içeren bir beslenme alışkanlığı; IL-8, IL-6, IL-1b, IL-10 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının yukarı regülasyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca batı tipi beslenme alışkanlığı *Akkermansia muciniphila*, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* gibi faydalı bakterilerin mikrobiyotadaki yoğunluğunu azaltırken, yapışkan invaziv *Escherichia coli* ve *Clostridioides difficile* gibi bazı bakterilerin yoğunluğunda artışa sebep olmaktadır (394). İran'da 62 ÜK'li bireyde yapılmış bir çalışmada, doymuş ve trans yağ asitleri bakımından zengin, kızartılmış ve işlenmiş gıdalar gibi pro-inflamatuvar

besinlerin ÜK riskini arttırdığı gösterilmiştir (90). WHO raporu optimum ve uzun süreli sağlığa katkıda bulunmak için doymuş yağ asitlerinin diyet enerji alımının %10'u ile sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir (395). TÜBER-2022 rehberi sağlıklı bir beslenme için günlük kolesterol alımının 300 mg/gün altında olmasını önermektedir (396). Bu çalışmanın bulgularına göre başlangıçta hastaların doymuş yağ ve kolesterol açısından yüksek, tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri bakımından düşük yağ aldığı görülmektedir. Bu durumun hastalığın aktifleşmesine neden olabilecek önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, literatürdeki önerilerle uyumlu bir şekilde müdahale sonrasında bireylerin diyet enerji alımının doymuş yağ asitlerinden gelen yüzdesinin %10 ile sınırlandırıldığı ve kolesterol alımının ise 300 mg'nin altında olduğu görüldü. Bu durumun bütün katılımcıların Akdeniz diyetine yüksek bağlılığının bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Ülseratif kolit hastalarında besin intoleransı, malabsorbsiyon ve malnütrisyon sonucunda çeşitli mikro besin ögesi eksiklikleri görülmektedir. Hiraga ve ark. 2023 yılında yaptığı bir çalışmada DSS modeliyle oluşturulan kolitli hayvan modellerinde A vitamini takviyesinin otofagolizozom füzyonunu teşvik ederek, aşırı inflamatuvar aktiviteyi baskıladığını belirtmiştir (397).

He ve ark. yapmış olduğu bir çalışma ise A vitamininin bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği ve sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (398). Ayrıca A vitaminin ÜK patogenezinde etkili olan NF-κB sinyal yollarındaki aktivasyonu modüle ederek, nitrik oksit kaynaklı oksidatif stresi azaltabileceği belirtilmektedir (399). Bu açıdan ÜK'li bireylerin diyet planlamaları sırasında günlük A vitamini alımının değerlendirilerek tekrar düzenlenmesinin hastalık yönetimi adına olumlu etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. TÜBER-2022'ye göre 19-64 yaş aralığı için önerilen günlük A vitamini alım miktarı erkeklerde 750 µg, kadınlarda 650 µg olarak belirtilmiştir. Ayrıca tolere edilebilir günlük alım sınırının ise 3000 µg olduğu belirtilmiştir (396). Bu çalışmanın sonuçları bütün gruplarda yer alan katılımcıların başlangıçtaki günlük A vitamini alım miktarlarının TÜBER referans değerleriyle uyumlu olduğunu gösterdi. Müdahale sonrasında, öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Bu durumun Akdeniz

diyetine olan bağılılığın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca A vitaminin sağladığı anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkiler, hastaların remisyona girmesine katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir.

E vitamini fibrojenik belirteçlerin ekspresyonunu inhibe ederek hem insan primer bağırsak miyofibroblastlarında hem de hayvan murin modellerinde anti-fibrotik etki oluşturmaktadır. Bu durum hücrel infiltrasyonu azaltmakta ve kolonik doku rejenerasyonunu arttırmaktadır (400, 401). Ayrıca, yapılan çalışmalarda asetik asit kaynaklı ÜK hayvan modellerinde anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar etkiler göstermiştir (402). TÜBER-2022, 19-64 yaş aralığı için önerilen günlük E vitamin miktarını erkeklerde 13 mg, kadınlarda 11 mg ve tolere edilebilir üst düzey alım miktarını ise 300 mg olarak belirtmiştir (396). Bu çalışmanın sonuçlarında bütün gruplardaki katılımcılarda müdahale öncesi ve sonrasında günlük E vitamini alım miktarlarının TÜBER referans değerlerine göre yeterli düzeyde olduğu görüldü.

K vitamini ÜK ve CH'li bireylerde potansiyel olarak olumlu etkilere sağlamaktadır. Çalışmalarda K vitaminin; anti-inflamatuvar, immünomodülatör ve anti-tümörjenik etkileri sebebiyle gastroprotektif özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (403, 404). Ayrıca, K3 ve K4 vitaminleri gibi sentetik K vitamini formlarının, inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer alan bir multiprotein kompleksi olan NLRP3 inflammasomunu inhibe ettiği bulunmuştur (405). Benzer şekilde çeşitli eksojen vitamin K1, K3 ve K2 formlarının makrofajlara yönelik inflamatuvar yolları düzenlediği gösterilmiştir (406). DSS kaynaklı kolit modellerinde yapılan güncel bir araştırma aktif hastalığı olanlarda proaktif bir beslenme müdahalesine olan ihtiyacı vurgulamıştır (407). Bu açıdan K vitamini alımının, aktif hastalığın erken dönemlerinden itibaren düzenlenmesi ve takip edilmesi remisyona için kritik öneme sahiptir. Paralel olarak TÜBER-2022, sağlıklı bireylerde günlük K vitamini alım miktarını erkeklerde ve kadınlarda 70 µg olarak önermektedir (396). Bu çalışmada müdahale öncesi ve sonrasında bütün gruplardaki katılımcıların referans değere uygun aralıkta K vitamini aldığı görüldü. Müdahale sonrasında bütün gruplardaki K vitamini alımının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. Bu durumun Akdeniz

diyetiyle birlikte çeşitli türlerdeki sebzelerin tüketimindeki artışın bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

İBH olan bireylerde B grubu vitamin eksiklikleri tanı sürecinden itibaren değerlendirilmesi ve desteklenmesi gereken önemli bir problemdir. ESPEN ve İngiliz Diyetetik Derneği, İBH'lı bireylerde folik asit ve B12 vitaminine yönelik taramaların düzenli olarak yapılması gerektiğini ve eksiklik saptanması halinde destekleyici bir beslenme planıyla hastaların desteklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (22, 225). Özsoy ve ark.'ın asetik asitle indüklediği kolit modellerinde yaptığı bir çalışma, B12 vitamini takviyesinin kolon dokularında makroskopik iyileşmeye katkı sağladığını belirtmiştir (408). Çift kör plasebo randomize kontrollü güncel bir araştırmada, ÜK'li bireylere günlük 40 mg B6 vitamini takviyesi verilmiş ve hastalık şiddeti üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırma sonucuna göre B6 vitamini takviyesinin hastalık şiddeti üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (409). Bu araştırma sonucunda; üç gruptaki hastalarda B2, B12 ve Niasin hariç bütün B grubu vitaminlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. B2 vitaminindeki anlamlı azalışın süt-süt ürünleri ve et tüketimindeki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Müdahale öncesi ve sonrasındaki B grubu vitaminlerin alım miktarlarının TÜBER'e göre yeterli olduğu gözlemlendi.

C vitaminin inflamatuvar bağırsak hastalarında yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. DSS modeli ile oluşturulan kolitli farelerde yapılan bir çalışma C vitamininin NF- κ B, COX-2 ve iNOS ekspresyonunu inhibe ettiğini ve süperoksit dismutaz aktivitesini arttırdığını göstermiştir (410). Literatürde C vitamininin yetersiz alımıyla proinflamatuvar IL-22 ve münin üretiminde azalış, IL-6 üretiminde ise artış görüldüğü belirtilmiştir (410). DSS kolit modeli üzerinde yapılan bir araştırmada, C vitamini takviyesinin mikrobiyota disbiyozu ile ilişkili olan *Lactococcus* seviyelerini düzenlediği belirtilmiştir (411). Dunleavy ve ark. yapmış oldukları çalışmada sebze ve meyve tüketiminden kaçınmaları sebebiyle İBH'lı hastalarda C vitamini eksikliğinin %21,6'lık oranla yüksek bir prevelansta görüldüğünü belirtmiştir. Aynı araştırmanın önemli diğer bir sonucunun ise C vitamini eksiklik oranının, yüksek inflamatuvar belirteçler ve penetran hastalıkla pozitif korelasyona sahip olduğudur (412). Bu açıdan

İBH'lı bireylerde C vitamini alım miktarı laboratuvar ve diyet tarama testleriyle düzenli olarak incelenmelidir. TÜBER-2022, C vitaminin günlük alım miktarını erkeklerde 110 mg, kadınlarda 95 mg olarak ve tolere edilebilir üst sınırı ise 2000 mg olarak belirtmiştir (396). Bu araştırmanın sonuçları bütün gruplardaki katılımcıların başlangıçta TÜBER'e göre yeterli miktarda C vitamini aldığını gösterdi. Müdahale sonrasında bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Bu durumun Akdeniz diyeti ile ilişkili olarak sebze ve meyve tüketimindeki artışın bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

ESPEN rehberi İBH olan bireylerde çinko, kalsiyum ve demir eksikliklerinin görülme sıklığının fazla olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde İngiliz Diyetetik Derneği İBH olan bireylerin; demir, çinko, magnezyum ve selenyum açısından diyetle desteklenmesinin önemini belirtmiştir (22, 225). Yapılan çalışmalar mineral eksikliği kadar fazlalığının da ÜK'li bireylerde olumsuz etkilere sebep olabileceğini göstermektedir. Aguiar ve ark. yüksek tuzlu bir diyetin kolitli farelerde Th17 hücrelerinin aktivasyonunu arttırarak inflamasyonu tetiklediğini göstermiştir (413). Benzer bir çalışma bağırsak mononükleer hücrelerinin, yüksek sodyum maruziyetinin inflamatuvar sitokinlerin (IL-17A, IL-23R, TNF- α ve ROR- γ T') üretiminde artışa sebep olduğunu göstermiştir (414). Miranda ve ark. ÜK'de yüksek tuzlu diyetin bütirat üretimini azaltarak hastalık etiyopatogenezinden sorumlu olan mikrobiyotada disbiyozu arttırdığını tespit etmiştir (415). Aynı zamanda insanlarda yapılan bir çalışma tuz tüketiminin İBH riskini arttırdığını göstermiştir (416). TÜBER-2022'ye göre sodyumun günlük yeterli alım miktarı 19-64 yaş aralığındaki erkeklerde ve kadınlarda 2000 mg olarak önerilmektedir (396). Bu çalışmanın sonuçlarına göre bütün gruplardaki katılımcıların müdahale öncesinde sodyum alımının fazla olduğu görüldü. Müdahale sonrasında ise sodyum alımının bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi. Bu etkinin MD ile birlikte sağlanan sağlıklı beslenme eğitiminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda diyetle alınan sodyum miktarının azalması, MD'nin ÜK'li bireylerde hastalık remisyonunu sağlama üzerine etkilerini pekiştirmiş olabilir. Potasyumun ÜK üzerine etkisi sınırlı sayıda araştırmada incelenmiştir. Yapılan çalışmalardan biri kolitli farelerde potasyum bromat (KBrO₃) tedavisinin; mast hücre popülasyonunu inhibe ederek ve kolonik

sülfhidril aktivitelerini uyararak inflamasyonu baskıladığını göstermiştir (417). Potasyumun yeterli günlük alım miktarı TÜBER-2022’de 3500 mg olarak belirtilmiştir (396). Bu çalışmanın sonuçları üç gruptaki katılımcıların da müdahale öncesinde TÜBER’e göre yeterli alım miktarına sahip olmadığını gösterdi. Müdahale sonrasında, öncesine kıyasla bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı.

Diyet kalsiyumunun İBH’lı bireylerde hastalık yönetimi üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmaların birinde, kalsiyumun lamina propriada yer alan immün hücrelerdeki pro-inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir (418). Başka bir araştırma, diyet kalsiyumunun kolit şiddetini azalttığını göstermiştir (419). TÜBER-2022, 19-50 yaş arası kadın ve erkeklerde günlük 950-1000 mg kalsiyum alımını önermektedir (396). Bu araştırmaya göre müdahale sonrasında bütün gruplardaki katılımcıların TÜBER önerilerine yakın değerlerde kalsiyum aldığı görüldü.

Magnezyumun İBH’lı bireylerde önemli etkileri bulunmaktadır. Literatür, İBH’lı bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük magnezyum seviyelerine sahip olduğunu belirtmektedir (420). Murin kolit modellerinde yapılan bir çalışma, diyetle alınan magnezyum takviyesinin bağırsaklardaki mukozal işlevi ve mikrobiyota kompozisyonunu arttırarak, inflamasyonu azalttığını göstermiştir (421). Ayrıca, magnezyum takviyesinin serum CRP ve nitrik oksit belirteçlerini azalttığı belirtilmiştir (422). TÜBER-2022, 19-64 yaş aralığındaki erkeklerde 350 mg ve kadınlarda 300 mg günlük magnezyum alımını önermektedir (396). Bu perspektifle araştırmamız sonuçları literatürle uyumlu olup, müdahale sonrasında öncesine kıyasla magnezyum alımında anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Magnezyum alımında görülen bu artışın hastalık remisyonuna katkı sağlayabilecek bir etken olduğu düşünülmektedir.

Demir hem pro-oksidan hem de antioksidan etkilere sahip bir mineraldir. Fazla demir alımının reaktif oksijen türlerini arttırarak, oksidatif strese sebep olabileceği bilinmektedir (423). Buna karşın, demir alımının İBH ile ilişkili aneminin tedavisinde etkili sonuçlar verdiği bilinmektedir. Oral demir alımı, yaygın ve erişilebilir bir yöntem olmasına karşın gastrointestinal yan etkilere sebep olarak İBH aktivitesini

şiddetlendirebilmektedir (424). Bu sebeple demir takviyesinin IV veya beslenme yoluyla alımının daha tolere edilebilir bir yöntem olduğu belirtilmektedir (424). TÜBER-2022, 19-50 yaş arası kadınlarda 11-16 mg ve erkeklerde ise 11 mg demir alımını önermektedir (396). Bu bağlamda bu araştırmadan elde edilen sonuçlar bireylerin referans değere kıyasla yeterli düzeyde demir alımına sahip olduğunu gösterdi.

Çinko; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırarak oksidatif stresin uzaklaştırılabilmesi için metabolizmaya destek sağlamaktadır (425). 2020 yılında yapılan bir çalışmaya göre çinko; bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek kript hücrelerinde ISRE/IRF genlerinin daha az indüklenmesine, Paneth hücrelerinde daha az TNF kaynaklı nekroptoz ve sistemik inflamatuvar yanıtın azalmasına katkı sağlamaktadır (426). Benzer şekilde ÜK'li bireylerde yeterli düzeyde çinko alımının, IL-2 ve IL-10 konsantrasyonunu olumlu yönde etkileyerek klinik bulgularda iyileşmeye katkı katkı sağladığı bildirilmiştir (427). Ayrıca, çinko ve çinko taşıyıcılarının bağırsak epitel hücrelerinin bütünlüğünün korunmasına katkı sağladığını gösterilmiştir (428). Schneider ve ark. yaptığı çalışmada ÜK'li bireylerin yaklaşık olarak %14,3'ünde çinko eksikliği olduğunu saptamıştır (428). Literatürde çinko eksikliğinin hastaların klinik açıdan kötüleşmesine katkı sağladığını gösterilmiştir (429). TÜBER'e göre bireylerin önerilen günlük çinko alım miktarı 19-64 yaş arasındaki erkeklerde 9,4-16,3 mg ve kadınlarda 7,5-12,7 mg olarak belirtilmiştir (396). Bu araştırmanın sonuçlarına göre bütün gruplardaki hastaların müdahale öncesi ve sonrasında TÜBER'e göre yeterli düzeyde çinko aldığı görüldü.

Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC), besin maddelerinin antioksidan değerini ölçmek için kullanılan bir parametredir. Prior, yaptığı çalışmada ORAC değerinin bireylerin günlük enerji alımına göre değişkenlik gösterdiğini belirtmiştir (430). Buna göre günlük 2500 kkal enerji alan bir bireyin 11,500 µmol ORAC alması tavsiye edilmektedir. Aynı bağlamda günlük 10000 µmol ve üzerindeki ORAC alımının hipertansiyon, serebral enfarktüs, inme ve endometrial kanser riskini azalttığını gösterilmiştir (430). Araştırmamızın sonuçlarına göre; başlangıçta bütün

grupların ORAC değerinin enerji alım miktarına kıyasla yetersiz olduğu görüldü. Müdahale sonrasında ORAC değeri, müdahale öncesine kıyasla bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi. Bu durumun, MD'nin yüksek antioksidan özellik gösteren bir beslenme modeli olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ORAC değerindeki yükselmenin katılımcıların MD'ye bağlılığının ikincil bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. ORAC'a yönelik veri tabanlarının nutrasotikler açısından yetersiz olması, elde edilen bulguların gruplar-arasında karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

5.7 Katılımcıların Kan Belirteçlerine Yönelik Değerlerin Tartışılması

ÜK'de tanı, hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedavi uygulamalarının etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla; C reaktif protein (CRP), trombosit sayısı (PLC), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı ve hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı gibi çeşitli kan parametreleri izlenmektedir (431-434).

C-reaktif protein, ÜK'de sistemik inflamasyonu ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan önemli bir belirteçtir. AGB yayınladığı son kılavuzda, hastaların CRP seviyesindeki 5 mg/L üzerindeki artışın orta-şiddetli hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (435). Güncel ECCO raporuna göre bu değer 10 mg/L olarak belirtilmiştir (143). Croft ve ark. 2022 yılında yayınladığı güncel bir araştırmada ise 12 mg/L ve üzerindeki artışın aktif hastalık göstergesi olduğunu saptamıştır (436). Araştırmamızdan elde edilen bulgular literatür ile uyumludur. Buna göre araştırma başlangıcında bütün gruplardaki hastaların aktif hastalık döneminde olduğu görülmektedir. Araştırma sonucunda ise hastaların büyük bir bölümünün CRP değerlerinin kılavuzlarda belirtilen cut-off sabitlerinin altına düştüğü saptanmıştır. Müdahale sonrasındaki gruplar-arası karşılaştırmalarda ise farklılık tespit edilememiştir. Bu durumun, bütün gruplardaki katılımcıların benzer oranda iyileşmesinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Kurkuminin etkilerinin incelendiği bir çalışmada araştırmacılar, 8 haftalık günde 3 gr kurkumin kullanımının ÜK'li bireylerin klinik ve endoskopik remisyonu desteklediğini belirtmiştir (352).

Başka bir çalışmada ise günlük 1500 mg kurkumin takviyesinin ÜK'li bireylerin serum hs-CRP seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (33). MD'ye ek olarak 1600 mg kurkumin takviyesinin ÜK'li bireylerdeki etkilerinin incelendiği araştırmamızın sonuçları ise literatür ile benzerdir. Katılımcıların müdahale sonrasında, öncesine kıyasla azalan CRP seviyeleri hastalık remisyonunun sağlanmasına yönelik önemli bir kanıt sağlamaktadır. Literatürde resveratrolün hs-CRP üzerine etkinliğini inceleyen yalnızca bir araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre 6 haftalık 500 mg resveratrol takviyesi, hastaların TNF-a, NF-KB ve hs-CRP değerlerini anlamlı bir şekilde azaltmıştır (36). Araştırmamız sonucunda Akdeniz diyetine ek resveratrol takviyesi alan grupta diğer gruplara benzer bir etki görülmektedir. Müdahale sonrasında gruplar-arasında farklılık görülmemesinin temel sebebinin bütün gruplarda Akdeniz diyetinin yüksek bağlılıkla uygulanması olabilir. Bu bağlamda remisyon sağlayıcı ana etkinin MD olabileceği düşünülmektedir.

Ülseratif kolitli hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) seviyeleri hastalık şiddeti ve lokalizasyonu ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Geçmişteki araştırmalar ekstensif/pankolit olan hastaların ESR seviyelerinin proktit olan ÜK hastalarına kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir (437, 438). Birleşik Krallık İBH'a yönelik hastalık denetimi raporuna göre, ESR'nin <37 mm/sa'dan fazla olması aktif şiddetli kolit göstergesi olarak kabul edilmektedir (439). Bu perspektifle ESR yüksekliği hastalık aktivitesinin belirlenmesi için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre bütün katılımcılarda görülen ESR yüksekliğinin sistemik inflamasyonla uyumlu olduğu görüldü. Ayrıca, müdahale sonrasında öncesine kıyasla bütün gruplardaki katılımcıların ESR değerleri remisyonla uyumlu bir şekilde azaldı. Bu durumun temel sebebinin oleik asit ve polifenolden zengin bir beslenme modeli olan Akdeniz diyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anemi, ÜK'de hastalık semptomları ile ilişkili olarak sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Hemoglobinin, ÜK'li bireylerde yetersiz besin alımı ve kanama gibi sebeplerle sağlıklılara kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir (440, 441). Hindistan'da yapılan bir araştırmada ÜK'li bireylerin hemoglobin düzeylerinin

sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ve ortalama değerin ise 11,75 d/dL olduğu saptanmıştır (442). Ülkemizde yapılan bir araştırma ise benzer şekilde aktif hastalığa sahip bireylerde, remisyonadaki ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük hemoglobin seviyesi saptamıştır (443). Bu açıdan, hemoglobindeki artışın fonksiyonel açıdan iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada istatistiksel olarak bir farklılık gösterilememesine rağmen; Akdeniz diyeti, diyetle birlikte kurkumin ve resveratrol takviyelerinin hastaların hemoglobin seviyelerini yükselttiğini saptandı. Benzer şekilde kurkumin takviyesinin ÜK'li bireylerdeki etkinliğini inceleyen güncel bir çalışmada, Kedia ve ark. hastaların hemoglobin seviyelerinde artış tespit etmesine rağmen, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir (360). Elde edilen verilerin genellenebilmesi için daha büyük örnekleme sahip araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Beyaz kan hücresi (WBC) değerleri ÜK'li bireylerde hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Aktif hastalığa sahip ÜK'li bireylerde inaktif olanlara kıyasla daha yüksek WBC değerleri gözlenmektedir (444). ÜK'li bireylerde WBC değerindeki değişkenlikler nötropeni, lökositoz ve agranülositoz ile ilişkilendirilmektedir (445, 446). Bu değişkenlikler sebebiyle güncel literatür sıklıkla nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi sekonder belirteçler üzerinde durmaktadır (434, 447). Feng ve ark. yapmış olduğu çalışmada aktif ve remisyonadaki ÜK hastalarının NLR değerlerini kıyaslamıştır. Araştırma sonucuna göre aktif hastalık durumunda NLR oranı yüksek iken, remisyonda bu değerin düştüğü gösterilmiştir (448).

Gürler ve ark.'ın ülkemizde yaptığı araştırmanın sonuçları da benzer niteliktedir (434). Bu bağlamda çalışmamızın sonuçları literatürle kısmi benzerlikler göstermektedir. Bütün gruplarda NLR oranında azalma görülmesine karşın yalnızca Akdeniz diyetine ek olarak resveratrol alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilebildi. Müdahale sonucunda gruplar arasında fark tespit edilemese de oluşan bu etkinin resveratrolün sağladığı anti-inflamatuvar etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diğer gruplarda herhangi bir farklılık saptanamamasının

nötrofil ve lenfosit sayısında benzer oranda azalma içeren sistemik bir iyileşmenin sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Aktif ÜK'li bireylerde, monosit sayılarının (MO) remisyonadaki hastalara kıyasla yükseldiği bilinmektedir (449, 450). Literatürde yer alan bir çalışma monosit sayısı ile ÜK hastalarındaki mukozal iyileşme arasında negatif korelasyon saptamıştır (450). Japon kohortunda yapılan bir araştırmaya göre monosit sayımı, CRP'si düşük hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilecek tamamlayıcı bir belirteç olarak nitelenmiştir (450). Bu çalışmanın sonuçlarına göre bütün gruplardaki hastaların ortalama monosit sayısı ve yoğunluğu test merkezinin referans aralıklarında yer almaktaydı. Müdahale öncesi ve sonrasındaki kıyaslamalarda ise Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin ve resveratrol alan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma tespit edildi. Bu bağlamda anti-inflamatuvar etkileri sebebiyle kurkumin ve resveratrolün mukozal iyileşmeyi teşvik ettiği düşünülmektedir. Fakat, dolaylı yoldan elde edilen bu çıkarımın kesinleştirilebilmesi için fekal kalprotektin ve endoskopik değerlendirmeleri içeren kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Trombositler, homeostazın sağlanmasındaki temel görevlerinin yanı sıra İBH'lı bireylerde pro-inflamatuvar süreci aktive eden biyoaktif moleküller salgılamaktadır (451). Schneider ve ark. yaptıkları araştırmada trombosit anormalliklerini ve trombositozu ÜK ile ilişkilendirmiştir (452). Öztürk ve ark. trombosit indeksleri olan trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PWD) değerlerinin hastalık aktivitesinin izlemi için önemli biyobelirteçler olduğunu savunmaktadır (453). Furukawa ve ark.'ın Japon kohortunda yaptığı bir araştırma trombosit sayısının mukozal iyileşme ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (454). Ek olarak, Nakarai ve ark. trombosit sayısının ÜK'de hastalığın nüks dönemini ön görebilmek için önemli bir belirteç olduğunu ve trombosit sayısının $250,00 \times 10^3$ μL 'den fazla olmasının ise hastalığın aktifleşmesi için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (455). 2023 yılında yapılan güncel bir araştırmada ise Gerçek ve ark., PLT ve PDW değerlerinin yeni tanı almış orta-şiddetli ÜK hastalarında; mukozal iyileşme, steroid direnci ve bağımlılığını belirlemede önemli

biyobelirteçlerden olduğunu göstermiştir. Aynı çalışma, PDW değerlerinin mukozal iyileşme ile pozitif korelasyona sahip olduğunu belirtmiştir (441). Bu araştırmanın sonuçları ise literatürdeki aktif hastalık göstergelerini tanımlayan çalışmalarla benzer niteliktedir. Aktif hastalık dönemiyle uyumlu olarak her üç gruptaki hastaların hastaların PLT değeri müdahale sonrasında öncesine kıyasla azalırken, PDW değerinde artış gözlemlendi. PLT ve PDW'deki farklılıklar bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da diğer kan parametreleri ile bütüncül bir değerlendirme yapıldığında elde edilen bulgular; sistemik inflamasyonda azalma, remisyon ve mukozal iyileşme ile dolaylı yoldan ilişkilendirilebilmektedir.

Ortalama eritrosit veya korpusküler hacim (MCV) ve ortalama trombosit hacmi (MPV), ÜK'de hastalık aktivitesi için potansiyel belirteç olarak az sayıda çalışmada incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda hastalık aktivite indeksleri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (456, 457). Gürler ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada MCV ve MPV değerlerinin aktif ÜK'li hastalarda, sağlıklı kontroller ve remisyondaki hastalara kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir (434). Benzer şekilde güncel bir çalışmada MPV değerinin İBH'lı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (456). Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastaların MPV ve MCV değerlerinde müdahale öncesi ve sonrası verilerde anlamlı bir farklılık saptanamadı. Literatürle oluşan bu farklılığın sebebinin araştırma örnekleminin hafif-orta etkilenime sahip kronik hastalardan oluşması olabilir. Geçmişteki çalışmalarda hastalık şiddeti hakkında bilgi verilmemesinin; MPV ve MCV verilerinin kıyaslanabilirliğini zorlaştıran bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ayrıca başlangıçta bütün hastaların MPV değerinin Türkiye için normatif aralık olarak kabul edilen 7,2 ve 11,7 fL aralığında olması değişiklik oluşmamasını açıklayan diğer bir faktör olabilir.

5.8 Katılımcıların Yaşam Kalitelerine Yönelik Bulguların Tartışılması

Ülseratif kolitte yaşam kalitesi; hastalık aktivitesi, gastrointestinal semptomlar, yorgunluk, anksiyete, depresyon ve tedavi yan etkileri gibi birçok faktörle ilişkili olarak etkilenmektedir (458). Mevcut çalışmalar yaşam kalitesini en sık SF-36, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ölçeği (IBDQ), İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ölçeği Kısa Form (SIBDQ-9) ve EuroQoL Genel Sağlık Ölçeği gibi ölçeklerle değerlendirmektedir (459). Bu çalışmada genel yaşam kalitesi SF-36 ölçeği ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi TRIBDQ ile değerlendirildi. Ülkemizde sağlıklı popülasyon üzerinde yapılan bir normatif değer belirleme çalışmasının sonuçlarına göre; bireylerin en sık mental sağlık, genel sağlık algısı, enerji/canlılık/vitalite bakımından etkilendiği görülmüştür (460). Mavroudis ve ark.'ın 2022 yılında yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında 66 ÜK hastasının sağlıkla ilgili yaşam kalitesi verileri (SF-36) incelenmiştir. Hastaların sağlıklı popülasyona kıyasla en çok etkilenen SF-36 parametrelerinin enerji/canlılık/vitalite, mental sağlık ve emosyonel sağlıkla ilişkili parametreler olduğu belirtilmiştir (461). Çelik ve ark. 2023 yılında yapmış olduğu çalışmada İBH'lı bireylerde Akdeniz diyetine uyum, hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma sonuçlarına göre ÜK'li bireylerde klinik aktivite skoru ile SF-36 ölçeğinin alt parametrelerinden; fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Ayrıca, Akdeniz diyetine düşük bağlılık gösteren hastaların en çok etkilendiği alt boyutların fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/vitalite/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı olduğu saptanmıştır (357). Benzer şekilde Yanartaş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada İBH'lı hastaların en çok etkilendiği alt boyutların genel sağlık algısı, enerji/canlılık/vitalite, mental sağlık ve fiziksel rol güçlüğü olduğu belirtilmiştir (462). Orta-hafif şiddette aktif ÜK'li bireylerde sinbiyotik takviyesinin etkinliğini inceleyen güncel bir araştırma sonuçları ise hastaların başlangıçta en çok etkilendiği parametrelerin; ruhsal sağlık, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/vitalite ve fiziksel rol güçlüğü olduğunu göstermiştir. Ek olarak, 8 haftalık sinbiyotik takviyesinin hastaların yaşam kalitesini geliştirmede etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (291). Akdeniz diyetinin depresyon hastalarındaki etkinliğini inceleyen 2 yıllık takip çalışması PREDIDEP'in sonuçlarına göre; akdeniz diyetinin hastaların mental sağlık ve genel sağlık algısını geliştirmede etkili olduğu saptanmıştır (463).

Bu çalışma ÜK hastalarında 8 haftalık Akdeniz diyeti müdahalesinin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendiren ilk randomize kontrollü çalışmadır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hastaların en çok etkilendiği SF-

36 alt boyutlarının; fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/vitalite ve genel sağlık algısı olduğu görüldü. Ek olarak, Akdeniz diyetinin müdahale öncesi ve sonrası kıyaslamalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bakımından bütün parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler sağladığı tespit edildi. Bu sonuçlar çerçevesinde Akdeniz diyetinin ÜK hastalarının yaşam kalitelerini geliştirmedeki etkilerinin hastalık aktivitesinin azalması, antropometrik ölçümlerdeki gelişmeler ve inflamatuvar biyobelirteçlerdeki iyileşmeler sonucunda oluşabileceği düşünülmektedir. Ayrıca araştırma sonucunda elde edilen değerlerin toplumsal normatif verilere yaklaşmasının Akdeniz diyetinin ÜK'li bireylerin yaşam kalitesini arttırmada önemli bir müdahale aracı olduğunu göstermektedir.

Literatürde ÜK'li bireylerde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmelerine ek olarak hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmelerinin yapılması gerektiği belirtilmiştir (291). Langhorst ve ark., 2020 yılında ÜK'li bireylerde; vücut farkındalığı, yoga, egzersiz, ilaç kullanımı, beslenme ve kişisel alışkanlıklara yönelik eğitim programı içeren bütüncül bir yaklaşımın etkinliğini incelemiştir. Araştırma sonucunda özellikle aktif hastalığa sahip bireylerde yaşam tarzı değişikliğinin hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi (IBDQ) bakımından emosyonel ve sistemik semptomları iyileştirmede etkili sonuçlar verdiği belirtilmiştir (200).

Chicco ve ark. 6 aylık MD müdahalesinin etkinliğini aktif CH ve ÜK hastalarında araştırmıştır. Araştırma sonuçlarına göre MD; IBDQ toplam puanını geliştirerek hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini hem ÜK hem de CD hastalarında arttırmıştır (29).

Bu araştırmanın sonuçlarına göre hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi bakımından Akdeniz diyeti alan grupta en çok etkilenen alt boyutların sistemik semptomlar ve sosyal fonksiyonlar olduğu görüldü. Bu verilere ek olarak; bağırsak semptomları, sistemik semptomlar, emosyonel ve sosyal fonksiyon alt boyutlarının hepsinde ve toplam puan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler saptandı. Özellikle, bağırsak ve sistemik semptomlar ile ilişkili yaşam kalitesindeki gelişmelerin Akdeniz diyetinin anti-inflamatuvar etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Emosyonel ve sosyal fonksiyonlardaki iyileşmelerin ise hastalık

aktivitesindeki azalmayla ortaya çıkan sekonder etkiler sonucunda oluşabileceği düşünülmektedir.

Literatürde kurkumin takviyesinin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine etkisini inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Karaciğer sirozu bulunan 58 kişide yapılan bir RKÇ’de, hastalara günlük 1000 mg kurkumin takviyesi ve plasebo müdahalesi 12 hafta süresince uygulanmıştır. Araştırma sonucunda kurkumin takviyesinin SF-36’nın fiziksel ve ruhsal sağlık alt boyutları bakımından anlamlı gelişmeler sağladığı tespit edilmiştir (464). Gastrointestinal açıdan semptomatik 77 kişide yapılan başka bir RKÇ’de, hastalara 8 hafta süresince 500 mg kurkumin takviyesi ve plasebo tablet verilmiştir. Araştırma sonucunda kurkuminin SF-36 alt boyutlarından enerji/canlılık/vitalite, genel sağlık algısı, ağrı, fiziksel fonksiyonlar ve fiziksel rol gücü parametreleri bakımından yaşam kalitesini geliştirdiği bulunmuştur. Ek olarak aynı araştırmanın sonuçları, kurkuminin plaseboya kıyasla yaşam kalitesini geliştirmeye yönelik bir etkisinin olmadığını göstermiştir (465). Başka bir çalışma ise günlük 500 mg kurkuminin alımının, kolorektal kanser hastalarının yaşam kalitesini arttırdığı tespit edilmiştir (466).

Bilgimiz dahilinde, kurkuminin ÜK’li bireylerde genel sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen RKÇ bulunmamaktadır. Literatürde ilk olma niteliği taşıyan bu araştırmanın sonuçları; Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin takviyesi kullanımının SF-36’nın bütün alt parametrelerinde gelişmeye sebep olarak yaşam kalitesini arttırdığını gösterdi. Literatürde, kurkumin takviyesinin ÜK’li bireylerde hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Sadeghi ve ark. 8 hafta süresince ÜK’li hastalara 1500 mg kurkumin takviyesi ve plasebo vermiştir. IBDQ’nun kısa formu ile değerlendirilen hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi sonuçlarına göre, kurkumin takviyesinin hastaların yaşam kalitesini plaseboya kıyasla geliştirdiği tespit edilmiştir (33). Bu araştırmanın sonuçları hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi bağlamında literatürle benzerlik göstermektedir. Araştırma kapsamında MD’ye ek olarak alınan günlük 1600 mg kurkumin takviyesinin TR-IBDQ’nun tüm alt parametreleri ve toplam puan bakımından hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini geliştirdiği sonucuna ulaşıldı. Elde

edilen bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, kurkuminin sağladığı anti-inflamatuvar mekanizmanın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Kurkumin takviyesi ile benzer şekilde resveratrol takviyesinin de literatürde yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalar oldukça geniş hastalık popülasyonlarını kapsamaktadır. Bu çalışmalardan birinde 128 siyatik sinir basısı bulunan bireye 60 gün süresince yalnızca suplementasyon, yalnızca rehabilitasyon, rehabilitasyon ve suplementasyon olmak üzere 3 farklı grupta müdahalede bulunulmuştur. Sağlanan suplementasyon desteği ise 50 mg resveratrol ile kombine edilmiş alfa lipoik asit, asetil karnitin, kolekalsiferol kompleksi olarak belirtilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre suplementasyon ve rehabilitasyon alan gruptaki bireylerin SF-36 puanları bakımından daha fazla geliştiği tespit edilmiştir. Yalnızca suplementasyon veya rehabilitasyon alan bireylerde ise bu etkinin görülmediği bildirilmiştir (467). Başka bir çalışmada ise, minimal hepatik ensefalopatisi bulunan 70 hastaya laktoferrin ve n-asetilsistein içeren standart tedavi ve standart tedaviye ek olarak 20 mg resveratrol takviyesi 90 gün süresince verilmiştir. Araştırma sonucunda resveratrol takviyesi alan grupta; SF-36'nın fiziksel fonksiyonlar, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite ve sosyal fonksiyonlar bakımından standart tedaviye üstün olduğu görülmüştür (468). Lokken ve ark.'ın mitokondrial miyopatili kas hastalarında yapmış olduğu bir çalışma ise 8 hafta süresince günlük 1000 mg olarak alınan resveratrol takviyesinin hastaların yaşam kaliteleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir (469).

Literatür ile oluşan protokol ve örneklem farklılıkları elde edilen sonuçların tartışılmasını zorlaştırmaktadır. Bu çalışma resveratrolün ÜK'li hastalarda sağlıkla ilişkili genel yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen ilk RKÇ'dir. Araştırma sonuçlarına göre günlük 500 mg resveratrol takviyesi SF-36'nın bütün alt parametreleri bakımından hastaların yaşam kalitesini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde arttırdı. Oluşan bu tablonun hastalık aktivitesinin azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Resveratrol takviyesinin ÜK'li bireylerde hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen yalnızca iki çalışma bulunmaktadır. Samsamikor ve ark. yapmış

olduğu bu araştırmalar 6 hafta süresince günlük 500 mg resveratrol takviyesinin ÜK hastalarının IBDQ-9 bağlamında yaşam kalitesini geliştirdiğini göstermiştir. Ek olarak, bu araştırmalarda resveratrol takviyesi plasebo müdahale ile kıyaslanmıştır. Bu doğrultuda, resveratrol takviyesinin yaşam kalitesini arttırmada plaseboya kıyasla üstün olduğu saptanmıştır (36, 37). Bu tez çalışmasının sonuçları 8 hafta süresince Akdeniz diyeti ile birlikte alınan günlük 500 mg resveratrol takviyesinin TR-IBDQ'nin bütün alt boyutlarında ve toplam puan bakımından ÜK'li hastaların yaşam kalitesini arttırdığını gösterdi. Bu açıdan elde edilen bulgular literatürdeki değerlendirme yöntemleri farklı olsa da kısmen benzerlik göstermektedir.

Bu araştırmada Akdeniz diyetinin, Akdeniz diyetine ek kurkumin takviyesinin ve Akdeniz diyetine ek resveratrol takviyesinin etkileri sağlıkla ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi bakımından oluşan birbirleri ile karşılaştırıldı. Başlangıçtaki gruplar-arası karşılaştırmalara göre ağrı alt boyutu dışındaki bütün değerlendirmelerde istatistiksel olarak farklılık saptanamadı. Bu durum hastaların gruplara homojen dağıldığı görülmektedir. Ağrı alt boyutunda oluşan farklılığın ise Akdeniz diyeti ve resveratrol grubu arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü. Resveratrol takviyesi alan grubun diğer alt boyutlarda ve hastalıkla ilişkili diğer yaşam kalitesi değerleri incelendiğinde bu farklılığın rastlantı sonucunda oluşabileceği düşünülmektedir. Müdahale sonrası kıyaslamalarda ise sosyal işlevler alt boyutu bakımından yalnızca akdeniz diyetine ek olarak kurkumin alan kişiler lehine farklılık saptandı. Bu durumun sebebinin kurkumin grubunda, para karşılığı çalışan birey sayısının daha fazla olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü, hastalık semptomları ve aktivitesinin azalmasıyla birlikte çalışan kişilerin sosyal interaksiyon miktarının artabileceği düşünülmektedir. Hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi parametreleri bakımından gruplar-arası kıyaslamalarda yalnızca müdahale sonrası sistemik semptomlar parametresinde resveratrol grubuna kıyasla kurkumin grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Bu durumun resveratrol alan bireylerin yaşam kalitesinin başlangıçta kurkumin grubundakilere kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, kurkumin alan gruptaki hastaların Akdeniz diyetine olan bağlılığının diğer gruplara kıyasla daha fazla olması bu durumu açıklayabilecek diğer bir faktör olabilir. Gruplar-arası karşılaştırmalara

yönelik diğer parametrelerde bir farklılık görülmemesi ise hastalarda oluşan iyileştirici etkinin MD kaynaklı oluştuğunu düşündürmektedir. Bütün hastaların başlangıçta MD bağlılığının oldukça düşük olduğu görülmektedir. MD ile sağlanan etkinin bu denli fazla olmasının sebebinin ise bireylerin diyet adaptasyonu ve uyumunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ek olarak bu araştırma ve literatür arasındaki kısmi farklılıkların araştırma kapsamında incelenen 3 müdahalenin de pasif ya da plasebo içeren uygulamalardan ziyade hastalar için potansiyel olarak faydalı olabilecek müdahalelerden oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca araştırmaya dahil edilen hastaların geçmişte herhangi bir diyet protokolü takip etmemesi de bu durumu açıklayan diğer bir faktör olabilir.



6 SONUÇ

Randomize kontrollü olarak tasarlanan bu araştırma 18 yaş üstü, daha önce ÜK tanısı almış ve/veya yeni tanı alan, hafif ve orta aktivitede hastalığa sahip olan, mesalazin ve/veya azatioprin kullanan 46 ÜK'li bireyin katılımı ile tamamlandı. 8 haftalık Akdeniz diyeti, Akdeniz diyetine ek olarak günlük 1600 mg kurkumin takviyesi ve Akdeniz diyetine ek olarak günlük 500 mg resveratrol takviyesi müdahalelerinin ÜK'li bireylerde; hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerine etkilerinin incelendiği bu araştırmanın sonuçları aşağıdaki gibidir:

1. Katılımcıların genel özellikleri incelendiğinde; cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, meslek, sigara kullanımı, diyet geçmişi ve yaş parametreleri bakımından MD, MD+K ve MD+R grubundakilerin benzer özelliklere sahip olduğu görüldü.
2. Katılımcıların boy, ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel kalça oranı gibi antropometrik özellikleri incelendiğinde; müdahale öncesinde MD, MD+K ve MD+R gruplarının benzer özelliklere sahip olduğu görüldü ($p>0,05$). MD, MD+K ve MD+R grubundaki katılımcıların müdahale sonrasında öncesine kıyasla bel ve kalça çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma saptandı ($p<0,05$). Diğer parametrelerin grup-içi kıyaslamalarında ve gruplar-arası kıyaslamalarda anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).
3. Katılımcıların hastalık semptomları ve hastalık aktivitesine ilişkin değerlendirmeleri incelendiğinde; MD, MD+K ve MD+R grubundaki bütün katılımcılarda defekasyon sıklığı bakımından müdahale sonrasında öncesine kıyasla anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca, hastaların gaitada kan görülme durumu ve hastalık aktivitesinde iyileşmeler gözlemlendi.
4. Katılımcıların hastalık lokalizasyonuna ilişkin müdahale öncesi verileri kıyaslandığında; MD, MD+K ve MD+R grubundakilerin benzer özelliklere sahip olduğu görüldü ($p>0,05$). Bütün gruplarda en fazla görülen etkilenim lokalizasyonunun sol (distal) kolon kolit olduğu saptandı.

5. Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin müdahale öncesinde benzer düzeyde olduğu görüldü ($p>0,05$). Ayrıca bütün gruplarda en fazla görülen fiziksel aktivite düzeyinin “çok hafif aktivite” olduğu bulundu.
6. Katılımcıların müdahale öncesinde MD, MD+K ve MD+R gruplarında Akdeniz diyetine zayıf bağlılık gösterdiği bulundu ($p>0,05$). Bütün gruplarda müdahale sonrasında, öncesine kıyasla uyum miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Gruplar-arası kıyaslamalarda ise MD+K grubundaki katılımcıların, MD ve MD+R grubundakilere kıyasla daha yüksek bağlılık gösterdiği gözlemlendi ($p'<0,017$).
7. Katılımcıların diyetle aldıkları enerji bakımından müdahale öncesi ve sonrasında benzer sonuçlara sahip olduğu gözlemlendi ($p>0,05$). Enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesinde müdahale sonrasında, öncesine kıyasla anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$). Toplam posa, çözünür posa, enerjinin proteinden gelen yüzdesi bakımından MD, MD+K ve MD+R gruplarının grup-içi karşılaştırmalarında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Enerjinin yağdan gelen yüzdesi bakımından MD ve MD+R grubunda anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Bütün gruplarda; enerjinin doymuş yağ asidinden gelen yüzdesinde anlamlı azalma, tekli doymamış yağ asidi ve çoklu doymamış yağ asidinden gelen yüzdesinde anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,05$). Ayrıca MD, MD+K, MD+R grubundaki hastaların Omega 6/ Omega 3 oranında ve kolesterol alımlarında anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,05$). Gruplar-arası karşılaştırmalarda enerji ve makro besin öğelerinin alımı bakımından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$).
8. MD, MD+K ve MD+R grubundaki katılımcıların günlük vitamin alımı değerleri incelendiğinde; A, K, B1, B2, B6, C vitamini ve folat alımı bakımından müdahale öncesine kıyasla müdahale sonrasında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). E vitamini, niasin ve B12 vitamini alımlarında grup-içi kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Müdahale öncesi karşılaştırmalarda bütün grupların benzer özellikte olduğu görüldü ($p>0,05$). Müdahale sonrasında MD, MD+K ve MD+R uygulamaları arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
9. Katılımcıların günlük mineral alımları incelendiğinde; potasyum ve magnezyum alımlarının bütün gruplarda müdahale sonrasında öncesine kıyasla anlamlı şekilde arttığı, sodyum alımının ise anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). Yalnızca

MD grubunda kalsiyum ve fosfor alımının ve yalnızca MD+K grubunda çinko alımının anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0,05$). Müdahale öncesinde ve sonrasındaki gruplar-arası karşılaştırmalarda bütün grupların benzer özelliklerde olduğu görüldü ($p>0,05$). Ayrıca, ORAC değerleri bakımından MD, MD+K ve MD+R grubundaki katılımcıların tamamında müdahale sonrasında öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p>0,05$). Gruplar-arası karşılaştırmalarda ORAC değeri bakımından bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

10. MD, MD+K ve MD+R grubundaki katılımcıların müdahale sonrasında öncesine kıyasla CRP ve ESR değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). MD grubundaki katılımcıların PDW değerlerinde anlamlı artış gözlenirken, MD+K grubundaki katılımcıların monosit (MO) sayılarında anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). MD+R grubundaki katılımcıların ise monosit, nötrofil ve lenfosit sayılarında ve NLR oranında anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Müdahale öncesi ve sonrasında gruplar-arasındaki kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
11. Katılımcıların hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmeleri incelendiğinde; MD, MD+K ve MD+R grubundaki katılımcıların tamamında müdahale sonrasında öncesine kıyasla bağırsak semptomları, sistemik semptomlar, emosyonel ve sosyal fonksiyon alt boyutları ve toplam puan parametreleri bakımından anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,05$). Müdahale sonrasındaki karşılaştırmalarda sistemik semptomlar bakımından MD+K grubu lehine anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$). Diğer parametrelerin gruplar-arası karşılaştırmalarında müdahalelerin birbiri üzerine üstünlüğü saptanamadı ($p>0,05$).
12. MD, MD+K ve MD+R grubundaki katılımcıların sağlıkla ilişkili genel yaşam kalitesi değerlendirmeleri incelendiğinde müdahale sonrasında öncesine kıyasla SF-36'nın bütün alt parametrelerinde anlamlı bir iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$). Müdahale öncesindeki kıyaslamalarda MD+R grubunun ağrı ile ilişkili yaşam kalitelerinin daha kötü olduğu gözlemlendi ($p'<0,017$). Müdahale sonrasındaki kıyaslamalarda ise MD+K grubunun MD grubuna kıyasla sosyal işlevselliğinin daha fazla geliştiği gözlemlendi ($p'<0,017$). Diğer parametrelerde gruplar arası kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ülseratif kolit, kronik doğası gereği nüks periyotlarıyla seyreden ve remisyonun sürdürülmesinin oldukça önemli olduğu oto-immün bir hastalıktır. Geçmiş çalışmalarda hastalığa yönelik risk faktörleri bakımından ve hastalık yönetiminde diyet müdahalelerinin önemi vurgulanmaktadır. Fakat, mevcut kanıtlar hastalığa yönelik spesifik bir müdahalenin ve gıda takviyesinin kullanımına yönelik kesin sonuçlar belirtmemektedir. Bu çalışmada literatürde ilk kez ÜK'li bireylerde Akdeniz diyeti, Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin takviyesi ve resveratrol takviyesinin; hastalık semptomları, inflamatuvar belirteçler ve yaşam kalitesi üzerine etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Araştırmanın sonuçları bütün gruplarda; hastalık semptomları, inflamatuvar belirteçler ve yaşam kalitesi bakımından gelişmeler gösterdi. Bu durum, H_{0a} , H_{0b} ve H_{0c} hipotezlerini reddetmektedir. Ayrıca araştırma kapsamında incelenen parametrelerin büyük bir bölümünde; Akdeniz diyeti, Akdeniz diyetine ek olarak kurkumin ve resveratrol takviyesinin birbirleri üzerine üstünlüğü saptanamadı. Bu doğrultuda araştırmanın H_{0d} hipotezi kabul edildi. Ek olarak bu durum, araştırma kapsamında sağlanan potansiyel etkinin öncelikli olarak Akdeniz diyetinden sağlandığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, ÜK'li bireylerde Akdeniz diyetinin klinik pratikte kullanılabilecek etkili ve güvenli bir müdahale olduğunu göstermektedir.

Gelecekteki araştırmalara elde edilen bulguların pekiştirilebilmesi, genellenebilirliğinin artırılması ve takviyelerin (kirkumin-resveratrol) etkilerinin daha kapsamlı bir şekilde açıklanabilmesi için tavsiye edilen öneriler şunlardır:

- Elde edilen bulguların genellenebilirliğinin artırılabilmesi için örneklem büyüklüğünün daha geniş olduğu araştırmalar planlanmalıdır.
- Mevcut kanıtların uzun vadeli etkilerinin incelenebilmesi veya oluşan terapötik etkinin ne kadar süre devam ettiğinin değerlendirilebilmesi için daha uzun takip süresi içeren araştırmalar planlanmalıdır.
- Araştırma kapsamında elde edilen bulguların ve etkilerin daha kapsamlı açıklanabilmesi için fekal kalprotektin, proinflamatuvar sitokinler ve endoskopik iyileşmenin detaylı bir şekilde değerlendirildiği araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

- Araştırma kapsamında elde edilen bilgiler aktif hastalığı ve hafif-orta şiddette etkilenimi bulunan hastalarla sınırlıdır. Bu bağlamda müdahalelerin şiddetli hastalığa sahip bireylerde ve remisyon durumundaki etkilerinin incelendiği yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Kurkumin ve resveratrolün farklı doz ve yanıt ilişkilerinin incelendiği yeni araştırmaların yapılması tavsiye edilmektedir.



7 KAYNAKLAR

1. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medical&Nobel Tıp Kitabevi, Birinci baskı. 2007:91-6.
2. Hawkey C, Bosch J, Richter JE, Garcia-Tsao G, Chan FK. Textbook of clinical gastroenterology and hepatology: John Wiley & Sons; 2012.
3. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative colitis—Diagnostic and therapeutic algorithms. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117(33-34):564.
4. Kothari M, Mudireddy P, Swaminath A. Patient considerations in the management of ulcerative colitis—role of vedolizumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015:1235-42.
5. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. e42.
6. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh K-L, et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease: update August 2015. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(10):803-18.
7. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.
8. Wexner SD, Stollman N. Diseases of the colon: CRC Press; 2016.
9. Tandon P, Chhibba T, Natt N, Singh Brar G, Malhi G, Nguyen GC. Significant Racial and Ethnic Disparities Exist in Health Care Utilization in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023:izad045.
10. Johnson HR, Gunder LC, Moyer TH, Carchman EH. Use of a Topical Protease Inhibitor, Saquinavir, to Prevent Anal Carcinogenesis in an Infectious Mouse Model. *Journal of the American College of Surgeons*. 2022;235(5):S58.
11. Siregar GA, Darmadi D, Ruslie RH. The role of ethnicity in inflammatory bowel disease. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021;9(F):342-6.
12. Castaneda G, Liu B, Torres S, Bhuket T, Wong RJ. Race/ethnicity-specific disparities in the severity of disease at presentation in adults with ulcerative colitis: a cross-sectional study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62:2876-81.
13. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94. e4.
14. Pillet S, Pozzetto B, Roblin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2016;22(6):2030-45.
15. Kaur A, Goggolidou P. Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *Journal of Inflammation*. 2020;17(1):15.

16. Jain D, Warren BF, Riddell RH. Inflammatory disorders of the large intestine. *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. 2013;552-635.
17. Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment. *Journal of Digestive Diseases*. 2020;21(3):147-59.
18. Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M. The role of diet in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease: a review. *Nutrients*. 2020;13(1):135.
19. Talebi S, Zeraattalab-Motlagh S, Rahimlou M, Naeini F, Ranjbar M, Talebi A, et al. The association between total protein, animal protein, and animal protein sources with risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Advances in Nutrition*. 2023.
20. Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Rivière P, et al. Treatment algorithm for mild and moderate-to-severe ulcerative colitis: an update. *Digestion*. 2020;101(Suppl. 1):2-15.
21. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3204-12.
22. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2023;42(3):352-79.
23. Weber AT, Shah ND, Sauk J, Limketkai BN. Popular Diet Trends for Inflammatory Bowel Diseases: Claims and Evidence. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(4):564-76.
24. Martinez de Victoria Muñoz E, Gil A. Mediterranean diet. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of Human Nutrition (Fourth Edition)*. Oxford: Academic Press; 2023. p. 458-66.
25. Benajiba N, Alhomidi M, Alsunaid F, Alabdulkarim A, Dodge E, Chavarria EA, et al. Video clips of the Mediterranean Diet on YouTube TM: A social Media Content Analysis. *American Journal of Health Promotion*. 2022;37(3):366-74.
26. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics*. 2013;7(1):24.
27. Taylor L, Almutairdi A, Shommu N, Fedorak R, Ghosh S, Reimer RA, et al. Cross-Sectional Analysis of Overall Dietary Intake and Mediterranean Dietary Pattern in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*. 2018;10(11).
28. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):563-73.
29. Chicco F, Magri S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):1-9.
30. Radziszewska M, Smarkusz-Zarzecka J, Ostrowska L, Pogodziński D. Nutrition and Supplementation in Ulcerative Colitis. *Nutrients*. 2022;14(12).
31. Sariyer ET, Aksu BM. Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2020;4(3):194-205.

32. Alok A, Singh ID, Singh S, Kishore M, Jha PC. Curcumin - Pharmacological Actions And its Role in Oral Submucous Fibrosis: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):Ze01-3.
33. Sadeghi N, Mansoori A, Shayesteh A, Hashemi SJ. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. *Phytother Res.* 2020;34(5):1123-33.
34. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(3):769-808.e29.
35. Nunes S, Danesi F, Del Rio D, Silva P. Resveratrol and inflammatory bowel disease: the evidence so far. *Nutr Res Rev.* 2018;31(1):85-97.
36. Samsami-Kor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch Med Res.* 2015;46(4):280-5.
37. Samsamikor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch Med Res.* 2016;47(4):304-9.
38. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
39. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2020;49(4):643-54.
40. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2019;8(11).
41. Venkateswaran N, Weismiller S, Clarke K. Indeterminate Colitis - Update on Treatment Options. *J Inflamm Res.* 2021;14:6383-95.
42. Sivasakthi P, Sabarathinam S, Vijayakumar TM. Network pharmacology and in silico pharmacokinetic prediction of Ozanimod in the management of ulcerative colitis: A computational study. *Health Science Reports.* 2022;5(1):e473.
43. Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, Ståhle M. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. *J Intern Med.* 2021;290(2):257-78.
44. Kotze PG, Steinwurz F, Francisconi C, Zaltman C, Pinheiro M, Salese L, et al. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820931739.
45. Pathak R, Sherpa T, Jha A, Hamal R, Thapaliya S. Socio-demographic and Clinical Characteristics of Patients with Ulcerative Colitis at a Tertiary Care Centre in Nepal. *Journal of Advances in Internal Medicine.* 2019;8:26-9.
46. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):380-9.

47. Wei SC, Sollano J, Hui YT, Yu W, Santos Estrella PV, Llamado LJQ, et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(3):275-89.
48. Lee JW, Eun CS. Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiology and pathophysiology. *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):885-94.
49. Can G, Poşul E, Yılmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermiş F, et al. Epidemiologic features of inflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):519-29.
50. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1079-89.e3.
51. Mrowicki J, Mrowicka M, Dziki A, Dziki L, Majsterek I. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Biomark J*. 2018;4(1):8.
52. Dehghani M, Kazemi Shariat Panahi H, Heng B, Guillemin GJ. The Gut Microbiota, Kynurenine Pathway, and Immune System Interaction in the Development of Brain Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8.
53. Mistry R, Kounatidis I, Ligoxygakis P. Interaction Between Familial Transmission and a Constitutively Active Immune System Shapes Gut Microbiota in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 2017;206(2):889-904.
54. Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*. 2020;8(10).
55. Johnson KVA. Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. *Human Microbiome Journal*. 2020;15:100069.
56. Teofani A, Marafini I, Laudisi F, Pietrucci D, Salvatori S, Unida V, et al. Intestinal Taxa Abundance and Diversity in Inflammatory Bowel Disease Patients: An Analysis including Covariates and Confounders. *Nutrients*. 2022;14(2).
57. Hamilton MI, Bradley NJ, Srai SK, Thrasivoulou C, Pounder RE, Wakefield AJ. Autoimmunity in ulcerative colitis: tropomyosin is not the major antigenic determinant of the Das monoclonal antibody, 7E12H12. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(3):404-11.
58. Najafi M, Zamani MM, Rezaei N, Sabbaghian M. Autoimmunity in inflammatory bowel disease: a case of ulcerative colitis with diabetes mellitus, autoimmune hepatitis and autoimmune hypothyroidism. *Turk J Pediatr*. 2012;54(6):651-3.
59. Sato S, Oka M, Noguchi Y, Soda H, Tsurutani J, Nakamura Y, et al. Autoimmunity to heat shock protein 40 in ulcerative colitis. *J Int Med Res*. 2004;32(2):141-8.
60. Lacy-Hulbert A, Smith AM, Tissire H, Barry M, Crowley D, Bronson RT, et al. Ulcerative colitis and autoimmunity induced by loss of myeloid alpha integrins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(40):15823-8.

61. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
62. Annese V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol Res*. 2020;159:104892.
63. Torres MI, Palomeque T, Lorite P. HLA in Gastrointestinal Inflammatory Disorders. In: Yongzhi X, editor. *HLA and Associated Important Diseases*. Rijeka: IntechOpen; 2014. p. Ch. 8.
64. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
65. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Bélaïche J, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816-9.
66. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
67. Barnes EL, Loftus EV, Jr., Kappelman MD. Effects of Race and Ethnicity on Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2021;160(3):677-89.
68. Lynch HT, Brand RE, Locker GY. Inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews: implications for familial colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2004;3(3-4):229-32.
69. Luther JP, Fritz CDL, Fanous E, Waken RJ, Hammond JG, Joynt Maddox KE. The Association of Race, Ethnicity, and Insurance Status With Outcomes in Hospitalized Patients With Ulcerative Colitis. *Gastro Hep Advances*. 2022;1(6):985-92.
70. Lungaro L, Costanzini A, Manza F, Barbalinardo M, Gentili D, Guarino M, et al. Impact of Female Gender in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2023;13(2).
71. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820915043.
72. Jain M, Venkataraman J. Identification of demographic and environmental factors predisposing to ulcerative colitis in southern India. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2020;39(6):619-20.
73. Terlizzi EP, Dahlhamer JM, Xu F, Wheaton AG, Greenlund KJ. Health Care Utilization Among U.S. Adults With Inflammatory Bowel Disease, 2015-2016. *Natl Health Stat Report*. 2021(152): 1-7.
74. Forss A, Clements M, Bergman D, Roelstraete B, Kaplan Gilaad G, Myrelid P, et al. A nationwide cohort study of the incidence of inflammatory bowel disease in Sweden from 1990 to 2014. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022;55(6):691-9.
75. Fries W, Demarzo MG, Navarra G, Viola A. Ulcerative Colitis in Adulthood and in Older Patients: Same Disease, Same Outcome, Same Risks? *Drugs Aging*. 2022;39(6):441-52.
76. Prelipcean CC, Mihai C, Gogalniceanu P, Mihai B. What is the impact of age on adult patients with inflammatory bowel disease? *Clujul Med*. 2013;86(1):3-9.
77. Kulmala KA, Björk J, Andersson S, Backman AS, Eberhardson M, Bresso F, et al. Older age is a risk factor for inadequate energy intake during acute, severe IBD and is associated with shorter time to relapse. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(10):1185-92.

78. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1088-100.
79. Elliott DE, Weinstock JV. Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1247:83-96.
80. Salih A, Widbom L, Hultdin J, Karling P. Smoking is associated with risk for developing inflammatory bowel disease including late onset ulcerative colitis: a prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(2):173-8.
81. Park SC, Jeon YT. Role of Smoking as a Risk Factor in East Asian Patients with Crohn's Disease. *Gut Liver*. 2017;11(1):7-8.
82. Okada K, Matsuo K. Nicotine Exerts a Stronger Immunosuppressive Effect Than Its Structural Analogs and Regulates Experimental Colitis in Rats. *Biomedicines*. 2023;11(3):922.
83. Kountouras J, Tsiaousi E, Zavos C. Adverse effects of smoking in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(6):514-.
84. Kang EA, Chun J, Kim JH, Han K, Soh H, Park S, et al. Periodontitis combined with smoking increases risk of the ulcerative colitis: A national cohort study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5661-72.
85. Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(4):314-20.
86. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):398-414.e6.
87. John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(5):602-6.
88. de Silva PS, Olsen A, Christensen J, Schmidt EB, Overvaad K, Tjonneland A, et al. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1912-7.
89. Guevara M, Salamanca-Fernández E, Miqueleiz E, Gavrilă D, Amiano P, Bonet C, et al. Inflammatory Potential of the Diet and Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the EPIC-Spain Cohort. *Nutrients*. 2021;13(7).
90. Shivappa N, Hébert JR, Rashvand S, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Inflammatory Potential of Diet and Risk of Ulcerative Colitis in a Case-Control Study from Iran. *Nutr Cancer*. 2016;68(3):404-9.
91. Ananthakrishnan AN. Impact of Diet on Risk of IBD. *Crohn's & Colitis 360*. 2020;2(1).
92. Nie J-Y, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine*. 2017;96(49).
93. Jowett S, Seal C, Pearce M, Phillips E, Gregory W, Barton J, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2004;53(10):1479.

94. Furukawa S, Yagi S, Shiraishi K, Hashimoto Y, Kitahata S, Hanayama M, et al. The inverse association between unhealthy eating habit and mucosal healing among patients with ulcerative colitis. *BMC gastroenterology*. 2021;21(1):1-6.
95. Milajerdi A, Abbasi F, Esmailzadeh A. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on obesity and risk of inflammatory bowel disease. *Nutrition Reviews*. 2022;80(3):479-87.
96. Chan SS, Chen Y, Casey K, Olen O, Ludvigsson JF, Carbonnel F, et al. Obesity is associated with increased risk of Crohn's disease, but not ulcerative colitis: a pooled analysis of five prospective cohort studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(5):1048-58.
97. Burke KE, Boumitri C, Ananthakrishnan AN. Modifiable environmental factors in inflammatory bowel disease. *Current gastroenterology reports*. 2017;19:1-12.
98. Dash KR, Panda C, Das HS, Mishra D, Behera SK, Parida PK, et al. Association of vitamin d level with disease severity and quality of life in newly diagnosed patients of ulcerative colitis: a cross-sectional analysis. *Cureus*. 2021;13(7).
99. Hausmann J, Kubesch A, Amiri M, Filmann N, Blumenstein I. Vitamin D deficiency is associated with increased disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(9):1319.
100. Sunuwar L, Medini M, Cohen L, Sekler I, Hershfinkel M. The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, triggers metabotropic calcium signalling in colonocytes and regulates occludin recovery in experimental colitis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016;371(1700):20150420.
101. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *International journal of epidemiology*. 2015;44(6):1995-2005.
102. Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc deficiency is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(1):152-7.
103. Gong Y, Niu W, Tang Y, Zhang Q, Liu S, Liu X, et al. Aggravated mucosal and immune damage in a mouse model of ulcerative colitis with stress. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(3):2341-8.
104. Sgambato D, Miranda A, Ranaldo R, Federico A, Romano M. The role of stress in inflammatory bowel diseases. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(27):3997-4002.
105. Gong Y, Niu W, Tang Y, Zhang Q, Liu S, Liu X, et al. Aggravated mucosal and immune damage in a mouse model of ulcerative colitis with stress. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):2341-8.
106. Shiga H, Miyazawa T, Kinouchi Y, Takahashi S, Tominaga G, Takahashi H, et al. Life-event stress induced by the Great East Japan Earthquake was associated with relapse in ulcerative colitis but not Crohn's disease: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(2).
107. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):965-71.

108. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1879-86.
109. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9(11):718-27.
110. Park YS. The Effect of Sleep Disturbances and Melatonin in Inflammatory Bowel Disease. *Intestinal Research*. 2011;9(2):85-9.
111. Swanson GR, Burgess HJ, Keshavarzian A. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare? *Expert review of clinical immunology*. 2011;7(1):29-36.
112. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350-9.
113. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196-202.
114. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1428-39.
115. Ocaña J, Bayard N, Hart J, Thomas A, Furth E, Lacy B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs sensitize epithelial cells to *Clostridioides difficile* toxin-mediated mitochondrial damage. *Science advances*. 2023;9:eadh5552.
116. Mahmud T, Scott DL, Bjarnason I. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(4):211-3.
117. Said H, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(6):461-6.
118. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1064-70.
119. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(8):1153-9.
120. Khalili H, Neovius M, Ekblom A, Ludvigsson JF, Askling J, Chan AT, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Ulcerative Colitis Progression: A Nationwide Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1614-20.
121. Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Xu J, et al. Use of oral contraceptives and risk of ulcerative colitis - A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2019;139:367-74.
122. Nowacki TM, Bettenworth D, Meister T, Heidemann J, Lenze F, Schmidt HH, et al. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *J Clin Virol*. 2018;105:103-8.

123. Nahar S, Hokama A, Fujita J. Clinical significance of cytomegalovirus and other herpes virus infections in ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(9):620-6.
124. Micic D, Hirsch A, Setia N, Rubin DT. Enteric infections complicating ulcerative colitis. *Intest Res.* 2018;16(3):489-93.
125. Lin WC, Chang CW, Chen MJ, Chu CH, Shih SC, Hsu TC, et al. Challenges in the diagnosis of ulcerative colitis with concomitant bacterial infections and chronic infectious colitis. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189377.
126. Zha L, Garrett S, Sun J. Salmonella Infection in Chronic Inflammation and Gastrointestinal Cancer. *Diseases.* 2019;7(1):28.
127. Stellingwerf ME, Bemelman WA, Löwenberg M, Ponsioen CY, D'Haens GR, van Dieren S, et al. A nationwide database study on colectomy and colorectal cancer in ulcerative colitis: what is the role of appendectomy? *Colorectal Dis.* 2021;23(1):64-73.
128. Nyboe Andersen N, Gøtz S, Frisch M, Jess T. Reduced risk of UC in families affected by appendicitis: a Danish national cohort study. *Gut.* 2017;66(8):1398-402.
129. Liu Z, Ma X, Zhu C, Fang J-Y. Risk of colorectal cancer after appendectomy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2023;38(3):350-8.
130. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Vaccination and Risk for Developing Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1405-15.e1; quiz e130.
131. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780-9.
132. Cholaranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2191-9.
133. Okumura R, Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflammation and Regeneration.* 2018;38(1):5.
134. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res.* 2020;9.
135. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1):74.
136. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):558-72.
137. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
138. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizlioli P, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol.* 2000;95(2):469-73.

139. Yamamoto T. Management of Isolated Proctitis/Proctosigmoiditis. *Mastery of IBD Surgery*. 2019;133-40.
140. Le P-H, Kuo C-J, Wu R-C, Hsu J-T, Su M-Y, Lin C-J, et al. Pancolitis associated with higher mortality risk of cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;1445-51.
141. Truelove-Witts S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8.
142. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660-6.
143. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
144. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
145. Li C, Wu Y, Xie Y, Zhang Y, Jiang S, Wang J, et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol*. 2022;13:1013900.
146. Elahi M, Telkabadi M, Samadi V, Vakili H. Association of oral manifestations with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(3):155-60.
147. Khozeimeh F, Shakerin H, Daghighzadeh H, Najaradegan F, Golestannejad Z, Adibi P. Oral manifestations in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study in Isfahan. *Dent Res J (Isfahan)*. 2021;18:4.
148. Goldinova A, Tan CX, Bouma G, Duijvestein M, Brand HS, de Boer NK. Oral health and salivary function in ulcerative colitis patients. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1067-75.
149. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32.
150. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV, Jr., Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(32):5836-48.
151. Voss J, Schneider CV, Kleinjans M, Bruns T, Trautwein C, Strnad P. Hepatobiliary phenotype of individuals with chronic intestinal disorders. *Sci Rep*. 2021;11(1):19954.
152. Pettersson N, Kraghsbjerg F, Hamrin A, Bergman S, Forsblad-d'Elia H, Karling P. Increased chronic pain in patients with ulcerative colitis is mostly associated to increased disease activity. A cross-sectional case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(10):1193-9.
153. Sarbu MI, Sarbu N. Musculoskeletal Clinical and Imaging Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *Open Med (Wars)*. 2019;14:75-84.

154. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
155. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2000;133(10):795-9.
156. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med*. 2004;95(6):469-80.
157. Bamba S, Sasaki M, Takaoka A, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180036.
158. Chen JH, Chen HJ, Kao CH, Tseng CH, Tsai CH. Is Fibromyalgia Risk Higher Among Male and Young Inflammatory Bowel Disease Patients? Evidence from a Taiwan Cohort of One Million. *Pain Physician*. 2018;21(3):E257-e64.
159. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):124-33.
160. Kumar S, Pollok R, Goldsmith D. Renal and Urological Disorders Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022;29(8):1306-16.
161. Bunu DM, Timofte CE, Ciocoiu M, Floria M, Tarniceriu CC, Barboi OB, et al. Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:3012509.
162. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(10):585-95.
163. Peng Y, Thomas AS, Wei D, Tan D, Wang Y. An Aggressive Approach Toward a Case of Refractory Ulcerative Colitis With Uncertain Etiology in the Context of Chronic Myeloid Leukemia. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(4):e26-e7.
164. Yilmaz A, Yilmaz Demirci N, Hoşgün D, Uner E, Erdoğan Y, Gökçek A, et al. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(39):4952-7.
165. Betancourt SL, Palacio D, Jimenez CA, Martinez S, Marom EM. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):W452-6.
166. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13501-11.
167. Abu-Hijleh M, Evans S, Aswad B. Pleuropericarditis in a patient with inflammatory bowel disease: a case presentation and review of the literature. *Lung*. 2010;188(6):505-10.
168. Singh S, Kumar N, Loftus EV, Jr., Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):864-72.
169. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585-95.

170. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030.
171. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):730-4.
172. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
173. Tontini G, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath M, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21:21-46.
174. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):169-77.
175. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
176. Lee JM, Lee KM. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc*. 2016;49(4):370-5.
177. Jung SA. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: what is the role of colonoscopy? *Clin Endosc*. 2012;45(3):254-62.
178. Cerilli LA, Greenson JK. The Differential Diagnosis of Colitis in Endoscopic Biopsy Specimens: A Review Article. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2012;136(8):854-64.
179. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-53.
180. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2019;7(4):405-18.
181. Aristodemou A, Ryder S, Jacyna MR. Massive haemorrhage due to ulcerative colitis presenting as melaena. *Postgrad Med J*. 1992;68(803):764-5.
182. Ananthakrishnan AN, Xavier RJ, Podolsky DK. *Inflammatory bowel diseases: a clinician's guide*: John Wiley & Sons; 2017.
183. LIU H, Li J, DONG X, Lü H, Yang H, Li Y, et al. Clinical features and outcomes of ulcerative colitis complicated with acute massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2019;41(4):452-6.
184. Barajas Pérez J, Moralejo Lozano Ó, Arietti López NM, López Torres LM, Lomas Pérez RO, Muñoz Rosas C, et al. Iatrogenic rectal perforation due to application of topical treatment in a patient with ulcerative colitis: a rare complication. *Rev Esp Enferm Dig*. 2024;116(1):49-51.
185. Overbey D, Govekar H, Gajdos C. Surgical management of colonic perforation due to ulcerative colitis during pregnancy: Report of a case. *World J Gastrointest Surg*. 2014;6(10):201-3.

186. Adithya GK, Madaan V, Gupta R, Jindal SP, Govil D. Malignant Perforation of Sigmoid Colon in Long-standing Ulcerative Colitis. *Apollo Medicine*. 2019;16(3).
187. Reznicek E, Arfeen M, Shen B, Ghouri YA. Colorectal Dysplasia and Cancer Surveillance in Ulcerative Colitis. *Diseases*. 2021;9(4).
188. Jung S, Lee JL, Kim TW, Lee J, Yoon YS, Lee KY, et al. Molecular characterization of dysplasia-initiated colorectal cancer with assessing matched tumor and dysplasia samples. *Ann Coloproctol*. 2022;38(1):72-81.
189. Mikocka-Walus A, Andrews JM, Rampton D, Goodhand J, van der Woude J, Bernstein CN. How can we improve models of care in inflammatory bowel disease? An international survey of IBD health professionals. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(12):1668-74.
190. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;17(6):827-54.
191. Srinath AI, Walter C, Newara MC, Szigethy EM. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(5):339-57.
192. Di Candido F. Quality of Life in Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Patients after Surgery. *Rev Recent Clin Trials*. 2022;17(4):227-39.
193. Koch AK, Schöls M, Haller H, Anheyer D, Cinar Z, Eilert R, et al. Comprehensive Lifestyle Modification Influences Medium-Term and Artificially Induced Stress in Ulcerative Colitis-A Sub-Study within a Randomized Controlled Trial Using the Trier Social Stress Test. *J Clin Med*. 2021;10(21).
194. Engel K, Homsy M, Suzuki R, Helvie K, Adler J, Plonka C, et al. Newly Diagnosed Patients with Inflammatory Bowel Disease: The Relationship Between Perceived Psychological Support, Health-Related Quality of Life, and Disease Activity. *Health Equity*. 2021;5(1):42-8.
195. Graffigna G, Bosio C, Pagnini F, Volpato E, Previtali E, Leone S, et al. Promoting psycho-social wellbeing for engaging inflammatory bowel disease patients in their care: an Italian consensus statement. *BMC Psychol*. 2021;9(1):186.
196. Torres J, Ellul P, Langhorst J, Mikocka-Walus A, Barreiro-de Acosta M, Basnayake C, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(6):673-85e.
197. van den Brink G, Stapersma L, Bom AS, Rizopolous D, van der Woude CJ, Stuyt RJL, et al. Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Clinical Disease Course in Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease and Subclinical Anxiety and/or Depression: Results of a Randomized Trial. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;25(12):1945-56.
198. Ewais T, Begun J, Kenny M, Hay K, Houldin E, Chuang K-H, et al. Mindfulness based cognitive therapy for youth with inflammatory bowel disease and depression - Findings from a pilot randomised controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021;149:110594.

199. Norton C, Czuber-Dochan W, Artom M, Sweeney L, Hart A. Systematic review: interventions for abdominal pain management in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;46(2):115-25.
200. Langhorst J, Mueller T, Luedtke R, Franken U, Paul A, Michalsen A, et al. Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: A twelve-month follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007;42(6):734-45.
201. Gravina AG, Pellegrino R, Palladino G, Mazzarella C, Federico P, Arboreto G, et al. Targeting the gut-brain axis for therapeutic adherence in patients with inflammatory bowel disease: a review on the role of psychotherapy. *Brain-Apparatus Communication: A Journal of Bacomics*. 2023;2(1):2181101.
202. Demirci H. Fecal Mikrobiyota Transplantasyonu. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2019;2(4):127-9.
203. Caldeira LF, Borba HH, Tonin FS, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238910.
204. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
205. Abbas N, Shakil M, Akhtar Rana Z, Basharat Ali S, Ayub Awan A, Gul S. A Systematic Review of the Role of Diet in Ulcerative Colitis. *Cureus*. 2023;15(5):e39350.
206. Magen-Rimon R, Day AS, Shaoul R. Nutritional aspects of inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2023;17(7):731-40.
207. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Status and Its Detection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2023;15(8).
208. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2020;12(2).
209. Steed H, Walsh S, Reynolds N. A Brief Report of the Epidemiology of Obesity in the Inflammatory Bowel Disease Population of Tayside, Scotland. *Obesity Facts*. 2009;2(6):370-2.
210. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, Horst SN, Beaulieu DB, Schwartz DA, et al. Sarcopenia Is Common in Overweight Patients with Inflammatory Bowel Disease and May Predict Need for Surgery. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(7):1182-6.
211. Fatani H, Olaru A, Stevenson R, Alharazi W, Jafer A, Atherton P, et al. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2023;42(8):1276-91.
212. Akhondi N, Memar Montazerin S, Soltani S, Saneei P, Hassanzadeh Keshteli A, Esmailzadeh A, et al. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*. 2019;31(4).
213. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21(12):2857-63.

214. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, Cardinale V, Chermesh I, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. *Clinical Nutrition*. 2022;41(10):2364-405.
215. Zeng L, Hu S, Chen P, Wei W, Tan Y. Macronutrient Intake and Risk of Crohn's Disease: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutrients*. 2017;9(5).
216. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):607-16.
217. de Castro MM, Pascoal LB, Steigleder KM, Siqueira BP, Corona LP, Ayrizono MLS, et al. Role of diet and nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Exp Med*. 2021;11(1):1-16.
218. Khademi Z, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Dietary Intake of Total Carbohydrates, Sugar and Sugar-Sweetened Beverages, and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8.
219. Talebi S, Zeraattalab-Motlagh S, Rahimlou M, Naeini F, Ranjbar M, Talebi A, et al. The Association between Total Protein, Animal Protein, and Animal Protein Sources with Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Adv Nutr*. 2023;14(4):752-61.
220. Lauridsen C. Effects of dietary fatty acids on gut health and function of pigs pre- and post-weaning. *J Anim Sci*. 2020;98(4).
221. Antoniusse CS, Rasmussen HH, Holst M, Lauridsen C. Reducing Disease Activity of Inflammatory Bowel Disease by Consumption of Plant-Based Foods and Nutrients. *Front Nutr*. 2021;8:733433.
222. Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009;58(12):1606-11.
223. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):336-45.
224. Liu AG, Ford NA, Hu FB, Zelman KM, Mozaffarian D, Kris-Etherton PM. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutrition Journal*. 2017;16(1):53.
225. Lomer MCE, Wilson B, Wall CL. British Dietetic Association consensus guidelines on the nutritional assessment and dietary management of patients with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2023;36(1):336-77.
226. Saracino IM, Spisni E, Imbesi V, Ricci C, Dussias NK, Alvisi P, et al. The Bidirectional Link between Nutritional Factors and Inflammatory Bowel Diseases: Dietary Deficits, Habits, and Recommended Interventions--A Narrative Review. *Foods*. 2023;12(10).

227. Triantafyllidis JK, Vagianos C, Papalois AE. The role of enteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: current aspects. *Biomed Res Int*. 2015;2015:197167.
228. Sahu P, Kedia S, Vuyyuru SK, Bajaj A, Markandey M, Singh N, et al. Randomised clinical trial: exclusive enteral nutrition versus standard of care for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(5):568-76.
229. Gubatan J, Kulkarni CV, Talamantes SM, Temby M, Fardeen T, Sinha SR. Dietary Exposures and Interventions in Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Emerging Concepts. *Nutrients*. 2023;15(3).
230. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients*. 2017;9(3).
231. Liu J, Chey WD, Haller E, Eswaran S. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. *Annual Review of Medicine*. 2020;71(1):303-14.
232. Peng Z, Yi J, Liu X. A Low-FODMAP Diet Provides Benefits for Functional Gastrointestinal Symptoms but Not for Improving Stool Consistency and Mucosal Inflammation in IBD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(10).
233. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176-88.e7.
234. Kakodkar S, Mutlu EA. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):745-67.
235. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, et al. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging*. 2017;4(2):181-92.
236. Szilagyi A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J*. 2016;15(1):67.
237. Godała M, Gaszyńska E, Zatorski H, Małecka-Wojcieszko E. Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2022;14(20).
238. Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD, Long MD. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1194-7.
239. Schreiner P, Yilmaz B, Rossel JB, Franc Y, Misselwitz B, Scharl M, et al. Vegetarian or gluten-free diets in patients with inflammatory bowel disease are associated with lower psychological well-being and a different gut microbiota, but no beneficial effects on the course of the disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(6):767-81.
240. Ashwood P, Thompson RP, Powell JJ. Fine particles that adsorb lipopolysaccharide via bridging calcium cations may mimic bacterial pathogenicity towards cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(1):107-17.

241. Evans SM, Ashwood P, Warley A, Berisha F, Thompson RPH, Powell JJ. The role of dietary microparticles and calcium in apoptosis and interleukin-1 β ; release of intestinal macrophages. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1543-53.
242. Lomer MC, Thompson RP, Powell JJ. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(1):123-30.
243. Lomer MC, Grainger SL, Ede R, Catterall AP, Greenfield SM, Cowan RE, et al. Lack of efficacy of a reduced microparticle diet in a multi-centred trial of patients with active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(3):377-84.
244. Braly K, Williamson N, Shaffer ML, Lee D, Wahbeh G, Klein J, et al. Nutritional Adequacy of the Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):533-8.
245. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition*. 2016;32(4):418-25.
246. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, Vendettuoli H, Christie D. Nutritional therapy in pediatric Crohn disease: the specific carbohydrate diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):87-91.
247. Wahbeh GT, Ward BT, Lee DY, Giefer MJ, Suskind DL. Lack of Mucosal Healing From Modified Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Patients With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(3):289-92.
248. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, et al. Patients Perceive Clinical Benefit with the Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(11):3255-60.
249. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16).
250. Kong C, Yan X, Liu Y, Huang L, Zhu Y, He J, et al. Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):154.
251. Li S, Zhuge A, Wang K, Lv L, Bian X, Yang L, et al. Ketogenic diet aggravates colitis, impairs intestinal barrier and alters gut microbiota and metabolism in DSS-induced mice. *Food Funct*. 2021;12(20):10210-25.
252. Storz MA. What makes a plant-based diet? a review of current concepts and proposal for a standardized plant-based dietary intervention checklist. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(6):789-800.
253. Ostfeld RJ. Definition of a plant-based diet and overview of this special issue. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(5):315.
254. Williams KA, Sr., Patel H. Healthy Plant-Based Diet: What Does it Really Mean? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):423-5.

255. Chiba M, Nakane K, Tsuji T, Tsuda S, Ishii H, Ohno H, et al. Relapse Prevention by Plant-Based Diet Incorporated into Induction Therapy for Ulcerative Colitis: A Single-Group Trial. *Perm J*. 2019;23.
256. Chiba M, Tsuji T, Nakane K, Tsuda S, Ishii H, Ohno H, et al. High Remission Rate with Infliximab and Plant-Based Diet as First-Line (IPF) Therapy for Severe Ulcerative Colitis: Single-Group Trial. *Perm J*. 2020;24:1-10.
257. Hou Y, Wang SF, Zhou K, Dai SX. Comparison and recommendation of dietary patterns based on nutrients for Eastern and Western patients with inflammatory bowel disease. *Front Nutr*. 2022;9:1066252.
258. Shafiee NH, Manaf ZA, Mokhtar NM, Raja Ali RA. Anti-inflammatory diet and inflammatory bowel disease: what clinicians and patients should know? *Intest Res*. 2021;19(2):171-85.
259. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J*. 2014;13:5.
260. Olendzki B, Bucci V, Cawley C, Maserati R, McManus M, Olednzki E, et al. Dietary manipulation of the gut microbiome in inflammatory bowel disease patients: Pilot study. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2046244.
261. Keshteli AH, Valcheva R, Nickurak C, Park H, Mandal R, van Diepen K, et al. Anti-Inflammatory Diet Prevents Subclinical Colonic Inflammation and Alters Metabolomic Profile of Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission. *Nutrients*. 2022;14(16).
262. Sarbagili-Shabat C, Albenberg L, Van Limbergen J, Pressman N, Otley A, Yaakov M, et al. A Novel UC Exclusion Diet and Antibiotics for Treatment of Mild to Moderate Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Open-Label Pilot Study. *Nutrients*. 2021;13(11).
263. Chandrasekaran A, Groven S, Lewis JD, Levy SS, Diamant C, Singh E, et al. An Autoimmune Protocol Diet Improves Patient-Reported Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis* 360. 2019;1(3):otz019.
264. Konijeti GG, Kim N, Lewis JD, Groven S, Chandrasekaran A, Grandhe S, et al. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2054-60.
265. Kromhout D, Menotti A, Alberti-Fidanza A, Puddu PE, Hollman P, Kafatos A, et al. Comparative ecologic relationships of saturated fat, sucrose, food groups, and a Mediterranean food pattern score to 50-year coronary heart disease mortality rates among 16 cohorts of the Seven Countries Study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018;72(8):1103-10.
266. Saulle R, La Torre G. The Mediterranean Diet, recognized by UNESCO as a cultural heritage of humanity. *Italian Journal of Public Health*. 2010;7(4).
267. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public health nutrition*. 2011;14(12A):2274-84.
268. Altomare R, Cacciabaudo F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, et al. The mediterranean diet: a history of health. *Iranian journal of public health*. 2013;42(5):449.

269. Diet Wsotm. The new sustainable pyramid will guide our eating habits 2016 [Available from: https://www.ifmed.org/wp-content/uploads/2016/07/CS_WORLD_CONFERENCE_IFMED_def.pdf].
270. Nagpal R, Shively CA, Register TC, Craft S, Yadav H. Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Res*. 2019;8:699.
271. Duarte M, Vasconcelos M, Pinto E. Pulse Consumption among Portuguese Adults: Potential Drivers and Barriers towards a Sustainable Diet. *Nutrients*. 2020;12(11).
272. Satya S, Kaushik G, Naik SN. Processing of food legumes: a boon to human nutrition. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 2010;3:183-95.
273. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):427-33.
274. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, et al. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed*. 2018;89(9-s):60-75.
275. Marton LT, Goulart RdA, Carvalho ACAd, Barbalho SM. Omega fatty acids and inflammatory bowel diseases: an overview. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(19):4851.
276. Reddy KVK, Naidu KA. Oleic acid, hydroxytyrosol and n-3 fatty acids collectively modulate colitis through reduction of oxidative stress and IL-8 synthesis; in vitro and in vivo studies. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:29-42.
277. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2004;53(10):1479-84.
278. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2020;13(1).
279. Rondanelli M, Lamburghini S, Faliva MA, Peroni G, Riva A, Allegrini P, et al. A food pyramid, based on a review of the emerging literature, for subjects with inflammatory bowel disease. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(1):17-46.
280. Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):333-44.
281. Francisco Guarner MES, Hania Szajewska, Henry Cohen, Rami liakim, Claudia Herrera, Tarkan Karakan, Dan Merenstein, Alejandro Piscocoy, Balakrishnan Ramakrishna, Seppo Salminen. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics 2023 [Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf>].
282. Kaur L, Gordon M, Baines PA, Ihezor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):Cd005573.
283. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2017;36(2):321-47.

284. Liu N, Wang H, Yang Z, Zhao K, Li S, He N. The role of functional oligosaccharides as prebiotics in ulcerative colitis. *Food & Function*. 2022;13(13):6875-93.
285. Geier MS, Butler RN, Giffard PM, Howarth GS. Prebiotic and synbiotic fructooligosaccharide administration fails to reduce the severity of experimental colitis in rats. *Diseases of the colon & rectum*. 2007;50:1061-9.
286. Dai Z, Feng S, Liu A, Wang H, Zeng X, Yang CS. Anti-inflammatory effects of newly synthesized α -galacto-oligosaccharides on dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6J mice. *Food Res Int*. 2018;109:350-7.
287. Valcheva R, Armstrong H, Kovic O, Bording-Jorgensen M, Veniamin S, Pérez-Muñoz ME, et al. Double blind placebo-controlled trial for the prevention of ulcerative colitis relapses by β -fructan prebiotics: efficacy and metabolomic analysis. *medRxiv*. 2022:2022.01. 16.22269376.
288. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(14):2078-100.
289. Xue Z, Li R, Liu J, Zhou J, Zhang X, Zhang T, et al. Preventive and synbiotic effects of the soluble dietary fiber obtained from *Lentinula edodes* byproducts and *Lactobacillus plantarum* LP90 against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2023;103(2):616-26.
290. Altun H, Yildiz E, Akin M. Impact of Synbiotic therapy on the quality of life in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2022;31(4).
291. Altun HK, Yıldız EA, Akin M. Effects of synbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(4):313.
292. Pituch-Zdanowska A, Dembiński Ł, Banaszkiewicz A. Old but Fancy: Curcumin in Ulcerative Colitis-Current Overview. *Nutrients*. 2022;14(24).
293. Hassaninasab A, Hashimoto Y, Tomita-Yokotani K, Kobayashi M. Discovery of the curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(16):6615-20.
294. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm*. 2007;4(6):807-18.
295. Yin J, Wei L, Wang N, Li X, Miao M. Efficacy and safety of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*. 2022;289:115041.
296. Banerjee R, Pal P, Penmetsa A, Kathi P, Girish G, Goren I, et al. Novel Bioenhanced Curcumin With Mesalamine for Induction of Clinical and Endoscopic Remission in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Randomized Double-Blind Placebo-controlled Pilot Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(8):702-8.
297. Peterson CT, Vaughn AR, Sharma V, Chopra D, Mills PJ, Peterson SN, et al. Effects of Turmeric and Curcumin Dietary Supplementation on Human Gut Microbiota: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2018;23:2515690X18790725.

298. Additives EPoF, Food NSat. Scientific Opinion on the re- evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. EFSA Journal. 2010;8(9):1679.
299. Kurien BT, Danda D, Scofield RH. Therapeutic potential of curcumin and curcumin analogues in rheumatology. International Journal of Rheumatic Diseases. 2015;18(6):591-3.
300. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. Science. 2013;341(6141):1237439.
301. Wellington VNA, Sundaram VL, Singh S, Sundaram U. Dietary Supplementation with Vitamin D, Fish Oil or Resveratrol Modulates the Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(1):206.
302. Larrosa M, Yañez-Gascón MJ, Selma MV, Gonzalez-Sarrias A, Toti S, Cerón JJ, et al. Effect of a low dose of dietary resveratrol on colon microbiota, inflammation and tissue damage in a DSS-induced colitis rat model. Journal of agricultural and food chemistry. 2009;57(6):2211-20.
303. Alrafas HR, Busbee PB, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through induction of Tregs and suppression of Th17 cells. Journal of leukocyte biology. 2019;106(2):467-80.
304. Qiao Y, Sun J, Xia S, Tang X, Shi Y, Le G. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. Food & function. 2014;5(6):1241-9.
305. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. Behavior research methods. 2009;41(4):1149-60.
306. Rehberi DİHİ. Ağırlık Yönetimi El Kitabı. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müd Sağlıklı Besl ve Hareketli Hayat Daire Başk, Ankara. 2017.
307. García-Conesa M-T, Philippou E, Pafilas C, Massaro M, Quarta S, Andrade V, et al. Exploring the validity of the 14-item mediterranean diet adherence screener (Medas): A cross-national study in seven european countries around the mediterranean region. Nutrients. 2020;12(10):2960.
308. Pehlivanoğlu EFÖ, Balcioğlu H, Ünlüoğlu İ. Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği'nin türkçe'ye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. Osmangazi Tıp Dergisi. 2020;42(2):160-4.
309. Madden A, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. Journal of human nutrition and dietetics. 2016;29(1):7-25.
310. Baysal A, Aksoy M, Besler T, Bozkurt N, Keçecioglu S, Merdol T, et al. Diyet el kitabı. Beden ağırlığının denetimi (Baysal A). Yenilenmiş 5. Baskı. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi. 2008.
311. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. Diyet El Kitabı. 2008;726:67-141.
312. Organization WH. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
313. Rakicioğlu N, Başoğlu S, Samur F. Diyetisyenler İçin Hasta İzleme Rehberi/Ağırlık Yönetimi El Kitabı. 2017.
314. Rakicioğlu N, Tek N, Ayaz A, Pekcan A. Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar. 2012.

315. Merdol TK. Toplu beslenme yapılan kurumlar için standard yemek tarifleri: Hatipoğlu Yayınları; 2003.
316. Yarlas A, Bayliss M, Cappelleri JC, Maher S, Bushmakın AG, Chen LA, et al. Psychometric validation of the SF-36® Health Survey in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *Quality of life research*. 2018;27:273-90.
317. Brazier JE, Harper R, Jones N, O'cathain A, Thomas K, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British medical journal*. 1992;305(6846):160-4.
318. Kani HT, Ergenç İ, Arıkan H, Komesli Z, Seyrek B, Demirtaş CÖ, et al. Validation and reliability of the Turkish version of the inflammatory bowel disease questionnaire for ulcerative colitis and Crohn's disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020;31(8):566.
319. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, Cardinale V, Chermesh I, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint European Society for Clinical Nutrition and Metabolism / United European Gastroenterology guideline. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(7):663-720.
320. Dernini S, Berry EM. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Frontiers in Nutrition*. 2015;2.
321. Chandan S, Mohan BP, Chandan OC, Ahmad R, Challa A, Tummala H, et al. Curcumin use in ulcerative colitis: is it ready for prime time? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(1):53-8.
322. Cottart CH, Nivet- Antoine V, Laguillier- Morizot C, Beaudoux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Molecular nutrition & food research*. 2010;54(1):7-16.
323. Nunes S, Danesi F, Del Rio D, Silva P. Resveratrol and inflammatory bowel disease: The evidence so far. *Nutrition research reviews*. 2018;31(1):85-97.
324. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, et al. Sex-based differences in incidence of inflammatory bowel diseases—pooled analysis of population-based studies from western countries. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1079-89. e3.
325. Pathak R, Sherpa TW, Jha A, Hamal R, Thapallya S. Socio-demographic and clinical characteristics of Patients with Ulcerative colitis at a tertiary care centre in nepal. *Journal of Advances in Internal Medicine*. 2019;8(2):26-9.
326. Caliendo G, D'Elia G, Makker J, Passariello L, Albanese L, Molinari AM, et al. Biological, genetic and epigenetic markers in ulcerative colitis. *Advances in Medical Sciences*. 2023;68(2):386-95.
327. Rybachkov V.V. KAL, Sorogin S.A., Berezhnyak N.V. Clinical significance of genetic testing in patients with ulcerative colitis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(2)::49-51.
328. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(4):429-36.

329. Shimodaira Y, Watanabe K, Iijima K. Clinical course of ulcerative colitis associated with an age at diagnosis: a recent Japanese database survey. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2021;255(1):33-9.
330. Chrobak-Bień J, Gawor A, Paplaczek M, Małecka-Panas E, Gąsiorowska A. The influence of socio-demographic and clinical factors on the process of acceptance of the disease among patients with ulcerative colitis. *Polish Journal of Surgery*. 2018;90(6):6-12.
331. Maunder RG, Greenberg GR, Lancee WJ, Steinhart AH, Silverberg MS. The impact of ulcerative colitis is greater in unmarried and young patients. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2007;21(11):715-20.
332. Karaman E, Sayın Kasar K, Doğan S, Yıldırım Y, Dinçer G. Investigation of quality of life patients with ulcerative colitis. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2016;26(1):27-34.
333. Benazizi I, Martínez-Martínez JM, Ortiz-Moncada R, Ferrer-Serret L, Krasnik A, Ronda-Pérez E. Compliance with Dietary Recommendations and Sociodemographic Factors in a Cross-Sectional Study of Natives and Immigrants in Spain. *Journal of Immigrant and Minority Health*. 2022;24(3):730-40.
334. Iswatun I, Susanto J. Relationship Between Knowledge and Level of Dietary Compliance In Patients with Hypertension. *Jurnal Midpro*. 2021;13(1):92-9.
335. Zobeiri M, Bashiri H, Askari L, Keshavars AA, Tavvafzadeh R, Fatahi K, et al. Epidemiologic characteristics of patients with inflammatory bowel disease in Kermanshah, Iran. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2017;9(3):164.
336. El-Matary W, Dufault B, Moroz SP, Schellenberg J, Bernstein CN. Education, employment, income, and marital status among adults diagnosed with inflammatory bowel diseases during childhood or adolescence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(4):518-24.
337. De Boer AG, Evertsz FB, Stokkers PC, Bockting CL, Sanderman R, Hommes DW, et al. Employment status, difficulties at work and quality of life in inflammatory bowel disease patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28(10):1130-6.
338. Naftali T, Eindor-Abarbanel A, Ruhimovich N, Bar-Gil Shitrit A, Sklerovsky-Benjaminov F, Konikoff F, et al. The relationship between gender, severity of disease, treatment type, and employment outcome in patients with inflammatory bowel disease in Israel. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018.
339. Kamarlı Altun H. Ülseratif Kolit Hastalarında Standart Tedaviye Sinbiyotik Eklenmesinin Hastalık aktivitesi ile İlgili Parametrelere ve Yaşam Kalitesine Etkisi. 2017.
340. Salih A, Widbom L, Hultdin J, Karling P. Smoking is associated with risk for developing inflammatory bowel disease including late onset ulcerative colitis: a prospective study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(2):173-8.
341. Pedersen KM, Çolak Y, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in smokers lacks causal evidence. *European journal of epidemiology*. 2022;37(7):735-45.

342. Le Berre C, Loy L, Lönnfors S, Avedano L, Piovani D. Patients' perspectives on smoking and inflammatory bowel disease: An online survey in collaboration with European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(29):4343.
343. Kiraç Y, Yalçın B, Ustaoglu M. The Relationship between Smoking Status, Carbon Monoxide Levels and Quality of Life, Disease Characteristics in Inflammatory Bowel Diseases. *Konuralp Medical Journal*. 2023;15(1):69-77.
344. Theodoraki E, Orfanoudaki E, Petroulaki E, Foteinogiannopoulou K, Koutroubakis IE. Active smoking is associated with the development of adverse events of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2023;35(1):15-20.
345. Lopes MB, Lyra AC, Rocha R, Coqueiro FG, Lima CA, de Oliveira CC, et al. Overweight and abdominal fat are associated with normal bone mineral density in patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2022;13(4):57.
346. Ripoli J, Miszputen SJ, Ambrogini Jr O, Carvalho Ld. Nutritional follow-up of patients with ulcerative colitis during periods of intestinal inflammatory activity and remission. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2010;47:49-55.
347. Back IR, Marcon SS, Gaino NM, Vulcano DSB, Dorna MdS, Sasaki LY. Body composition in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017;54:109-14.
348. Unhapitpong C, Polruang N, Shantavasinkul PC, Julanon N, Numthavaj P, Thakkinstian A. The effect of curcumin supplementation on weight loss and anthropometric indices: an umbrella review and updated meta-analyses of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;117(5):1005-16.
349. Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, Akbari M, Dadgostar E, Dabbaghmanesh MH, et al. The effects of resveratrol intake on weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(3):375-90.
350. Caron B, Jairath V, D'Amico F, Al Awadhi S, Dignass A, Hart AL, et al. International Consensus on Definition of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis Disease Activity in Adult Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1).
351. Sedano R, Jairath V, Ma C, Sedano R, Hanzel J, Shackelton LM, et al. Design of Clinical Trials for Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1005-18.
352. Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1444-9.e1.
353. Ruscio MD, Cedola M, Mangone M, Brighi S. How to assess endoscopic disease activity in ulcerative colitis in 2022. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(5):462-70.
354. Sonnenberg A, Bakis G. Failure of cost-benefit analysis in gastrointestinal endoscopy. *Endosc Int Open*. 2019;07(11):E1537-E9.

355. Hassan C, Eelbode T, Bisschops R. Who benefits from presurgical endoscopic diagnosis: the patient or the surgeon? *Endosc Int Open*. 2019;07(11):E1540-E1.
356. Santi G, Michetti P, Froehlich F, Rossel JB, Pittet V, Maillard MH. Adherence to Recommendations and Quality of Endoscopic Colorectal Cancer Surveillance in Long-Standing Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6(1):25-31.
357. Çelik K, Güveli H, Erzin Y, Kenge EB, Özlü T. The Effect of Adherence to Mediterranean Diet on Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Turk J Gastroenterol*. 2023;34(7):714-9.
358. El Amrousy D, Elashry H, Salamah A, Maher S, Abd-Elsalam SM, Hasan S. Adherence to the Mediterranean Diet Improved Clinical Scores and Inflammatory Markers in Children with Active Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Trial. *J Inflamm Res*. 2022;15:2075-86.
359. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1502-6.
360. Kedia S, Bhatia V, Thareja S, Garg S, Mouli VP, Bopanna S, et al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(2):147-54.
361. Mareschal J, Douissard J, Genton L. Physical activity in inflammatory bowel disease: benefits, challenges and perspectives. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(3):159-66.
362. Lund K, Larsen MD, Knudsen T, Kjeldsen J, Nielsen RG, Brage S, et al. Physical activity measured by accelerometry in paediatric and young adult patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):290.
363. Gatt K, Schembri J, Katsanos KH, Christodoulou D, Karmiris K, Kopylov U, et al. Inflammatory Bowel Disease [IBD] and Physical Activity: A Study on the Impact of Diagnosis on the Level of Exercise Amongst Patients With IBD. *J Crohns Colitis*. 2019;13(6):686-92.
364. Chiew BA, Lyden KA, Schick A, Ohland C, McCoy K, Kaur S, et al. A77 The associations of objectively assessed sedentary time and step count on ulcerative colitis outcomes. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2023;6(Supplement_1):42-.
365. Gravina AG, Pellegrino R, Durante T, Palladino G, D'Onofrio R, Mammone S, et al. Inflammatory bowel diseases patients suffer from significant low levels and barriers to physical activity: The "BE-FIT-IBD" study. *World J Gastroenterol*. 2023;29(41):5668-82.
366. Mattavelli E, Olmastroni E, Casula M, Grigore L, Pellegatta F, Baragetti A, et al. Adherence to Mediterranean Diet: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *Nutrients*. 2023;15(8):1844.
367. Maltarić M, Rušćić P, Kolak M, Bender DV, Kolarić B, Ćorić T, et al. Adherence to the Mediterranean Diet Related to the Health Related and Well-Being Outcomes of European Mature Adults and Elderly, with an Additional Reference to Croatia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(6):4893.

368. Mantzorou M, Mentzelou M, Vasios GK, Kontogiorgis C, Antasouras G, Vadikolias K, et al. Mediterranean Diet Adherence Is Associated with Favorable Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Sleep Quality in a Community-Dwelling Greek Older Population. *Antioxidants*. 2023;12(5):983.
369. Fiorindi C, Dinu M, Gavazzi E, Scaringi S, Ficari F, Nannoni A, et al. Adherence to mediterranean diet in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;46:416-23.
370. Strisciuglio C, Cenni S, Serra MR, Dolce P, Martinelli M, Staiano A, et al. Effectiveness of Mediterranean diet's adherence in children with inflammatory bowel diseases. *Nutrients*. 2020;12(10):3206.
371. Vrdoljak J, Vilović M, Živković PM, Tadin Hadjina I, Rušić D, Bukić J, et al. Mediterranean diet adherence and dietary attitudes in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3429.
372. Ratajczak AE, Festa S, Aratari A, Papi C, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Should the Mediterranean diet be recommended for inflammatory bowel diseases patients? A narrative review. *Frontiers in Nutrition*. 2023;9:1088693.
373. Strauss JC, Haskey N, Ramay HR, Ghosh TS, Taylor LM, Yousuf M, et al. Weighted Gene Co-Expression Network Analysis Identifies a Functional Guild and Metabolite Cluster Mediating the Relationship between Mucosal Inflammation and Adherence to the Mediterranean Diet in Ulcerative Colitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7323.
374. Taylor L.M. Rd P, Tandon P. Md MF, Raman M. Md MF. Using a Patient-Completed Food Frequency Questionnaire to Determine Mediterranean Diet Score in People with Inflammatory Bowel Disease. *Can J Diet Pract Res*. 2023;84(4):247-50.
375. Sohail Z. Dietary Management of Ulcerative Colitis: Case Report: Dietary Management of Ulcerative Colitis. *The Healer Journal of Physiotherapy and Rehabilitation Sciences*. 2023;3(1):342-7.
376. Maio AC, Basile G, Iacopetta D, Catalano A, Ceramella J, Cafaro D, et al. The Significant Role of Nutraceutical Compounds in Ulcerative Colitis Treatment. *Curr Med Chem*. 2022;29(24):4216-34.
377. Takaoka A, Sasaki M, Kurihara M, Iwakawa H, Inoue M, Bamba S, et al. Comparison of energy metabolism and nutritional status of hospitalized patients with Crohn's disease and those with ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(3):208-14.
378. Takaoka A, Sasaki M, Kurihara M, Iwakawa H, Inoue M, Bamba S, et al. Comparison of energy metabolism and nutritional status of hospitalized patients with Crohn's disease and those with ulcerative colitis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2015;56(3):208-14.
379. George ES, Kucianski T, Mayr HL, Moschonis G, Tierney AC, Itsiopoulos C. A Mediterranean Diet Model in Australia: Strategies for Translating the Traditional Mediterranean Diet into a Multicultural Setting. *Nutrients*. 2018;10(4).

380. Deng M, Dan L, Ye S, Chen X, Wang X, Tian L, et al. Higher Fiber Intake is Associated with Reduced Risk of Related Surgery among Individuals with Inflammatory Bowel Disease in a Prospective Cohort Study. *The Journal of Nutrition*. 2023;153(8):2274-82.
381. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):576-86.
382. Lee J, Allen R, Ashley S, Becker S, Cummins P, Gbadamosi A, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of Crohn's disease in adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2014;27(3):207-18.
383. Cox SR, Clarke H, O'Keeffe M, Dubois P, Irving PM, Lindsay JO, et al. Nutrient, Fibre, and FODMAP Intakes and Food-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship with Gastrointestinal Symptoms of Differing Aetiologies. *J Crohns Colitis*. 2021;15(12):2041-53.
384. Prince A, Whelan K, Moosa A, Lomer MC, Reidlinger DP. Nutritional problems in inflammatory bowel disease: the patient perspective. *J Crohns Colitis*. 2011;5(5):443-50.
385. Yusuf K, Saha S, Umar S. Health Benefits of Dietary Fiber for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines*. 2022;10(6):1242.
386. Augustin LSA, Aas A-M, Astrup A, Atkinson FS, Baer-Sinnott S, Barclay AW, et al. Dietary Fibre Consensus from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrients*. 2020;12(9):2553.
387. He J, Luo X, Xin H, Lai Q, Zhou Y, Bai Y. The Effects of Fatty Acids on Inflammatory Bowel Disease: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022;14(14):2883.
388. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-7.
389. Wawrzyniak P, Nouredine N, Wawrzyniak M, Lucchinetti E, Krämer SD, Rogler G, et al. Nutritional Lipids and Mucosal Inflammation. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(5):e1901269.
390. Zhou Y, Wang D, Duan H, Zhou S, Guo J, Yan W. The Potential of Natural Oils to Improve Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023;15(11).
391. Vrdoljak J, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Tomic IJ, Krnic M, et al. Effects of Olive Oil and Its Components on Intestinal Inflammation and Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2022;14(4).
392. Morvaridi M, Jafarirad S, Seyedian SS, Alavinejad P, Cheraghian B. The effects of extra virgin olive oil and canola oil on inflammatory markers and gastrointestinal symptoms in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):891-9.
393. Bates B, Cole D, Deverill C, Fitt E, Henderson H, Pigott S, et al. National Diet and Nutrition Survey: fat and fatty acid intakes from the first year of the rolling programme. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69(OCE6):E504.

394. Dang Y, Ma C, Chen K, Chen Y, Jiang M, Hu K, et al. The Effects of a High-Fat Diet on Inflammatory Bowel Disease. *Biomolecules*. 2023;13(6):905.
395. Calder PC. The American Heart Association advisory on n-6 fatty acids: evidence based or biased evidence? *British Journal of Nutrition*. 2010;104(11):1575-6.
396. Pekcan A, Şanlıer N, Baş M, Tek N, Gökmen Özel H. Türkiye Beslenme Rehberi 2022. 2022.
397. Hiraga H, Chinda D, Maeda T, Murai Y, Ogasawara K, Muramoto R, et al. Vitamin A Promotes the Fusion of Autophagolysosomes and Prevents Excessive Inflammasome Activation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(10):8684.
398. He C, Deng J, Hu X, Zhou S, Wu J, Xiao D, et al. Vitamin A inhibits the action of LPS on the intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins. *Food & Function*. 2019;10(2):1235-42.
399. Shi HY, Yan SM, Guo YM, Zhang BQ, Guo XY, Shi BL. Vitamin A pretreatment protects NO-induced bovine mammary epithelial cells from oxidative stress by modulating Nrf2 and NF- κ B signaling pathways. *Journal of Animal Science*. 2018;96(4):1305-16.
400. Lee HJ. Therapeutic Potential of the Combination of Pentoxifylline and Vitamin-E in Inflammatory Bowel Disease: Inhibition of Intestinal Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(16):4713.
401. Fan X, Yin J, Yin J, Weng X, Ding R. Comparison of the anti-inflammatory effects of vitamin E and vitamin D on a rat model of dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis. *Exp Ther Med*. 2023;25(2):98.
402. Tahan G, Aytac E, Aytakin H, Gunduz F, Dogusoy G, Aydin S, et al. Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Can J Surg*. 2011;54(5):333-8.
403. Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, Guo Y, Zhang B. Role of Vitamin K in Intestinal Health. *Frontiers in Immunology*. 2022;12.
404. Vernia F, Burrelli Scotti G, Bertetti NS, Donato G, Necozone S, Vernia P, et al. Low Vitamin K and Vitamin D Dietary Intake in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2023;15(7):1678.
405. Zheng X, Hou Y, He H, Chen Y, Zhou R, Wang X, et al. Synthetic vitamin K analogs inhibit inflammation by targeting the NLRP3 inflammasome. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(10):2422-30.
406. Kieronska-Rudek A, Kij A, Kaczara P, Tworzydło A, Napiorkowski M, Sidoryk K, et al. Exogenous Vitamins K Exert Anti-Inflammatory Effects Dissociated from Their Role as Substrates for Synthesis of Endogenous MK-4 in Murine Macrophages Cell Line. *Cells*. 2021;10(7):1571.
407. Hu S, Ma Y, Xiong K, Wang Y, Liu Y, Sun Y, et al. Ameliorating Effects of Vitamin K2 on Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).
408. Özsoy Ş, Özsoy Z, Gevrek F, Yeniova A. Protective role of vitamin B12 on acetic acid induced colitis in rats. *Turk J Surg*. 2023;39(1):7-16.

409. Alavinejad P, Mard SA, Panahandeh F, Hesam S, Hashemi SJ, Morvaridi M, et al. Efficacy of Vitamin B6 Supplementation on Inflammatory Markers, Serum Homocysteine level, Fecal Calprotectin and Clinical Outcomes among Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*. 2020;10(2):114-9.
410. Jo H, Lee D, Go C, Jang Y, Chu N, Bae S, et al. Preventive Effect of Vitamin C on Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis via the Regulation of IL-22 and IL-6 Production in Gulo(-/-) Mice. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18).
411. Jeon HJ, Yeom Y, Kim YS, Kim E, Shin JH, Seok PR, et al. Effect of vitamin C on azoxymethane (AOM)/dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis-associated early colon cancer in mice. *Nutr Res Pract*. 2018;12(2):101-9.
412. Dunleavy KA, Ungaro RC, Manning L, Gold S, Novak J, Colombel JF. Vitamin C Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: The Forgotten Micronutrient. *Crohn's Colitis* 360. 2021;3(1):otab009.
413. Aguiar SLF, Miranda MCG, Guimarães MAF, Santiago HC, Queiroz CP, Cunha PdS, et al. High-Salt Diet Induces IL-17-Dependent Gut Inflammation and Exacerbates Colitis in Mice. *Frontiers in Immunology*. 2018;8.
414. Monteleone I, Marafini I, Dinallo V, Di Fusco D, Troncone E, Zorzi F, et al. Sodium chloride-enriched Diet Enhanced Inflammatory Cytokine Production and Exacerbated Experimental Colitis in Mice. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;11(2):237-45.
415. Miranda PM, De Palma G, Serkis V, Lu J, Louis-Auguste MP, McCarville JL, et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome*. 2018;6(1):57.
416. Kuang R, O'Keefe SJD, Ramos Del Aguila de Rivers C, Koutroumpakis F, Binion DG. Is Salt at Fault? Dietary Salt Consumption and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(1):140-50.
417. Salami AT, Okotie GE, Echendu PN, Akpamu U, Olaleye SB. Potassium bromate (KBrO₃) modulates oxidative stress and inflammatory biomarkers in sodium hydroxide (NaOH) – induced Crohn's colitis in Wistar rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2021;99(10):989-99.
418. Letizia M, Wang YH, Kaufmann U, Gerbeth L, Sand A, Brunkhorst M, et al. Store-operated calcium entry controls innate and adaptive immune cell function in inflammatory bowel disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2022;14(9):e15687.
419. Schepens MA, Schonewille AJ, Vink C, van Schothorst EM, Kramer E, Hendriks T, et al. Supplemental calcium attenuates the colitis-related increase in diarrhea, intestinal permeability, and extracellular matrix breakdown in HLA-B27 transgenic rats. *J Nutr*. 2009;139(8):1525-33.
420. Gilca-Blanariu GE, Trifan A, Ciocoiu M, Popa IV, Burlacu A, Balan GG, et al. Magnesium-A Potential Key Player in Inflammatory Bowel Diseases? *Nutrients*. 2022;14(9).

421. Del Chierico F, Trapani V, Petito V, Reddel S, Pietropaolo G, Graziani C, et al. Dietary Magnesium Alleviates Experimental Murine Colitis through Modulation of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(12):4188.
422. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(3).
423. Liu Z-Q. Enhancing Antioxidant Effect against Peroxyl Radical-Induced Oxidation of DNA: Linking with Ferrocene Moiety! *The Chemical Record*. 2019;19(12):2385-97.
424. Mehta K, Joshi M, Shah I, Naeem A, Mohamed F, Rotimi A. Efficacy and Tolerability of Intravenous V/s Oral Iron for IDA in IBD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2023;18:1439-47.
425. Jacob Akure Y, Ahmed M, Bukar H, SIMon G. Short term effect of zinc administration on some biochemical parameters and antioxidant enzymes in albino rats. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*. 2020;3(3):317-24.
426. Souffriau J, Timmermans S, Vanderhaeghen T, Wallaey C, Van Looveren K, Aelbrecht L, et al. Zinc inhibits lethal inflammatory shock by preventing microbe-induced interferon signature in intestinal epithelium. *EMBO Mol Med*. 2020;12(10):e11917.
427. de Moura MSB, Soares NRM, Barros SÉ L, de Pinho FA, Silva TMC, Bráz DC, et al. Zinc gluconate supplementation impacts the clinical improvement in patients with ulcerative colitis. *Biomaterials*. 2020;33(1):15-27.
428. Ohashi W, Fukada T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *J Immunol Res*. 2019;2019:8396878.
429. Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):152-7.
430. Prior RL. Oxygen radical absorbance capacity (ORAC): New horizons in relating dietary antioxidants/bioactives and health benefits. *Journal of Functional Foods*. 2015;18:797-810.
431. Pei J, Wu Y, Li Y, Shu J, Wang G, Li L, et al. Peripheral blood routine parameters-based MLP-ANN model discrimination of ulcerative colitis from Crohn's disease and prediction of disease activity. 2023.
432. Galijašević M, Dervišević A, Fajkić A, Avdagić N, Suljević D. Platelet Mass Index and Other Platelet Parameters in the Assessment of Inflammatory Bowel Diseases Activity. *Curr Health Sci J*. 2021;47(4):566-74.
433. Cui J, Li X, Zhang Z, Gao H, Li J. Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity. *BMC Gastroenterology*. 2022;22(1):540.
434. Can G, GÜRLer M, Can H, Tezel HA, ÜNsal G, Soylu AR, et al. The relationship between hematological parameters and disease activity in İnflammatory bowel disease. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*. 2020;2(3):68-74.

435. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, Cohen BL, Velayos FS, Weiss JM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2023;164(3):344-72.
436. Croft A, Lord A, Radford-Smith G. Markers of Systemic Inflammation in Acute Attacks of Ulcerative Colitis: What Level of C-reactive Protein Constitutes Severe Colitis? *J Crohns Colitis*. 2022;16(7):1089-96.
437. Kinoshita S, Nishizawa T, Yahagi N, Uraoka T. Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2019;99(1):27-32.
438. Ipek S, Cekic C, Alper E, Yalcin H, Toprak B, Aslan F, et al. How does disease location affect acute phase reactants in ulcerative colitis? *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017;3(7):1589-93.
439. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott IDR. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(8):935-45.
440. Uspenskiy YP, Ivanov SV, Krasichkov AS, Galagudza MM, Fominykh YA. Relationship between Undernutrition and Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Insights*. 2023;14(1):27-36.
441. Gerçeker E, Cerrah S. Platelet, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Levels Might Be a Promising Marker for the Prediction of Disease Severity, Mucosal Healing and Steroid Dependence in Patients With Ulcerative Colitis. *Cureus*. 2023;15(1):e33286.
442. Chaubal A, Pandey V, Choksi D, Poddar P, Ingle M, Phadke A, et al. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. *Indian J Gastroenterol*. 2017;36(5):361-5.
443. Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, Akpınar H. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(36):4186-96.
444. Dhotra A, Shaikh K, A A, A. R A, N A. A study on clinical profile of patients with ulcerative colitis and association of neutrophil-lymphocyte ratio with disease severity. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2022;10(6):1335-9.
445. Mack DR, Saul B, Boyle B, Griffiths A, Sauer C, Markowitz J, et al. Analysis of Using the Total White Blood Cell Count to Define Severe New-onset Ulcerative Colitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(3):354-60.
446. Queliza K, Ihekweazu FD, Schady D, Jensen C, Kellermayer R. Granulomatous Upper Gastrointestinal Inflammation in Pediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):620-3.
447. Ishida N, Asai Y, Miyazu T, Tamura S, Tani S, Yamade M, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is a short-term predictive marker of ulcerative colitis after induction of advanced therapy. *Gastroenterology Report*. 2022;10.

448. Feng W, Liu Y, Zhu L, Xu L, Shen H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential markers for ulcerative colitis: a retrospective study. *BMC Gastroenterology*. 2022;22(1):485.
449. Yalçın MS, Yalaki S, Ölmez Ş, Taş A. Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio Is an Indicator of Activity in Patients with Ulcerative Colitis. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(4):329-35.
450. Furukawa S, Ikeda Y, Yagi S, Miyake T, Shiraishi K, Tange K, et al. Association Between Peripheral Blood Monocyte Count and Mucosal Healing in Japanese Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(11):e00429.
451. Becker F, Vowinkel T. Platelets in Inflammatory Bowel Disease. In: Gesele P, Kleiman NS, Lopez JA, Page CP, editors. *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders: Pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics: an Update*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1195-207.
452. Schneider M, Waitz G, Prophet H, Schober H-C, Ramlow W. Adsorptive cytapheeresis for ulcerative colitis with focus on removing platelets and platelet-aggregates. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2023;27(3):452-63.
453. Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):334-41.
454. Furukawa S, Yagi S, Shiraishi K, Mori K, Ninomiya T, Kawasaki K, et al. Association between platelet count and mucosal healing in Japanese patients with ulcerative colitis: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*. 2020;20(1):384.
455. Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Inokuchi T, Takahara M, et al. An Elevated Platelet Count Increases the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis Patients with Mucosal Healing. *Gut Liver*. 2018;12(4):420-5.
456. T A. Mean platelet volume: Significance in patients with IBD: Ulcerative Colitis. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2021;09.
457. Güçlü M, Sakalli H, Yakar T. Mean platelet volume may be reflects the disease activity of ulcerative colitis. *European Journal of General Medicine*. 2010;7(3):259-63.
458. Kim S, Yoon H, Jun YK. Trends and related factors of quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023;29(Supplement_1):S70-S1.
459. Cichewicz A, Tencer T, Gupte-Singh K, Egodage S, Burnett H, Kumar J. A Systematic Review of the Economic and Health-Related Quality of Life Impact of Advanced Therapies Used to Treat Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Advances in Therapy*. 2023;40(5):2116-46.
460. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kıvrıcık B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006;6(1):247.
461. Mavroudis G, Simrén M, Öhman L, Strid H. Health-related quality of life in patients with long-standing ulcerative colitis in remission. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2022;15:17562848211062406.

462. Yanartas Ö, Bicakci E, Senkal Z, Karaman K, Turkkan A, Temel K, et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Journal of Mood Disorders*. 2014;4(3):115-21.
463. Cabrera-Suárez BM, Lahortiga-Ramos F, Sayon-Orea C, Hernández-Fleta JL, González-Pinto A, Molero P, et al. Effect of a dietary intervention based on the Mediterranean diet on the quality of life of patients recovered from depression: Analysis of the PREDIDEP randomized trial. *Experimental Gerontology*. 2023;175:112149.
464. Nouri-Vaskeh M, Afshan H, Malek Mahdavi A, Alizadeh L, Fan X, Zarei M. Curcumin ameliorates health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020;49:102351.
465. Lopresti AL, Smith SJ, Rea A, Michel S. Efficacy of a curcumin extract (Curcugen™) on gastrointestinal symptoms and intestinal microbiota in adults with self-reported digestive complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2021;21(1):40.
466. Panahi Y, Saberi-Karimian M, Valizadeh O, Behnam B, Saadat A, Jamialahmadi T, et al. Effects of Curcuminoids on Systemic Inflammation and Quality of Life in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1328:1-9.
467. Scaturro D, Vitagliani F, Tomasello S, Sconza C, Respizzi S, Letizia Mauro G. Combined Rehabilitation with Alpha Lipoic Acid, Acetyl-L-Carnitine, Resveratrol, and Cholecalciferolin Discogenic Sciatica in Young People: A Randomized Clinical Trial. *Medicina*. 2023;59(12):2197.
468. Malaguarnera G, Pennisi M, Bertino G, Motta M, Borzi AM, Vicari E, et al. Resveratrol in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Nutrients*. 2018;10(3):329.
469. Løkken N, Khawajazada T, Storgaard JH, Raaschou-Pedersen D, Christensen ME, Hornsyld TM, et al. No effect of resveratrol in patients with mitochondrial myopathy: A cross-over randomized controlled trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2021;44(5):1186-98.

8 EKLER

EK 1. Anket Formu

GENEL BİLGİLER

Çalışma Grubu:

Dosya No :

Ad-Soyad :

Telefon :

Yaş :

Cinsiyet :

a) Kadın b) Erkek

Eğitim Durumu:

a. Okur-yazar değil b. Okur-yazar c. İlkokul d. Ortaokul
e. Lise f. Üniversite g. Lisansüstü

Medeni Durum:

a) Evli b) Bekar

Çalışma Durumu:

a) Çalışmıyor b) Çalışıyor (Meslek;)

Daha önce Ülseratif Kolit tedavisine yönelik bir diyet uyguladınız mı?

a) Evet b) Hayır

Yanıtınız evet ise açıklayınız.....

EK 2. Besin Tüketim Sıklığı Anketi

(Son 3 ay için değerlendirme yapılacaktır)

[illegible]

EK 2. Besin Tüketim Sıklığı Anketi (devam)

BESİNLER	Her öğün	Her gün	Haftada 1-2 kez	Haftada 3-4 kez	Haftada 5-6 kez	15 günde bir	Ayda 1 kez	Seyrek	Hiç
Yağlar ve şekerler									
Zeytinyağı									
Sıvı yağlar									
Katı yağlar									
Yumuşak margarinler									
Şeker									
Bal-reçel									
Pekmez									
Çikolata, goflet vb.									
Hazır besinler (çorba-konserve vb)									
Diğer (.....)									

Görüşmenin Yapıldığı Tarih:

EK 3. 24 Saatlik Hatırlama Örneği

24 saatlik hatırlatma dolum talimatları

- 1) İlk önce kişisel bilgileri doldurun (ad, kimlik numarası, cinsiyet, doğum tarihi vb.).
- 2) Önceki 24 saat içerisinde veya bir önceki gün tüketilen yiyecek ve içecekleri açıklamalarıyla beraber girin.
- 3) Ertesi sabah uyanmadan önce tüketilen son yiyeceğe kadar, sabah ilk yenen şeyle başlayın ve tüketilen yerle birlikte her öğün için rapor edin.
- 4) Tüketilen her öğün için rapor: besinin adı, besinin tanımı, ev ölçümleri (örneğin; dilimler, çay kaşığı vb.), mümkünse ölçü birimi (örneğin, gram, oz., ml vb.) ve en sonunda hazırlama yöntemlerinin türü kullanılmış ve/veya malzemeler.

5 adımda 24 saatlik hatırlatmanın uygulanması

- 1) hızlı liste (son 24 saatte tüketilen yiyecek ve içecekler toplanır)
- 2) unutilan besinler (step1 de unutilan olası besinler için sorgulama)
- 3) zaman ve ortam- toplanan her besin için zaman ve ortam
- 4) detay siklusu (her besin için detaylı tanımlama, miktar ve eklemeler)
- 5) final sorgulama (geçmiş 24 saatte tüketilen başka bir şey için sorgulama)

EK 3. 24 Saatlik Hatırlama Örneği (devam)

Ad - Soyad :

Tel :

Cinsiyet :

Doğum Tarihi :

Tarih :

KAHVALTI				ZAMAN: YER:
İsim	Besin Tanımı/Açıklama	Ev Miktarı/Ölçüsü	Miktar (g/mL)	Hazırlama/İçerik

ARA ÖĞÜN (KUŞLUK)				ZAMAN: YER:
İsim	Besin Tanımı/Açıklama	Ev Miktarı/Ölçüsü	Miktar (g/mL)	Hazırlama/İçerik

EK 3. 24 Saatlik Hatırlama Örneği (devam)

ÖĞLE YEMEĞİ				ZAMAN: YER:
İsim	Besin Tanımı/Açıklama	Ev Miktarı/Ölçüsü	Miktar (g/mL)	Hazırlama/İçerik

ARA ÖĞÜN (İKİNCİ)				ZAMAN: YER:
İsim	Besin Tanımı/Açıklama	Ev Miktarı/Ölçüsü	Miktar (g/mL)	Hazırlama/İçerik

EK 3. 24 Saatlik Hatırlama Örneği (devam)

AKŞAM YEMEĞİ				ZAMAN: YER:
İsim	Besin Tanımı/Açıklama	Ev Miktarı/Ölçüsü	Miktar (g/mL)	Hazırlama/İçerik

DİĞERLERİ				ZAMAN: YER:
İsim	Besin Tanımı/Açıklama	Ev Miktarı/Ölçüsü	Miktar (g/mL)	Hazırlama/İçerik

EK 4. 24 Saatlik Fiziksel Aktivite Düzeyinin Saptanması Formu**Ad Soyad:**

Aktivite türü	Aktivite Faktörü	Süre Saat Dakika		Toplam Süre x Aktivite faktörü
Dinlenme (Uyku, uzanma)	1			
Çok Hafif Aktivite (Oturarak çalışma; boya, araba kullanma, dikiş, örgü, laboratuvar, ütü, yemek yapma, masa başı oyun, müzik aleti çalma, TV seyretme)	1.5			
Hafif Aktivite (Yavaş yürüme, marangoz işleri, lokanta işleri, ev temizliği, çocuk bakımı, golf, yelken, masa tenisi)	2.5			
Orta aktivite (Hızlı yürüme, tarla işleri, yük taşıma, bisiklete binme, kayak, tenis, dans)	5			
Ağır aktivite (Yokuş yukarı yük taşıma, elle yorucu kazma işi, basketbol, tırmanma, futbol, inşaat işçiliği)	7			
Toplam		24	1440	

EK 5. Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF36)

YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (SF36) |

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

EK 5. Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF36) (devam)

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız
EVET HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti | 1 | 2 |
| b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama | 1 | 2 |
| d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması | 1 | 2 |

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız
EVET HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ? | 1 | 2 |
| b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama | 1 | 2 |

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- | | |
|---------------|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta derecede | 3 |
| Biraz | 4 |
| Oldukça | 5 |

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- | | |
|----------------|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta | 3 |
| Çok | 4 |
| İleri derecede | 5 |
| Çok şiddetli | 6 |

EK 5. Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF36) (devam)

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

EK 6. Akdeniz Diyeti Bağlılık leği (MEDAS)

Akdeniz Diyeti Bağlılık leği (MEDAS)		
1	Yemeklerde temel yağ olarak zeytinyağı kullanıyor musunuz?	Haftada en az 2 kez salata, sebze, et veya balık yemeklerinde kullanıyorsa 1 puan
2	Günde ne kadar zeytinyağı tüketiyorsunuz? (Kızartmalarda, salatalarda, ev dışında yenilen yemeklerde kullanılanlarda vb.)(1 yemek kaşığı=13.5 gram (g))	Günde 48 g'dan fazla tüketiyorsa 1 puan
3	Günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz? (1 porsiyon= 200 g)	Günde 2 porsiyon ve fazlası tüketiyorsa 1 puan
4	Günde kaç porsiyon meyve (taze sıkılmış meyve suları dahil) tüketiyorsunuz? (Toplam meyve porsiyonu= Total meyve g/80) (Taze meyve suyu porsiyonu= Her 100 mililitre (ml) için 1 porsiyon)	Günde 3 porsiyon ve üzerinde tüketiyorsa 1 puan
5	Günde kaç porsiyon kırmızı et tüketiyorsunuz?	Günde 100 g altında tüketiyorsa 1 puan
6	Günde kaç porsiyon tereyağı veya margarin tüketiyorsunuz? (1 yemek kaşığı=12 g)	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan
7	Günde ne kadar şekerli ya da tatlandırılmış içecekler tüketirsiniz? (1 porsiyon=100 ml)	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan
8	şarap içer misiniz? Haftada ne kadar tüketiyorsunuz? (1 kadeh= 125 ml)	Haftada 7 kadeh ve fazlası ise 1 puan
9	Haftada kaç porsiyon bakliyat tüketiyorsunuz? (1 porsiyon= 150 g)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
10	Haftada kaç porsiyon balık / deniz ürünü tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 100-150 g balık, veya 4-5 adet veya 200 g kabuklu deniz rnleri)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
11	Haftada kaç kez işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan) tüketiyorsunuz?	Haftada 3 den az ise 1 puan
12	Haftada kaç defa fındık (yer fıstığı dahil) tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 30 g)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
13	Sığır eti, domuz eti, hamburger veya sosis yerine tavuk, hindi veya tavşan eti yemeyi mi tercih edersiniz?	Beyaz et tüketimi, kırmızı et tüketiminden gramaj olarak fazla ise 1 puan
14	Haftada kaç kere haşlanmış sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerinize domates, sarımsak, soğan veya pırasa soslu zeytinyağı kullanırsınız?	Haftada 2 defa ve daha fazla ise 1 puan ver

EK 7. Etik Kurul Onay Belgesi



EK 7. Etik Kurul Onay Belgesi (devam)



EK 7. Etik Kurul Onay Belgesi (devam)



9 ÖZGEÇMİŞ

