

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA HASTALIĞIN KLİNİK VE
ENDOSKOPIK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN ŞİDDETİNİ
BELİRLEMEDE CRP/ALBÜMİN ORANI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İncilay KIVILCIM DURGUT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT

Çanakkale/2024

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA HASTALIĞIN KLİNİK VE
ENDOSKOPIK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN ŞİDDETİNİ
BELİRLEMEDE CRP/ALBÜMİN ORANI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İncilay KIVILCIM DURGUT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT

Çanakkale/2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime başlangıç yaptığım, uzman hekim olma yolunda yetişmemde bilgi ve tecrübelerini eksik etmeyerek büyük katkılar sağlayan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan tüm hocalarıma,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime devam ettiğim ve uzmanlık eğitimi sürecimi tamamladığım, bu süreçte bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan tüm hocalarıma,

Tezimin yapılması süresince benden desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen, her türlü kolaylığı sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT'a,

Hekimlik hayatımda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum, eğitimci ve hekimlik yönüyle kendime örnek aldığım Sn. Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT'e,

Mevcut bulunduğum noktaya gelmemde çok büyük fedakarlık ve emek gösteren sevgili annem Şükriye KIVILCIM'a ve sevgili babam Sunay KIVILCIM'a, tez sürecimde desteğini eksik etmeyen sevgili kardeşim Sevilay KIVILCIM'a,

Ve Tıp bilimlerinin hayatıma dahil olmasıyla eş zamanlı hayatıma dahil olan, öğrencilik ve asistanlık süreçlerinde karşılaştığım her zorlukta beni hiç yalnız bırakmayan, varlığıyla hayatımın her noktasında yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Dr. Şeref Furkan DURGUT'a

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İncilay KIVILCIM DURGUT

Çanakkale, 2024

ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA HASTALIĞIN KLİNİK VE ENDOSKOPIK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDE CRP/ALBÜMİN ORANI İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) değerine göre hastalığın aktivitesini öngörmeye C-reaktif protein (CRP)/albümin oranı (CAO) ve diğer serum biyobelirteçlerinin rolü değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Hastalar retrospektif olarak kolonoskopi veya rektosigmoidoskopi değerlendirmeleri ve yapıldıkları tarihin 30 gün öncesi ve 30 gün sonrası aralığında endoskopi yapıldığı tarihe en yakın mevcut olan hemogram, biyokimya, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) sonuçları ile değerlendirildi. Hastalık aktivitesi değerlendirmesi için lökosit (beyaz kan hücresi), hemoglobin, platelet, nötrofil, lenfosit, CRP, ESH, albümin değerleri ile Rachmilewitz EAI ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 143 hastanın 196 endoskopik görüntülemesi ve uygun kriterleri sağlayan kan örnekleri değerlendirildi. Hastaların hepsi EAI \geq 4 olması nedeniyle endoskopik olarak aktif ÜK grubundaydı. Lökosit, nötrofil, lenfosit, CRP, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), CAO değişkenleri ile EAI arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Hastaların %83'ü hafif-orta aktivite(n=163), %17'si şiddetli aktivite(n=33) olarak değerlendirildi. ROC analiziyle yapılan ölçümlerde şiddetli aktivitenin değerlendirilmesi için optimum eşik değeri CRP için 11,83 mg/L, NLO için 2,45, CAO için 3,03 olarak sonuçlanmış olup şiddetli aktivitenin tespitinde anlamlı olarak değerlendirildi. CRP/albümin oranı AUC:0,760 ile değişkenler arasında en üstün performansı göstermiştir (p<0,001).

Sonuç: Ülseratif kolitte CAO endoskopik aktivite ile yakından ilişkilidir. Hemogram parametreleri ile karşılaştırıldığında serum biyobelirteçi olarak CAO, endoskopik şiddetli aktif hastalığı öngörebilir.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, CRP/albümin oranı, Endoskopik aktivite indeksi, Serum biyobelirteçleri

ABSTRACT

THE ROLE OF THE CRP/ALBUMIN RATIO IN EVALUATING THE SEVERITY OF CLINICAL AND ENDOSCOPIC ACTIVITY INDICES IN ULCERATIVE COLITIS

Aim: This study aims to assess the utility of the C-reactive protein (CRP)/albumin ratio (CAR) and other serum biomarkers in predicting disease activity among patients with Ulcerative Colitis (UC), based on the Rachmilewitz Endoscopic Activity Index (EAI).

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on patients who underwent colonoscopy or rectosigmoidoscopy. Laboratory data, including complete blood count (CBC), biochemistry, CRP, and erythrocyte sedimentation rate (ESR), were collected within a 30-day window before or after the endoscopic procedure. Disease activity was evaluated by comparing leukocyte, hemoglobin, platelet, neutrophil, lymphocyte, CRP, ESR, and albumin levels with the Rachmilewitz Endoscopic Activity Index (EAI).

Results: A total of 196 endoscopic evaluations and corresponding blood samples from 143 patients were analyzed. All patients were classified as endoscopically active ($EAI \geq 4$). Significant correlations were observed between EAI and leukocyte, neutrophil, lymphocyte, CRP, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and CAR. Patients were stratified into mild-to-moderate activity (83%, $n=163$) and severe activity (17%, $n=33$). ROC curve analysis determined optimal thresholds for severe activity as $CRP \geq 11,83$ mg/L, $NLR \geq 2,45$, and $CAR \geq 3,03$, with CAR showing the highest diagnostic performance (AUC: 0.760, $p < 0,001$).

Conclusion: The CRP/albumin ratio is strongly associated with endoscopic activity in UC. Compared to hematological parameters, CAR demonstrates superior predictive value as a serum biomarker for identifying severe active disease.

Keywords: Ulcerative colitis, CRP/albumin ratio, Endoscopic activity index, Serum biomarkers

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.5. Patoloji.....	6
2.6. Klinik.....	7
2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı	8
2.7.1. Laboratuvar Bulguları	9
2.7.2. Radyolojik İnceleme.....	11
2.7.3. Endoskopik İnceleme.....	12
2.8. Hastalık Aktivitesini Belirleme	13
2.8.1. Klinik Aktiviteyi Belirleme	13
2.8.2. Endoskopik Aktiviteyi Belirleme	14
2.9. Prognoz	16
2.10. Tedavi	17
2.10.1. Medikal Tedavi.....	17
2.10.1.1. Hafif İla Orta Aktivite Hastalık.....	18
2.10.1.2. Orta İla Şiddetli Aktivite Hastalık	19
2.10.2. Cerrahi Tedavi.....	20
2.11. Komplikasyonlar	21
2.12. Plazma ve Serum Biyobelirteçleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1. Etik Kurul	25
3.2. Hasta Seçimi	25
3.3. Yöntem	25
3.4. İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52



KISALTMALAR

5-ASA	: 5-Aminosalisilik Asit
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANXA1	: Anneksin A1
ASCA	: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikorları
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan)
BAFF	: B Hücre Aktive Edici Faktör
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAO	: CRP/Albümin Oranı
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C-reaktif Protein
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
E	: Montreal Sınıflandırma Sisteminde Kapsam
E1	: Proktit
E2	: Sol Tarafalı Veya Distal Kolit
E3	: Pankolit
EAI	: Endoskopik Aktivite İndeksi
ECCO	: European Crohn's and Colitis Organization
ESGAR	: European Society of Gastroenterology and Abdominal Radiology
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
HMGB1	: Yüksek Hareketlilik Grubu Kutu 1 Proteini
IL	: İnterlökin
IPAA	: İleal Kese Anal Anastomozu
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
İK	: İndetermine Kolit
JAK	: Janus Kinaz
KRK	: Kolorektal Kanser
LRG	: Lösinden Zengin Alfa-2 Glikoprotein

MES	: Mayo Endoskopik Skor
MMP	: Matriks Metaloproteinazlar
MMX	: Multimatrix
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRE	: Manyetik Rezonans Enterografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
OSM	: Onkostatın M
P-ANCA	: Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PARP	: Peri-Apendiks Kırmızı Yama
PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
RDW	: Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
sST2	: Çözünür ST2
TFF3	: Trefoil Faktör 3
Th	: T-yardımcı
TLR	: Toll-Like Reseptör
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
UCCIS	: Ülseratif Kolit Kolonoskopik Şiddet İndeksi
UCEIS	: Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi
ÜK	: Ülseratif Kolit
VAS	: Görsel Analog Ölçeği

TABLolar LİSTESİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 2.1. Ülseratif kolit hastalık aktivitesi.....	14
Tablo 2.2. Rachmilewitz Endoskopi İndeksi	15
Tablo 4.1. Verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler	27
Tablo 4.2. Cinsiyete göre endoskopik aktivite indeksi düzeylerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.3. Endoskopik aktivite indeksinin diğer değişkenler ile ilişkisi	29
Tablo 4.4. Çeşitli değişkenlerin EAI kullanılarak hafif-orta ve şiddetli aktivite durumuna göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.5. Endoskopik aktivite durumunu kestirmede çeşitli ölçümlerin tanı testi performans ölçüleri	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 4.1. Endoskopik aktivite indeksi ile CAO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	30
Şekil 4.2. Endoskopik aktivite indeksi ile NLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	30
Şekil 4.3. Endoskopik aktivite indeksi ile PLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	31
Şekil 4.4. Endoskopik aktivite indeksi ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	31
Şekil 4.5. CAO ile NLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	32
Şekil 4.6. CAO ile PLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	32
Şekil 4.7. CAO ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	33
Şekil 4.8. NLO ile PLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	33
Şekil 4.9. NLO ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	34
Şekil 4.10. PLO ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	34
Şekil 4.11. Çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren korelogram grafiği.....	35
Şekil 4.12. EAI hafif-orta ve şiddetli aktivite olan grupları ayırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerin ROC grafiği.....	38

1. GİRİŞ

Ülseratif kolit, tekrarlayan remisyon ve ataklarla seyreden, kolon mukozasını etkileyen kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Karakteristik olarak rektumdan başlayarak proksimale doğru uzanan, kesintisiz bir şekilde mukoza ve submukozanın tutulduğu bir hastalık paterni göstermektedir. Hastalığın etiolojisi ile ilgili kesin faktörler halen tanımlanamamıştır. Hastalığın, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin, bazı enfeksiyöz patojenlerin ve bir takım tetikleyici ajanların barsak mukozasında anormal immün yanıtı tetiklemeyle oluştuğuna inanılmaktadır.

Ülseratif kolit klinik olarak karşımıza hastalığın yaygın semptomları olan mukusun bulunduğu veya bulunmadığı diyare ve kanlı dışkılama ile çıkar. Bu bulgulara karın ağrısı, tenesmus, inkontinans gibi bulguların yanında şiddetli hastalık durumunda ateş, taşikardi, dehidratasyon gibi sistemik belirtiler eşlik edebilmektedir. Ülseratif kolit hastalarında göz tutulumuna bağlı üveit, bağ dokusu tutulumuna bağlı periferik ve aksiyel artropatiler, sakroileit, ankilozan spondilit, ve eritema nodozum %10-30 oranında görülebilen ekstraintestinal bulgulardır. Primer sklerozan kolanjit (PSK) de yine bir hepatik ekstraintestinal bulgusu olarak değerlendirilmektedir.

Ülseratif kolit hastalığının tanısı klinik semptomların varlığında laboratuvar testlerinin, endoskopik ve radyolojik bulguların, histopatolojik değerlendirmenin kombinasyonuna dayanır. Laboratuvar testlerinde anemi, -özellikle demir eksikliği anemisi- ESH (Sedimentasyon olarak da ifade edilir.) yüksekliği, CRP yüksekliği, hipoalbuminemi, lökositoz, trombositoz tespit edilen bulgular arasındadır. Fekal kalprotektin ise tanı esnasında yarar sağladığı gösterilen, ÜK hastalarında değerlendirmede kullanılan bir dışkı biyobelirteçidir. Radyolojik görüntülemeler tanı esnasında kritik öneme sahip değildirler. Bunun yanında özellikle hastalığa bağlı komplikasyonların yönetiminde kullanılmaları gibi durumlarda yararlı olabilmektedirler.

Ülseratif kolit hastalarında tedavide hedeflenen, kontrolsüz kanama, kolektomi ve kolorektal kanser (KRK) gibi komplikasyonları önlemek adına klinik

ve endoskopik remisyonun indüklenmesi ve devam ettirilmesidir (1, 2). Bu hedef doğrultusunda ÜK hastalığının aktivitesini belirlemek için çeşitli klinik ve endoskopik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Mayo Klinik Skoru yaygın olarak kullanılan klinik aktivite skorlarının başında gelmektedir. Bunun yanında Truelove ve Witts tarafından 6 ölçütlü bir skorlama sistemi tanımlanmış olup bu şiddet skoru literatürde tanımlanan diğer indekslere öncülük etmiştir. Endoskopik aktiviteyi belirlemek adına günümüze kadar birçok skorlama sistemi geliştirilmiş olup 'Mayo Endoskopik Alt Skoru' (Mayo Klinik Skoru'nun bir bileşeni olarak) en sık kullanılan endoskopik ölçümlerden biridir. Rachmilewitz endoskopik indeksi ise klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan diğer skorlardan biri olup endoskopi tabanlı bir skorlama sistemidir.

ÜK hastalarında medikal tedaviye yanıtın ön görülmesi ve değerlendirilmesinde henüz standart bir yöntem oluşturulamamış olup bu yönde endoskopik değerlendirme hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat endoskopinin invaziv, maliyeti yüksek, operatör bağımlı olması gibi yönleri hastalık aktivitesini ve tedaviye verilen yanıtı özellikle biyolojik ajanlar ile tedavi başta olmak üzere değerlendirmek için noninvaziv biyobelirteçlere olan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. C-reaktif protein, hemoglobin düzeyi, albümin düzeyi ve ESH gibi noninvaziv serum biyobelirteçleri, ÜK'li hastaların takibinde yaygın olarak değerlendirilmekte olup endoskopik skorlama sistemleri ile arasındaki korelasyon hakkında çalışmalar mevcuttur (3, 4). Son yıllarda, CAO, NLO, platelet/lenfosit oranı (PLO) gibi kolay ulaşılabilir testler literatürde endoskopik indeksler ile arasında olan korelasyon hakkında araştırılmaya başlanmıştır (5, 6). Literatürde, uygun noninvaziv biyobelirteçlerin tespit edilmesinde, mevcut sorunların değerlendirilmesi için daha fazla analiz yapılmasının gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca yüksek duyarlılık ve özgüllük gösteren yeni serum biyobelirteçlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (7). Bu çalışmada kliniğimizde, ÜK tanısı ile takip edilen hastalarda Rachmilewitz EAI' nın şiddeti ile CRP, hemoglobin, ESH, albümin gibi biyobelirteçlerin yanında CAO, NLO, PLO arasındaki ilişkinin yeni uygun serum biyobelirteçi kapsamında araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), Crohn hastalığı (CH) ve ÜK dahil olmak üzere gastrointestinal sistemde kronik nükslerle ve tekrarlayan inflamasyon ile karakterize olan yaşam boyu süren bir hastalıktır (8). Crohn hastalığı, ağız, anüs ve barsağın tüm katmanlarını etkiler. Ülseratif kolit kolonun mukozal tabakasını etkiler. Lezyonlar rektumda ve barsakta meydana gelir. Belirtiler hafiften şiddetliye kadar değişir ve yaşamı tehdit edebilir (2). İndetermine Kolit (İK), ÜK ve CH arasında ayırt edilemeyen özelliklere sahip mukozal inflamasyonu içeren üçüncü bir İBH alt tipini temsil eder (9).

Ülseratif kolit hastalığında tutulum istisnai birkaç durum dışında rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerler. Terminal ileum tutulumu karakteristik olarak beklenmez. Fakat hastalar bazen terminal ileumun distal birkaç cm'sinde yaygın inflamasyon gösterebilir. Geri yıkama (backwash) ileiti olarak bilinen bu belirti ve rektal koruma, eşlik eden primer sklerozan kolanjit varlığıyla yüksek oranda ilişkilidir (10).

2.2. Tarihçe

İnflamatuvar barsak hastalığının evrimindeki ilk aşama -ortaya çıkış- sanayi devriminin gelişini takiben Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da meydana gelmiştir. John Abercrombie 1828'de sindirim hastalıklarını tanımlayan bir kitap yayınlamış ve bu kitapta retrospektif olarak ileoçekal hastalıkla kanıtlandığı üzere İBH olduğu düşünülen hastalara yer vermiştir (11). Bununla birlikte, benzersiz, bulaşıcı olmayan, gastrointestinal bir hastalığa işaret eden ilk yayınlanmış vaka 1859 yılında İngiliz Doktor Samuel Wilks tarafından yapılmıştır (12). Wilks'in sınıflandırmasının hemen ardından, 1888 yılında William Hale White'in ülseratif kolit terimini tıp sözlüğüne sokan bir vaka serisi de dahil olmak üzere Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde birkaç vaka raporu yayınlamıştır (13).

Wilks'in 1859'daki orijinal vaka raporu (Daha sonra CH vakası olduğu anlaşılmıştır.) ileal inflamasyonu tanımlamıştır (12).

Crohn hastalığının ülseratif kolitten ayrı bir durum olarak tanınması 1932 yılında Crohn ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (14).

2.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde, İBH'nın en yüksek insidansı ve prevalansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. Ülseratif kolitin görülme sıklığı yılda 100.000 kişide 9 ila 20 vakadır. Yaygınlığı ise yılda 100.000 kişi başına 156 ila 291 vakadır. Ülseratif kolit bimodal görülme sıklığına sahiptir. Ana başlangıç 15 ila 30 yaş arasında pik göstermekte olup ikinci pik 50 ila 70 yaşları arasında görülmektedir. Bazı çalışmalar erkekler de görülme oranının arttığını gösterse de cinsiyet açısından bir tercih olmadığı belirtilmektedir. (15). Ülkemizde ÜK için güncel olmamakla birlikte en son 2001-2003 yılları aralığında "Türkiye'de İnflamatuar Bağırsak Hastalığının Klinik Özellikleri" isimli çok merkezli epidemiyolojik bir araştırma yapılmıştır. ÜK hastalığının ortalama yıllık insidansı 100.000 kişide 4,4 olarak tespit edilmiştir. Erkek/kadın oranı ÜK'de 1,3/1,0 şeklinde sonuçlanmıştır (16). Tüm bölgelerde sigara içmek azalmış ÜK prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (17).

2.4. Etiyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolitin etiyojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak duyarlı konaklarda diyet, antibiyotik vb. çevresel faktörlerin etkisi altında ortaya çıktığı düşünülmektedir (18). Genetik olarak duyarlı olan kişilerde bazı tetikleyici ajanlar ve ilerleyici çevresel faktörler ile barsak mukozasına karşı gelişen anormal immün yanıt sorumlu tutulmaktadır.

Ülseratif kolit etyolojisinde genetik önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile CH ve ÜK arasında büyük oranda paylaşılmış olan lokusların birlikteliğiyle İBH ile ilişkili 163 lokus tanımlanmıştır (19). İnflamatuar barsak hastalığı öyküsü olmayan aileler ile karşılaştırıldığında bir ÜK vakasının birinci derece akrabalarında ÜK gelişme riski 4 kat artmaktadır (20).

Hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin de etkinliği olduğu bilinmektedir. İnflamatuar barsak hastalığı gelişiminin gıda antijenlerine karşı immünolojik bir yanıt olduğu varsayılmıştır. Batı tarzı bir diyetin (işlenmiş et, rafine karbonhidratlar vb.) birlikteliği artmış İBH gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (21). Bebeklik döneminde inek sütüne aşırı duyarlılık, toplamda alınan yağ miktarında artış, özellikle de doymamış yağ asitleri ile hayvansal yağların fazla alımı, düşük lifli gıda ile birlikte az miktarda sebze tüketimi artmış ÜK gelişme riski ile ilişkilendirilen beslenme faktörleridir.

Mikrobiyolojik düzeyde, barsak mikrobiyotasındaki anormallikler (veya disbiyoz) İBH'nın her iki formunda da niceliksel veya niteliksel olarak bulunmaktadır (22). Son yıllarda İBH riskinin daha önce gastroenterit atağı geçiren kişilerde arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22, 23). Barsak mukozasına ciddi şekilde zarar verdiği bilinen en yaygın bakteriyel patojenler; patojenik *E. coli* suşları, *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Yersinia* ve *Shigella*'dır (24).

Yapılan bazı çalışmalarda, çocukluğun ilk yıllarında antibiyotik kürlerinin sayısı ile ÜK gelişme riskindeki artışın büyüklüğü arasında bir doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur (25). Antibiyotik kullanımına ek olarak, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve oral kontraseptiflerin kullanımı ile artmış ÜK gelişme riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Apendektominin sigara ile benzer şekilde ÜK başlangıcında koruyucu bir faktör olduğu görülmüştür. Apendektominin bir meta-analizde ÜK gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (27). Ayrıca kentleşmenin artık bir risk faktörü olmadığı ve psikojenik komorbiditenin ÜK ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (28).

Ülseratif kolitte, barsak bağışıklık sisteminin ilk savunma mekanizması olan barsak epitelinde aşırı mukozal immün yanıtın hastalığa yol açtığına inanılmaktadır. Normal popülasyonda lenfoid dokudan zengin barsak mukozal kompartmanında fizyolojik olarak inflamasyon vardır. Bu inflamasyon kolon mukozası epitelyal bariyerini geçebilen konakçı mikrobiyal florası, diyet, çevresel faktörler gibi antijenik maddelere cevap olarak oluşmaktadır. Patogeneizde epitel olarak bilinen barsak mukozasının dışını kaplayan müsün maddesinin defekti ve

muhtemelen epitel bariyer sıkı bağlantılarında hasar mevcuttur ve bunun sonucunda daha fazla antijenin bariyere geçmesiyle sonuçlanır.

Antijenlere karşı gelişen immün sistemin aktivasyonu, inflamatuvar kaskadı stimüle eden T hücreler ve olgun dendritik hücreler aracılığıyla gerçekleşir. Mevcut mukozanın lamina propria tabakasında çok fazla sayıda Toll-like reseptör (TLR), spesifik olarak TLR2 ve TLR4 bulunduran aktif ve olgun dendritik hücreler artmış sayıdadır. Ayrıca ÜK, doğal öldürücü T hücrelerini aktive ettikten sonra bir dizi sitokin salınmasını uyararak epitel hücrelerinin apoptozuna sebebiyet veren T-yardımcı (Th) 2 başta olmak üzere atipik Th hücre yanıtı ile karakterize edilmiştir. ÜK patogenezinde önemli rol oynayan diğer immünolojik faktörler arasında tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), interlekin (IL)-13 başta olmak üzere IL-1, IL-6, IL-9, IL-12, IL-23 ve IL-33 olan pro-inflamatuvar sitokinler ve doğal öldürücü T hücreleri bulunmaktadır. Bu sitokinlerin önemli fonksiyonları arasında lenfosit proliferasyonunu ve aktivasyonunu arttıran hücre içi proteinler (Janus Kinaz (JAK) vb.) vasıtasıyla mesajların iletiminin sağlanması bulunmaktadır. Sonuçta ÜK hastalığı, immün yanıtı baskılayan veya aktive eden farklı mukozal immün hücreler ile yapılan çalışmalarla hastalık fenotipi ve patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilen enterik mikroflora arasında, homeostatik dengenin veya immün toleransın bozulması sonucu, immün sistemin uygunsuz aşırı aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır.

2.5. Patoloji

Ülseratif kolitte bir rezeksiyon örneğinin makroskobik muayenesi, klasik olarak rektumu tutan ve inflamasyonun şiddeti giderek azalarak proksimale doğru yayılan, atlama alanları olmayan yaygın ve sürekli bir kronik inflamasyon gösterir. Tutulan mukoza ile normal mukoza arasındaki geçiş keskindir. Mukoza frajil granüler bir görünüme sahiptir ve yüzeysel ülserler gösterir (29).

Ülseratif Kolit, tedavi edilmemiş hastalıkta, genellikle kronik mukozal hasar özelliklerinin eşlik ettiği aktif inflamasyonun varlığını ifade eden kronik aktif kolitin histolojik bir modelini sergiler. Aktivite, kript epitelini infiltre eden nötrofiller (kriptit), kript lümenleri içinde nötrofil koleksiyonları (kript apseleri) veya mukozal

ülserasyonla birlikte veya olmadan yüzey epitelinin infiltrasyonu biçiminde olabilen nötrofil aracılı epitelyal hasarın varlığı olarak tanımlanır (30). Paneth hücre metaplazisi (sol kolonda), inflamatuvar polipler, muskularis mukozanın hipertrofisi ve çok daha az sıklıkla gözlenen submukozal fibrozis kronik sürecin ek özellikleridir (31).

Hastalığın başlangıcında korunmuş kript morfolojisi ve transmukozal infiltratın olmaması ÜK'nin erken evresini dışlamamaktadır. Fokal veya bazal plazmositoz (Plazma hücrelerinin ağırlıklı olarak kriptlerin tabanı ile muskularis mukoza arasında gözlenmesidir.) tanı için en yüksek prediktif değere sahip en erken tanısal özelliktir (32).

Uzun süredir devam eden hastalıkta, yaygın mimari kript distorsiyonu ve lamina propriada artmış hücresellik vardır. Buna paralel olarak dağılım paterni tedavi ile veya tedavi olmaksızın diffüzyon (sürekli) yamalıya (süreksiz) değişebilir (33).

2.6. Klinik

Ülseratif kolit hastalığının en yaygın semptomu mukusun olduğu veya olmadığı diyare ve kanlı dışkılamadır. Hastalığın şiddetine ve hastalık tutulumunun olduğu konuma bağlı olarak diğer ilişkili semptomlar; kramp benzeri karın ağrısı, urgency, tenesmus, mukus akıntısı, inkontinans olarak görülebilir. Rektum inflamasyonu sonucunda sık ve düşük volümlü barsak hareketleri gelişir. Semptomların başlangıcı birkaç hafta içerisinde ilerleyici olması ile birlikte kademeli gelişmektedir. Klinik seyir, hastalığın kronik aralıklı alevlenmeleri ve bunları takiben spontan remisyonları ile gerçekleşecektir. Semptomlar ortaya çıkmadan önce kendini sınırlayan rektal kanama atakları gözlemlenebilir. Distal tutulumu olan hastalarda sık kan ve mukus atılımının eşlik ettiği konstipasyon görülebilir. Hastaların şiddetli inflamasyon varlığında veya uzun süre tedavisiz kalma gibi durumlarında ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomları olabilir. Ayrıca hastaların kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisine, kronik hastalık anemisine veya otoimmün hemolitik anemiye bağlı dispne ve palpasyonları olabilir. Fizik muayenede hafif ve orta şiddetli hastalık durumunda

dikkat çekici özellik olmayabilir. Hastalığın şiddeti ve yaygınlığı doğrultusunda şiddetli koliti olan hastalarda, peritoneal irritasyon bulgusu ve ateşin eşlik ettiği abdominal hassasiyet beklenen bir bulgudur. Klinik seyirde abdominal distansiyon ile birlikte karın ağrısının gelişmesi, ateş, taşikardi ve dehidratasyon bulgularının eşlik etmesi kötüleşmeyi göstermektedir. Hastalığın şiddetini belirlemede dışkılama sayısı, artmış kalp hızı, ateş, hematokezya özellikli semptomlardır. Perforasyon; toksik megakolon durumunda özellikle kortikosteroid alan fulminan kolitli hastalarda oluşabilmektedir.

Ülseratif kolitli hastaların %10 ila %30'unda görülen bazı ekstraintestinal belirtiler de vardır. Hastalık aktivitesi ile ilişkili ekstraintestinal belirtiler arasında episklerit, sklerit, üveit, periferik artropatiler, eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum yer almaktadır. Kolit aktivitesinden bağımsız ekstraintestinal belirtiler arasında aksiyel artropatiler, sakroileit ve ankilozan spondilit yer alır. Ülseratif kolitin önemli bir hepatik ekstraintestinal belirtisi primer sklerozan kolanjittir ve daha yüksek kolorektal kanser riski ile ilişkilidir (15).

2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ülseratif kolit tanısı tek bir tanısal çalışma ile kesin olarak konulamaz. Bunun yerine klinik belirtilerin, laboratuvar testlerinin ve endoskopik, histolojik ve radyolojik bulguların genel bir yorumuna dayanarak yapılır (34). Hastanın hikayesinde aile öyküsü, geçirilmiş operasyonlar, sigara bırakma öyküsü, ekstraintestinal bulgular, otoimmün hastalıklar, romatolojik hastalıklar, malignite öyküsü ek olarak dikkat edilmesi gereken hususlar arasındadır.

Ayırıcı tanıda başlıca CH olmak üzere, enfeksiyöz kolit, vaskülit, vasküler iskemi, ilaç ilişkili kolit, radyasyon koliti, diversiyon proktokoliti, divertiküler kolit yer almaktadır. Yaygın değişken immün yetmezlik ise klinik ve patolojik olarak potansiyel bir taklittir. Mukozal biyopsilerdeki plazma hücre varlığının çok az olması ya da olmaması doğru tanıya götürmektedir (35).

Öyküde diğer kolit nedenlerine yönelik olarak son zamanlarda endemik parazitik enfeksiyonların olduğu bölgelere seyahat, yakın zamanda antibiyotik

kullanımı, proktit nedeni olabilecek cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü, nonsteroid antiinflatuar ilaç/ilaç maruziyeti, kronik kolon iskemisine neden olan aterosklerotik hastalıklar veya geçirilmiş iskemik ataklar, abdominal/pelvik radyasyon maruziyeti sorgulanmalıdır.

İlk değerlendirmede enfeksiyöz kolitten ayrımı ve süperpoze barsak enfeksiyonlarının ekarte edilmesi amacıyla mutlaka mikrobiyolojik dışkı tetkikleri istenmelidir. Tanı anında laboratuvar testleri tam kan sayımı, CRP, ESH, elektrolitleri, karaciğer enzimlerini, dışkı kalprotektin ya da laktoferrin testini içermelidir. Eğer PSK eşlik ediyor ise kolestaz enzimleri ve bilirubin düzeyleri tabloya eklenmelidir.

Ülseratif kolit tanısının sistemik olması durumunda bundan sonraki aşamada ileokolonoskopi yapılması planlanır. Mukozal enflamasyonun anatomik boyutunun bilinmesi, topikal olarak uygulanan uygun tedavilerin seçimi için gerekli olduğundan ve kısa ve uzun vadeli takip için prognostik etkileri bulunduğu için yaygınlık tanı sırasında değerlendirilmelidir (36). Akut şiddetli kolit durumlarında sigmoidoskopinin yeterli olabileceği bildirilmiştir. Crohn hastalığında en kullanışlı endoskopik özellikler süreksiz lezyonlar, striktür ve fistül varlığı ve perianal tutulumdur(37).

2.7.1. Laboratuvar Bulguları

İnflatuar bir sürecin etkin olduğu bilinen ÜK'de tam kan sayımı tetkikinde lökositoz, trombositoz ile anemi görülebilmektedir. Anemi farklı mekanizmalarla İBH'da sık olarak görülür. Mikrositer anemi genellikle İBH'da en sık görülen anemi türüdür ve genellikle demir eksikliği anemisine işaret eder (38). Makrositoz, B12 vitamini veya folat eksikliğine işaret edebilir ve tiyopürin tedavisi sırasında da yaygın olarak görülür; normositoz ise kronik hastalık anemisine işaret edebilir.

İnflamasyona sekonder akut faz yanıtının sonucunda lökosit sayısının artması beklenmektedir. Bu nedenle lökositoz ÜK'ye özgü bir bulgu olmayarak diğer enfeksiyöz nedenler, malignite, stres vb. gibi birçok duruma bağlı olarak

görülebilmektedir. Lökosit sayısı, kortikosteroid kullanımına bağlı olarak artmış veya hastalığın yine tedavisinde yer alan azatiyopürin ve 6-merkaptopürin gibi bazı ilaçların kullanımına sekonder azalmış gözlenebilir. Trombosit sayısının da inflamatuvar mekanizmadan etkilenmesi nedeni artması beklenmektedir. Lökositoz ile birlikte CRP, ESH gibi inflamasyonu gösteren belirteçlerde artış hastalığın akut alevlenmesinde beklenmektedir. Hafif ve orta şiddetli hastalık grubunda normal değerlerde gözlenebilmektedir.

C-reaktif protein akut ve kronik inflamatuvar yanıtı değerlendirmede önemli akut faz reaktanlarından biridir. Kompleman sistemlerini aktive etmek üzere IL-6'ya yanıt olarak karaciğerde sentezlenir. C-reaktif proteinin tanısal doğruluğu ile endoskopinin karşılaştırıldığı kohort ve vaka kontrol çalışmalarının bir meta-analizi, İBH tanısı olan hastalarda endoskopik hastalık aktivitesinin saptanması için ≥ 5 mg / L 'lik bir serum CRP konsantrasyonun görece yüksek bir özgüllüğe sahip olduğunu ve duyarlılığın zayıf olması nedeniyle negatif bir testin aktif bir inflamasyonun varlığını güven verici şekilde dışlamadığını göstermiştir(39).

Albümin negatif bir akut faz reaktanıdır. Bu nedenle akut inflamasyon durumunda albümin seviyelerinde düşüklük görülebilmektedir. Albümin seviyesinin 3,5 mg/dl ve altında olması hipoalbüminemi olarak kabul edilmektedir. Albümin seviyeleri ayrıca malabsorbsiyon, yetersiz beslenme gibi hastalığın semptomlarına bağlı olarak düşük bulunabilir. Hipoalbüminemi, ÜK'nin tanısı esnasında prognostik gösterge olarak kullanılabilir. Ayrıca serum albümin değerinin düşüklüğü yüksek doz kortikosteroid, immünsupresif tedavi ve biyolojik ajan kullanımı ve kolektomi olasılığının artışı ile ilişkilendirilmiştir (40).

Fekal kalprotektin testi ÜK hastalığına tanı konulma aşamasında bir miktar yarar sağlamaktadır. Nötrofillerde yoğun bulunan bir protein olması nedeniyle barsakta bulunan nötrofillerin sayısında artışla ilişkilendirilmiştir. Ülseratif kolit ile ilgili serum biyobelirteçlerine kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir ancak daha düşük özgüllük göstermektedir. Yapılan araştırmalar fekal kalprotektin düzeylerinin düşük saptanması durumunda, İBH tanısı konulma olasılığının %1'in altında olduğunu göstermektedir.

Mevcut serolojik testler tanıyı destekleme alanında kullanılmaktadır. Hastalığın evresinden bağımsız olarak, ÜK hastalarının %60 ila %70'inde perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikolar (P-ANCA) pozitifdir. Crohn hastalığı tanısı olan az sayıda hastada da P-ANCA pozitif bulunur. Diğer bir serolojik test olan anti-saccharomyces cerevisiae antikoları (ASCA) hem ÜK hem CH'da bulunur. Fakat ASCA pozitifliği CH'da daha yaygındır. Bu nedenle, bu iki serolojik belirteçin değerlendirilmesi türler arası ayırım yapılmasında bazı faydalar sağlamaktadır. Karsinoembriyonik antijen (CEA) testinde saptanacak yüksek seviyeler ise ÜK 'nin alevlenmesine işaret edebilir (15).

2.7.2. Radyolojik İnceleme

Görüntüleme yöntemlerinin mukozadaki erken inflamasyonu tanımlama konusundaki yetersizliği nedeniyle ÜK'nin tanı aşamasında kullanımı sınırlıdır. Ancak noninvaziv yöntemler olarak daha az maliyete sebebiyet vermesi, tedaviye yanıtı değerlendirilebilmesi gibi özelliklerinin endoskopik bakı ile korelasyonunun sağlanması adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında hastalığa bağlı olan komplikasyonların yönetiminde büyük önem arz etmektedir.

Düz karın grafisi ÜK hastalığının komplikasyonları arasında olan toksik megakolon ve perforasyon şüphesinde önemli bir yol göstericidir. Hastalık seyrinde inflamasyon nedeniyle kalınlaşan barsak mukozası parmak izi şeklinde gözlenebilir. Düz radyografilerde özellikle transvers kolonda, anormal haustral görünümlü 5,5 cm'den daha büyük non-obstruktif kolon dilatasyonu radyolojik toksik megakolon olarak tanımlanmıştır (41). Haustraların kaybına sekonder gelişen "kurşun boru görünümü" yine düz grafilerde görülebilmektedir.

Çift kontrastlı baryum lavmanı, kolon mukozasının kronik inflamasyonuna bağlı olarak oluşan haustraların kaybı, düğme şeklinde mukozal ülserler, lümen çapının daralması, kısa barsak gibi özelliklerin incelenmesini sağlar. Ek olarak darlığın proksimalindeki barsak segmentinin değerlendirilmesine olanak sunar. Fakat akut şiddetli kolit durumunda perforasyon riski nedeniyle kontrendikedir.

Abdominal Bilgisayarlı Tomografi (BT), ÜK hastalarında akut gelişen abdominal bulguların varlığında tercih edilen ilk kesitsel görüntülemedir. Abdominal BT, ÜK'nin erken evresinde mukozal anormalliklerin saptanmasında düşük duyarlılığa sahiptir, ancak daha ileri evrelerde farklı değişiklikler saptanmaktadır. Spesifik BT bulgusu ise normal kolon ortalama 2-3 mm'lik duvar kalınlığında iken, ÜK'de ortalama 8 mm'lik duvar kalınlığının gözlendiği mural kalınlaşma olarak değerlendirilmektedir.(42, 43). Muscularis mukoza atrofisine bağlı olarak striktürler gözlenir. Ülseratif kolitte beklenenden fazla mural kalınlık (1,5 cm) veya fokal olarak kaybedilmiş mural tabakalaşma endoskopik değerlendirmeyi tetiklemelidir(44).

Manyetik rezonans enterografi (MRE), ince barsak değerlendirmeleri oral yoldan büyük hacimli kontrast maddelerin verilmesiyle uygulanabilir. Kolon duvar kalınlığının 3 mm'nin altında olması normal kabul edilirken, 3-4 mm aralığında olması "gri alan", 4 mm üzerinde olduğu sonuçlar ise patolojik değerlendirilmektedir. Su difüzyonundaki değişikliklerin değerlendirilmesi prensibine dayalı olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi (DWI) birleştiren bir yöntem olan MRG-DWI-kolonografinin, ÜK'de kolonik inflamasyonu göstermede yardımcı bir araç olduğu bildirilmiştir (45). Oral veya rektal hazırlık olmadan gerçekleştirilmektedir.

2.7.3. Endoskopik İnceleme

Endoskopi ile birlikte yapılan biyopsi, ÜK hastalığına tanı koymada duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek araçtır. Ülseratif kolit karakteristik olarak rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerleyen, sürekli ve birleşik kolonik bir tutulum gösteren, inflamasyonun net bir sınır ile sonlandığı bir hastalıktır. Ülseratif kolit hastalığının yaygınlığının tanımlanmasında sık kullanılan Montreal sınıflandırma sisteminde, kapsam (E) endoskopik olarak belirlenir. E1 (Proktit), E2 (sol taraflı veya distal kolit) ve E3 (pankolit) olmak üzere değerlendirilir (46). Primer sklerozan kolanjit tanısına sahip hastalarda rektal korunumlu varyantın daha sık gözlendiği bildirilmiştir (47). Sol kolon tutulumu olan ÜK hastalarının %75'inde, apandisit deliği çevresinde, peri-apendiks kırmızı yama (PARP) veya çekal yama olarak bilinen izole bir iltihaplanma alanı eşlik edebilmektedir (48, 49).

Proktit tutulumu gözlenen hastalarda bu inflamasyon alanının gözlenmesi ile hastalığın proksimal tutulumunun gerçekleşecek olması arasında ilişki gösterilmiştir (50). Pankolit paternine sahip hastaların %20'sinde, hafif inflamatuvar değişikliklerin eşlik edebildiği geri yıkama (back-wash) ileiti bildirilmiştir (51).

Endoskopik bulgular ÜK hastalığının tutulum paterninin şiddetine göre değişmektedir. Hafif hastalıkta eritem, vasküler konjesyon ve görünür vasküler paternin kısmi kaybolması izlenmektedir. Orta derecede aktif kolitte ise, vasküler paternin tamamen kaybolması, mukoza yüzeyine yapışmış kan, erozyonlar ve mukozal frajilite görülmektedir. Bu durumlar ÜK'nin karakteristik endoskopik bulgularıdır. Şiddetli kolit ise spontan kanama ve ülserasyon ile tanımlanmaktadır (52).

2.8. Hastalık Aktivitesini Belirleme

2.8.1. Klinik Aktiviteyi Belirleme

Hastalığın seyrini ve terapötik uç noktaları değerlendirmede, uzun vadeli sonuçları öngörmeye, çeşitli klinik aktivite indeksleri kullanılmıştır. Bunlardan yaygın olarak kullanılanların başında Mayo Klinik Skoru (Kısmi Mayo Klinik veya endoskopik alt skor olarak da adlandırılmaktadır.) gelmektedir. Mayo skoru klinik ve endoskopik bulguların bileşimi ile hastalığın değerlendirilmesidir (53). Rektal kanama, dışkı sıklığı, hekimin küresel değerlendirmesi ve endoskopik olarak mukoza inflamasyonunun ölçütünü içeren 0-12 arasında skordan oluşmaktadır. Kısmi Mayo skoru ise, geniş skorun endoskopi dışında kalan bileşenlerini kullanır. Kısmi Mayo skoru hasta tanımlı tedavi yanıtı (klinik iyileşme) ile iyi bir korelasyon göstermektedir (54).

Mayo skorunun yanında 1955 yılında Truelove ve Witts 6 değişken içeren bir şiddet skoru tanımlamışlardır (55). Bu değişkenler günlük dışkılama sayısı, dışkıda kan, ateş, nabız, hemoglobin ve ESH olarak belirlenmiştir. Bu kriterler temel alınarak hastalık aktivitesi 3 kategoride sınıflandırılmaktadır. En güncel "European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) and European Society of

Gastroenterology and Abdominal Radiology” (ESGAR) (ECCO- ESGAR) tanısal kılavuzunda Truelove ve Witts kriterlerinden uyarlanarak hastalık aktivitesi belirtilmiştir (Tablo 2.1) (56).

ÜK hastalık aktivitesinin standardizasyonunu belirlemede klinik indeksler kullanışlı olmakla birlikte, yaygın kullanıma rağmen, hiçbir skor için klinik uygulamada doğrulama sağlanamamıştır(57).

Tablo 2.1. Ülseratif kolit hastalık aktivitesi, Truelove ve Witts'den uyarlanmıştır (55).

	Hafif	Orta (Hafif ve şiddetli arasında)	Şiddetli
Kanlı dışkılama/gün	<4	4-6	≥6
Nabız atım/dk	<90	≤90	>90
Ateş (°C)	<37.5	≤37.8	>37.8
Hemoglobin g/dL	>11.5	≥10.5	<10.5
ESH mm/sa	<20	≤30	>30
CRP mg/L	Normal	≤30	>30

2.8.2. Endoskopik Aktiviteyi Belirleme

Ülseratif kolit hastalarının endoskopik aktivitesini belirlemek amacıyla yıllar içerisinde birçok skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bu sistemler hastalığın prognozunu öngörmede, mukozal iyileşmeyi sağlamada uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde klinik uygulamada kullanılmaya başlanmıştır.

Truelove ve Witts, ÜK endoskopik özelliklerinin şiddetini sınıflandırmaya yönelik ilk çalışmayı bildirmiştir (55). Bu özellikler mukozanın görünümüne göre 3 kategoriye şu şekilde ayrılmıştır: Normal veya normale yakın (hafif hiperemi veya hafif granülarite) (1), iyileşmiş (2), değişiklik izlenmedi veya daha kötü (3). Bu sınıflandırma endoskopik özelliklerin tanımlanmasında yetersiz olması nedeniyle yaygın kullanılmamıştır.

Baron skorlaması(58), Powell-Tuck İndeksi(59), Sutherland İndeksi(60) literatürde tanımlanmış diğer skorlama sistemleridir.

Rachmilewitz Endoskopik İndeks ise klinikte yaygın olarak kullanılan, kaplanmış mesalazin ile sulfasalazini karşılaştıran randomize klinik bir çalışma için endoskopi tabanlı skorlama sistemi olarak geliştirilmiştir (Tablo 2.2.). Rachmilewitz EAI, mukozanın granülasyonu, mukozanın vasküler paterni, mukozal kırılabilirlik ve mukozal hasar olarak dört bileşen ile değerlendirilmekte olup en yüksek 12 puan ile sonuçlanmaktadır (61).

Tablo 2.2. Rachmilewitz Endoskopi İndeksi

Kriter	Değerlendirme	Puanlama
Granülasyon	Yok	0
	Var	2
Vasküler Patern	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Frajilite	Yok	0
	Dokunmakla Kanama	2
	Spontan Kanama	4
Mukozal Hasar	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

Mayo Endoskopik Skor (MES), 1987 yılında sunulduğu çalışmadan bugüne kadar klinik çalışmalarda en fazla kullanılan skorlama sistemidir. 4 puanlık ölçek ile gruplandırılarak inflamasyon derecesi sınıflandırılmıştır; (0) normal veya inaktif hastalık, (1) hafif hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite), (2) orta derecede hastalık (belirgin eritem, vasküler patern yokluğu, frajilite, erozyonlar) ve (3) şiddetli hastalık (ülserasyon, spontan kanama) (53).

Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi [UCEIS], doğrulanmış 2 endoskopik şiddet indeksinden biridir. UCEIS, kolonun en şiddetli etkilenen kısmını 3 endoskopik bulgu başlığı altında; vasküler patern, kanama ile

erozyonlar ve ülserler olmak üzere derecelendirir. 11 puanlık skor olarak tasarlanan indeks; sonrasında vasküler paterni (0-2), kanamayı (1-4), erozyon ve ülserleri (0-2) toplam 8 puanlık skor olarak değerlendiren bir araca indirgemıştır (62). Gevreklik bu indekste yer almamaktadır.

Ülseratif Kolit Kolonoskopik Şiddet İndeksi [UCCIS], yakın zamanda doğrulanmış olan diğer endoskopik şiddet indeksidir. UCCIS, vasküler patern, granülarite, ülserasyon ve kanama ile gevreklik durumunu belirten bu 4 farklı tanımlayıcıyla birlikte önceden tanımlanmış 4 noktalı bir ölçekle endoskopik şiddetin segmental ve global değerlendirmesinin derecelendirilmesini ve 10 cm'lik bir görsel analog ölçeği (VAS) üzerinde endoskopik şiddetin global değerlendirmesini içeren 6 değişkenden oluşmaktadır. İndeksin yüksek seviyede gözlemciler arası uyuma sahip olduğu doğrulanmıştır (63).

2.9. Prognoz

Ülseratif kolit hastalarında klinik olarak nüks, cerrahi operasyon geçirme oranı, KRK gelişme insidansı prognozu belirleyen temel faktörlerdir. Yapılan çalışmalarla Montreal sınıflamasına göre ÜK hastalarının %30-60'ının proktit, %16-45'inin sol taraflı kolit ve %14-35'inin ekstansif pankolit tutulumuna sahip olduğu gösterilmiştir. Takipte olan hastalarda 10 yıl sonra proksimale uzanım %28 oranında gelişebilmektedir (64). Atakların şiddeti ve tedaviye gösterdikleri yanıt; sistemik belirtilerin gözlemlenmediği asemptomatik durumdan, tedaviye yanıt vermeyen ve cerrahi gerektiren, hayatı tehdit eden toksik megakolon ve fulminan kolit gibi tahmin edilmesi zor komplikasyonlara kadar değişkenlik gösterebilmektedirler. Ülseratif kolit yaygın olarak hafif orta şiddette seyretmektedir. Hastalar tanı sırasında en aktif dönemlerine sahip olmakla birlikte süreç değişen remisyon veya hafif atak dönemleri ile devam etmektedir. Agresif seyirli ÜK, yaklaşık %10-15'lik hastalık grubunda görülebilmektedir. Bunun yanında kümülatif nüks riski 10 yılda %70-80 olarak değerlendirilmiştir. Ülseratif kolit tanısı alan hastalarda, erken kolektominin oranları düşme paterninde izlenmekle birlikte uzun süre zarfında kolektomi oranları stabil seyretmiştir. Hastaların kümülatif operasyon riski ise %10-15 olarak bildirilmiştir (65).

Ülseratif kolit hastalarında KRK riski artmaktadır. Hastalık süresinin, hastalığın derecesiyle birlikte KRK gelişimi açısından en önemli risk faktörleri arasında olduğu kabul edilmektedir (66). Soetikno ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, ÜK hastalığı tanısı ile birlikte PSK tanısı alan hastalarda, sadece ÜK tanısına sahip hastalara göre KRK gelişme riskinin 4 kat artmış olduğu gösterilmiştir (67).

Komplike seyreden ya da agresif seyirli bir hastalık için risk faktörleri arasında 40 yaşın altında başlangıç olması, pankolit şeklinde tutulum paterni, klinik yanıtla karşılık mukozal iyileşmenin elde edilememesi ve yüksek p-ANCA konsantrasyonları yer almaktadır (68).

Ülseratif kolit olarak tanımlanan hastaların %5-10 kadarının tanısı sonunda CH olarak değişebilmektedir. (69).

2.10. Tedavi

2.10.1. Medikal Tedavi

Ülseratif kolit hastalarının tedavisinde belirlenen en önemli amaç, hastaların yaşam kalitesinin sağlıkla ilişkili kısmını korumak ve engelliliğin önüne geçmeye çalışmaktır (70). Bu amaca ulaşmak için remisyonun başlatılmasını ve devam ettirilmesini sağlamak gereklidir. Remisyonun ana hedefleri arasında, barsak alışkanlıklarında normale dönme ve rektal kanamanın olmaması şeklinde tanımlanan klinik semptomlarda iyileşme ile birlikte endoskopik Mayo skorunun ≤ 1 olduğu endoskopik iyileşme yer almaktadır (71, 72). Klinik olarak iyileşme sağlanmasına rağmen (semptomların olmaması), endoskopik iyileşmenin yanında mukozal iyileşmenin sağlanması da remisyonun önemli komponentlerinden biri olarak değerlendirilmekle birlikte, mukozal iyileşmenin sağlanması adına daha agresif tedavi protokolüne geçiş için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (73). Ülseratif kolit hastalarında uygulanacak tedavi basamağına hastalığın şiddetine ve tutulum şeklinin yaygınlığına göre karar verilmektedir.

2.10.1.1. Hafif ila Orta Aktivite Hastalık

Hafif-orta aktiviteli ÜK hastalarında başlangıç tedavisi olarak mesalazin (5-aminosalisilik asit (5-ASA)) önerilmektedir. Bu etken maddenin oral, lavman ve suppozituar formları mevcuttur. Proktit gözlenen hastalar için doğrudan inflamasyon bölgesine etki etmesi nedeniyle 5-ASA suppozituar formu tercih edilmektedir. Remisyonu sürdürmek için birden fazla kez topikal 5-ASA ile nüksü olan veya remisyonun sağlanmasında oral 5-ASA preparatlarına ihtiyaç duyan hastalarda, oral 5-ASA tedavide kullanılmalıdır (74).

En az rektosigmoid tutulumu olan hastalarda, tek başına rektal 5-ASA veya tek başına oral 5-ASA kullanılması ile yapılan karşılaştırmalarda, kombine tedavi alanlarda daha iyi sonuçlara yönelik eğilim gözlenmesi nedeniyle kombine (oral ve topikal) kullanım olarak tedaviye devam edilmesi çok güçlü kanıtlar olmamasına rağmen önerilmektedir. Kombine tedavi için oral doz önerisi 2g/gün ve üzerinde 5-ASA olarak değerlendirilmiştir.

Aktif distal kolite sahip olan ÜK hastalarında, yapılan bazı çalışmalar ile topikal(rektal) kortikosteroid tedavisinin remisyon indüksiyonunu sağlamak adına bir seçenek olabileceği belirtilmiştir. Bu hasta grubunda remisyon indüksiyonunu sağlamak için $\geq 1\text{gr/gün}$ topikal 5-ASA tedavisini, topikal steroid (suppozituar veya lavman) tedavisi ile karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, kanıt düzeyi düşük sunulmakla birlikte remisyon indüksiyonunu sağlamada topikal 5-ASA tedavisi üstün görülmüştür. Bununla birlikte klinik yanıtın indüklenmesinde topikal steroid tedavisine karşılık 5-ASA tedavisi ile önemli ölçüde etkinlik farkı olmadığı görülmüştür (75).

Multimatrix (MMX) preparatı; tüm kolon segmentlerine özellikle distal olan kısım olmak üzere yüksek konsantrasyonlarda, homojen bir şekilde, aktif ilaç dağılımının sağlanmasını hedefleyen, yakın zamanda geliştirilmiş bir ilaç formülasyonudur. Ülseratif kolit hastalarının tedavisinde MMX mesalazin ve budesonid preparatları bulunmaktadır. Oral 5-ASA tedavisine rağmen aktif hafif ila orta derecede ÜK hastalarında, budesonid MMX 9 mg/gün ile plasebo karşılaştırılmış olup klinik ve endoskopik remisyon ile histolojik iyileşmede önemli

bir gelişme gösterilmiştir (76). Bununla birlikte budesonid MMX'in idame tedavisindeki rolü için henüz yeterli veri yoktur.

5-ASA'ya karşı intolerans gösteren veya steroid bağımlı olan hastalar da immünomodülatör grubunda yer alan tiyopürinler ile remisyonun sürdürülmesinde belirgin klinik fayda gösterilmiştir(77).

2.10.1.2. Orta İla Şiddetli Aktivite Hastalık

Orta ile şiddetli aktif ÜK hastalarında oral sistemik kortikosteroid tedavisi remisyon indüksiyonunu sağlamada klinik kullanımda bilinen bir yere sahiptir. Bu kullanımda, 1960'lı yıllarda, çalışmaların yapıldığı dönemde alternatif seçeneklerin sınırlı olmasıyla birlikte sulfasalazin tedavisine üstünlüklerinin gösterildiği iki çalışma temel alınmaktadır (78, 79). Sistemik kortikosteroidler ile ilgili potansiyel yararları ve oluşturabilecekleri yan etki profili nedenli zararları arasında olumlu bir denge kurulduğunda, klinik uygulamada geniş deneyimin olmasıyla birlikte, oral prednizolon (veya prednizon veya metilprednizolon) tedavisi remisyon indüksiyonunda önerilmektedir (75).

Sistemik kortikosteroidlerin ÜK hastalarında remisyonun sürdürülmesinde kullanımı ile ilgili etkin olduğunu gösteren klinik veri bulunmamaktadır. Uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavilerinin, mevcut olan potansiyel yan etki profilinin ciddiyeti ile birlikte bu maruziyetin izlenmesi önem teşkil etmektedir. Kortikosteroid koruyucu tedavi, kortikosteroidlere karşı gelişen kontrendikasyon veya kortikosteroid dirençli hastalık durumunda başlanmalıdır. Bununla birlikte kortikosteroid kürlerinin süresi 3 ay ile sınırlı tutulmalıdır ve kür tamamlandıktan sonra hastalık alevlenmesi yaşayan veya bir yılda birden fazla kez sistemik kortikosteroid kullanımı gereken hastalar, kortikosteroid koruyucu ilaçlarla tedavi açısından değerlendirilmelidir (75).

Geleneksel tedavi ile başarı sağlanamayan veya mevcut tedaviye karşı intoleransı olan hastalarda, anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab ve golimumab) remisyon indüksiyonunda ve ayrıca remisyonun sürdürülmesinde kullanılmaktadır. Mevcut ajanların doğrudan karşılaştırmaya tabi tutulduğu

çalışma mevcut değildir. Bunun yanında biyolojik ajanların immünomodülatör tedaviler ile birlikte kullanımı araştırılmaktadır. İnflksimab tedavisinin yanında azatiyopürin kullanımının, inflksimab monoterapisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (80).

Vedolizumab, tofacitinib ve ustekinumab ise orta ila şiddetli aktif ÜK hastalarında kullanılan diğer biyolojik ajanlardır. Lökosit integrin blokajı yaparak etki gösteren anti-integrinler grubunda yer alan vedolizumab, barsağa giden $\alpha4\beta7$ integrini bloke etmektedir (81). Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini bloke ederek etki gösteren bir anti-sitokindir (82). Tofacitinib, tercihen JAK1 ve JAK3 olmak üzere tüm JAK'ları hedef alan ilk onaylanan oral küçük moleküldür (83).

Anti-TNF ajanlar ile tedavi etkinliğini kaybeden ÜK hastaları için klinik izlemde uygulanabilecek veya uygulanmayacak ilaç tedavilerinin önerisi için henüz yeterli bir kanıt sunulamamıştır (75).

2.10.2. Cerrahi Tedavi

Ülseratif kolit hastaları için cerrahinin acil endikasyonları arasında toksik megakolon, kolon perforasyonu ve kontrolsüz kanama bulunmaktadır. Bunun yanında hastalar elektif olarak, ilaç intoleransı, endoskopik olarak rezeke edilemeyen displazi veya KRK nedeniyle operasyon geçirmektedir (73). Ayrıca maksimum medikal tedaviye rağmen refrakter hastalık durumunda da cerrahi tedavi endikedir (84). Muhtemel medikal tedavi seğeneklerinde olan gelişmeler ile cerrahi oranlarında azalma izlenmiştir. Ülseratif kolit hastalarının tanı aldıktan sonra olan ilk yıl içerisinde %10'u, yaşamları boyunca ise hastaların %30 kadarının cerrahi operasyon geçirdiği belirlenmiştir (85).

Venöz tromboemboli, ÜK hastalığında gözlenen ekstraintestinal bulgulardan biridir. Hastalık alevlenmesi sırasında artan tromboz riski nedeniyle hastane yatışında hastalara venöz tromboemboli profilaksisi önerilmektedir. Restoratif proktokolektomi ve ileal kese anal anastomozu (IPAA), ÜK için kalıcı bir stomadan hastayı koruma adına tercih edilen iki cerrahi yöntemdir (86).

Cerrahi işlem sırasında anastomoz kaçağı, fistül, darlık, pelvik sepsis ve sonrasında oluşabilecek kese işlev bozukluğu gibi komplikasyon riskini azaltmak için tipik olarak subtotal kolektomi ve geçici bir ileostomi operasyonu aşamalı olarak yapılmaktadır (87).

2.11. Komplikasyonlar

Ülseratif kolit hastalarında artmış KRK gelişme riski gözlenmektedir. Bu risk oranının artmış hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Bunun yanında hastalığın yaygınlığı ve şiddeti, eş zamanlı PSK tanısının bulunması, aile öyküsünde KRK olması, tanı yaşı, cinsiyet, darlıklar diğer bilinen risk faktörleri arasındadır (89). Yapılan bir çalışmada tanı ve takip sırasında kolonik darlıkların 5 ve 10 yılda sırasıyla %3,6 ve %4,9 KRK gelişme olasılığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (90). Güncel ECCO kanıta dayalı konsensus değerlendirmesinde, ÜK hastalarında 5 yıl içerisinde darlık tespit edilmesi durumunda bu hastaların yüksek riskli kabul edilerek yıllık kolonoskopi ile takibe alınması önerilmektedir. Bu kılavuzda hastalığın başlangıcından 8 yıl sonrasında hastalığın kapsamının tekrar değerlendirilmesi ve olabilecek displazinin dışlanması için kolonoskopi yapılması önerilmektedir (37).

İleal kese (poş) anal anastomozunun (IPAA) inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan komplikasyonları yaygın görülmektedir. Bu cerrahi yöntem anastomoz kaçağı, fistül ve darlık ile ilişkilidir ve bu cerrahi girişimi geçiren hastaların fekal inkontinans, poşit ve poş yetmezliği açısından risk altında olduğu değerlendirilmektedir. Poşit en sık görülen komplikasyondur ve sıklıkla endoskopi ve histolojik karakterizasyon ile teşhis edilir. Sınıflandırması hastalığın süresine ve semptomların türüne göre yapılmakla birlikte akut poşit tedavisi intravenöz antibiyoterapiden oluşmaktadır (87).

Ülseratif kolitin acil komplikasyonlarından olan toksik megakolon tanısı sistemik toksisite bulgularının görüntüleme yöntemleri kullanılarak desteklenmesi ile konur. Düz karın grafisinde transvers kolon dilatasyonunun 5,5 cm ve üzerinde saptanması toksik megakolon tanısında halen en köklü radyolojik tanımlamadır (91). Bunun yanında BT, hastalığın ciddiyetini belirlemede daha güvenilir bilgi

verebilmesi nedeniyle daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Abdominal BT perforasyon, çıkan flebit gibi toksik megakolonun komplikasyonlarını tespit etmek ve değerlendirmek için önemli bir araçtır (92). Tanı için kolonoskopi gerekli olmamakla birlikte yüksek perforasyon riski nedeniyle toksik megakolon hastalarında önerilmemektedir (93). Toksik megakolon nadir fakat ölümcül komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu hastalar için özellikle bulaşıcı bir hastalık etkeninden şüpheleniliyorsa geniş spektrumlu antibiyotikler ampirik olarak başlangıç tedavisine eklenmektedir. Hastalara en kısa sürede kortikosteroid tedavisinin başlanması gerekmektedir. Tedavinin devamında intravenöz hidrasyon ve barsak istirahati gelmektedir. Fakat cerrahi tedavi öncesi beklenmesi gereken medikal tedavi süresi hakkında tartışmalar devam etmektedir. Takiplerde perforasyon, klinik instabilite, kanama gibi durumlarda cerrahi müdahale açısından değerlendirilmesi hususunda görüş birliği mevcuttur.

2.12. Plazma ve Serum Biyobelirteçleri

Ülseratif kolit hastalarında uygun tedavi modalitesinin belirlenmesinde hastalığın aktivitesinin ve yaygınlığının değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Terapötik hedefin belirlenmesi için bir altın standart yöntem henüz oluşturulamamış olup, medikal tedaviye yanıtın ön görülmesi ve değerlendirilmesi ÜK hastalarının bakımında karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Bu bağlamda aktif hastalığın takibinin yapılmasında endoskopik değerlendirme altın standart olarak kabul edilmeye devam edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar ile mukozal iyileşmenin sağladığı yararların gösterilmesi üzerine terapötik hedef olarak belirlenmesi önerilmektedir. Bunun yanında endoskopi işleminin; maliyetinin yüksek, klinisyen bağımlı, invaziv bir işlem olması ve kısıtlı kullanılabilirliğe sahip olması mevcut olan dezavantajlarıdır. Hastalığın prognozunu ön görmede, özellikle biyolojik ajan tedavileri başta olmak üzere medikal tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde endoskopik indeksler ile korelasyonun gösterilebildiği noninvaziv biyobelirteçler araştırılmaya başlanmıştır.

Lökosit sayısı, CRP, hemoglobin düzeyi, albümin düzeyi ve ESH gibi noninvaziv serum biyobelirteçleri, ÜK'li hastaların takibinde yaygın olarak

değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda CRP değeri aktif mukozal hastalık durumunu göstermede düşük duyarlılığa sahip olmasını açıklar şekilde aktif hastalık varlığında normal serum konsantrasyonu seviyelerinde izlenebildiği gösterilmiştir.(39). Fakat hastalık alevlenmesi sırasında yüksek CRP seviyeleri olan hastalar için CRP değerinin takip aşamasında kullanılabilceği bildirilmiştir. Henüz kanıtlanmış ideal bir serum biyobelirteçi olmamakla birlikte prognozun öngörülmesinde veya değerlendirilmesinde birden fazla biyobelirteçin kombine olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (94).

C-reaktif protein değeri, bir negatif akut faz reaktanı olan serum albümin seviyesi ile oranlanarak bir takım skorlama sistemleri oluşturulmuştur. C-reaktif protein/albümin oranı, yapılan çalışmalarda prognostik faktörleri belirleme açısından değerlendirilmiş olup steroid tedavisine olan yanıtı ve kolektomiye gidişatı öngördüğü bildirilmiştir (95).

Evrensel olarak düşük maliyetli ve ulaşılabilir olan NLO, ideal serum biyobelirteçini belirlemek amacıyla yapılan yeni araştırmalarda parametreler arasına dahil edilmeye başlanmıştır. Son yapılan çalışmalar; kalp kapak hastalıkları, akut koroner sendrom, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozuklukları ve çeşitli inflamatuvar bozuklukların patogeneğinde rol oynadığı hastalık grubunun NLO üzerinde değişikliğe neden olabileceğini göstermiştir (96, 97). Yapılan güncel bir çalışmada, NLO ve PLO birlikte, ÜK hastalarında uygulanan anti-TNF tedavisine olan yanıtın prognostik biyobelirteçi olarak kullanımı açısından değerlendirilmiştir (98).

Yapılan bir çalışmada; trefoil faktör 3 (TFF3), lösinden zengin A-2 glikoprotein (LRG), yüksek hareketlilik grubu kutu 1 proteini (HMGB1), çözünür ST2 (sST2), B hücre aktive edici faktör (BAFF), anneksin A1 (ANXA1), matriks metaloproteinazlar (MMP) ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ÜK hastalarında yeni potansiyel biyobelirteç olma açısından değerlendirilmiştir (99).

Bir büyüme düzenleyicisi olarak görev yapan ve tümör hücre yolaklarının büyümesini baskılayan sitokin ailesinden onkostatin M (OSM), refrakter anti-TNF otoantikörlerine sahip olan hasta grubu ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Anti-

integrin $\alpha\beta6$ antikorunun, ÜK için epitelyal adezyon moleküllerine karşı otoantikor olarak patofizyolojik rolü gösterilmiştir. Bu antikorun titresinin bir defaya mahsus olsa da tanı ve hastalığı izleme belirteci olarak kullanabileceği raporlanmıştır. MiRNA ile birlikte bu 3 belirteç ÜK hastalığına özellikle teşhis koyma aşamasında değerlendirilmektedir (100).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışmaya, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, Helsinki Bildirgesi şartlarına uygun olarak, 17.04.2024 tarihinde onay verilmesi ile başlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı kliniğinde Ocak 2016 - Mayıs 2024 tarihleri arasında ÜK tanısı ile takipli olup rektosigmoidoskopi ve/veya kolonoskopi yapılan ve bu endoskopik işlemlerden en fazla 30 gün öncesinde veya 30 gün sonrasında olmak üzere, CRP ve albümin değerlerinin mutlak bulunduğu kan sonuçları ile değerlendirilen, 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi.

3.3. Yöntem

Hasta bilgilerine hastane elektronik bilgi sistemi ve endoskopi ünitesi rapor arşivi taranarak ulaşım sağlanmıştır. Hastaların yaş ve cinsiyet olarak demografik bilgileri, endoskopik indeksleri, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet, ortalama trombosit (platelet) hacmi (MPV), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), CRP, ESH, albümin, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), üre, kreatinin değerlerinin olduğu kan sonuçlarına retrospektif olarak ulaşım sağlanmıştır. Endoskopik işleme en yakın tarihli laboratuvar sonuçları değerlendirmeye alınmış olup endoskopi yapılan tarihten önce veya sonra 30 gün içerisinde belirtilen kan parametreleri olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu laboratuvar değerlerine ek olarak; ulaşılan değerler arasından CRP değeri/serum albümin düzeyi oranı ile CAO, mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı oranı ile NLO, mutlak platelet sayısı/mutlak lenfosit sayısı ile PLO elde edilerek endoskopik aktivite indeksi ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla parametrelerimize dahil edilmiştir.

Kliniğimizde takip edilen ÜK hastalarının endoskopik aktivitesini belirlemek için yapılan rektosigmoidoskopi ve kolonoskopi işlemlerinde Rachmilewitz EAI kullanılmıştır. Bu indeks toplam 12 puandan oluşmakta olup literatürde yapılan güncel çalışmalar değerlendirildiğinde 4 puan altı remisyon 4 puan ve üstü aktif hastalık olarak kabul edilmiştir. Mevcut kriterler dahilinde çalışmaya alınan hastalar için EAI 4 altında olan hasta tespit edilememiştir. Bu nedenle remisyon grubu ve aktif hastalık grubu oluşturulamamıştır. Rachmilewitz EAI skora göre aktif hastalık grubu, puanlama sistemine göre 4-6 aralığında hafif aktivite, 7-9 aralığında orta aktivite, 10-12 aralığında şiddetli aktivite olarak değerlendirilmektedir. Çalışmada hafif ve orta aktiviteye sahip hastalar bir grup kabul edilmiş olup ikinci gruba şiddetli aktiviteye sahip olan hastalar dahil edilmiştir. Bu şekilde gruplandırma modeli ÜK hastalığının tedavi modalitesinde olan hafif ve orta aktiviteli hastalık grubunun aynı kategoride, şiddetli hastalık grubunun ayrı bir kategoride sınıflandırılarak tedavi edilmesine istinaden oluşturulmuştur. Bu şekilde hastalık aktivitesinin derecesini değerlendirmede serum biyobelirteçleri için anlamlı bir eşik değerine ulaşılması amaçlanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics V 25.0 ve TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmede histogram, q-q grafiği ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İkili gruplar arası nicel değişkenleri karşılaştırmada Mann -Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve korelogram grafiği kullanıldı. Endoskopik aktivite durumunu kestirmede çeşitli tanı testi skorlarının değerlendirilmesi için Receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı. Her bir skor değeri için eğri altında kalan alan (AUC) ve eşik değeri (cut-off) hesaplandı. Her bir skorun tanı testi performansını değerlendirmek için duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

Değişkenler	Toplam (n=196)	
Yaş	49,91±16,41	
Cinsiyet	Kadın	123(%62,8)
	Erkek	73(%37,2)
ÜK EAI	7,79±1,59	
Hemoglobin (g/dL)	12,88±1,98	
Lenfosit (x10 ³ /µL)	2,15±0,89	
MPV (fL)	8,72±1,32	
Albümin (g/dL)	4,27±0,62	
Lökosit (x10 ³ /µL)	8,30(6,76-10,04)	
Platelet (x10 ³ /µL)	317,0(246,4-377,8)	
Nötrofil (x10 ³ /µL)	5,09(3,81-6,45)	
RDW (%)	14,3(13,6-16,2)	
CRP (mg/L)	8,70(3,52-18,73)	
Sedimentasyon (ESH)	22,0(10,0-33,0)	
AST (U/L)	15,40(12,35-19,00)	
ALT (U/L)	14,00(9,05-20,00)	
Total bilirubin (mg/dL)	0,40(0,30-0,59)	
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,170(0,113-0,224)	
ALP (U/L)	77(64-96)	
GGT (U/L)	17(12-25)	
Üre (mg/dL)	24,9(19,8-29,3)	
Kreatinin (mg/dL)	0,82(0,66-0,97)	
CAO	1,93(0,76-4,94)	
NLO	2,48(1,77-3,66)	
PLO	156,02(114,35-219,17)	

Veriler ortalama \pm standart sapma, n(%) ve ortanca(25.çeyrek-75.çeyrek) alınarak hesaplanmıştır.

Çalışmada yer alan 143 hastanın 196 endoskopik görüntülemesi ve kan örneklemelerinden elde edilen verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler tablo 4.1.'de yer almaktadır. Çalışmada yer alan kişilerin yaşı 49,91±16,41 olarak elde edilmiştir. Cinsiyet dağılımı 123(%62,8) erkek, 73(%37,2) kadın şeklindedir.

Endoskopik aktivite indeksi düzeyi $7,79 \pm 1,59$ şeklindedir. Hemoglobin düzeyi $12,88 \pm 1,98$ g/dL, lenfosit düzeyi $2,15 \pm 0,89 \times 10^3/\mu\text{L}$, MPV düzeyi $8,72 \pm 1,32$ fL, albümin düzeyi ise $4,27 \pm 0,62$ g/dL olarak bulunmuştur. Lökosit düzeyi $8,30(6,76-10,04) \times 10^3/\mu\text{L}$, platelet düzeyi $317(246,4-377,8) \times 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil düzeyi $5,09(3,81-6,45) \times 10^3/\mu\text{L}$, RDW düzeyi $\%14,3(13,6-16,2)$, CRP düzeyi $8,700(3,515-18,725)$ mg/L, sedimentasyon düzeyi $22,0(10,0-33,0)$, AST düzeyi $15,40(12,35-19,00)$ U/L, ALT düzeyi $14,00(9,05-20,00)$ U/L, total bilirubin $0,40(0,30-0,59)$ mg/dL, direkt bilirubin düzeyi $0,170(0,113-0,224)$ mg/dL, Alkalen fosfataz (ALP) düzeyi $77(64-96)$ U/L, Gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi $17(12-25)$ U/L, üre düzeyi $24,9(19,8-29,3)$ mg/dL, kreatinin düzeyi $0,82(0,66-0,97)$ mg/dL, CAO düzeyi $1,93(0,76-4,94)$, NLO düzeyi $2,48(1,77-3,66)$, PLO düzeyi $156,02(114,35-219,17)$ olarak elde edilmiştir. Hastaların $\%83$ 'ü hafif-orta aktivite($n=163$), $\%17$ 'si şiddetli aktivite($n=33$) olarak değerlendirildi.

Tablo 4.2. Cinsiyete göre endoskopik aktivite indeksi düzeylerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Cinsiyet		<i>p</i>
	Erkek (<i>n</i> =123)	Kadın (<i>n</i> =73)	
EAI	$7,84 \pm 1,44$	$7,70 \pm 1,82$	0,578

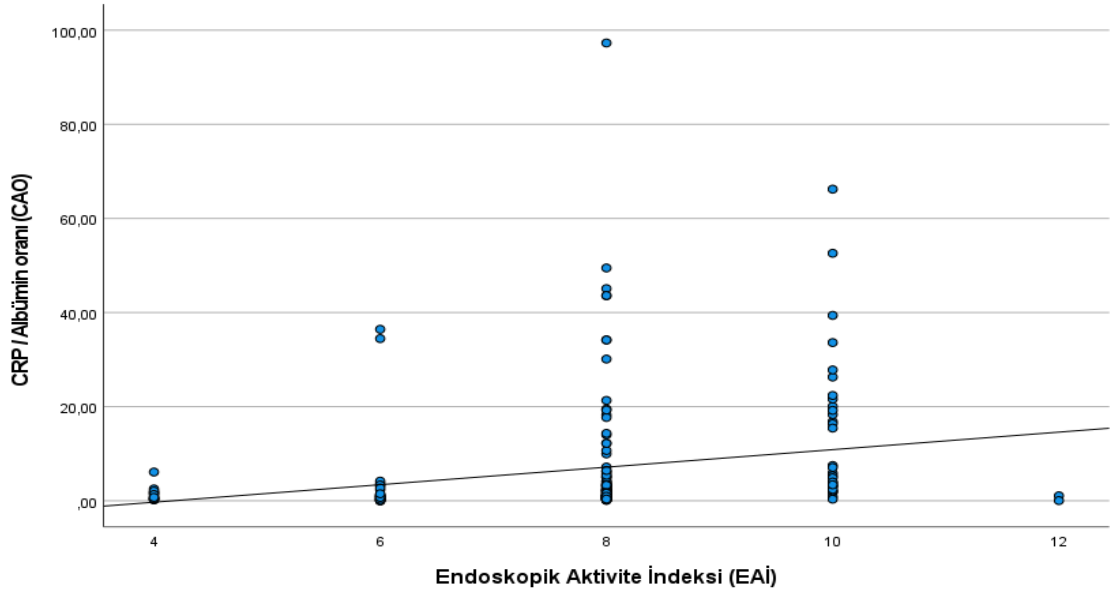
Veriler ortalama \pm standart sapma olarak alınmıştır.

Tablo 4.2.'de endoskopik aktivite indeksinin kadın ve erkeklerdeki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.3. Endoskopik aktivite indeksinin diğer değişkenler ile ilişkisi.

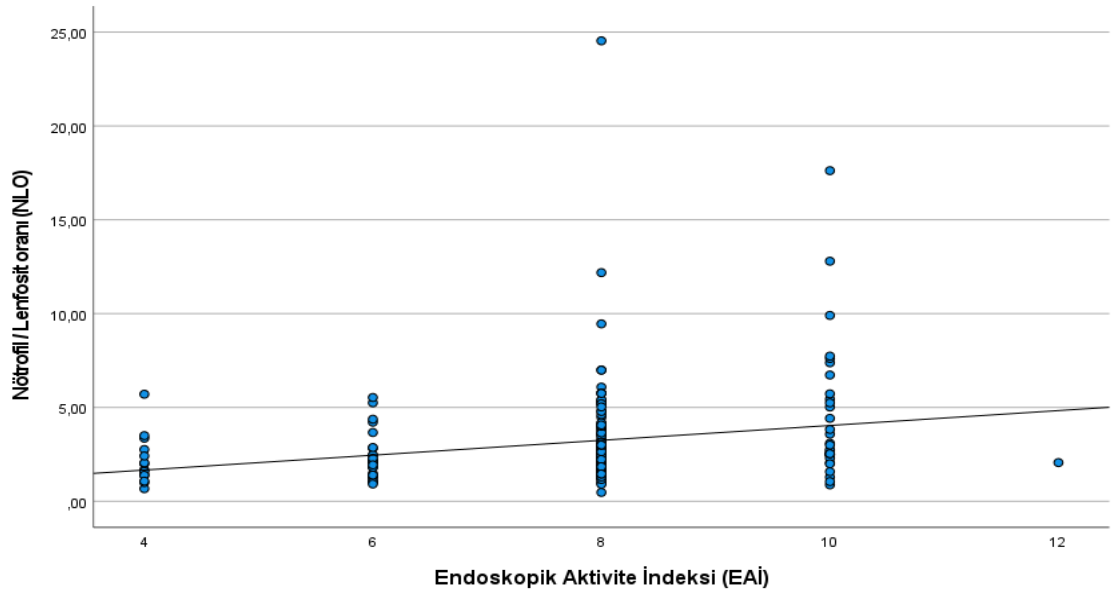
Değişkenler	EAI	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	0,146	0,041
Hemoglobin (g/dL)	-0,032	0,661
Lenfosit (x10 ³ /µL)	-0,159	0,027
MPV (fL)	0,051	0,478
Albümin (g/dL)	-0,243	<0,001
Lökosit (x10 ³ /µL)	0,176	0,015
Platelet (x10 ³ /µL)	0,059	0,416
Nötrofil (x10 ³ /µL)	0,251	<0,001
RDW (%)	0,060	0,409
CRP (mg/L)	0,219	0,002
Sedimentasyon (ESH)	0,035	0,686
AST (U/L)	-0,066	0,362
ALT (U/L)	0,017	0,811
Total bilirubin (mg/dL)	0,044	0,566
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,086	0,271
ALP (U/L)	-0,018	0,815
GGT (U/L)	0,033	0,660
Üre (mg/dL)	0,029	0,695
Kreatinin (mg/dL)	-0,022	0,765
CAO	0,229	0,001
NLO	0,228	0,001
PLO	0,128	0,078

Endoskopik aktivite indeksinin diğer değişkenler ile ilişkisi incelendiğinde yaş, lenfosit, albümin, lökosit, nötrofil, CRP, CAO ve NLO değişkenleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin düzeyi, yaş değişkeni için pozitif yönde çok zayıf (0,146), lenfosit için negatif yönde çok zayıf (-0,159), albümin değişkeni için negatif yönde zayıf (-0,243), lökosit değişkeni için pozitif yönde çok zayıf (0,176), nötrofil değişkeni için pozitif yönde zayıf (0,251), CRP değişkeni için pozitif yönde zayıf (0,219), CAO için pozitif yönde zayıf (0,229) ve NLO için pozitif yönde zayıf (0,228) şeklindedir. Diğer değişkenler ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



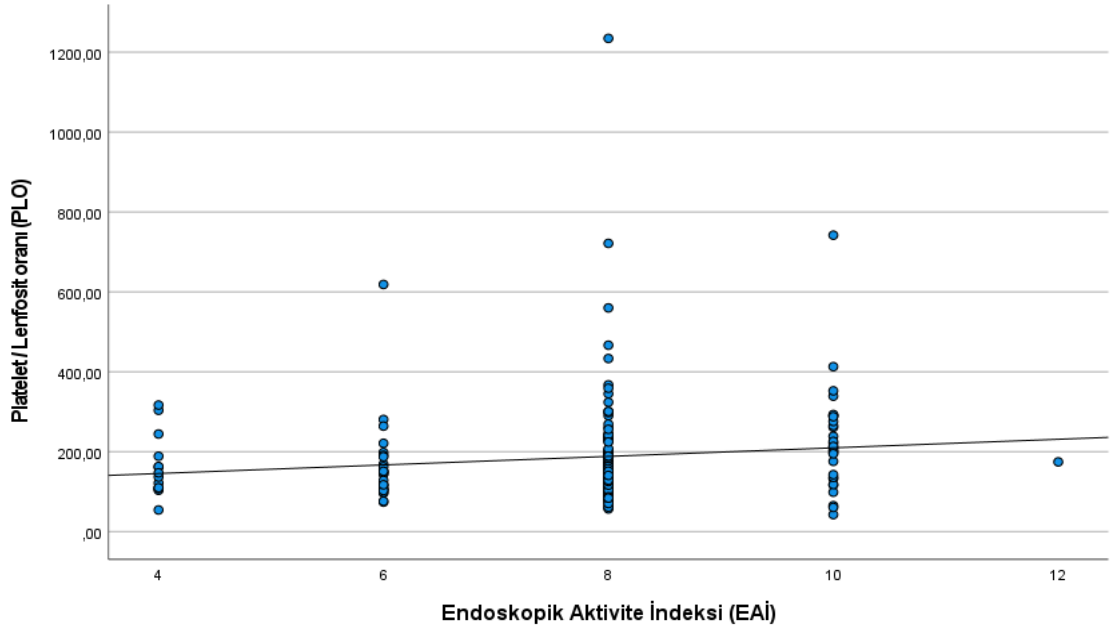
Şekil 4.1. Endoskopik aktivite indeksi ile CAO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

EAI ile CAO arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,229$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).



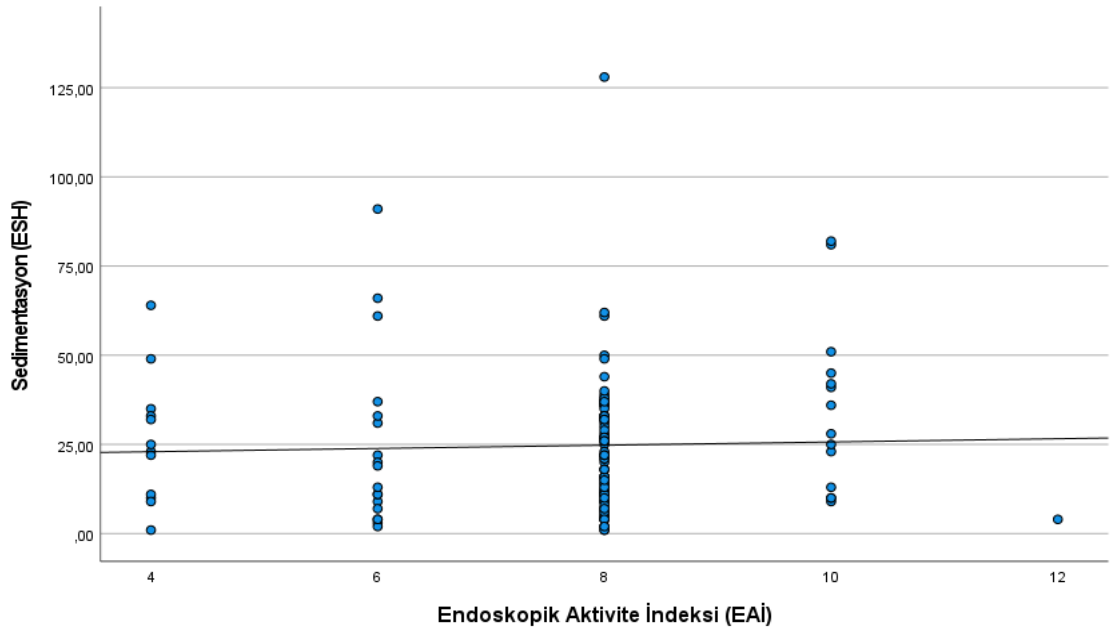
Şekil 4.2. Endoskopik aktivite indeksi ile NLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

EAI ile NLO arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,228$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).



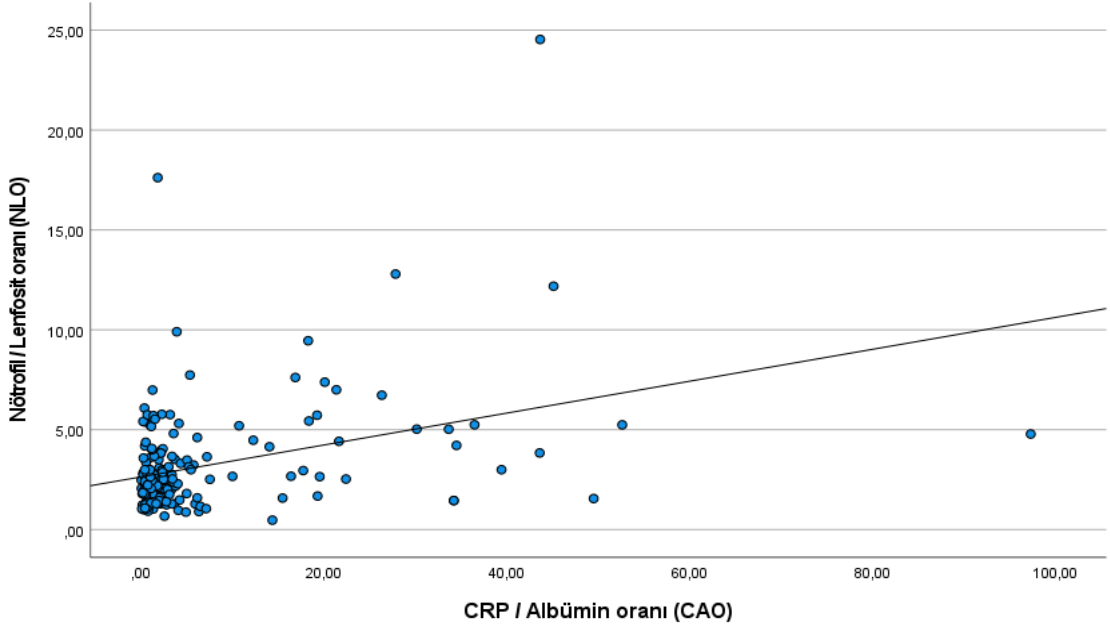
Şekil 4.3. Endoskopik aktivite indeksi ile PLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

EAI ile PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



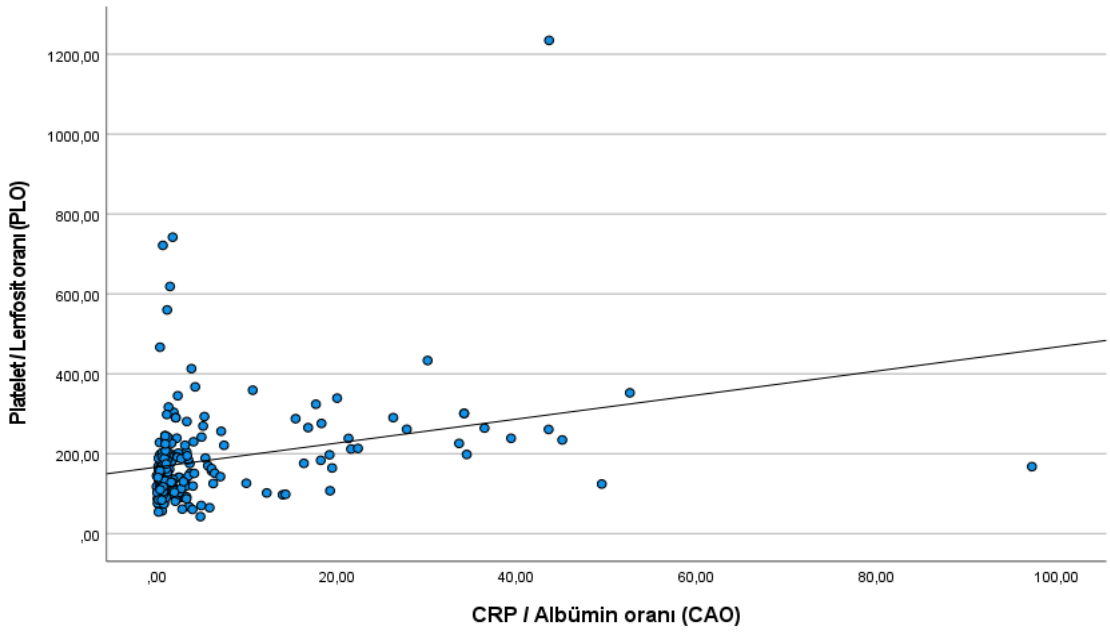
Şekil 4.4. Endoskopik aktivite indeksi ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

EAI ile sedimantasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



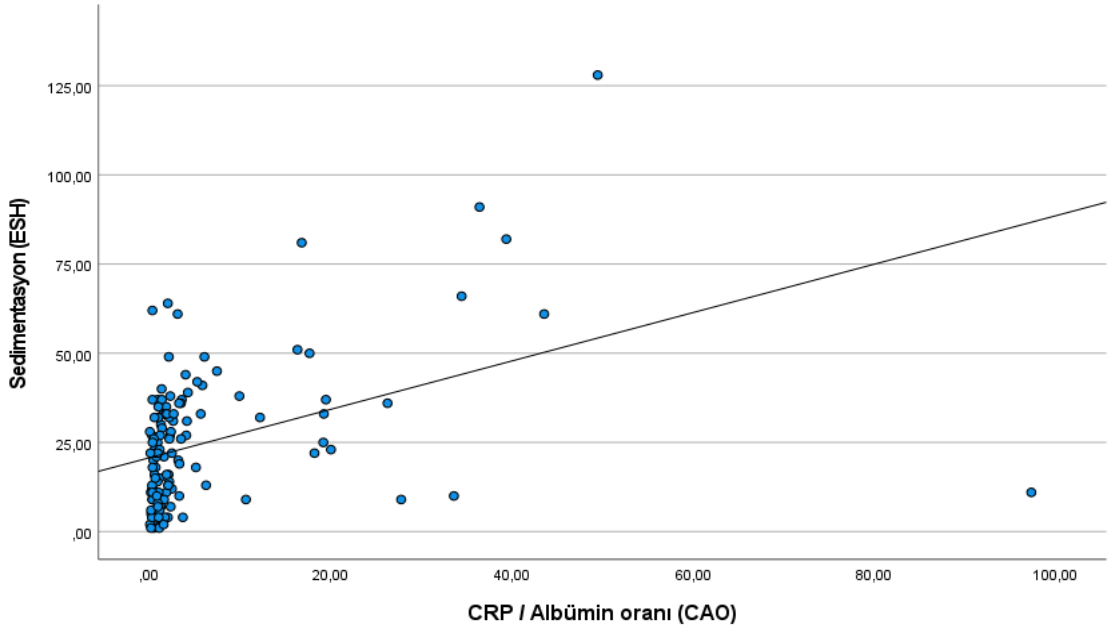
Şekil 4.5. CAO ile NLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

CAO ile NLO arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,366$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).



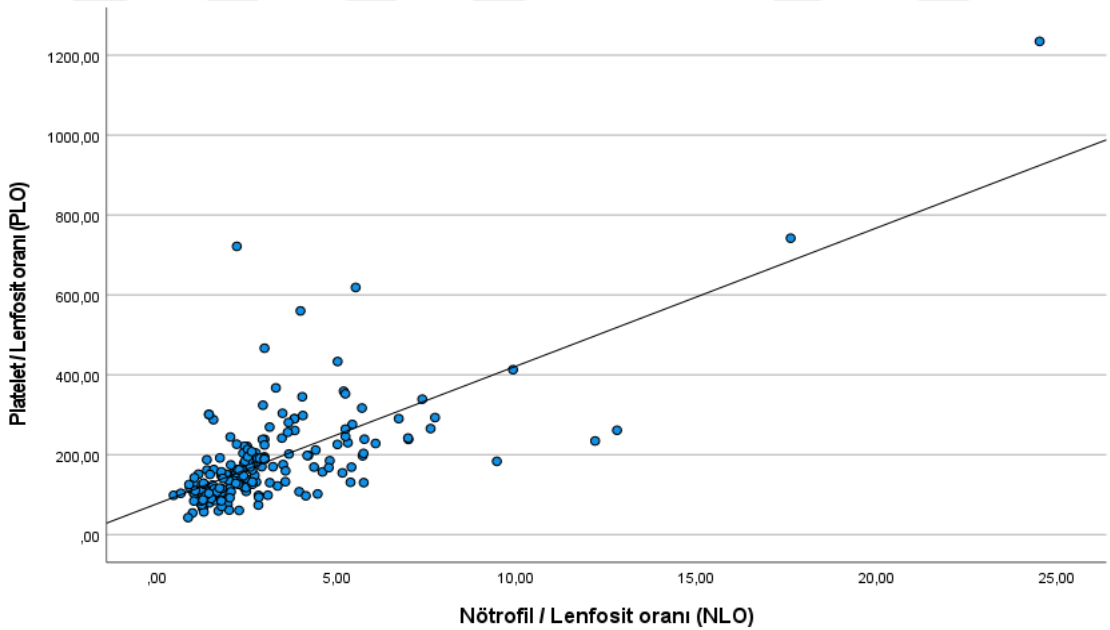
Şekil 4.6. CAO ile PLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

CAO ile PLO arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,286$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).



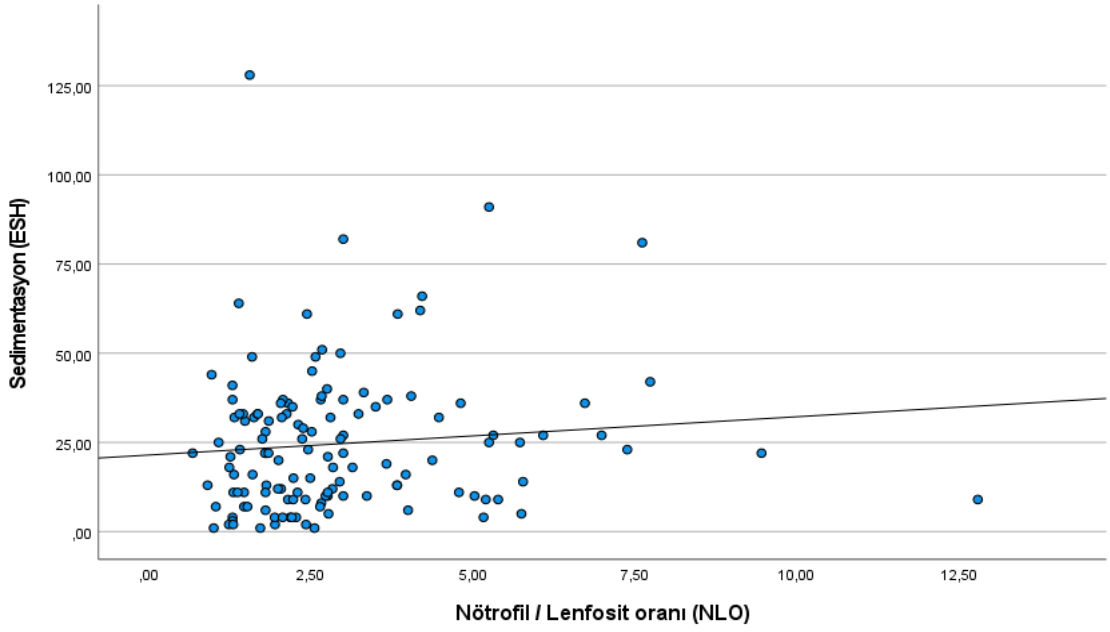
Şekil 4.7. CAO ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

CAO ile sedimantasyon arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,419$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).



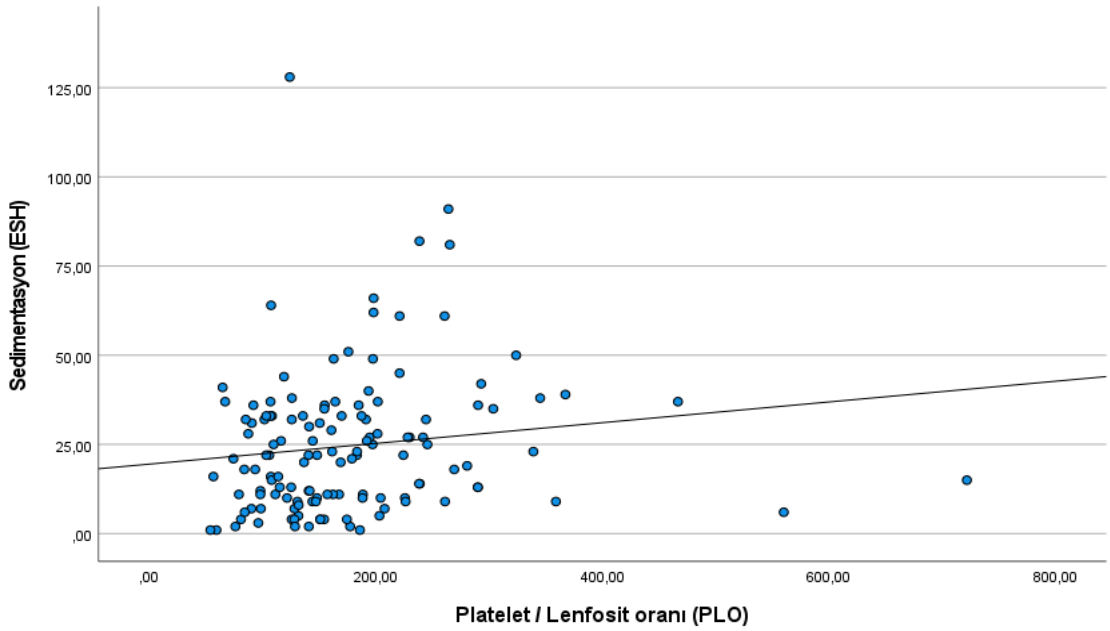
Şekil 4.8. NLO ile PLO arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

NLO ile PLO arasında pozitif yönde iyi düzeyde ($r=0,717$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).



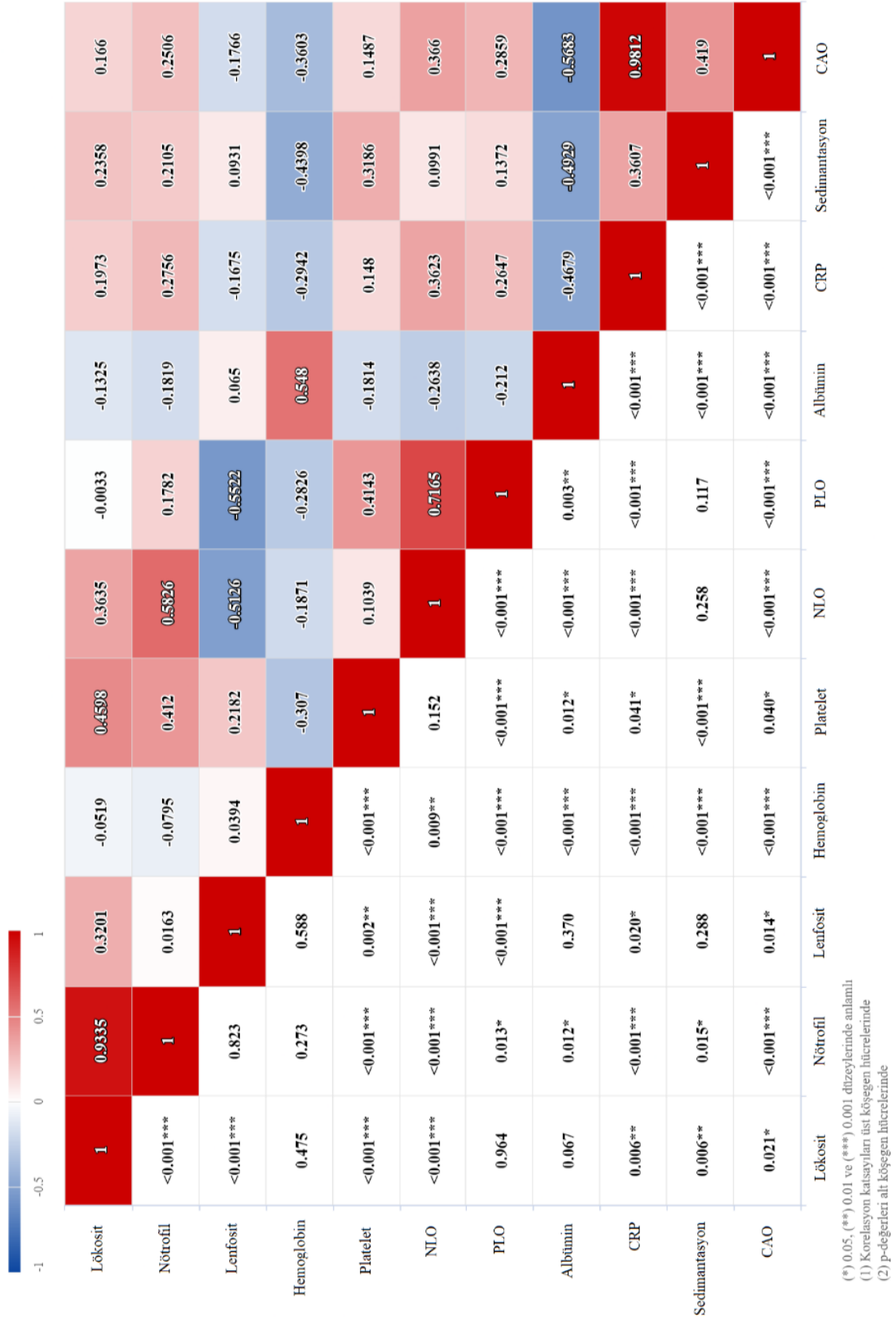
Şekil 4.9. NLO ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

NLO ile sedimantasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.10. PLO ile ESH arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.

PLO ile sedimantasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.11. Çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi grafiği.

Şekil 4.11.'de lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet, NLO, PLO, albümin, CRP, sedimentasyon, CAO değişkenlerinin birbirleri ile olan korelasyonları yer almaktadır. Korelasyon katsayılarının yorumlanması 0,00-0,20 arası ilişki yok, 0,20-0,40 arası zayıf ilişki, 0,40-0,60 arası orta düzey ilişki, 0,60-0,80 arası iyi düzeyde ilişki, 0,80-1,00 arası çok iyi düzeyde ilişki şeklindedir. Bu bilgiler doğrultusunda yukarıda yer alan grafikte kırmızı renkte koyuluk arttıkça pozitif, mavi renkte koyuluk arttıkça negatif yönde ilişkinin kuvvetlendiği yorumu yapılmaktadır.

Tablo 4.4. Çeşitli değişkenlerin EAI kullanılarak hafif-orta ve şiddetli aktivite durumuna göre karşılaştırılması.

Değişkenler	EAI		p
	Hafif – Orta Aktivite (n=161)	Şiddetli Aktivite (n=31)	
Hemoglobin (g/dL)	13,02±1,94	12,17±2,11	0,029
Lenfosit (x10 ³ /µL)	2,19±0,90	1,95±0,87	0,165
Albümin (g/dL)	4,35±0,57	3,85±0,68	<0,001
Lökosit (x10 ³ /µL)	8,16 (6,73-9,79)	10,00 (7,05-11,78)	0,029
Platelet (x10 ³ /µL)	316,0 (249,0-374,3)	345,0 (242,9-468,0)	0,266
Nötrofil (x10 ³ /µL)	4,94 (3,80-6,23)	6,60 (3,90-8,42)	0,010
CRP (mg/L)	6,38 (3,08-14,30)	24,70 (11,32-78,65)	<0,001
Sedimentasyon (ESH)	21,0 (10,0-33,0)	28,0 (10,0-45,0)	0,106
CAO	1,42 (0,66-3,36)	5,90 (2,73-20,85)	<0,001
NLO	2,41 (1,68-3,42)	3,00 (2,29-5,73)	0,005
PLO	151,00 (109,24-197,87)	211,80 (136,00-287,71)	0,004

Veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (25. çeyrek-75. çeyrek) alınarak hesaplanmıştır.

Toplam 196 endoskopik değerlendirme arasından, anlamlı verilerin ortak paydada karşılaştırılması için eksik veri girişi olan 4 vaka çıkarılmıştır.

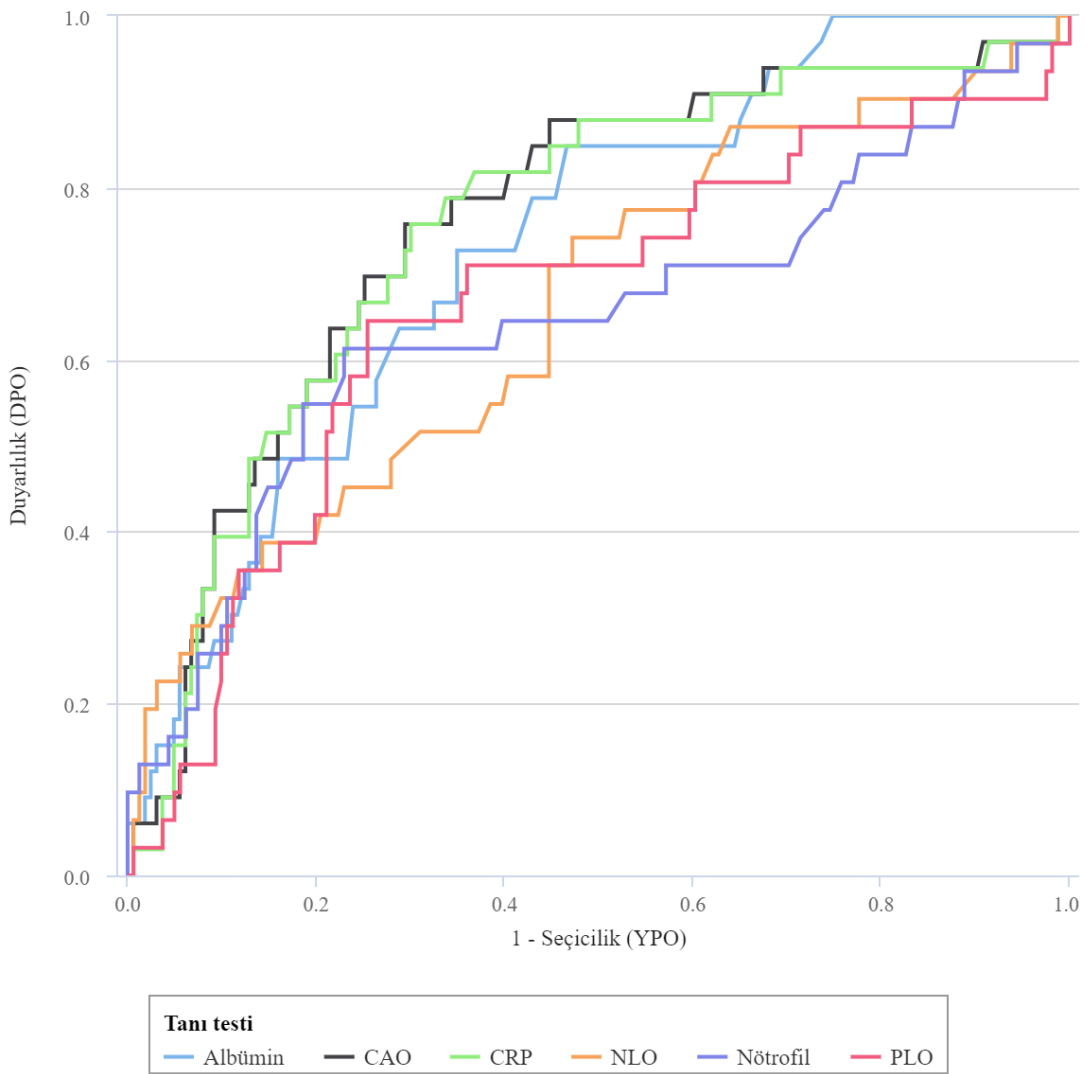
Tablo 4.4.'te endoskopik aktivite indeksi hafif-orta olan ve şiddetli olan kişilerde hemoglobin, lenfosit, albümin, lökosit, platelet, nötrofil, CRP, sedimentasyon, CAO, NLO, PLO değişkenlerinin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucunda hemoglobin, albümin, lökosit, nötrofil, CRP, CAO, NLO, PLO değişkenlerinin düzeyi her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Bu farklılık hemoglobin ve albümin değişkenlerinin düzeylerinin hafif-orta olan grupta şiddetli olan gruptan yüksek bulunmasından kaynaklanmaktadır. Lökosit, nötrofil, CRP, CAO, NLO ve PLO değişkenlerinin düzeyleri ise şiddetli olan grupta hafif-orta olan gruptan yüksek bulunmasından kaynaklı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Lenfosit, platelet ve sedimentasyon değişkenlerinin düzeyleri her iki grupta benzer düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Endoskopik aktivite durumunu kestirmede çeşitli ölçümlerin tanı testi performans ölçüleri.

Değişkenler	İstatistiksel Tanı Performans Ölçüleri				ROC eğrisi istatistikleri	
	DUY (%95GA)	SEÇ (%95GA)	PKD (%95GA)	NKD (%95GA)	AUC	p
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ($\leq 1,57$)	0,45 (0,29-0,62)	0,75 (0,68-0,81)	0,26 (0,16-0,40)	0,88 (0,81-0,92)	0,585	0,157
Albümin (g/dL) ($\leq 4,45$)	0,85 (0,69-0,93)	0,53 (0,46-0,61)	0,27 (0,19-0,36)	0,95 (0,88-0,98)	0,733	<0,001
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (≥ 341)	0,55 (0,38-0,71)	0,66 (0,59-0,73)	0,24 (0,15-0,35)	0,88 (0,81-0,93)	0,562	0,334
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ($\geq 6,28$)	0,61 (0,44-0,76)	0,77 (0,70-0,83)	0,34 (0,23-0,470)	0,91 (0,85-0,95)	0,645	0,022
CRP (mg/L) ($\geq 11,83$)	0,76 (0,59-0,87)	0,70 (0,63-0,76)	0,34 (0,24-0,45)	0,93 (0,88-0,97)	0,755	<0,001
CAO ($\geq 3,03$)	0,76 (0,59-0,87)	0,71 (0,63-0,77)	0,34 (0,24-0,46)	0,94 (0,88-0,97)	0,760	<0,001
NLO ($\geq 2,45$)	0,74 (0,57-0,86)	0,53 (0,45-0,60)	0,23 (0,16-0,32)	0,91 (0,84-0,96)	0,658	0,006
PLO ($\geq 194,93$)	0,65 (0,47-0,79)	0,75 (0,67-0,81)	0,33 (0,22-0,45)	0,92 (0,86-0,95)	0,662	0,006

DUY: Duyarlılık; SEÇ: Seçicilik; PKD: Pozitif kestirim değeri; NKD: Negatif kestirim değeri; AUC: Eğri altında kalan alan; GA: Güven aralığı.

Tablo 4.5.'de endoskopik aktivite indeksi hafif-orta ve şiddetli aktivite olan kişileri birbirinden ayırt etmede hemoglobın, lenfosit, albümin, lökosit, platelet, nötrofil, CRP, sedimentasyon, CAO, NLO, PLO değişkenlerinin hesaplanan eşik değerlerine göre performansları değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda albümin, nötrofil, CRP, CAO, NLO ve PLO değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzey ayırma yapabildiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hemoglobın, lenfosit, lökosit, platelet ve sedimentasyon değişkenleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 4.12. EAI hafif-orta ve şiddetli aktivite olan grupları ayırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerin ROC grafiği

5. TARTIŞMA

Ülseratif kolit için hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi hastalara uygun tedavi protokollerinin başlanmasında büyük önem arz etmektedir. Bunun yanında başlanılan tedavi etkinliğinin veya bir üst basamak tedaviye geçişin belirlenebildiği standardize edilmiş bir yöntem henüz bulunamamıştır. Bu nedenle hastalığın takibinde klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve kesitsel görüntülemelerin değerlendirildiği multidisipliner bir yaklaşım izlenmektedir. Günümüzde ise biyopsi ile birlikte gerçekleştirilen endoskopi işlemi referans standart olarak kabul görmektedir (56). Terapötik hedef noktasında olumlu prognoz ile ilişkisi gösterilen mukozal iyileşmenin, uluslararası bir konsensüs panelinde önemli bir hedef olarak kabulü önerilmiştir (71). Buna istinaden ÜK için tedaviye yanıt ve ayrıca hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesinde, rektum mukozasını kesintisiz tutan bir hastalık olması nedeni total kolonoskopi işlemi referans olarak belirlenmiş olup, çoğu hastada fleksible sigmoidoskopinin hastalık aktivitesini değerlendirmede yeterli olduğu bildirilmiştir (56). Ancak bu işlemlerin invaziv olması ve buna bağlı olarak hasta tarafından kabul görmemesi, işlem öncesi hazırlık gerektirmesi, operatör bağımlı, yüksek maliyetli, kısıtlı kullanılabilirlik şeklinde sahip oldukları dezavantajları noninvaziv biyobelirteçlere yönelik ihtiyaçları arttırmıştır.

Yaptığımız çalışmada, hemogram, serum albümin değeri, CRP ve ESH değerleri ile birlikte bu parametrelerden elde edilen CAO, NLO, PLO sonuçlarının birer serum biyobelirteçi olarak endoskopik aktivite ile ilişkisi ve endoskopik aktiviteyi öngörmeye kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

Literatürde ÜK hastalığının endoskopik aktivitesinin belirlenmesi için birçok skorlama sistemi kullanılmıştır (101). Çalışmamızda mevcut olan endoskopik değerlendirmeler klinikte yaygın olarak kullanımı görülen Rachmilewitz EAI skorlama sistemi kullanılarak yapılmıştır (61). Ülseratif kolit hastalığının takibinde aktivasyon durumunun ilk değerlendirilmesinde lökosit, CRP ve ESH en yaygın kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir. Fakat düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları hastalık aktivitesini değerlendirmede tek başlarına

üstün olmadıklarını göstermiştir (102). Buna karşılık yüksek CRP seviyelerinin endoskopik aktivite indeksleri ile bir korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir (3, 103). Sistemik inflamasyonun izlendiği hastalıklar, lökosit parametrelerinde birtakım değişiklikler, özellikle dolaşımda bulunan nötrofil serisinde artış ve lenfosit serisinde reaktif bir yanıt olarak azalma ile karakterizedir (104). Ülseratif kolit hastalığında görülen intestinal inflamasyona istinaden, kolay ulaşılabilir bir tetkik olarak hemogram parametrelerinde gözlenen bu değişim, hastalığın endoskopik aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir çalışma alanı oluşturmuştur (98, 105, 106). Son yıllarda bu parametrelerden mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranı ile elde edilen NLO, literatürde inflamatuvar sürecin rol oynadığı bilinen farklı hastalık alanlarında araştırılmıştır. Koroner arter hastalığı, akut pankreatit, romatolojik hastalıklar, bazı malignitelerin sonuçlarını ön görmede NLO sistemik inflamatuvar bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (107-110). Akpınar ve arkadaşlarının ÜK tanılı aktif durumda olan 104 hasta, remisyonda olan 104 hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 105 kişilik kontrol grubu ile Rachmilewitz EAI skorunu kullanarak yaptıkları çalışmada, endoskopik aktivitenin belirlenmesinde NLO'nun duyarlılığını %76 olarak saptamışlardır (111). Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda ve cerrahi durumlarda NLO'nun kötü prognostik süreci belirlemede lökositten üstün olduğu gösterilmiştir (112, 113). Akut inflamasyon durumunda salgılanan sitokinlerin etkisi ile platelet seviyelerinde artış görülebilmektedir. Bu nedenle trombositoz, inflamatuvar süreçlerin akut döneminde yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır (114). Buna eşlik eden fizyolojik strese bağlı lenfosit seviyelerindeki azalmanın sonucu entegre edilerek PLO ile hastalık aktivasyonunun belirlenmesi, kısıtlı sayıda olmakla birlikte çalışmalarda değerlendirilmiştir. Chen ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada serum platelet seviyesi EAI ile pozitif korelasyon gösterirken MPV değerinin negatif korelasyon göstermekte olduğu bulunmuştur (115). Bir diğer yeni serum biyobelirteçi olarak CAO araştırılmaktadır. Aktif inflamasyon durumunda IL-6 ve TNF-alfa gibi salgılanan sitokinlere yanıt olarak CRP'nin tersine karaciğerden albümin sentezinde azalma gözlenmektedir. İnflamasyonun şiddeti bu iki parametrede farklı yönlerde gözlenen değişiklik ile akut dönemde yüksek düzeyde ilişkili olabilir. Ayrıca hipoalbüminemi, kronik

inflatuar sürecin devam etmesi ve yetersiz beslenme sonucunda malnütrisyon nedeni görülmektedir (116). Akut pankreatit, sepsis, pankreas kanseri gibi hastalıklarda, CAO'nun hastalığın seyrini tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (117-119). Literatürde ÜK hastalığının değerlendirilmesinde CAO kullanımına dair sınırlı çalışma mevcuttur (95, 120). Sayar ve arkadaşları Mayo endoskopik skoruna göre değerlendirilen 143 ÜK hastasında endoskopik aktivite ile CAO ilişkisini göstermişlerdir ve CAO'nun endoskopik aktivite ile korelasyon katsayısını CRP ve ESH'den daha yüksek bulmuşlardır (121). ÜK hastalığının takibinde kullanılabilirlik açısından değerlendirilen serum biyobelirteçlerinin hasta viziti esnasında değerlendirilebilmesi, kısa sürede sonuçlanması, noninvaziv olması, klinisyen bağımsız ve düşük maliyetli olması öne çıkan özellikleridir. Bu sebeplerle çalışmamızda başta CAO olmak üzere veri analizi sağlanan diğer serum biyobelirteçlerini, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde referans standart olarak kabul görülen endoskopi ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların endoskopik olarak aktif hastalık kriterinde olması nedeni remisyon grubu oluşturulamadı. Bu nedenle, 143 kişinin 196 endoskopik aktif hastalık durumunda, serum biyobelirteçlerinin Rachmilewitz EAI ile olan ilişkisi değerlendirildi. Endoskopik aktivite indeksi ortalaması $7,79 \pm 1,59$ olarak sonuçlandı.

Mevcut çalışmada ortalama lökosit değeri $8,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($r:0,176$, $p: 0.015$), ortalama CRP değeri $8,70 \text{ mg/L}$ ($r:0,219$, $p:0,002$) olup EAI ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile benzer özellik göstermektedir. Solem ve arkadaşları, İBH tanısı olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada, CRP düzeylerinin yüksek olmasının daha yüksek endoskopik aktivite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (122). Rosenberg ve arkadaşları prospektif bir kohort çalışmasında, Mayo endoskopik skorunun bağımsız olarak ilişki içerisinde olduğu ilgili değişkenleri lökosit ($p:0,01$) ve CRP ($p = 0.009$) olarak değerlendirmişlerdir (123). Schoepfer ve arkadaşları, ÜK hastalarında Rachmilewitz EAI ile lökosit ve CRP değerleri arasında yüksek korelasyon katsayısı ile büyük bir etki olduğunu bildirmişlerdir (3). Yalaki ve arkadaşları ise güncel bir çalışmada yeni tanı almış 99 ÜK hastasını endoskopik aktivite indekslerine göre aktif ve remisyon grubu

şeklinde 56 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile değerlendirmiştir. Yapılan çalışmada EAI ile lökosit ($r:0,41$, $p:0,00$) ve CRP ($rs:0,55$, $p:0,00$) değerlerinin korelasyonu bildirilmiştir (124).

Çalışmamızda ESH ile endoskopik aktivite indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ESH plazma konsantrasyonu ve eritrositlerin sayı ve büyüklüklerinden etkilenen bir pozitif akut faz reaktanıdır. Anemi, talasemi, gebelik, yaş, gibi durumlardan etkilenebilmektedir. Mevcut etkilendiği faktörler göz önüne alındığında ÜK hastalığının patogenezinde bu faktörler çok fazla değişikliğe uğradığından bu hasta grubunda etkin bir biyobelirteç olarak değerlendirilmemektedir. Yapılan çalışmalarda EAI ile korelasyonu gösterilse de hastalığın aktivitesini belirlemede düşük duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Ayrıca, akut inflamasyon durumunda CRP'ye göre daha geç zirveye ulaşması, klinik durumda iyileşme olmasına rağmen düşme paterninin daha geç olması gibi nedenlerle hastalık aktivitesinin daha hassas belirteçlerle birlikte değerlendirilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir (125, 126).

Çalışmamızda platelet seviyeleri ve MPV değerlendirildiğinde endoskopik aktivite ile ilişkisi gösterilememiştir. Literatürde ÜK hastalarının platelet ve ilişkili faktörleri ile değerlendirildiği çalışmalarda farklılık bulunmaktadır. Koçak ve arkadaşları, ÜK, CH tanılarına sahip hastalar için inflamatuvar belirteçlerin İBH'nın endoskopik aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirmiştir. Trombosit düzeyleri ile Mayo endoskopik skoru arasında yapılan karşılaştırmada ilişki bulunmamıştır (127). İnflamatuvar barsak hastalıklarında platelet seviyelerinde gözlenen artışın patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Trombosit üretimi normal koşullarda trombopoietin faktörünün negatif geri salınım mekanizması ile kontrol edilmektedir (128). Yapılan çalışmalar ile İBH tanısı olan hasta grubunda yüksek trombopoietin seviyeleri tespit edilmesine(129) karşılık trombopoietin konsantrasyonu ile platelet seviyeleri arasında korelasyon gösterilememiştir (130). Buna karşılık trombositlerin ÜK ve Crohn hastalarında inflamatuvar süreci ve koagülasyon kaskadını birbirine bağlamadaki rolü gösterilmiştir (131). İnflamatuvar barsak hastalığında trombositler, hastalık aktivasyonu sırasında çeşitli sitokinler ve kompleman elemanları için reseptör geliştirerek bu inflamatuvar

bileşenlerin çeşitli kaskadlara katılmasını sağlamaktadır (114). Ortalama platelet hacmi için ise, inflamatuvar süreci devam ettiren aracı moleküller kemik iliği öncü hücrelerini uyararak trombosit üretiminin artmasına ve dolaşıma daha küçük plateletlerin verilmesine neden olur (132). Bu nedenle inflamatuvar hastalık durumunda MPV değeri düşük sonuçlanabilmektedir. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı tanısal amaçlı bir çalışmada, aktif ÜK'nin saptanmasında MPV için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %56,3 ve %77,5 olmuştur (133). Sayar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise karşıt olarak MPV aktif ve inaktif hastalığı ön görmede anlamsız bulunmuştur (134). 2024 yılında bir meta-analizde, toplam 79 çalışmada İBH'da platelet parametrelerindeki anormallik değerlendirilmiştir (135). Bu meta-analizde İBH tanısı olanlarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek platelet seviyeleri ve düşük MPV düzeyi izlendiği bildirilmiştir. Fakat ÜK hastalarının hastalık aktivitesine göre aktif ve inaktif olarak ayrıldığı gruplarda platelet ve MPV değerlerinde anlamlı fark izlenmemiştir (135). Bu konuda mevcut çalışmalar doğrultusunda, farklı bulguların nedeni olarak hastalar hakkında sağlanan veri akışındaki eksiklikler olabilir. Bizim çalışmamızda da ulaşım sağlayamadığımız, platelet değerlerinde anormallik yaptığı bilinen anemi, malignite, hematolojik hastalıklar, ilaçlar vb. durumların detaylandırılarak çalışmaların etkinliğinin artırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle literatürde çalışmamızı destekleyen bulgular olmakla birlikte dışlama kriterlerinin eksikliği nedenli etkinlik derecesini düşük olarak değerlendirmekteyiz.

Hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalara bağlı olarak, hemogram parametrelerinde görülen değişiklikler sonucunda değerlendirilmeye başlanılan NLO, çalışmamızda endoskopik aktivite ile ilişkili bulunmuştur ($r:0,228$, $p:0,001$). Buna karşılık PLO ile EAI arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Torun ve arkadaşları, literatürde diğer hastalıklarda etkinliği değerlendirilen inflamatuvar belirteçlerden biri olan NLO'yu, Truelove Witts kriterlerine göre ilk kez ÜK hastalık aktivitesi ile değerlendirmiştir. Aktif ÜK ile inaktif ÜK hastalık grubu arasında ortanca NLO için anlamlı derecede fark izlenmiştir (sırasıyla $3,22 \pm 1,29$ ve $1,84 \pm 0,69$, $p<0,001$) (136). Acartürk ve arkadaşları benzer şekilde yaptıkları çalışmada NLO ile ÜK hastalık klinik aktivitesi arasında korelasyon bildirmişlerdir ($r:0,321$, $p:0,001$). Çifçi ve

arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada, ÜK tanısı olan hastalar Rachmilewitz EAI kullanılarak, 126 kişilik aktif 39 kişilik remisyon gruplarına ayrılarak değerlendirmiş olup NLO ile EAI arasında orta derecede pozitif korelasyon izlendiğini bildirmişlerdir ($r:0,442$, $p<0,001$) (137). Ülseratif kolit hastalığında barsak inflamasyonunda nötrofillerin ağırlıkta bulunduğu mukoza infiltrasyonu ile immün sürecin başlayarak devam ettiği bilinmektedir. Barsak epitel yüzeyinde oluşan kript abseleri ile mukozada görülen nötrofil infiltrasyonu ÜK'nın patolojik özellikli bulgularındandır (138). Hastalığın etyopatogenezinde nötrofil serisinin baskın rolü oynadığı ve bu nedenle aktif hastalık durumunda artmış nötrofil sayısının gözleendiği görüşünü çalışmamız doğrular niteliktedir. Nötrofil serisinde artış ile devam eden inflamasyona karşılık immün sistemde düzenleyici mekanizma ile lenfosit serisinde azalma gözlenmektedir (139). İmmün sistemin bu iki farklı yolağının, devam eden sistemik inflamasyonun göstergesi niteliğinde olabileceği düşünülmektedir. Böylelikle NLO'nun aktif ÜK hastalarında gözlenen yüksek seviyeleri ile olan ilişkisini açıklığa kavuşturması beklenebilir. Platelet/lenfosit oranı ise sistemik inflamasyonun dolaylı bir belirteci olabilir. Akut inflamasyon durumunda, trombosit seviyelerindeki yükseklik ile immün sistemin düzenleyici mekanizması sonucunda lenfosit seviyelerinde izlenen düşüklük entegre edilerek ÜK hastalık aktivasyonunda rolü olabileceği literatürde değerlendirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, ÜK hastalarında PLO ile klinik ve endoskopik aktivite arasında ilişki gösterilmiştir (111, 140). Buna karşıt olarak Çifçi ve arkadaşları, ÜK hastaları ile ilgili yaptıkları çalışmada PLO ile EAI arasında ilişki saptamamıştır (137). Yalçın ve arkadaşları, 107 ÜK hastasını inceledikleri çalışmada Mayo skoruna göre yapılan değerlendirmede PLO ile endoskopik aktivite arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (141). Platelet seviyeleri; azatiyopürin, kortikosteroidler, anti-TNF ajanlar gibi ilaçlar başta olmak üzere; hastalık aktivitesine sahip hastaların dağılımı, kan örneklerinin çalışıldığı cihaz özellikleri ve hematolojik hastalıklar, malignite, romatolojik hastalıklar vb. gibi birçok durumdan etkilenmektedir. Daha önce İBH'da platelet anormallikleri hakkında yapılan güncel bir meta-analiz (135) sonuçlarından bahsedildiği üzere literatürde, mutlak platelet sayısından elde edilmesi nedeniyle PLO oranı için farklı sonuçlara ait çalışmalar olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda platelet

oranı ile EAI arasında ilişki bulunmamasına bağlı olarak PLO ile endoskopik aktivite arasında ilişki saptanmamış olabilir. Bu konuda uygun dışlama kriterleri ve optimal koşulların sağlandığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu, literatürde olan çalışmaların azlığı göz önüne alındığında aşıkardır.

Mevcut çalışmada medyan CAO değeri 1,93 olup Rachmilewitz EAI ile arasında ilişki bulunmuştur ($r:0,229$, $p:0,001$). Chen ve arkadaşları, 275 ÜK hastasının dahil edildiği çalışmada klinik aktivite skoru ile CAO arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu göstermişlerdir ($r:0,637$, $p<0,001$) (120). Cui ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada ÜK hastalarında Mayo endoskopik aktivite skoru ile sınıflandırdıkları gruplarda CAO ile anlamlı fark izlendiğini bildirmiştir. (Tüm gruplar arası değerlendirmelerde $p<0,001$.) (142). Bulgularımız CAO için literatürde sınırlı sayıda olan çalışmalar ile uyumludur. C-reaktif protein/albumin oranı için yapılan çalışmalarda çoğunlukla aktif hastalık ve remisyon dönemi arasında olan ilişki anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Endoskopik aktivite ile CAO arasındaki ilişkinin, klinikte yaygın olarak kullanılan diğer endoskopik aktivite skorlama sistemleri ve CRP'nin kısa yarılanma ömrü nedeniyle endoskopik aktivitenin belirlendiği zamana en yakın sürede kan örnekleriyle değerlendirilmenin yapıldığı bir çalışma ile değerlendirilmesi uygun olabilir.

Çalışmamızda mevcut değerlendirilen inflamatuvar belirteçlerin, endoskopik hastalık aktivitesinin şiddetini öngörmeye olan başarısı araştırılmıştır. Yapılan tek merkezli bir çalışmada endoskopik aktiviteler ile histolojik aktiviteler arasında farklı skorlama sistemlerinden bağımsız olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Mukozal iyileşmenin göstergesinde endoskopik aktivite skorlama sistemlerinin klinik aktivite indekslerinden daha tutarlı olabileceği öne sürülmüştür (143). Bu çalışmada değerlendirilen endoskopik aktivite skorlarından olan ve mevcut çalışmada da kullandığımız Rachmilewitz EAI 0-12 arasında puanlama sistemine sahiptir. Aktif olmayan ÜK hastalık grubu 4 puan altında tanımlanır iken, 4-6 arası hafif aktivite, 7-9 arası orta aktivite ve 10-12 arası şiddetli aktivite olarak değerlendirilmektedir. İnflamatuvar indekslerin şiddetli hastalık aktivitesini öngörmeye kullanılmasını değerlendiren çalışmalar (121, 144) olup mevcut çalışmamızda endoskopik olarak hafif-orta aktiviteye sahip olan hastalar ile

şiddetli aktivite gösteren hastaları iki gruba ayırarak bu belirteçler için ROC analizi uyguladık.

Mevcut çalışmada inflamatuvar belirteçler arasında, lökosit, nötrofil, NLO, PLO, CRP, albümin ve CAO sonuçlarında hafif-orta aktivite grubuna kıyasla şiddetli aktivite gösteren grupta anlamlı düzeyde fark bulunmuştur.

Çalışmamızda CRP için şiddetli aktivite gösteren hastalık grubunu tespit etmede eşik değeri 11,83 mg/L olup %76 duyarlılık, %70 özgüllük, %34 PKD, %93 NKD gösterdiği hesaplanmıştır (AUC:0,755, $p<0,001$). Yoon ve arkadaşları, 722 endoskopik kayıtlı olan ÜK hastalarında, 5 endoskopik skorlama sistemi ile CRP düzeyleri ve endoskopik aktivite arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Endoskopik aktivite ve CRP arasında $r:0,457-0,523$ aralığında değişen korelasyon elde etmişlerdir. Bu skorlama sistemlerinde Rachmilewitz EAI ile endoskopik remisyonun saptanmasında 8 mg/L'lik CRP eşik değeri için duyarlılık %51,2, özgüllük %87,2 olarak hesaplanmıştır (AUC:0,760, $p<0,001$). Fakat her bir endoskopik skorlama sisteminde tespit ettikleri farklı duyarlılık ve özgüllük oranları AUC değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (103). Diğer bir endoskopik aktivite ile noninvaziv biyobelirteçlerin değerlendirildiği bir çalışmada endoskopik inflamasyonun olmaması için 7 mg/L olan CRP eşik değeri %46,4 duyarlılık ve %93,3 özgüllük göstermiştir. Yine bu çalışmada üç gaita belirtecinin (laktoferrin, kalprotektin, PMN-elastaz), endoskopik aktiviteyi yansıtmada CRP değerine üstün olduğu değerlendirilmiş olup aktivitenin şiddetini yansıtmada üstün bir başarıları tespit edilmemiştir (145). Karoui ve arkadaşları, 101 ÜK hastası (67 aktif, 34 remisyon) ile yaptıkları çalışmada CRP için 10 mg/L olarak belirlenen optimum tanı değeri ile endoskopik (Rachmilewitz EAI) olarak aktif hastalığı öngörmede %67,1 duyarlılık, %97 özgüllük hesaplamışlardır (AUC:0,810) (146). Jeong ve arkadaşları, 48 ÜK hastasını Mayo endoskopik skoru kullanarak hafif ila orta aktivite hastalık ($n=37$) ile şiddetli aktivitede hastalık ($n=11$) ayrımını değerlendirmede 8 mg/L'lik CRP eşik değeri ile %72,7 duyarlılık, %86,1 özgüllük bildirmiştir (AUC:0.854, PKD:%61,5, NKD:%91,2) (147). Çalışmamızın özelliklerine literatürde benzer tasarıma ve CRP hakkında benzer sonuçlara sahip olması ile en yakın

çalışmadır. Jeong ve arkadaşlarına göre çalışmamızda PKD için daha düşük ve eşik değeri için daha yüksek sonuçlar elde etmemizin nedeni, şiddetli hastalık ve hafif ila orta derecede hastalık olarak sınıflandırdığımız gruplar arasındaki sayı farkının keskinliği neden olmuş olabilir (hafif ila orta aktivite n=161, şiddetli aktivite n=31). Literatürde çeşitli eşik değerleri ile birlikte CRP'nin endoskopik olarak aktif hastalığı tespit etmede, özellikle ayaktan takip edilen ÜK hasta grubunda düşük duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (3, 146). Buna karşılık şiddetli kolit ile hastanede tedavi edilen ÜK hastalarında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde CRP değerini doğrulayan çalışmalar mevcuttur (148-150). C-reaktif protein, birçok fizyolojik değişiklikten ve hastalık durumundan etkilenebilmesinin yanında, ÜK için hafif ve orta aktivite hastalık durumunda normal seviyelerde izlenebilmektedir. Buna karşılık, çalışmamızın sonuçları ile literatür değerlendirildiğinde CRP, şiddetli aktif ÜK varlığının tespit edilmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul görebilir. Bu konuda çalışmamızda da veri analizini sağlayamadığımız gibi hastalık kategorizasyonunun daha homojen değerlendirildiği, CRP için uygun dışlama kriterlerinin sağlandığı, standardize edilmiş endoskopik değerlendirmenin yapılabildiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Endoskopik aktif hastalığı öngörmenin yanında CRP değeri için, endoskopik aktivitenin alt gruplarında özellikle şiddetli kolit varlığının tespit edilmesi ile karakterize edilen, hastalığın klinik bağlamına daha spesifik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda NLO 2,45 eşik değeri ile endoskopik şiddetli aktiviteyi %74 duyarlılık, %53 özgüllük ile öngörmüştür (AUC:0,658, p:0.06). Torun ve arkadaşları klinik aktivasyonu belirlemede 2,16'lık NLO eşik değeri ile %81,8 duyarlılık, %80,5 özgüllük bildirmişlerdir (AUC:0,850). NLO ile lökosit ve ESH arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (136). Yapılan bir meta-analizde ÜK'de NLO, klinik olarak aktif hastalarda remisyonda olanlara oranla daha yüksek saptanmıştır (151). Bunun yanında NLO için klinik aktivite ile iyi bir korelasyon göstermediğine dair çalışmalar mevcuttur (152, 153). Çifçi ve arkadaşları, endoskopik olarak aktif hastalığı ön görmede NLO 'nun 2,06 eşik değerinde duyarlılığını ve özgüllüğünü %65,1 ve %64,1 olarak bulmuşlardır (AUC:0,629, p:0,002) (137). Okba ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

NLO değeri endoskopik olarak şiddetli ÜK'de daha yüksek tespit edilmiştir (154). Çelikbilek ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada endoskopik hastalık aktivitesi ile NLO arasında anlamlı ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir (155). Bu konuda diğer yapılan çalışmalar incelendiğinde bu anlamsız sonuç, düşük örneklem sayısı ve uygun dışlama kriterlerinin sağlanmaması gibi çalışmanın tasarimsal farklılığı nedeni olabilir. Çalışmamızda şiddetli aktif ÜK grubu için PLO 194,93 eşik değeri ile sırasıyla %74 ve %53, duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (AUC:0,662, p:0,006). Ayrıca NLO ile PLO arasında pozitif yönde iyi düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (r:0,717, p<0,05). Akpınar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PLO endoskopik remisyon için 138,6 olan eşik noktası ile sırasıyla %77,9 duyarlılık ve %74 özgüllük göstermiştir (AUC:0,748, p<0,001). Yine bu çalışmada artmış PLO oranı için NLO artışına ikincil bir etki olarak gözlemlenebileceği öne sürülmüştür (111). Çalışmamızda PLO ile EAI arasında anlamlı ilişki bulunmamasına karşılık şiddetli hastalık durumunda PLO'nun anlamlı olarak daha yüksek bulunması (p:0,004) ve NLO ile korelasyon göstermesi, mevcut görüşü destekler niteliktedir. Jeong ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada endoskopik şiddetli hastalığı tespit etmede, NLO'nun 3,44 eşik değeri ile %63,6 duyarlılık, %81,1 özgüllük gösterdiğini (AUC:0,714), PLO'nun 175,9 eşik değeri ile %90,9 duyarlılık %78,4 özgüllük gösterdiğini bildirmişlerdir (AUC:0,897) (147). Tenlik ve arkadaşları ise hastalığın aktif döneminde daha yüksek PLO değeri tespit etmelerine rağmen, PLO için hastalık aktivitesini ayırt etmede duyarlılık ve özgüllük değerlerini yetersiz bulmuşlardır (156). Bertani ve arkadaşları anti-TNF tedavi uygulanan 88 ÜK hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında, tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonra 54. Haftada değerlendirme kolonoskopisi sonuçları ile NLO ve PLO'yu değerlendirmişlerdir. Başlangıçta ülser olan hastalar için olmayanlara kıyasla daha yüksek NLO ve PLO düzeyi gösterdikleri, ayrıca bazal ve 8. Hafta NLO ve PLO değerlerinin mukozal iyileşmeyi öngörebileceği bildirilmiştir (98). Literatürde olan çalışmalarda saptanan eşik değerlerin çeşitliliği, daha önce bahsedildiği üzere hematolojik parametreleri etkileyen çoklu faktörlerin optimizasyonunun sağlanamaması olabilir. Bu değerlerde saptanan farklılıklar ve düşük duyarlılık sonuçlarının elde edilmesi nedeni NLO ile PLO değerinin birlikte, klinik parametreler ile entegre

edilerek hastalık aktivitesini değerlendirmede önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünölmektedir.

Mevcut çalışmada, CAO şiddetli aktivitede ÜK'yi göstermede 3,03 eşik değeri ile sırasıyla %76 ve %71 olmak üzere duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (AUC:0,760, $p<0,001$). Sayar ve arkadaşları klinik olarak şiddetli aktivite varlığında 6 mg/L'lik CRP eşik değeri için %88,9 duyarlılık, %90,3 duyarlılık izlendiğini bildirmiştir (AUC:0,941). Klinik olarak şiddetli hastalık aktivitesini belirlemede CAO; CRP, ESH, albümine göre daha yüksek özgüllük, PKD ve AUC değeri göstermiştir (121). Cui ve arkadaşları, 386 ÜK hastasını değerlendirdikleri çalışmada, tüm hasta grubunu ve yaygın pankoliti olan hasta grubunu CAO için kendi içlerinde ayrı olarak endoskopik aktivite prediktif değeri açısından değerlendirmişlerdir. Pankoliti olan grup için daha yüksek değerler elde etmek ile birlikte her iki durumda da aktiviteyi belirlemede eşik değerleri başarı göstermiştir (142). Furukawa ve arkadaşları, orta-şiddetli aktivite (Mayo 2-3) ile normal görünümde mukoza (Mayo 0) arasında, ancak 7 yıldan uzun sürede CAO ile anlamlı farklılık olduğunu, klinik aktivitenin belirlenmesinde CAO'nun başarı göstermediğini bildirmişlerdir ($p:0,032$) (5). Gibson ve arkadaşları, klinik aktiviteye göre akut şiddetli ÜK hastalarında 3. Gün CAO'nun 0,85 eşik değeri ile steroide olan yanıtı değerlendirdiğini bildirmişlerdir (AUC:0,750, $p<0,001$) (95). Tenlik ve arkadaşları, 87 ÜK hastasının olduğu çalışmada CAO'nun 0,87 eşik değeri ile %74,7 duyarlılık, %72,4 özgüllük göstererek endoskopik aktiviteyi tahmin ettiğini bildirmişlerdir (AUC: 0.806, $p<0,001$) (156). Çalışmamızın sonuçları ve literatürde bildirilen bilgiler doğrultusunda CAO endoskopik şiddetli aktif kolit varlığını tahmin edebilir. Literatür tarandığında bildiğimiz kadarıyla endoskopik aktif ÜK hastalarında, hafif ila orta aktivite ve şiddetli aktivite grubunun ayırımında, CAO'nun etkinliğini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konu hakkında çok merkezli, büyük örneklem grubu ve uygun hasta homojenizasyonuna sahip, endoskopik aktivitenin ve laboratuvar sonuçlarının standardize edildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, hematolojik parametreler ile karşılaştırıldığında CAO ÜK için daha yüksek bir ayırt edici kapasiteye sahiptir (AUC:0,760). C-reaktif

protein/albumin oranı ile CRP arasında pozitif yönde ($r:0,981$), CAO ile NLO arasında pozitif yönde($r:0,366$), CAO ile PLO arasında pozitif yönde ($r:0,286$), CAO ile ESH arasında pozitif yönde ($r:0,419$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamız, literatürde benzer konularda yapılan retrospektif çalışmalara kıyasla büyük bir örnekleme sahiptir. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların kolonoskopi ve rektosigmoidoskopi değerlendirmelerinin deneyimli tek bir öğretim üyesi tarafından yapılması çalışmanın güçlü yanları olarak gösterilebilir. Farklı hastalıklarda inflamasyonun derecesinin belirlenmesinde etkinliği gösterilen CAO, ÜK hastalık aktivasyonun değerlendirilmesinde, çalışma konularına yakın zamanda dahil edilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunların başında retrospektif tek merkezli bir çalışma olması yer almaktadır. Hasta dosyalarının hastane sisteminden geriye dönük taranması nedeni hastaların komorbid hastalıklarına ve ilaç kullanım bilgilerine efektif ulaşım sağlanamamıştır. Çalışmamızın ana metninde, ilgili parametrelerde değişiklik oluşturması açısından önem arz ettiği daha önce detaylı belirtilen hasta grupları bu nedenle dışlama kriteri kabul edilememiştir. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçların oluşturabileceği değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Son olarak çalışılan kan örneklerinin hepsine endoskopik değerlendirmenin yapıldığı gün içerisinde ulaşılamamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ÜK hastalığının aktivitesinin değerlendirilmesinde EAI ile CAO ve diğer inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde CAO'nun etkinliğini noninvaziv bir serum biyobelirteçi olarak, referans standart olan endoskopik yöntem ile değerlendirmeyi amaçladık.

Toplam 143 hastanın 196 vaka olarak geriye dönük endoskopik görüntülemeleri ve laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde CAO ve EAI arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışma grubumuzun tüm endoskopik değerlendirmelerde EAI \geq 4 olan aktif ÜK hastalarından oluştuğu görülmüştür. Serum biyobelirteçlerinin aktif ÜK hastalarında tanı performansını değerlendirebilmek için EAI baz alınarak, hastalar hafif ila orta aktivite ve şiddetli aktivite olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. C-reaktif protein/albumin oranının ÜK'de endoskopik şiddetli aktif hastalık grubunu tespit edebileceği görülmüştür. Diğer hemogram ve inflamatuvar serum biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında CAO, şiddetli aktif hastalığı belirlemede en yüksek tanı performansını göstermiştir. Anlamlı olarak CAO ile CRP, ESH, NLO ve PLO arasında pozitif yönde korelasyon olduğu izlenmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ÜK hastalığında terapötik hedef olarak önerilen mukozal iyileşmeyi değerlendirmede endoskopi altın standart olmaya devam etmekle birlikte invaziv bir işlem olması gibi dezavantajları nedeniyle, noninvaziv serum biyobelirteçlerinin hastalığın aktivitesini belirlemede olan rolü değerlendirilmeye başlanmıştır. Sadece aktif hastalardan oluşan örneklem grubunda CAO'nun endoskopik şiddetli aktif hastalığı tespit edebileceği gösterilmiş olup spesifik bu grup hakkında bildiğimiz kadarıyla başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız ile literatüre katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz. Mevcut parametrelerle ilgili uygun dışlama kriterlerinin sağlandığı, hastalık grubunun ve takip süresinin homojenize edildiği ileriye dönük çalışmaların bu konu hakkında daha net veri ve kanıtlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-78.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
3. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative Colitis: Correlation of the Rachmilewitz Endoscopic Activity Index with Fecal Calprotectin, Clinical Activity, C-reactive Protein, and Blood Leukocytes. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(12):1851-8.
4. Shin J, Seong G, Song JH, Kong SM, Kim TJ, Kim ER, et al. P471 What is the appropriate cut-off value of CRP to predict endoscopic remission in ulcerative colitis patients with clinical remission? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(Supplement_1):S415-S.
5. Furukawa S, Yagi S, Shiraishi K, Miyake T, Tange K, Hashimoto Y, et al. Effect of disease duration on the association between C-reactive protein-albumin ratio and endoscopic activity in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*. 2022;22(1):39.
6. Düzenli T, Köseoğlu H, Akyol T. NLR and PLR as Novel Prognostic Biomarkers of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients Treated with Anti-TNF. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(9):e103-e.
7. Perry C, Barrett T, Yadav A, Patel V, Hashim MA. P032 Noninvasive biomarkers for inflammatory bowel disease monitoring: Drawbacks and potential. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;25(Supplement_1):S16-S.
8. Zhao M, Feng R, Ben-Horin S, Zhuang X, Tian Z, Li X, et al. Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel disease in Eastern and Western populations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022;55(3):266-76.
9. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(4):258-62.
10. Loftus E, Harewood G, Loftus C, Tremaine W, Harmsen W, Zinsmeister A, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54(1):91-6.
11. Abercrombie J. *Pathological and Practical Researches on Diseases of the Stomach, the Intestinal Canal, the Liver and other Viscera of the Abdomen*: Carey, Lea and Blanchard; 1828.

12. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. Lond Med Gazette 2, 264. 1859.
13. White H. A Discussion on "Ulcerative Colitis." Introductory Address. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1909;2(Med Sect):79.
14. Crohn BB. A pathologic and clinical entity. Jama. 1932;99:1323-9.
15. Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
16. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol. 2009;43(1):51-7.
17. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2017;152(2):313-21. e2.
18. Matsuoka K. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. Immunol Med. 2021;44(1):30-4.
19. 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.
20. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. Am J Gastroenterol. 2015;110(4):564-71.
21. Martini G, Brandes J. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. Klinische Wochenschrift. 1976;54(8):367-71.
22. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;135(3):781-6.
23. Rodríguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130(6):1588-94.
24. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-related illness and death in the United States. Emerging infectious diseases. 1999;5(5):607.
25. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2010;105(12):2687-92.
26. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(4):643-54.

27. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):171-6.
28. 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.
29. Sanders DS. The differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1998;12(1):19-33.
30. DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):178-92.
31. Gramlich T, Petras RE. Pathology of inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(3):154-63.
32. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(4):318-32.
33. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(9):869-75.
34. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. August 2019-AWMF-Registriernummer: 021-009. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2019;57(11):1321-405.
35. Feakins R, Torres J, Borralho-Nunes P, Burisch J, Cúrdia Gonçalves T, De Ridder L, et al. ECCO Topical Review on Clinicopathological Spectrum and Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):343-68.
36. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
37. 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. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;13(2):144-64K.
38. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(3):267-70.
39. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-19; quiz 20.

40. Khan N, Patel D, Shah Y, Trivedi C, Yang Y-X. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(45):8008.
41. Liggett MR, Alam HB. Management of severe colitis and toxic megacolon. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2023.
42. Macari M, Balthazar EJ. CT of bowel wall thickening: significance and pitfalls of interpretation. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(5):1105-16.
43. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterology report*. 2014;2(3):169-77.
44. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(1):3-15.
45. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Bressenot A, Bigard MA, Régent D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2010;59(8):1056-65.
46. 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.
47. Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. *Current gastroenterology reports*. 2018;20:1-13.
48. Park SH, Loftus EV, Yang S-K. Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59:2050-7.
49. Rubin DT, Rothe JA. The peri-appendiceal red patch in ulcerative colitis: review of the University of Chicago experience. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55:3495-501.
50. Anzai H, Hata K, Kishikawa J, Ishii H, Yasuda K, Otani K, et al. Appendiceal orifice inflammation is associated with proximal extension of disease in patients with ulcerative colitis. *Colorectal Disease*. 2016;18(8):O278-O82.
51. Simpson P, Papadakis KA. Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(9):1287-97.
52. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023;402(10401):571-84.
53. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(26):1625-9.

54. 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.
55. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041.
56. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;13(3):273-84.
57. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF, editors. *Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index*. Mayo Clinic Proceedings; 1994: Elsevier.
58. Baron J, Connell A, Lennard-Jones J. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *British medical journal*. 1964;1(5375):89.
59. Powell-Tuck J, Bown R, Lennard-Jones J. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1978;13(7):833-7.
60. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1894-8.
61. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *British Medical Journal*. 1989;298(6666):82-6.
62. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013;145(5):987-95.
63. Samuel S, Bruining DH, Loftus Jr EV, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(1):49-54. e1.
64. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(3):573-83.
65. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343-56.e3.
66. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel

- disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):789-99.
67. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy.* 2002;56(1):48-54.
 68. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):635-42.
 69. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-94. e4.
 70. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
 71. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG.* 2015;110(9):1324-38.
 72. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148(5):1035-58.e3.
 73. 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.
 74. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis(). *Dis Mon.* 2019;65(12):100851.
 75. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2021;16(1):2-17.
 76. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, Lichtenstein GR, Axler J, Riddell RH, et al. Budesonide multimatrix is efficacious for mesalamine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled trial. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;11(7):785-91.
 77. Stournaras E, Qian W, Pappas A, Hong YY, Shawky R, Raine T, et al. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less

so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource. *Gut*. 2021;70(4):677-86.

78. Lennard-Jones J, Longmore A, Newell A, Wilson C, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960;1(3):217-22.
79. Truelove S, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *British Medical Journal*. 1962;2(5321):1708.
80. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400. e3.
81. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):699-710.
82. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201-14.
83. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36.
84. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23; quiz 24.
85. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Digestive diseases*. 2009;27(3):335-40.
86. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Annals of surgery*. 2013;257(4):679-85.
87. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;16(2):179-89.
88. Zhou Q, Shen ZF, Wu BS, Xu CB, He ZQ, Chen T, et al. Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5363261.
89. Li W, Zhao T, Wu D, Li J, Wang M, Sun Y, et al. Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: Mechanisms, Surveillance and Chemoprevention. *Curr Oncol*. 2022;29(9):6091-114.

90. Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, et al. Risk of colorectal cancer in Crohn's disease patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(3):265-8.
91. Pola S, Patel D, Ramamoorthy S, McLemore E, Fahmy M, Rivera-Nieves J, et al. Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(12):1315-25.e4.
92. Skomorochow E, Pico J. Toxic Megacolon. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

93. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):584-91.
94. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Dig Dis.* 2021;39(3):190-203.
95. Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, et al. CRP/albumin ratio: an early predictor of steroid responsiveness in acute severe ulcerative colitis. *Journal of clinical gastroenterology.* 2018;52(6):e48-e52.
96. Duzenli T, Ata E. NLR and PLR as potential markers of disease activity in patients with ankylosing spondylitis? *Advances in Rheumatology.* 2020;60:24.
97. Düzenli T, Köseoğlu H. NLR as a prognostic marker in metastatic gallbladder cancer? *Hpb.* 2020;22(5):793.
98. Bertani L, Rossari F, Barberio B, Demarzo MG, Tapete G, Albano E, et al. Novel prognostic biomarkers of mucosal healing in ulcerative colitis patients treated with anti-TNF: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Inflammatory bowel diseases.* 2020;26(10):1579-87.
99. Nakov R. New markers in ulcerative colitis. *Clinica Chimica Acta.* 2019;497:141-6.
100. Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2023;104(1):30-41.
101. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):Cd011450.
102. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to

Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(7):786-94.

103. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):829-37.
104. Schneider C, Zanetti M, Romeo D. Surface-reactive stimuli selectively increase protein phosphorylation in human neutrophils. *FEBS Lett*. 1981;127(1):4-8.
105. Jardak S, Medhioub M, Agar K, Hamzaoui L, Khsiba A, Azouz MM. P321 Ulcerative colitis: Role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in predicting disease severity. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(supplement_1):S263-S.
106. Yeniçeri M, Guney BC, Kucuk I, Kara M, Yazgan Y, Kaplan M. Evaluation of hematological parameters as non-invasive markers in predicting the severity of the disease in ulcerative colitis. *Journal of Medicine and Palliative Care*. 2020.
107. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
108. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(4):445-52.
109. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2015;29(4):294-8.
110. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2008;73(3-4):215-20.
111. Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, Ates I, Kalkan IH, Kilic ZMY, et al. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Med Biochem*. 2018;37(2):155-62.
112. Goodman DA, Goodman CB. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *American Surgeon*. 1995;61(3).
113. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vascular and endovascular surgery*. 2011;45(3):227-31.

114. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3180-90.
115. Chen Z, Lu Y, Wu J, Zhang H. Clinical significance of blood platelets and mean platelet volume in patients with ulcerative colitis. *Journal of International Medical Research.* 2021;49(4):03000605211009715.
116. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004;17(6):432-7.
117. Kaplan M, Ates I, Akpinar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2017;16(4):424-30.
118. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PloS one.* 2015;10(7):e0132109.
119. Haruki K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Fujiwara Y, et al. The C-reactive protein to albumin ratio predicts long-term outcomes in patients with pancreatic cancer after pancreatic resection. *World journal of surgery.* 2016;40:2254-60.
120. Chen YH, Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huang ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:3467419.
121. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, Caliskan Z, Atalay R, Ozturk O, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. *North Clin Istanbul.* 2020;7(1):49-55.
122. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):707-12.
123. Rosenberg L, Lawlor GO, Zenlea T, Goldsmith JD, Gifford A, Falchuk KR, et al. Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):779-84.
124. Yalaki S, Yalçın MS, Pulat H, İlhan A. Ülseratif kolit hastalarında nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı, klinik ve endoskopik aktivite indeksleri ile ilişkili mi? *Endoskopi Gastrointestinal.* 2020;28(1):5-11.
125. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55(3):426-31.

126. Posul E, Yilmaz B, Aktas G, Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127(7):262-5.
127. Koçhan K, Erdem E, Babacan G, Paker N, Gökden Y, Saltürk AD, et al. Inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. *akademik gastroenteroloji dergisi*. 2014;13(3):101-6.
128. Schafer AI. Thrombocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(12):1211-9.
129. Heits F, Stahl M, Ludwig D, Stange EF, Jelkmann W. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19(7):757-60.
130. Kapsoritakis AN, Potamianos SP, Sfiridaki AI, Koukourakis MI, Koutroubakis IE, Roussomoustakaki MI, et al. Elevated thrombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2000;95(12):3478-81.
131. Yoshida H, Granger ND. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(8):1245-55.
132. Collins CE, Rampton DS. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;36(1):5-8.
133. Öztürk Z, Dağ M, Kuyumcu M, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2013;17(3).
134. Salerš T, Keşkek ŞÖ, Ergin C, Ahabab S, Sağlam Z. Mean platelet volume in patients with inflammatory bowel. 2016.
135. Xu C, Song Z, Hu LT, Tong YH, Hu JY, Shen H. Abnormal platelet parameters in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):214.
136. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yıldız H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: A promising marker in predicting disease severity. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(5):491-7.
137. Cifci S, Ekmen N. Prediction of Mucosal Health by NLR, CRP x NLR and MPV in Ulcerative Colitis: Can Their Availability Change According to Treatment Options? *Cureus*. 2021;13(11):e19942.
138. Gewirtz AT, Liu Y, Sitaraman SV, Madara JL. Intestinal epithelial pathobiology: past, present and future. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2002;16(6):851-67.

139. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, Sánchez A, Rubio R, García EJ, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2004;97 1:155-6.
140. 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.
141. 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.
142. 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 Gastroenterol*. 2022;22(1):540.
143. Rutka M, Milassin Á, Szepes Z, Szűcs M, Nyári T, Bálint A, et al. Is mucosal healing more common than clinical remission in ulcerative colitis? – Is it the truth or only a myth coming from the studies? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015;50(8):985-90.
144. Lin H, Bai Z, Wu Q, Chu G, Zhang Y, Guo X, et al. Inflammatory Indexes for Assessing the Severity and Disease Progression of Ulcerative Colitis: A Single-Center Retrospective Study. *Front Public Health*. 2022;10:851295.
145. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2008;103(1):162-9.
146. Karoui S, Laz S, Serghini M, Bibani N, Boubaker J, Filali A. Correlation of C-Reactive Protein with Clinical and Endoscopic Activity in Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(6):1801-5.
147. Jeong Y, Jeon SR, Kim HG, Moon JR, Lee TH, Jang JY, et al. The role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in ulcerative colitis. *Intest Res*. 2021;19(1):62-70.
148. Oshitani N, Kitano A, Fukushima R, Okabe H, Kashima K, Nakamura S, et al. Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment. *Digestion*. 1990;46(2):107-13.
149. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-10.
150. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):531-8.

151. Ma L, Pang X, Ji G, Ma X, Li J, Chang Y, et al. Application of the neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis and activity determination of ulcerative colitis: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(42):e27551.
152. Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6517549.
153. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil–lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2015;31(11):585-90.
154. Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, Ebada HE, Kamel AH, Allam AS, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Auto Immun Highlights*. 2019;10(1):4.
155. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Kucuk H, Gursoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(1):72-6.
156. Tenlik İ, Coşkun O, Çapraz M, Gökbulut V, Öztürk Ö. Ülseratif kolit aktivitesi ve şiddetinin invaziv olmayan biyobelirteçler ile değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2023;22(2):59-66.