

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA TANIDAN
SONRAKİ İLK BİR YILDA BAKILAN
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HASTALIK
SEYRİ VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rezzan EREN SADIOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

ANKARA, 2017

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA TANIDAN
SONRAKİ İLK BİR YILDA BAKILAN
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HASTALIK
SEYRİ VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rezzan EREN SADIOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

ANKARA, 2017

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Rezzan Eren Sadioğlu
Baba Adı	Mehmet Emin
Doğum Yeri/Tarihi	Antalya/ 06.01.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	23.08.2013/ 2013-09-0193
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Ülseratif kolit hastalarında tanıdan sonraki ilk bir yılda bakılan inflamatuvar belirteçlerin hastalık seyri ve prognozu ile ilişkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Rezzan Eren Sadioğlu'nun; 'Ülseratif kolit hastalarında tanıdan sonraki ilk bir yılda bakılan inflamatuvar belirteçlerin hastalık seyri ve prognozu ile ilişkisi' isimli tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE

Prof. Dr. G. Şekrî Dumlulu
İ.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D./GASTROENTEROLOJİ B.D.
Diploma No: 91
Dip. Teslim No: 32773

BAŞKAN

Prof. Dr. Ramazan İdilman
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÜYE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbn-i Sina Hastanesi
Prof. Dr. Ramazan İdilman
Gastroenteroloji Uzmanı
Dip. Teslim No: 1892

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca desteğini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy'a, Tez Danışmanım Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Tarkan Karakan'a ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ramazan İdilman'a, onlar olmasa doktorluğumun bir çocukluk hayali olarak kalacağı canım aileme, tüm zamanlarımda yanımda olan sevgili eşim Ali Sadioğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Rezzan EREN SADİOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ülseratif Kolit	3
2.1.1. Etyoloji ve patogeneZ	3
2.1.1.1. Genetik faktörler	3
2.1.1.2. Çevresel faktörler	4
2.1.1.3. İmmunolojik faktörler	5
2.1.1.4. Psikojenik faktörler	5
2.1.2. Patoloji.....	6
2.1.3. Klinik ve laboratuvar	7
2.1.4. Hastalığın seyri ve prognoz.....	8
2.1.5. Tanı, ayırıcı tanı ve hastalık aktivitesi.....	10
2.1.6. Tedavi.....	15
2.1.6.1. Medikal Tedavi	16
2.1.6.1.1. Proktit tedavisi	16
2.1.6.1.2. Sol taraflı kolit tedavisi.....	17
2.1.6.1.3. Ekstensif kolit ve pankolit tedavisi.....	18

2.1.6.2. Cerrahi tedavi	20
2.1.7. Komplikasyonlar	21
2.1.7.1. Toksik megakolon	21
2.1.7.2. Striktür	21
2.1.7.3. Displazi ve kolorektal kanser	22
2.1.7.4. Poşit	23
2.1.8. Ekstraintestinal tutulumlar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZET	63
9. SUMMARY	65
10. ÖZGEÇMİŞ	67

KISALTMALAR

5-ASA	:	5 aminosalisilat
Alb	:	Albumin
Anti-TNF	:	Anti-tümör nekrozis faktör
AUC	:	Area under curve
BK	:	Beyaz küre
CMV	:	Sitomegalovirüs
CRP	:	C-reaktif protein
ESR	:	Eritrosit sedimentasyon oranı
Hb	:	Hemoglobin
IgG	:	İmmunglobulin G
IPAA	:	İleal poş-anal anastomoz
İBH	:	İnflamatuvar barsak hastalığı
JAK	:	Janus kinaz
MPV	:	Ortalama platelet hacmi
NLO	:	Nötrofil-lenfosit oranı
NLRs	:	Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi reseptörü
NSAİD	:	Non-steroidal anti inflamatuvar ilaç
p-ANCA	:	Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor
PDW	:	Platelet Dağılım Genişliği
PSK	:	Primer sklerozan kolanjit
TLRs	:	Toll-like reseptör
ÜK	:	Ülseratif Kolit

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı	12
Tablo 2.2. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırıcı tanısı	12
Tablo 2.3. Ülseratif kolit yaygınlığını belirlemede Montreal klasifikasyonu	13
Tablo 2.4. Ülseratif kolit şiddetini belirlemede Truelove-Witts sınıflandırması	14
Tablo 2.5. Ülseratif kolitin şiddetini belirlemede Mayo skorlaması	14
Tablo 2.6. Ülseratif kolitte indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	16
Tablo 2.7. Ülseratif kolit idame tedavide kullanılan ilaçlar	16
Tablo 2.8. 5-ASA yan etkileri	19
Tablo 2.9. Azatioprin ve 6-merkaptopürin yan etkileri	20
Tablo 2.10. Siklosporin yan etkileri	20
Tablo 2.11. Anti-TNF tedavi yan etkileri	20
Tablo 2.12. ÜK'da sık görülen ekstraintestinal tutulumlar	24
Tablo 4.1. Genel verilere ilişkin istatistikler	28
Tablo 4.2. İmmunodülatör tedavi kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler ...	29
Tablo 4.3. ANTI TNF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler	31
Tablo 4.4. Sistemik steroid kullanımına ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler ...	35
Tablo 4.5. Hastane yatışı gerektiren atak geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda elde edilen bilgiler	36
Tablo 4.6. Sadece immünomodülatör tedavi alan hastalarla, anti-TNF ajan kullanan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda elde edilen bilgiler	38

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1. İmmunmodülatör kullanan ve kullanmayan hastalarda ESR' ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	30
Grafik 4.2. İmmunmodülatör kullanan ve kullanmayan hastalarda CRP' ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	31
Grafik 4.3. İmmunmodülatör kullanan ve kullanmayan hastalarda NLO' ya ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	31
Grafik 4.4. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda ESR'ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	33
Grafik 4.5. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda CRP'ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	33
Grafik 4.6. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda hb'e ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi.....	33
Grafik 4.7. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda beyaz küreye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	33
Grafik 4.8. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda NLO'ya ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	34
Grafik 4.9. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda MPV'ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	34
Grafik 4.10. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda albümine ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi	34

1. GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), kalın barsağın mukoza ve submukozasını tutan inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) olarak bilinen hastalık grubunda Crohn hastalığı ile birlikte bulunur. ÜK etyolojisi multifaktöryeldir; genetik yatkınlık, konak immünitesi ve çevresel etkenler hastalık oluşumunda etkilidir (1). Günümüzde, Amerika'da yaklaşık 800,000; Avrupa'da yaklaşık 1,400,000 ÜK hastası bulunduğu düşünülmektedir ve bu sayı gün geçtikçe artmaktadır.(2) Türkiye'de ÜK insidansı 2,6/100,000 olarak bildirilmiştir (3).

Hastalık tanı anından itibaren yüzde ellilere varan oranda ataklarla seyretmektedir (4). Ülseratif kolitte, hastalık atağını ve mukozal inflamasyonu gösteren C-reaktif protein (CRP) artışı, eritrosit sedimentasyon (ESR) hızı artışı, hemoglobin (Hb) düşüşü, albumin düşüşü, nötrofil-lenfosit oranı (NLO) artışı gibi parametreler hastalık takibi ve tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (5-7).

Hastalık tanısında 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ile başlayan tedavi şeması, kontrol altına alınamazsa steroid kullanımı, immunmodülatör kullanımı, immunolojik ajan kullanımı şeklinde daha karmaşık tedavilere doğru ilerletilmektedir (8-11). Hastalığın başlangıcı kalın barsağın daha distalinde iken sonradan proksimale ilerleyebilmekte, hastaneye yatış gerektiren şiddetli ataklar olabileceği gibi kolektomi yapılması da gerekebilmektedir (12-14). Hastaların takibi esnasında hangi hastanın seyrinin kötü gideceğini öngörebilmek hastaları daha yakın takip etmek ve intensif tedaviye erken geçmek konusunda yol gösterici olmaktadır. Bu nedenle prediktif faktörlerin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda ülseratif kolit hastalarının rutin tedavi takibinde bakılan CRP, ESR, Hemogram parametreleri, albumin düzeylerinin tanı anından sonra 1 yıl içindeki değişiminin hastalık gidişatını ve kümülatif barsak hasarını öngördüğünü gösterebilmek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit (ÜK), atak ve remisyonlarla seyreden, hayat boyu süren ve hafif semptomlardan hayatı tehdit eden ataklara kadar değişen klinik semptomlar gösterebilen kronik idiyopatik bir hastalıktır. 20-30lu yaşlarda ve 60-70li yaşlarda olmak üzere iki insidans piki yapar. Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Daha çok sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bölgeler ve hastalarda görülme eğilimi göstermektedir (1).

2.1.1. Etyoloji ve patogenezi

2.1.1.1. Genetik faktörler

İnflamatuvar barsak hastalıklarının genetik kalıtımı basit bir Mendelian kalıtımla açıklanamamıştır. Turner sendromu, Hermansky-Pudlak, Wiscott-Aldrich sendromu, glikojen depo hastalıkları, IPEX sendromu (immundisregülasyon-poliendokrinopati- enteropati X-ilişkili), erken başlangıçlı inflamatuvar barsak hastalığı gibi tek gen defekti nedeniyle oluşan hastalıklarla ilişkili oluşu genetik altyapısı olduğunu düşündürmektedir (15). Çeşitli çalışmalarda ülseratif kolitli hastaların %10-20'sinde en az bir aile üyesinde hastalık olduğu saptanmıştır (16). ÜK ile ilişkili olarak, genom çalışmalarında şu ana dek toplam 163 genetik lokus saptanmıştır ve bu lokusların 113 tanesi başta ankilozan spondilit, psöriazis, primer immün yetersizlikler, mikobakterial

enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuş lokuslardır ki bu durum iltihabi barsak hastalıklarının otoimmün kökenini desteklemektedir (17).

2.1.1.2. Çevresel faktörler

İnflamatuvar barsak hastalıklarının oluşumunda, mikrobiyolojik antijen stimülasyonlarının genetik altyapısı müsait olan hastalarda barsak mukozasında hasar oluşturmalarının rol oynadığı genel olarak kabul gören bir bilgidir (1). Yapılan çalışmalarda barsakların mikrobiyotasını değiştiren; antibiyotik tedavisi, probiyotik verilmesi, ileal diversiyon ile barsak pasajının dışarı alınması gibi müdahalelerin intestinal inflamasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (18). Mikrobiyolojik ajanların barsak inflamasyonu oluşumunda; barsak mukozasına direk invazyon ya da adhezyonu ile sitokin oluşumu, disbiyozis, konağın bakteri ile mücadelesindeki eksiklikler sonucu oluşan sitokin salınımı ya da konağın flora bakterilerine verdiği aşırı immun cevap sonucu oluşan sitokin yanıtının rol oynadığı düşünülmektedir (19).

Sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre ülseratif kolit oluşumunun daha fazla oluşu sigaranın ve nikotinin ÜK etyolojisinde ciddi bir çevresel faktör olduğunu kanıtlamıştır (20). Apendektominin ÜK oluşumunda koruyucu rol oynadığı da çalışmalarla gösterilmiştir (21). Oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİD) veya aspirin, antibiyotik kullanımının bunun yanında diyet ve hijyenik durumdaki değişimlerin de ÜK ve Crohn hastalığı riskini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (22).

2.1.1.3. İmmunolojik faktörler

Bakteriyel ürünler ya da endojen faktörlere yanıt olarak sürekli düşük düzeyde intestinal mukozal inflamasyon oluşumu barsağın fizyolojik yanıtıdır. ÜK'da bu yanıt kronik ve kontrolsüz bir hal alır. ÜK'da diyetteki, bakteriyel ya da endojen antijenlerin yarattığı stimulasyon poliklonal immunglobulin G (IgG) yanıtına neden olur, genellikle IgG1 subtipinde bir yanıt oluşur (23). Tanımlanmış en iyi otoantijen 40-kd epitelyal antijendir. Göz, deri, eklem, safra duktusu gibi bölgelerde de bu antijen bulunur ve bu antijenik cevap ÜK için spesifiktir (24). Otoantikorlardan, perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA) ÜK hastalarının %41-73'ünde görülmekte ve bazı çalışmalara göre daha agresif hastalık seyri ile ilişkilendirilmektedir (25, 26). Bakteriler Toll-like reseptörler (TLRs) ve nucleotid-bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi benzeri reseptörler (NLRs) başta olmak üzere bazı reseptörlerle etkileşerek immun cevap oluşturur. Bu cevap sonucu proinflamatuvar sitokinler (TNF, IL-1, IL-6, IL-8), kemokinler, adhezyon molekülleri, kostimulatörler aktif hale gelir. Bu yolla herhangi bir aksama bakteriyel antijeni işlemede bozukluk ve dolayısı ile İBH ile sonuçlanabilmektedir (27).

2.1.1.4. Psikojenik faktörler

Hayvan kolit modellerinde, stresin proinflamatuvar rol oynadığı, intestinal permeabilityi artırdığı, intestinal inflamasyonu potansiyelize ettiği gösterilmiştir (28). Yapılan bir tez çalışmasında uyku bozukluğu olan remisyonadaki ülseratif kolit hastalarıyla, uyku bozukluğu olmayan remisyonadaki hastaların atak oranları

karşılaştırılmış ve uyku bozukluğu olan hastaların %27.3 ünde atak görülürken, uyku bozukluğu olmayan hiçbir hastada atak görülmemiştir (29).

2.1.2. Patoloji

ÜK yaklaşık %45 rektosigmoidit, %35 distal kolit ve %20 pankolit şeklinde presente olur. Crohn hastalığının aksine ÜK barsak mukozasını devamlı ve simetrik olarak tutar. Distal kolitli hastaların bir kısmında farklı olarak appendiks çevresinde (backwash ileitis) mutlaka olmak üzere çekumda yamasal tutulum olabileceği gösterilmiştir (30).

Makroskopik olarak hafif hastalıkta mukoza hiperemik ve ödemlidir; daha şiddetli tutulumda noktasal ülserler ve kanama alanları görülür. Tekrarlayan ataklar sonucu yenilenen epitelden psödopolipler oluşur. Çok şiddetli hastalıkta kolon duvarı çok inceler ve perforasyon oluşabilir. Mikroskopik olarak hafif hastalıkta lamina propriada ödem ve damarlarda konjesyon görülür. İnflamatuvar hücreler damar dışında seçilir ve kriptlerde nötrofiller görülür, bu da kriptit ve kript abseleri olarak ifade edilir. İnflamasyon genellikle mukozaya sınırlıdır ancak şiddetli hastalıkta submukoza ve muskularis mukoza da etkilenebilir. Paneth hücre metaplazisi de bir diğer patolojik görünümdür. Bu görünümünün hiçbirisi ÜK için spesifik değildir ancak kronisiteyi yansıtan kript distorsiyonu, kript atrofisi, irregüler mukoza yüzeyi, lenfoid infiltrasyon gibi yardımcı parametreler vardır (31).

2.1.3. Klinik ve laboratuvar

ÜK seyrinde hastalık tutulumunun şiddeti ve lokalizasyonuna göre klinik bulgular değişkenlik gösterir. Proktitli hastalarda lokal ağrı, tenesmus, yetersiz boşaltım hissi, hemotokezya, mukus gelmesi, gaita inkontinansı gibi semptomlar olurken; distal kolit ve pankolitte karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, ateş ön plandadır. %30 kadar hastada kabızlık görülebilir bu durum rektal inflamasyona bağlı olabileceği gibi, distal kolon tutulumunda azalmış proksimal kolon transit süresi ile de ilişkili olabilir. İshal oluşumuna su ve solütlerde emilim bozukluğu, artmış membran geçirgenliği, membran yapısındaki fosfolipid değişimi katkıda bulunur (32). Çok şiddetli kolit olmadıkça karın ağrısı klinik tabloda baskın değildir, kramp tarzında intermittan karın ağrısı özellikle sol alt kadranda olabilir, geceleri ve yemek sonrası olması ayırd edici olabilir. Orta ve ciddi kolitte ateş, oral alım bozukluğu, kusma gelişebilir.

Fizik muayenede tipik bir bulguya rastlanılmamakla birlikte hastalık şiddeti arttıkça bulgular çeşitlenebilir. Batında hafif hassasiyet bulunabilir. Fulminan kolit olmadıkça defans, rebound saptanmaz. Ciddi ataklarda taşikardi, ateş, kilo kaybı, ortostatik hipotansiyon saptanabilir. İnflame mukozadan protein kaybı olması nedeniyle beslenme bozukluğu ve hipoalbuminemi ve buna bağlı periferik ödem, dispne görülebilir. Ekstraintestinal tutulumlara ait artrit, episklerit, eritema nodozum gibi bulgular tespit edilebilir. Rektal muayenede rektal mukoza ele yumuşak ve ödemli olarak gelebilir ve kan görülebilir (33).

Ülseratif kolitte laboratuvar bulguları hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. Aktif proktit ve proktosigmoidit olan hastalarda genellikle laboratuvar

değişiklik görülmezken; aktif distal kolit, pankolit olan hastalarda anemi, lökositoz, trombositoz görülebilir. Hemogram parametrelerinden hesaplanabilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet indekslerinin de [ortalama platelet volümü (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW)] hastalık aktivitesini yansıttığına dair çalışmalar yapılmıştır, aktif ÜK olan hastalarda NLO remisyonadaki hastalara göre yüksek saptanmıştır, aktif ÜK olan hastalarda MPV ve PDW remisyondakilere göre düşük saptanmıştır (34, 35). Özellikle ağır hastalıkta hipoalbuminemi, hafif karaciğer enzim yüksekliği, hipokalemi, hafif kan üre azotu (BUN) yüksekliği saptanabilir. Sebat eden alkalen fosfataz (ALP) yüksekliğinde ÜK ile birliktelik gösteren primer sklerozan kolanjit (PSK) akla gelmelidir. Aktif hastalıkta ESR ve CRP yüksekliği saptanması hastalığın tedavisine yön veren bir bulgudur. Laboratuvar parametreleri aktif hastalığı tespit etmekte faydalı olduğu kadar, hastalığın gidişatını öngörmede de faydalıdır (36, 37).

Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin dışındaki nötrofiller tarafından sekrete edilen ve intestinal inflamasyonu yüksek sensitivite ve spesifite ile gösteren non-invaziv yeni belirteçlerdir. Fekal kalprotektin için 250 mcg/g'ın üzerindeki değerlerin replası, 50 mcg/g'ın altındaki değerlerin ise remisyonu gösterdiği kanıtlanmıştır (38, 39).

2.1.4. Hastalığın seyri ve prognoz

ÜK hastalarının %80 kadarı relapslarla bölünen remisyon hali ile seyrederek, %50 kadar hastanın tanı anında hafif hastalığı varken; %6-19 arasında değişen oranda hasta tanıda ciddi hastalığa sahiptir. Tanıdan sonra %45-60 hasta intermitten hastalıkla seyrederken, %5-10 hasta kronik devamlı ağır hastalıkla

seyreder. %10 hasta kolektomiye giden ağır bir atakla tanı alır (40). 25 yıl izlem yapılan bir çalışma göstermiştir ki %50 hasta remisyonda iken, %20 hastada kolektomi ihtiyacı gelişmiş, %30 hasta aktif hastalıkla izlenmiştir (41).

Atağı tetikleyen faktörler arasında bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, NSAİD, antibiyotik kullanımı, sigara, mevsimsel ve psikojenik değişimler bulunur.

ÜK hastalığının kötü gidişatını öngördürecek tek bir parametre yoktur. Hastalık tutulum alanının genişlemesi, sık atak geçirilmesi, striktür gelişmesi, kortikosteroid kullanım ve immunsupresif tedavi gerekliliği, akut ciddi kolit, kolorektal kanser gelişimi, kolektomi gerekliliği gibi ciddi hastalığı gösteren kötü prognostik faktörler vardır. Yapılan bir derlemede prognostik faktörleri öngördürecek bazı prediktif faktörler tespit edilmiştir. Bu prediktif faktörler hastalık tutulum alanının genişlemesi için, tanıda genç yaşta olmak, tanıda kortikosteroid gerekliliği, yüksek MAYO ve endoskopik değerlendirme skoru olması; yüksek relaps oranı için, genç yaş, kadın cinsiyet, tanıda ESR >30 olması, sigara içilmemesi ve tanıdan sonra 1 yıl içinde relaps; akut ciddi kolit için, ekstensif hastalık, tanıda CRP>10, hb düşük olması; kolektomi için, ekstensif hastalık, kortikosteroid kullanımı, hastane yatışı gerekliliği olarak saptanmıştır. Kolorektal kanser gelişimi için erkek cinsiyet ve PSK gelişimi risk faktörü olarak görülmüştür. ÜK hastalarında mortalite genel olarak normal popülasyondan çok fazla saptanmamıştır (42).

2.1.5. Tanı, ayırıcı tanı ve hastalık aktivitesi

ÜK tanısı klinik, laboratuvar, endoskopik ve patolojik değerlendirmelerin ortak sonucu ile konur. Dışkı mikroskopik incelemesi, dışkı kültürü, dışkının *Clostridium Difficile* toksini, parazit ve ova için incelenmesi rutin olarak yapılarak enfeksiyon ekarte edilmelidir.

Aktif hastalık şüphesiyle başvuran hastada enemanın mukozada yapabileceği hiperemiden kaçınmak için hazırlıksız sigmoidoskopi yapılmalıdır. Aktif hastalık esnasında perforasyon riski nedeniyle total kolonoskopiden kaçınılmalıdır, hastalık aktivitesi azalınca hem hastalık tutulum düzeyine karar vermek hem de ayırıcı tanıdaki hastalıkları ekarte etmek amacıyla total kolonoskopi planlanmalıdır. ÜK için spesifik endoskopik görüntü rektumdan başlayıp proksimale doğru aralıksız uzanan inflamasyondur. Hafif hastalıkta mukozada eritem, ödem ve vasküler ağ kaybı görülürken; orta-ağır hastalıkta mukoza granüler, eksudalı, ve fragil hale gelir, ülserler ve spontan kanamalı alanlar görülebilir ve ödemden dolayı kolonik darlıklar gelişebilir. Uzun süreli ÜK olan hastalarda, atak sonrası rejenere olan epitelden oluşan psödopolipler, muskuler hipertrofi, haustra kaybı, luminal daralma, kolon boyunda kısalma, striktürler görülebilir (43).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri endoskopik yöntemlerin gelişimi ile eski önemini yitirmiştir. Ancak ciddi atak geçiren her hastaya düz karın grafisi çekilmelidir. Düz grafide ciddi hastalıkta kolon luminal sınırı irregüler ve ödemli olarak görülür, kolon duvarında kalınlaşma fark edilebilir, kolonda genişleme

(toksik megakolon, fulminan kolit), incebarsakta distansiyon varlığı saptanabilir. Toksik megakolon, transvers kolon ya da sağ kolonun çapının >6 cm ölçülmesi ve haustralarda kayıp ile tanı alır. ÜK'dan etkilenmiş kolon nadiren fekal materyal içerir bu nedenle düz grafide fekal materyal olan alanların etkilenmediği düşünülebilir. Özellikle kortikosteroid alan hastalarda kliniğin belirgin olmadığı perforasyon durumu, serbest hava saptanması ile kanıtlanabilir. Baryumlu grafiler striktürlerin varlığı, yeri ve uzunluğunu belirlemede hala kullanılmaktadır. Striktür saptandığı zaman malign olup olmadığı mutlaka kolonoskopik biyopsilerle doğrulanmalıdır. Baryumlu grafide en erken bulgu mukozal granülaritedir. Baryumlu grafide saptanabilen 'yaka düğmesi' şeklinde ülserler mukozanın penetre olduğunu gösteren derin ülserlerdir. İlerleyen dönemlerde haustra kaybı ve kolonun kısalmasına bağlı olarak 'kurşun boru görünümü' saptanabilir (15). ÜK ayırıcı tanısında öncelikle Crohn hastalığı, bunun dışında enfeksiyöz ve non enfeksiyöz nedenler bulunmaktadır. ÜK-Crohn hastalığı ayrımı yapılamadığı zaman indetermine kolit olarak kabul edilir ve indetermine kolit erişkin inflamatuvar barsak hastalıklarının %5-10'unu oluşturur. Bu hastalar ÜK gibi takip edilirler, takipte Crohn hastalığına uyan kriterler ortaya çıkarsa tanı değişebilir (1).

Tablo 2.1. Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı (1)

Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı	
Enfeksiyöz nedenler	<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Clostridium difficile</i> Cytomegalovirus <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Escherichia coli</i> O157:H7, other EHEC HSV <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Salmonella</i> spp. Schistosomiasis <i>Shigella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i>
Nonenfeksiyöz nedenler	Crohn hastalığı Behçet hastalığı Diversiyon koliti Divertikülit İlaç ve toksinler Kemoterapi Altın Penisilamin Eosinofilik kolit Graft-versus-host hastalığı İskemik kolit Mikroskopik kolit Kollajenöz Lenfositik Nötropenik kolit (tifilit) NSAID Radyasyon koliti Divertiküloz ilişkili segmental kolit (SCAD) Soliter rektal ülser sendromu

Tablo 2.2. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırıcı tanısı (1, 15)

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırıcı tanısı		
	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Yayılım	Anüsten başlayıp proksimale doğru diffüz mukozal	Rektumu atlar, sık aralıklı transmural
İnflamasyon	Diffüz eritem, vaskülarite kaybı, granülarite ve frajilite	Fokal asimetrik, kaldırımtaş manzarası, granülarite ve frajilite daha az
Ülserler	Diffüz inflame mukozada küçük ülserler, ciddi hastalıkta derin ülserler	Aftöz ülserler, lineer ve serpiginöz ülserler Mukoza genelde normal görünümde
Kolon lümeni	Uzun süreli hastalıkta daralır kısalır	Striktürler
Klinik	Rektal kanama, mukus	Karın ağrısı, abdominal kitle, perianal hastalık, obstrüksiyon

En sık görülen enfeksiyöz kolit etkenleri *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. dir ve ÜK ile hem klinik hem endoskopik olarak çok karışır, bazen ÜK başlangıcı bir enfeksiyöz kolit sonrasında gelişebilir. Enfeksiyöz kolit seyri daha akuttur ve karın ağrısı ile başlar. Histopatolojik değişiklikler ve serolojik testler ayırıcı tanıda yardımcıdır. Sitomegalovirüs (CMV), amip koliti ve *C. Difficile* enfeksiyonunun ÜK seyrine süperpoze olabileceği unutulmamalıdır (1).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek hem tedaviyi yönlendirmek hem de prognozu tayin etmek açısından önemlidir. Hastalık aktivitesini değerlendirmekte kullanılan birçok aktivite indeksleri mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılan iki tanesi Truelove-Witts sınıflandırması ve Mayo skorlamasıdır. Truelove-Witts skorlaması sadece klinik ve laboratuvar bulgulara göre hesaplanırken, Mayo skorlamasında endoskopik bulgular da kullanılır (Tablo 2.3., Tablo 2.4.) (9, 44).

Mayo skorlamasında 10 ve üzeri değerler şiddetli hastalığı yansıtır ve bazale göre 3 puan ve üzerinde düşme olursa tedaviye yanıt olduğunun göstergesidir.

Hastalığı tedavi edebilmek için hastalığın yaygınlığını (proktosigmoidit, distal kolit, ekstensif kolit, pankolit), şiddetini (hafif, orta, ağır hastalık), önceki tedaviler ve yanıtlarını bilmek gereklidir. Bunun dışında fulminan kolit ve toksik megakolon şeklinde prezentasyon olması da tedaviyi değiştiren etmenlerdir (1).

Tablo 2.3. Ülseratif kolit yaygınlığını belirlemede Montreal klasifikasyonu(45)

Montreal Klasifikasyonu		
E1	Proktit	Rektuma sınırlı tutulum
E2	Sol taraflı	Splenik fleksuraya dek olan kolon tutulumu
E3	Ekstensif	Splenik fleksurayı aşan tutulum, pankolit dahil

Tablo 2.4. Ülseratif kolit şiddetini belirlemede Truelove-Witts sınıflandırması (9)

Truelove-Witts Sınıflandırması	
Hafif	
>4 gaita/gün, kansız ya da az kanlı	
Ateş yok	
Taşikardi yok	
Hafif anemi	
ESR <30 mm/s	
Orta	
Hafif ve ağır arasında kalan bulgular	
Ağır	
>6 gaita/gün, kanlı	
Ateş >37.5 °C	
Kalp hızı >90/dk	
Anemi, Hb normalin %75inden az	
ESR >30 mm/s	

Tablo 2.5. Ülseratif kolitin şiddetini belirlemede Mayo skorlaması (44)

Mayo skorlaması	
Skor	Kriter
Dışkılama sayısı	
0	Normal
1	Normalden 1-2/gün dışkılama fazla
2	Normalden 3-4/gün dışkılama fazla
3	Normalden ≥5/gün dışkılama fazla
Rektal kanama	
0	Yok
1	Dışkı üzerinde çizgi şeklinde
2	Belirgin kanama
3	Sadece kan
Mukozal Görünüm	
0	Normal
1	Hafif hastalık (eritem, azalmış vaskülarite, frajilite)
2	Orta hastalık (belirgin eritem, vaskülarite kaybolmuş,erozyon)
3	Şiddetli hastalık (spontan kanama, ülserasyon)
Genel değerlendirme	
0	Normal
1	Hafif hastalık
2	Orta hastalık
3	Ağır hastalık

2.1.6. Tedavi

Ülseratif kolit tedavisine karar verirken, hastalığın aktivitesi, yayılımı, geçmiş tedavilere yanıt, yan etkiler, hastalığın gidişatı, hastanın yaşı, ekstraintestinal bulgular göz önüne alınmalıdır. Tedavinin amacı hastalığı remisyona sokmak, remisyonu sürdürmek, hayat kalitesini artırmak, tedavi ve hastalık ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Remisyonu tanımlarken hem klinik hem endoskopik durum göz önüne alınmalıdır, günde 3'ten az ve kansız dışkılama ve endoskopide normal mukoza olması remisyon olarak kabul edilebilir (46). Tedavi şekilleri aktif hastalıkta verilen tedavi olan indüksiyon tedavisi ve remisyonu sürdürmek için verilen idame tedavi olarak ayrılabilir. Hastalığın yayılımı ilaçların veriliş yolunu belirlemekte önem kazanır, örneğin proktitte suppozituar olarak verilen tedavi yeterli olurken, pankolitte lokal tedaviye sistemik tedavi eklemek daha uygun olacaktır (47).

Ülkemizde bulunan 5-aminosalisilat preparatları ve dozları şöyledir: sülfasalazin (Salazoprin 1-1.5gr po, 4x1), mesalamin enterik kaplı (Asacol 800-1600 mg po, 3x1; Salofalk 500 mg po, 3,4x2; Salofalk granül 1000mg po 1x3) mesalamin kontrollü salınımlı (Pentasa 500-1000mg po 4x1), mesalamin suppozituar (Salofalk suppozituar 1000 mg 1x1), mesalamin lavman, köpük (Salofalk lavman 4gr, Salofalk köpük 1gr).

Kabaca hastalık aktivitesine göre verilebilecek tedaviler Tablo 2.6. ve 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Ülseratif kolitte indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

İndüksiyon tedavisi
<i>HAFİF HASTALIK</i>
5-aminosalisilat
Topikal (distal kolit, proktit)
Oral (ekstensive, distal kolit)
Kombinasyon
<i>ORTA HASTALIK</i>
5-aminosalisilat
Topikal (distal kolit, proktit)
Oral (ekstensive, distal kolit)
Kombinasyon
Glukokortikoid
Topikal (distal kolit, proktit)
Oral (ekstensive, distal kolit)
Kombinasyon
Azatioprin ya da 6-merkaptopürin
İnfliksimab ya da Adalimumab
<i>AĞIR HASTALIK</i>
İv glukokortikoid
Siklosporin
İnfliksimab, Adalimumab, Vedolizumab

Tablo 2.7. Ülseratif kolit idame tedavide kullanılan ilaçlar

İdame tedavi
5-aminosalisilat
Topikal (distal kolit, proktit)
Oral (ekstensive, distal kolit)
Kombinasyon
Azatioprin, 6-merkaptopürin
İnfliksimab, Adalimumab

2.1.6.1. Medikal Tedavi

2.1.6.1.1. Proktit tedavisi

Hafif-orta aktif proktitin indüksiyon tedavisinde günde bir kez 1 gram mesalazin suppozituar ilk seçenektir, idame tedavide devam edilebilirler. Suppozituarlar anal girimden itibaren 15-20 cm'e dek etkilidir ve enemalardan daha

kolay tolere edilirler, oral tedaviden daha etkilidirler. Suppozituar tedavinin tam olarak etkili olması için 2-3 hafta tedaviye devam etmek gereklidir (48). Mesalazin suppozituar tedavisi topikal steroid tedavisinden daha etkilidir (49). Proktit için oral tedavi verilecekse 3.6 gr pH-bağı salınımı olan preparatlar tercih edilmelidir (50). Anal girimden 50 cm uzağa kadar olan tutulumlar için oral mesalazine topikal mesalazin eklemek daha etkilidir (51). Tek başına mesalazine suppozituar ile remisyona sağlanamazsa topikal steroid eklenebilir, hala remisyona sağlanamazsa sistemik steroid, immunomodülatör ya da biyolojik tedavi eklenebilir (52).

2.1.6.1.2. Sol taraflı kolit tedavisi

Hafif-orta aktiviteli sol taraflı ülseratif kolit indüksiyon tedavisinde ilk seçenek ≥ 1 gr 5-ASA lavman ile birlikte $\geq 2,4$ gr oral 5-ASA'dır. Bu kombinasyon tek başına oral 5-ASA ve glukokortikoid tedaviden daha üstündür. Orta şiddetle ÜK'da ≥ 4.8 gr 5-ASA ile tedavi gerekebilir. Topikal tedaviyi tolere edemeyen ya da yeterli yanıt alınamayan hastalara budesonid 9 mg/gün (Budenofalk) verilebilir (53). Klinik semptomlar kötüleşirse, rektal kanama 10-14 gün tedaviye rağmen devam ederse, 40 gün tedaviye rağmen semptomlar toparlamamışsa sistemik glukokortikoid verilmelidir. Ciddi sol taraflı kolitli hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Tüm tedavilere rağmen yanıt alınamayan hastalara 0. 2. 6. haftalarda 5mg/kg/gün dozunda infliksimab başlanabilir (47, 48).

2.1.6.1.3. Ekstensif kolit ve pankolit tedavisi

Hafif ve orta aktiviteli ekstensif ülseratif koliti olan hastalar öncelikle 1 gr 5-ASA lavman ile birlikte $\geq 2,4$ gr oral 5-ASA ile tedavi edilmelidir. Bu tedaviye yanıt alınamazsa ya da ciddi ekstensif kolit söz konusu ile sistemik steroid verilmelidir. Prednisolon 40 mg/gün 1 hafta sonrasında günde 5 mg haftalık olarak azaltılarak toplam 8 haftada kesilmelidir (54). Oral steroide yanıtız orta ya da ciddi aktiviteli hastalara immunmodölatör tedavi başlanabilir, etkileri 3-6 ay gibi bir sürede geç başladığı için steroidle birlikte başlamak uygun bir yaklaşım olacaktır (55). Azatioprin için 2-3 mg/kg/gün, 6-merkaptopürin için 1-1.5 mg/kg/gün dozlarında kullanılması önerilmektedir (56). Yeterli dozda immunmodölatör ve 5-ASA almasına rağmen yanıt alınamazsa 0. 2. 6. Haftalarda 5mg/kg/gün dozunda infliksimab verilebilir (48).

Ciddi ekstensif kolit ve pankolit hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Günde 6 veya daha fazla sıklıkta kanlı dışkılama, taşikardi, yüksek ateş, anemi, ESR, CRP artışı ile giden akut şiddetli kolit tedavisi hızlıca başlanmalıdır. Bu klinik tablo ile yatan bir hastada *Clostridium Difficile*, CMV, *Campylobacter* gibi enfeksiyöz kolit etkenleri mutlaka dışlanmalı ve gerekli olursa antibiyotik ve antiviral tedavi planlanmalıdır. Toksik megakolon ve kolon perforasyonunun dışlanması için ayakta direkt batın grafileri çekilmelidir (48). Fulminan kolitte intravenöz steroid başlanmalı ve 3-5 günde yanıt alınamıyorsa siklosporin 2-4 mg/kg/gün dozunda verilmesi veya kolektomi yapılması açısından hasta değerlendirilmelidir (57). Siklosporin tedavisinin kolektomiden kurtarıcı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca 2mg/kg/gün dozunda da yeterli etkinlik

sağladığı saptanmıştır (58). Siklosporine yanıt alınırsa idame tedavi için azatioprin veya 6-merkaptopürine geçilmelidir (59). Bu tedavilere yanıt alınamaması durumunda biyolojik tedaviler ön plana çıkmaktadır. İnfliksımab ve adalimumab ÜK tedavisinde etkinliği gösterilmiş ajanlardır (60, 61).

Yeni tedaviler arasında natalizumab (alfa4 integrin antikoru), vedolizumab (alfa4beta7 integrin antikoru), tofacitinib (Janus kinaz (JAK) 1, JAK3 inhibitörü) bulunmaktadır (62-64). Probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik ve fekal mikrobiyota transplantasyonu, kısa zincirli yağ asitleri, balık yağı, nikotin, heparin, rosiglitazon, ÜK tedavisinde kullanılan bazı çalışmalarda etkinliği gösterilmiş ancak rutin tedavide net olarak önerilmeyen tedavilerdendir (1).

Medikal tedavilerin sık görülen yan etkileri Tablo 2.8., Tablo 2.9., Tablo 2.10., Tablo 2.11.de gösterilmiştir (1).

Tablo 2.8. 5-ASA yan etkileri

5-ASA yan etkileri
Doz bağımlı
Alopesi
Bel ağrısı
Folat eksikliği (sülfasalazin)
Baş ağrısı
Bulantı, kusma, dispepsi, anoreksi
Dozdan bağımsız
Agranulositoz, aplastik anemi
Artralji
Akut böbrek hasarı
Kolit
Ateş
Alveoler fibrozis, pulmoner eozinofili
Hemolitik anemi
Hepatit
Hipersentivif deri döküntüleri
Erkeklerde infertilite (sülfasalazin)
Pankreatit
Perikardit, myokardit

Tablo 2.9. Azatioprin ve 6-merkaptopürin yan etkileri

Azatioprin ve 6-merkaptopürin yan etkileri
Karaciğer fonksiyon test yüksekliği
Kemik iliği baskılanması
Döküntü, ateş artralji
Enfeksiyon
Non-melanom deri kanseri, lenfoma
Bulantı, karın ağrısı, diare
Pankreatit

Tablo 2.10. Siklosporin yan etkileri

Siklosporin yan etkileri
Anafilaksi
Diare
Elektrolit imbalansı
Gingival hiperplazi
Baş ağrısı
Hepatotoksisite, Renal yetmezlik
Hipertansiyon
Bulantı, kusma
Enfeksiyon
Parestezi, nöbet, tremor

Tablo 2.11. Anti-TNF tedavi yan etkileri

Anti-TNF tedavi yan etkileri
Enjeksiyon yeri, infüzyon reaksiyonları
Otoantikor oluşumu (anti-dsDNA)
İlaç-ilişkili lupus benzeri reaksiyon
Enfeksiyonlar (pnömoni, sepsis, tüberküloz reaktivasyonu, fırsatçı enfeksiyonlar)
Lenfoma, melanom dahil deri kanseri
Demyelinizan hastalık (Progresif multifokal lökoensefalopati)
Kalp yetmezliği
Hepatik nekroz

2.1.6.2. Cerrahi tedavi

Kolektomi ÜK için küratiftir. Cerrahi endikasyonları; medikal tedaviye refrakter hastalık, yaşam kalitesinin ciddi bozulduğu kontrolsüz hastalık, medikal tedaviye ciddi yan etki gelişimi, perforasyon, durdurulamayan kolonik kanama,

toksik megakolon, displazi ya da kanser gelişimi, striktür oluşumu, ciddi sistemik tutulumlar olarak sayılabilir. ÜK'da cerrahi seçenekler subtotal kolektomi ve ileostomi, kolektomi ve ileorektal anastomoz, proktokolektomi ve ileostomi, restoratif proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz (IPAA), proktokolektomi ve ileal poş-anal transizyonel zon anastomozu olarak sıralanabilir. Hangi cerrahi prosedürün seçileceği hasta bazında değerlendirilmelidir (1).

2.1.7. Komplikasyonlar

2.1.7.1. Toksik megakolon

Transvers kolonun radyolojik görüntülemelerle ≥ 6 cm olarak ölçüldüğü ve haustraların kaybolduğu akut kolonik dilatasyonla giden ciddi kolit tablosudur. Sıklıkla yeni tanı alan (<3 ay) ekstensif kolitli hastalarda görülür (65). Toksik megakolona yatkınlık yaratan durumlar: hipokalemi, antimitilite ilaçları, narkotik analjezikler, ciddi atak anında baryumlu grafi ya da kolonoskopi yapılması olarak sayılabilir. Tedavide intravenöz glukokortikoid, sıvı replasmanı, elektrolit imbalansının düzeltilmesi, ampirik antibiyotik tedavisi, intestinal gazın azaltılması için nazogastrik serbest drenaj uygulanmalıdır (66). 48-72 saat içinde yanıt alınamazsa, kolonik perforasyon gelişmesi durumunda kolektomi kararı alınmalıdır.

2.1.7.2. Striktür

Sıklıkla uzun süreli, ekstensif kolitli ÜK hastalarında %5 oranla görülür. ÜK'de görülen striktürler distal kolonda 2-3 cm uzunlukta, barsak alışkanlığında

değişime neden olabilen daha çok muskularis mukozanın hipertrofisiyle oluşan darlıklardır (67). Benign striktürlerin malign striktürlerden ayrılması zorunludur, uzun süreli hastalık sonrası malignite gelişme riski artmakta ve striktürler şeklinde oluşma ihtimali bulunmaktadır. Kolonoskopik biyopsi mutlaka önerilir ancak mukozal biyopsiler tanıda yetersiz kalabilir, özellikle uzun süreli hastalıkta striktürlerin cerrahi rezeksiyonu önerilmektedir (68).

2.1.7.3. Displazi ve kolorektal kanser

Kolorektal kanser riski ÜK'da artmıştır. 20 yıllık hastalık süresi olanlarda %7-10 iken 35 yıllık hastalık süresinde oran %30'a dek çıkmaktadır (69). En önemli risk faktörü uzun hastalık süresidir. Bunun dışında primer sklerozan kolanjit bulunması, ailede kolorektal kanser öyküsü, tanı anındaki yaş, psödopolip varlığı, inflamasyonun şiddeti, backwash ileitis varlığı risk faktörleri arasındadır (70, 71). Kolorektal kanser gelişiminin saptanması kesin kolektomi endikasyonudur. Kanser taraması 8-10 yıllık hastalık süresi olan rektumdan sonrasının tutulmuş olduğu ÜK hastalarında 1-3 yıllık aralıklarla kolonoskopi ve biyopsi ile yapılmalıdır. Farklı görünen displastik olabilecek her lezyonun yanı sıra normal görünen mukozadan her 10 cm'de bir dört kadrandan biyopsi alınmalıdır (72). Kolektomi yapılan hastalarda rektum-anal transizyonel zon anastomoz hattında malignite gelişimi riski devam etmektedir.

2.1.7.4. Poşit

Poşit, IPAA yapılan ÜK hastalarında görölebilen patofizyolojisi net aydınlatılamamış olan non spesifik inflamasyondur. IPAA sonrası ilk 6 ayda insidansı en yüksektir. Risk faktörleri; yaygın şiddetli ÜK, kadın cinsiyet, tanı anında genç yaş, backwash ileitis varlığı, ekstraintestinal tutulum varlığı, PSK, p-ANCA pozitifliğidir. Belirtileri; sık dışkılama, rektal kanama, karın ağrısı, rektal urgency, tenesmus, fekal inkontinanstır. Tedavinin temelinde antibiyotikler vardır. Metronidazol ve siprofloksasin poşit tedavisinde faydası gösterilmiş ajanlardır (73).

2.1.8. Ekstraintestinal tutulumlar

ÜK ile birlikte görölen barsak dışı dokuları ilgilendiren, genellikle hastalık aktivitesi ile paralellik gösteren klinik durumlardır. ÜK hastalarının yaklaşık %30'unda görölürler. Lokal ya da sistemik olabilirler ve ÜK tedavisinde değişiklikler yapmayı gerektirebilirler.

Sık görölen ekstraintestinal tutulumlar Tablo 2.12'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2.12. ÜK’da sık görülen ekstraintestinal tutulumlar

Ekstraintestinal tutulumlar
Kutanöz-Oral
Angular stomatit
Aftöz stomatit
Eritema nodozum
Pyoderma gangrenosum
Psöriazis
Pyostomatitis vejetans
Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz)
Oftalmolojik
Konjonktivit
Episklerit, sklerit
Retinal vasküler hastalık
Üveit, irit
Muskuloskeletal
Ankilozan spondilit
Osteomalazi
Osteonekroz
Osteopeni,osteoporoz
Periferal artrit
Sakroileit
Hepatobiliyer
Primer sklerozan kolanjit
Perikolanjit
Otoimmün hepatit
Kolanjiosellüler karsinom
Hepatik steatoz
Hematolojik
Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi
Otoimmün hemolitik anemi
Hiperkoagulabilite
Lökositoz, trombositoz
Lökopeni, trombositopeni

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, Ocak 2010- Aralık 2016 tarihleri arasında yeni tanı alan ÜK hastalarının rutin tanı ve tedavi sürecinde kaydedilen bilgiler, hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak taranarak yapıldı.

Çalışma etik kurul onayı (30/01/2017-E.15291 sayılı) Gazi Üniversitesi Etik Komisyondan alındı.

Ülseratif Kolit hastalarının rutin takipleri sırasında bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin (hb), beyaz küre (bk), nötrofil lenfosit oranı (NLO), ortalama platelet volumu (MPV) ve albumin (alb) düzeyleri tanı anı (0.ay), 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda olmak üzere her hasta için retrospektif olarak kaydedildi. Bu değerlerin zamana göre çizilen grafikte eğri altında kalan alanı (AUC) hesaplandı.

Hastaların aldığı tedaviler 5-ASA, immunmodülatör, anti-tümör nekrozis faktör tedavi (anti-TNF), sistemik steroid kullanımı olarak kaydedildi. İmmunmodülatör tedavi grubuna azatioprin, metotreksat, siklosporin dahildi. Hastaların toplam takip süresi hesaplandı. Ayrıca hastalara başlanan tedaviler ile tanı arasında geçen süre de hafta olarak hesaplandı. Hastalarda proksimal ekstensiyon gelişimi olup olmadığı, kolektomi gerekli olup olmadığı, hastane yatışı gerektiren atak olup olmadığı kaydedildi.

Her belirteç için ayrı ayrı hesaplanan AUC'ler ile tedavi şekilleri, hastalık gidişatı, atak durumu arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel değerlendirmelerde

SPSS 16.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Hastaların tanı anı, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay karşılaştırmaları trapezoidal yöntemle AUC (Eğri altında kalan alan) hesaplanarak yapıldı. Gruplar arasındaki AUC değerlerinin karşılaştırılmasında T Test/ Mann-Whitney U testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Ocak 2010- Aralık 2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve takip edilen 118 ÜK hastası (53 kadın) çalışmaya dahil edildi.

Tanı anında 18 proktit, 63 distal kolit, 37 pankolit olarak değerlendirilen hasta mevcuttu. Ortanca tanı yaşı 38 idi, ortalama takip süresi 3,4 yıl olarak hesaplandı.

38 hasta immunodülatör tedavi, 9 hasta Anti-TNF tedavi almıştı. Kalan 80 hasta sadece 5-ASA tedavisi ile izlenmişti. Anti-TNF alan her hasta bu tedavi öncesinde immunmodülatör kullanmıştı. İmmunmodülatör tedaviler 3 hastada azatioprin ve siklosporin, 1 hastada metotreksat, 1 hastada azatioprin ve metotreksat, kalan 33 hastada azatioprin olarak dağılım göstermişti.

Sistemik steroid kullanan 43 hasta, kolektomi yapılan 3 hasta, proksimal ekstensiyon gelişimi olan 7 hasta saptandı. Hastane yatışı gerektiren atak geçiren 45 hasta mevcuttu. Kolektomi yapılan hastaların 3'üne de remisyon sağlanamaması nedeniyle cerrahi yapılmıştı.

İmmunmodülatör kullanan hastalara tanıdan itibaren ortalama 67 hafta sonra bu tedavi başlanmıştı, Anti-TNF kullanan hastalar için bu süre 79.7 hafta idi. Kolektomi yapılan hastalara tanıdan sonra ortalama 100.3 hafta sonra cerrahi yapılmıştı. Proksimal ekstensiyon tanıdan sonra ortalama 53.4 hafta sonra gelişmişti.

Genel verilere ilişkin istatistikler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Genel verilere ilişkin istatistikler

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	53	44.9
Erkek	65	55.1
Tanıda tutulum yeri		
Proktit	18	15.3
Distal	63	53.4
Pankolit	37	31.4
İmmunomodülatör kullanımı		
Yok	80	67.8
Var	38	32.2
Anti TNF kullanımı		
Yok	109	92.4
Var	9	7.6
Kolektomi		
Yok	115	97.5
Var	3	2.5
Sistemik Steroid Kullanımı		
Yok	75	63.6
Var	43	36.4
Proximal ekstensiyon		
Yok	111	94.1
Var	7	5.9

Her hasta için eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin (hb), beyaz küre (bk), nötrofil lenfosit oranı (NLO), ortalama platelet volumu (MPV) ve albumin (alb) için hesaplanan AUC’lerle farklı hasta grupları arasında karşılaştırmalar yapıldı.

İmmunodülatör tedavi kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. İmmunodülatör tedavi kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler

	İMMUNMODÜLATÖR KULLANMAYAN		İMMUNMODÜLATÖR KULLANAN		p*
	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	
ESR AUC	282.28±169.30	234.7 (33-856)	392.76±205.94	339.7 (73.5-877)	0.003
CRP AUC	99.33±11.32	64.7 (15.1-769.5)	324.36±281.63	241.1 (29.3-1063.5)	0.000
HB AUC	157.77±18.97	156 (110.9-209.2)	145.19±22.65	147.1 (91.8-183.9)	0.002
Beyaz Küre AUC	96559.37±27180.6	88042.5 (59490-181410)	108178.07±26408.69	113520 (53970-175560)	0.007
NLO AUC	30.62±12.41	28.4 (13.3-79.1)	38.56±17.74	36.1 (10.1-92.9)	0.009
MPV AUC	99.32±11.47	98 (74.9-137.5)	94.20±11.93	91.3 (75-127.2)	0.027
Albümin AUC	51.18±4.89	52.2 (34.1-58.8)	46.54±7.38	49.03 (23.9-57)	0.000

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*T Testi/Mann-Whitney U Testi

İmmunmodülatör kullananlarla kullanmayan hastaların ESR’ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). İmmunmodülatör kullananların ESR’ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

İmmunmodülatör kullananlarla kullanmayan hastaların CRP’ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). İmmunmodülatör kullananların CRP’ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

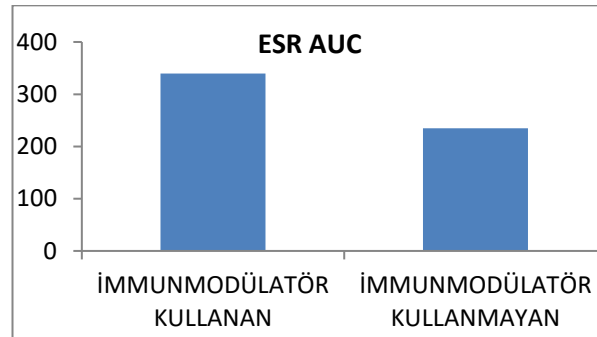
İmmunmodülatör kullananlarla kullanmayan hastaların hb’e ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). İmmunmodülatör kullananların hb’e ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

İmmunmodölatör kullananlarla kullanmayan hastaların beyaz küreye ilişkin AUC değeri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). İmmunmodölatör kullananların beyaz küreye ilişkin AUC değeri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

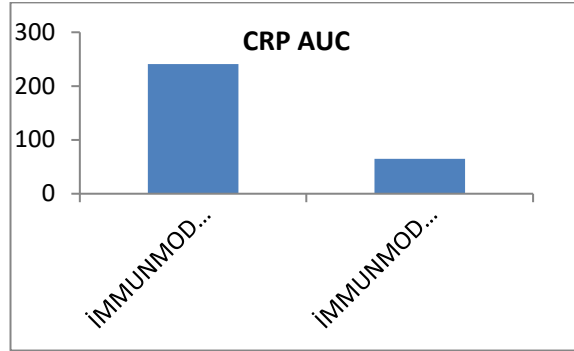
İmmunmodölatör kullananlarla kullanmayan hastaların NLO'ya ilişkin AUC değeri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). İmmunmodölatör kullananların NLO'ya ilişkin AUC değeri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

İmmunmodölatör kullananlarla kullanmayan hastaların MPV'ye ilişkin AUC değeri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). İmmunmodölatör kullananların MPV'ye ilişkin AUC değeri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

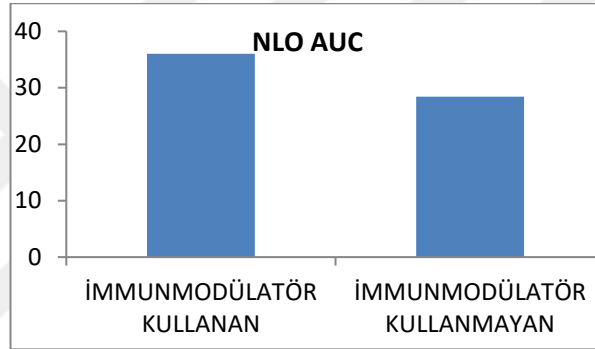
İmmunmodölatör kullananlarla kullanmayan hastaların albümine ilişkin AUC değeri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). İmmunmodölatör kullananların albümin ne ilişkin AUC değeri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.



Grafik 4.1. İmmunmodölatör kullanan ve kullanmayan hastalarda ESR' ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



Grafik 4.2. İmmunomodülatör kullanan ve kullanmayan hastalarda CRP' ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



Grafik 4.3. İmmunomodülatör kullanan ve kullanmayan hastalarda NLO' ya ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi

Anti-TNF ajan kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. ANTİ TNF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler

	ANTİ TNF KULLANMAYAN			ANTİ TNF KULLANAN		
	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)		Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	p*
ESR AUC	305.15±177.66	255 (33-867)		471.83±252.06	457.5 (73.5-877.5)	0.031
CRP AUC	142.36±166.34	82.98 (15.1-813.6)		528.23±352.15	398.2(147.3-1063.5)	0.000
HB AUC	155.89±19.21	155.8(110.9-209.2)		127.43±24.81	130 (91.8-160.3)	0.003
Beyaz Küre AUC	100972.51±27420.9	95955 (53970-181410)		92168±26917.11	100602 (57024-126285)	0.444
NLO AUC	33.61±14.96	30.6 (13.3-92.9)		27.94±11.24	31.3 (10.1-43.1)	0.397
MPV AUC	98.51±11.64	97.8 (74.9-137.5)		87.4±9.26	86.7 (75-107.9)	0.005
Albümin AUC	50.27±5.34	50.8 (29.7-58.8)		42.56±10.53	43.1 (23.9-55.9)	0.030

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*Mann-Whitney U Testi

Anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastaların ESR'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Anti TNF kullananların ESR'ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

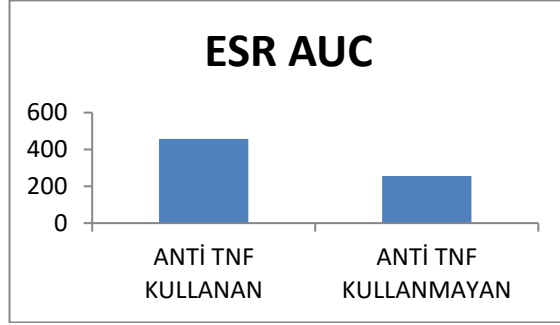
Anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastaların CRP'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). Anti-TNF kullananların CRP'ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastaların hb'e ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Anti-TNF kullananların hb'e ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

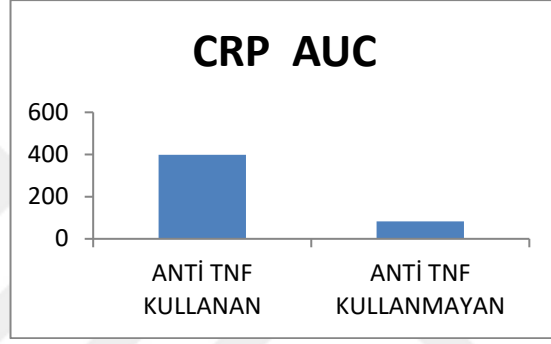
Anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastaların beyaz küreye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastaların NLO'ya ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastaların MPV'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Anti- TNF kullananların MPV'ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

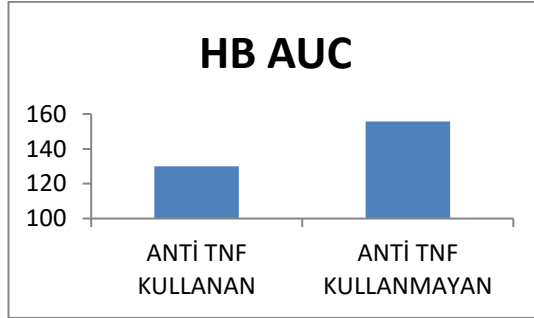
Anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastaların albümine ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Anti-TNF kullananların albümine ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.



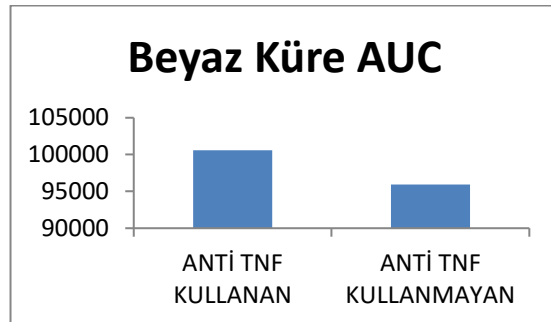
Grafik 4.4. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda ESR'ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



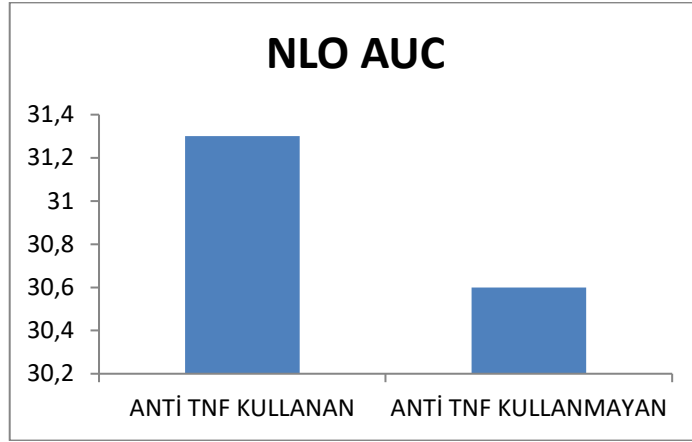
Grafik 4.5. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda CRP'ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



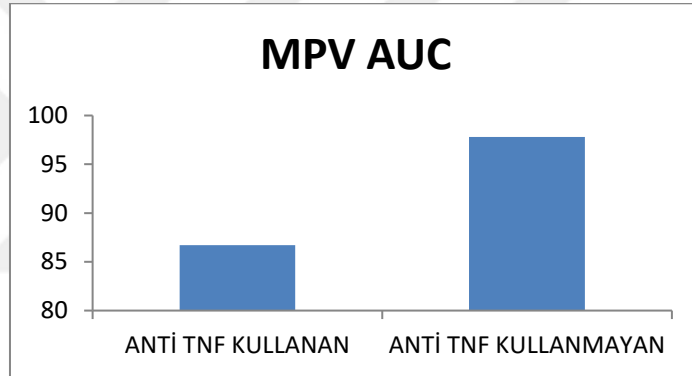
Grafik 4.6. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda hb'e ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



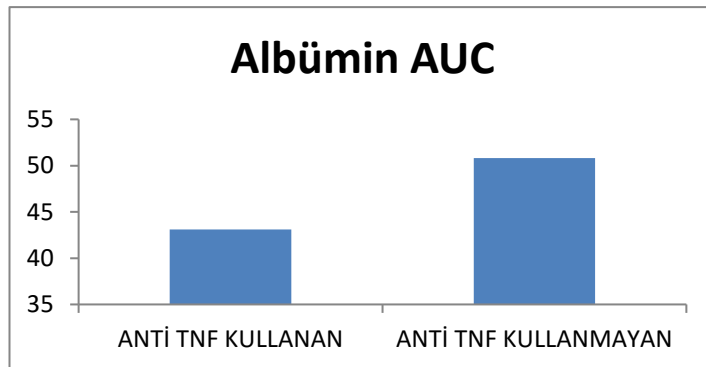
Grafik 4.7. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda beyaz küreye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



Grafik 4.8. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda NLO'ya ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



Grafik 4.9. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda MPV'ye ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



Grafik 4.10. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalarda albümine ilişkin AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi

Sistemik steroid kullanımına ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Sistemik steroid kullanımına ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bilgiler

	SİSTEMİK STEROİD KULLANMAYAN		SİSTEMİK STEROİD KULLANAN		p*
	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	
ESR AUC	285.04±169.33	252 (33-856.5)	375.10±207.27	319.5(73.5-877.5)	0.017
CRP AUC	101.34±114.33	64.9 (15.1-769.5)	294.68±277.29	196 (24.4-1063.5)	0.000
HB AUC	158.25±19.37	156.5(110.9-209.2)	145.82±21.56	147.3-91.8-183.9)	0.002
Beyaz Küre AUC	94908.66±25511.97	88020 (53970-181410)	109706.20±28241.47	112455 (57024-175755)	0.003
NLO AUC	30.162±11.47	28.3 (13.3-70.1)	38.43±18.15	35.8 (10.1-92.9)	0.008
MPV AUC	99.65±11.83	98.7 (74.9-137.5)	94.22±11.11	91.5 (75-127.2)	0.016
Albümin AUC	51.26±4.81	51.9 (34.1-58.8)	46.94±7.30	48.9 (23.9-57)	0.000

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*T Testi/Mann-Whitney U Testi

Sistemik steroid kullananlarla kullanmayan hastaların ESR'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sistemik steroid kullananların ESR'ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sistemik steroid kullananlarla kullanmayan hastaların CRP'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). Sistemik steroid kullananların CRP'ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sistemik steroid kullananlarla kullanmayan hastaların hb'e ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Sistemik steroid kullananların hb'e ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Sistemik steroid kullananlarla kullanmayan hastaların beyaz küreye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Sistemik steroid kullananların

beyaz küreye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sistemik steroid kullananlarla kullanmayan hastaların NLO'ya ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Sistemik steroid kullananların NLO'ya ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sistemik steroid kullananlarla kullanmayan hastaların MPV'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Sistemik steroid kullananların MPV'ye ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Sistemik steroid kullananlarla kullanmayan hastaların albümine ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). Sistemik steroid kullananların albümine ilişkin AUC değerleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Hastane yatışı gerektiren atak geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda elde edilen bilgiler Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastane yatışı gerektiren atak geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda elde edilen bilgiler

	ATAK OLMAYAN (n=75)		ATAK OLAN (n=43)		p*
	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	
ESR AUC	259.58±148.75	232.5 (33-781.5)	419.51±206.02	364.5 (100.5-877.5)	0.000
CRP AUC	96.03±99.93	60.3 (15.4-585.1)	303.95±280.2	196 (31.4-1063.5)	0.000
HB AUC	160.18±18.91	158.5 (110.9-209.2)	142.45±19.80	141.9 (91.8-183.9)	0.000
Beyaz Küre AUC	95548.48±24942.21	90180 (53970-181410)	108590.23±29665.44	112050 (57024-175755)	0.014
NLO AUC	29.81±10.20	28.6 (13.3-74.5)	39.03±19.16	35.8 (10.1-92.9)	0.015
MPV AUC	100.23±11.01	98.7 (80.5-137.5)	93.21±11.98	91.2 (74.9-127.2)	0.001
Albümin AUC	52.37±3.45	52.8 (42.7-58.8)	45.01±7.06	47.7 (23.9-53.8)	0.000

Atak geçirenlerle geçirmeyen hastaların ESR'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). Atak geçiren hastaların ESR'ye ilişkin AUC değerleri geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Atak geçirenlerle geçirmeyen hastaların CRP'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). Atak geçiren hastaların CRP'ye ilişkin AUC değerleri geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Atak geçirenlerle geçirmeyen hastaların hb'e ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). Atak geçiren hastaların hb'e ilişkin AUC değerleri geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Atak geçirenlerle geçirmeyen hastaların beyaz küreye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Atak geçiren hastaların beyaz küreye ilişkin AUC değerleri geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Atak geçirenlerle geçirmeyen hastaların NLO'ya ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Atak geçiren hastaların NLO'ya ilişkin AUC değerleri geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Atak geçirenlerle geçirmeyen hastaların MPV'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$). Atak geçiren hastaların MPV'ye ilişkin AUC değerleri geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Atak geçirenlerle geçirmeyen hastaların albümine ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.001$). Atak geçiren hastaların albümine ilişkin AUC değerleri geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Proksimal ekstensiyon gelişen ve gelişmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında; proksimal ekstensiyon olan ve olmayan hastaların hastaların

ESR, CRP, hb, beyaz küre, NLO, MPV, albümine ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Sadece immunmodülatör tedavi alan hastalarla, anti-TNF ajan kullanan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda elde edilen bilgiler Tablo 4.6.da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sadece immunmodülatör tedavi alan hastalarla, anti-TNF ajan kullanan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda elde edilen bilgiler

	SADECE İMMUNMODÜLATÖR (n=29)		TNF (n=9)		p*
	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-maks)	
ESR AUC	368.22±187.77	295.5 (100.5-867)	471.83±252.06	457.5 (73.5-877.5)	0.152
CRP AUC	261.09±227.75	178.2 (29.3-813.6)	528.23±352.15	498.2 (147.3-1063.5)	0.021
HB AUC	150.70±19.22	148.1 (115.4-183.9)	127.43±24.81	130 (91.8-160.4)	0.016
Beyaz Küre AUC	113146.71±24629.70	115530 (53970-175560)	12168.0±26917.11	100602 (57024-126285)	0.053
NLO AUC	41.87±18.21	36.6 (18.1-92.8)	27.89±11.24	31.3 (10.1-43.1)	0.049
MPV AUC	96.31±12.01	94.3 (79.3-127.2)	87.43±9.26	86.7 (75 -107.9)	0.053
Albümin AUC	47.77±5.81	49.4 (29.7-57)	42.57±10.53	43 (23.9-55.9)	0.248

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

* Mann-Whitney U Testi

Sadece immunmodülatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastaların ESR'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Sadece immunmodülatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastaların CRP'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sadece immunmodülatör kullananların CRP'ye ilişkin AUC değerleri anti-TNF kullananlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yani anti-TNF kullanan hastaların CRP'ye ilişkin AUC değerleri daha yüksek seyretmiştir.

Sadece immunmodülatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastaların hb'e ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sadece

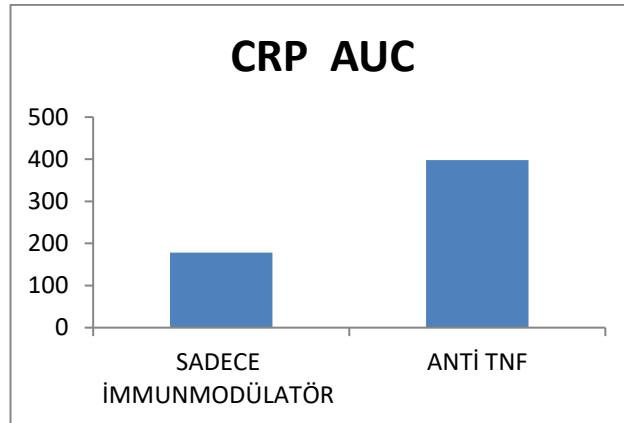
immunomodölatör kullananların hb'e ilişkin AUC değerleri anti-TNF kullananlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sadece immunomodölatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastaların beyaz küreye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

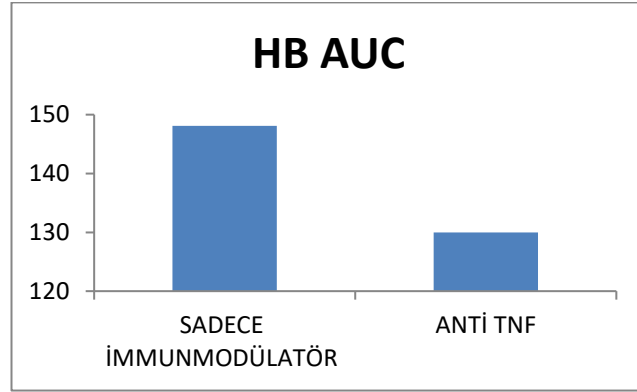
Sadece immunomodölatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastaların NLO'ya ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sadece immunomodölatör kullananların NLO'ya ilişkin AUC değerleri TNF kullananlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sadece immunomodölatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastaların MPV'ye ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Sadece immunomodölatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastaların albumine ilişkin AUC değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.11. Sadece immunomodölatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastalarda ilişkin CRP'ye AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi



Grafik 4.12. Sadece immunmodölatör kullananlarla anti-TNF kullanan hastalarda ilişkin hb'e AUC değerlerinin grafikte gösterilmesi

5. TARTIŞMA

ÜK klinik prezentasyon, endoskopik görünüm ve laboratuvar değerleri ile tanı koyulup tedavi edilen kolonun mukoza ve submukozasını tutan, atak ve remisyonlarla seyreden ekstraintestinal bulgularla da gidebilen kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır (1). Atağın belirlenmesinde ve ciddiyetinin saptanmasında laboratuvar bulguları; özellikle de inflamatuvar belirteçler diye tabir edilen, ESR, CRP, hb, beyaz küre, lökosit, albumin gibi değerler kullanılmaktadır. Özellikle CRP'nin ÜK hastalık aktivitesi ve aktivitenin şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 36, 37, 74-76). Son yıllarda, hastaların takibinde laboratuvar da çok sık istenen hemogramda görülen ama çok dikkat edilmeyen MPV ve hemogramdan hesaplanabilen NLO'nun hastalık aktivitesi ve tedavi sürecinde yol gösterici olduğu düşünülmektedir (6, 35, 77-81). ÜK kronik ve hastanın ömrü boyunca devam eden bir hastalık olduğu için tanı anında ya da hastalığın erken evrelerinde hangi hastanın seyrinin kötü gideceğini öngörmek hastaya olan yaklaşımı ve tedaviyi değiştireceği için çok önemlidir. ÜK için hem klinik (yaş, cinsiyet, tutulum durumu vb.) hem laboratuvar değerleriyle birçok prediktör faktör belirlenmiştir (4, 7, 36, 37, 77-79, 81-83).

Çalışmamızda yeni tanı alan ÜK hastalarının ilk bir yıldaki klinik ve laboratuvar izlemlerinin takipteki klinik tablo ile ilişkisi değerlendirildi. Sonuçta genel olarak, ilk bir yılda inflamatuvar belirteçleri yüksek seyreden ya da inflamasyon lehine değişiklik gösteren hastaların takibinde daha intensif tedavi gerektirdiği, hastane yatışının daha fazla olduğu görüldü. Ek olarak ilk yılda

yüksek CRP değeri hesaplanan hastaların anti-TNF tedavi ihtiyacı gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu görüldü.

Ülseratif kolit genel olarak genç erişkin yaşta sıklıkla 30-40 yaşlarda tanı alan ve hayat boyu süren bir hastalıktır. Kadın erkek oranı farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de genel olarak eşit olarak kabul edilir. Ülseratif kolit yaklaşık %45 rektosigmoidit, %35 distal kolit ve %20 pankolit şeklinde presente olur ve seyri boyunca kolektomi oranları ve proksimal ekstensiyon oranları %10-30 arasında değişmektedir.(2, 84) Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 38 olarak görüldü ve kadın hasta oranı %44.9 saptandı. Hastalık prezentasyonları %15.3 proktit, %53.4 distal kolit, %31.4 pankolit şeklinde hesaplandı. Çalışmamızda literatürde görülen oranlardan daha düşük kolektomi ve proksimal ekstensiyon oranları olduğu saptandı. Kolektomi oranı %2.5, proksimal ekstensiyon oranı ise %5.9 olarak hesaplandı.

Solem ve arkadaşlarının ÜK hastaları ile yaptığı çalışmada CRP yüksekliği, ÜK'da hastalık aktivitesi, ESR yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca CRP'nin anti-TNF tedaviye 2 haftalık yanıtı predikte ettirmekte faydalı olduğunu gösteren Iwasa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma mevcuttur, bu çalışmada CRP değeri yüksek seyreden hastaların infliksimab tedavisine yanıtının az olduğu, ikinci haftada CRP düşen hastaların yanıtının yeterli olduğu gösterilmiştir. Cacheux ve arkadaşlarının 134 ÜK hastası ile yaptıkları çalışmada steroid refrakter hastalara siklosporin başlandığı günkü değerler kaydedilmiş ve kolektomi için 3 prediktif faktör saptanmıştır: vücut sıcaklığının $>37.5^{\circ}\text{C}$ oluşu, kalp hızı $>90/\text{dk}$ oluşu ve $\text{CRP}>45\text{ mg/l}$ oluşu (5, 37,

85). Hasta takibinde sıklıkla kullanılan laboratuvar değerlerinin zamana göre değişimin klinik seyir ve tedavi hakkında fikir verebileceğini gösteren çalışmalar olması bize bu hipotezin ÜK’de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Frezza ve arkadaşlarının henüz yayınlanmamış çalışmasında non-alkolik steatohepatit takibinde kullanılan ALT’nin zamana göre standardize edilmiş değerinin (AUC), takipte tek tek bakılan ALT değerlerine göre karaciğer fibrozisinde tedaviye yanıtını daha iyi gösterdiği saptanmıştır (86). Bizim çalışmamızda da ana hedef CRP’nin ve statik değerlerden çok takipteki değişimin prediktif faktör olarak kullanılabileceğinin gösterilmesiydi. Çalışmamızda immunmodülatör kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında, anti-TNF kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında ve sistemik steroid kullanması gereken ve gerekmeyen hasta grupları arasında ilk bir yılda bakılan CRP’lerde toplamda beş değer zamanla değişimiyle elde edilen AUC değerleri kendi aralarında kıyaslandığında sırasıyla immunmodülatör kullananlarda, anti-TNF kullananlarda ve sistemik steroid alan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Armuzzi ve arkadaşlarının çalışmasında steroid bağımlı hastalarda azatioprin ve infliksimab tedavisinin kombine kullanılmasının remisyon süresini uzattığı saptanmış ayrıca hastalık başlangıcında endoskopik indekslerin yüksek olması ve indüksiyon tedavisi sonrasında yüksek CRP değerleri olmasının kolektomi ile ilişkili olduğu görülmüştür (87). Tedavinin basamağının yükseltilmesi ve tedavi başlangıcında yüksek CRP değerlerinin hastanın daha ağır seyrettiğini gösteren bu çalışmanın da desteklediği üzere bizim çalışmamızda da immunmodülatör tedavi alan hastaların CRP’ye ilişkin AUC değerleri ile anti-

TNF alan hastaların değerleri karşılaştırıldığında, anti-TNF alan hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu durumda hastalık başlangıcında CRP değerleri yüksek seyreden hastalarda barsak hasarının devam ettiği ve bu hastaların hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha ileri bir tedaviye ihtiyaç olacağı varsayımında bulunulabilir.

Samuel ve arkadaşlarının çalışmasında erken steroid ihtiyaç gelişmesi ve erken hospitalizasyon gerekmesinin hastalığın ilerleyen dönemlerinde hastane yatış gerekliliğini artırdığı gösterilmiş, ayrıca ilk 90 günde steroid alması gereken hastaların %70'inde kolektomi gerekliliği oluşmuş. Matsumoto ve arkadaşlarının çalışmasında hastane yatışı gereken hastaların steroid tedavisi alma oranı ve tedaviye immunmodlatr tedavi eklenme oranı ve kolektomi oranı daha yüksek bulunmuş. İmmunmodlatr alan hastalarda daha az kolektomi yapıldığı da izlenmiştir. Bu alışmalar steroid almayı gerektiren hastalık durumu olması, erken hastane yatışı gerektiren hastalık durumunun kötü hastalık gidişatı ile ilişkili olduğunu ve bu hastaların immunmodlatr gibi daha intensif bir tedaviye ihtiyaç olduğunu göstermektedir (88, 89). Bizim alışmamızda da hastane yatışı gereken hastaların daha kötü prognozlu olacağı düşünülerek, hastane yatışı gereken atak geçiren ve geçirmeyen iki grup kıyaslandı ve hastane yatışı gerektiren atak olan hastalar ile olmayan hastaların CRP'ye ilişkin AUC değerleri karşılaştırıldığında, atak geçiren hastaların değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sahami ve arkadaşlarının 506 K hastası ile yaptıkları çalışmada proksimal ekstensiyon gelişimi için genç yaş, sürekli hastalık aktivitesinin risk faktörü olduğu, kolektomi içinse steroid kullanımı, siklosporin kullanımı, sürekli

hastalık aktivitesinin risk faktörü olduğu görülmüştür (14). Görüldüğü üzere sürekli aktif hastalık durumu, proksimal ekstensiyon ve kolektomi gibi kötü hastalık gidişatını etkilemektedir. Sürekli aktif hastalık durumunun dolaylı göstergeleri olabilecek inflamatuvar belirteçlerin izleminin etkilerini gösterebilmek için proksimal ekstensiyon gösteren ve kolektomi yapılan hastalarla ilgili karşılaştırmalar yapıldı ancak çalışmamızda proksimal ekstensiyon gelişen 7 hasta olması nedeniyle sayı yeterli olmadığı için istatistiksel analizde anlamlı bir bulgu saptanamadı. Kolektomi yapılan 3 hasta olması nedeniyle bu hasta grubuna ilişkin istatistiksel analiz yapılamadı. Hasta sayısının az olması nedeniyle ilk bir yılda bakılan CRP değerleri için bir eşik değer hesaplanması mümkün olmadı. Bir eşik değer bulunmasının hasta takibi için büyük kolaylık sağlayacağı düşünülerek bu konuda daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Truelove-Witts skorlamasında kullanılmasından da anlaşılacağı üzere ESR hastaların klinik aktivitesini saptamakta en sık kullanılan parametredir. Ha ve arkadaşlarının Kore’de 155 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastalık aktivitesini göstermede ESR’nin CRP’den daha güvenilir olduğu bulunmuştur (90). Yoon ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Turner ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptıkları bir çalışmada, ESR ve CRP’nin endoskopik aktivite ile korelasyonu araştırılmış ve bu markerların aktiviteyi belirlemekte faydalı oldukları ancak remisyonu saptamakta yetersiz oldukları görülmüştür. Turner ve arkadaşlarının çalışmasında aktiviteyi saptamada CRP’nin biraz daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Carbonnel ve arkadaşlarının intravenöz steroid tedavisi gereken ÜK hastalarında bu tedavinin başarısızlığını predikte ettirecek faktörleri belirlemek

için yaptıkları çalışmada, Truelove-Witts skorlaması, 6 haftadan uzun süren atak ve ciddi endoskopik lezyonların varlığı anlamlı bulunmuştur. Tunus'ta 78 akut ciddi kolitli ÜK ve Chron hastası ile yapılan bir çalışmada ÜK için başvuruda 6'dan fazla dışkılama olması, CRP>25mg/l olması, 3 günlük tedavi ile ESR ve CRP'de %50den fazla düşüş olmaması iv steroid tedavisinin başarısızlığını predikte ettirdiğini göstermiştir (74, 91-93). Sık kullanılan kolay ulaşılabilir bir inflamatuvar parametre olması ESR'nin inflamasyonla giden hemen hemen her hastada tetkik edilmesini sağlamaktadır. Ülseratif kolit hastalarında da klinik pratikte çok sık kullanılan bir parametre olan ESR'nin sadece hastalık aktivitesini göstermekte değil de hastalık gidişatı hakkında da fikir verebileceği düşüncesiyle çalışmamızda belirlenen hasta gruplarında ESR'ye ait AUC değerleri ile karşılaştırmalar yapıldı. İmmunomodülatör, anti-TNF ve sistemik steroid kullanan hastaların ESR'ye ait AUC değerleri kullanmayanlara göre daha yüksek saptandı. Ayrıca hastaneye yatış gerektiren atağı olan hastalarda ESR'ye ait değerler hastane yatışı olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı. İmmunomodülatör tedavi ve anti-TNF tedavi alan hastalarla ilgili karşılaştırmada CRP değeri için anlamlı bulunan değerler ESR için anlamlı bulunmadı. Bu durumun yukarıda bahsedilen bir kısım çalışmalarda da desteklendiği gibi CRP'nin ESR'ye göre daha duyarlı bir marker olduğunu göstermekte olduğu düşünülmüştür.

Hb değeri ÜK hastalarında kanlı diyarelere bağlı, malnutrisyona bağlı olarak azalabileceği gibi kronik inflamasyona bağlı olarak da azalabilir. Meksika'da 45 hasta ve 15 kontrol ile hb ve hct değerinin endoskopik hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma yapılmıştır (94). Japonya'da

siklosporin yada takrolimus alan steroid bağımlı ÜK hastalarında yapılan bir çalışmada tedavi sonrası ilk 60 günde kolektomi gerekliliğini predikte ettiren faktörler şöyle saptanmıştır: hastalık ciddiyeti, immunmodülatör kullanmamış olmak, düşük serum hemotokrit, düşük albumin (12). Jeon ve arkadaşlarının 68 ÜK hastası ile 1 yıllık takiple yaptığı çalışmada öncesinde alınan oral kortikosteroid süresi ve hb düşüklüğünün intravenöz steroid tedavisine 2.haftada verilen yanıtı predikte ettirdiği gösterilmiştir, bu hastalarda yanıt oranı daha düşüktür (95). Düşük hemoglobin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve kötü gidişat ile ilişkili olduğunu ve intensif tedavi gereken hastaları predikte ettirmede faydalı olduğunu gösteren kanıtları ışığında bizim çalışmamızda da, immunmodülatör kullanan, anti-TNF kullanan, sistemik steroid alan, hastane yatışı gerektiren atak olan hastalarla karşıt gruptaki hastaların hb'e ilişkin AUC değerlerini kıyaslandığında hb değerlerinin kötü gidişatlı hastalarda düşük olduğu bulundu. Tanıda ve hastalığın erken evrelerinde hb değeri düşük olmasının şiddetli hastalık seyrini öngördüğü düşünülmüştür.

Albumin negatif akut faz reaktanı olarak da bilinen, hastaların nütrisyon durumundan, karaciğer patolojilerinden etkilenebilen ve şiddetli inflamatuvar durumlarda serum değeri düşen bir biyokimyasal parametredir. Ayrıca çoğu ilaç albumine bağlanarak taşındığı için, albumin düzey değişiklikleri ilaç metabolizmasında da değişikliklere ve bazen tedavi yanıtsızlıklarına neden olabilmektedir. Shiga ve arkadaşlarının çalışmasında 296 ÜK hastasının tanı anında ve indüksiyon tedavisinden sonra 4. Haftada bakılan hb, alb, CRP gibi değerler, takipte gerçekleşebilecek relaps ve kolektomiye öngördürmesi açısından

kıyaslanmış ve tanı anında şiddetli hastalık olması, 4.haftada düşük hb ve alb değerleri olmasının kolektomi ile ilişkili olduğu görülmüştür (96). Gibson ve arkadaşlarının İrlanda’da 124 ÜK hastası ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmada akut ciddi kolitle başvuran hastaların 3.gündeki CRP ve albumin değerleri ile CRP/albumin oranı hesaplanmış ve bu değerlerin steroid cevapsızlığını predikte ettirmede tek başına CRP yada tek başına albuminden daha kesin bir marker olduğu görülmüştür. 3. Günde CRP/alb değeri 0.85 üzerinde olan hastaların steroide cevabının daha düşük olduğu görülmüş, bu hastalara albumin değeri daha fazla düşmeden anti-TNF başlanması önerilmiştir (97). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, immunmodülatör kullanan hastaların, anti-TNF kullanan hastaların, sistemik steroid alması gereken hastaların albumine ilişkin AUC değerleri kullanan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ek olarak hastane yatışı gerektiren atak olanla olmayan hastalar kıyaslandığında da hastane yatışı olan hastaların albumine ilişkin AUC değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durum düşük albumin değerlerinin yoğun tedavi gerektiren bir hastalık süreci ile karşılaşılacağını predikte ettirdiği ile ilişkilendirildi. Ancak bizim çalışmamızda anti-TNF alan ve immunmodülatör tedavi alan hastalar arasında albuminle ilişkili yapılan kıyaslamada, anti-TNF alan hastaların değerleri daha düşük bulundu ancak anlamlı bir fark bulunamadı. Bunun anti-TNF alan hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Hemogram, hastane başvurusu olan hemen her hastadan istenen ve hem tanı hem tedavide yol gösterici birçok parametre içeren bir laboratuvar testidir. Ülseratif kolitte hastalık aktivitesi, tedavi ve gidişat ile ilgili beyaz küre, nötrofil-

lenfosit oranı (NLO), ortalama platelet hacmi (MPV) gibi parametreler literatürde çalışılmıştır. Torun ve arkadaşlarının çalışmasında aktif, inaktif ÜK ve kontrol gruplarının NLO arasında yapılan karşılaştırmada, aktif grubun NLO inaktif ve kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüş ve eşik değer 2.16 olarak hesaplanmıştır. 2.16 üzerinde hesaplanan değer %81.8 sensitivite ve %80.5 spesifite ile aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca NLO oranının beyaz küre ve ESR değerleri ile korele olduğu görülmüştür. (82) Yine Türkiye’de 49 ÜK hastası ile yapılan bir çalışmada NLO %61.2 sensitivite ve %66.7 spesifite ile aktif ÜK ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada eşik değer 2.3 olarak hesaplanmıştır (6). NLO’nun hastalık aktivitesinin yanında tedavi cevabı ile ilişkisi hakkında da yapılan çalışmalar mevcuttur. Japonya’da orta ve ciddi hastalık aktivitesi olan ve infliksimab tedavisi başlanan hastaların infliksimab tedavisine yanıtın kaybolması ile ilgili yapılan karşılaştırmada, infliksimab tedavisinden bir hafta önce bakılan NLO değeri yüksek olan hastaların tedavi yanıt kaybının belirgin fazla olduğu görülmüştür. Eşik değer 4.48 olarak hesaplanmış ve bu değer üstündeki değerlerin tedavi yanıt kaybının %78.6 sensitivite %78.3 spesifite ile fazla olacağı gösterilmiştir (79). MPV ile ilişkili olarak yapılan bir çalışmada aktif ÜK hastalarında inaktif ve kontrol grubuna göre MPV değerinin anlamlı olarak düşük saptandığı görülmüştür. Ayrıca endoskopik aktivite indeksi ile MPV arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Ancak bu düşme ESR, CRP, beyaz küre değerleri ile korelasyon göstermemiştir (80). ÜK ve Chron hastalarında yapılan başka bir çalışmada aktif hastalıkta MPV ve platelet dağılım genişliği (PDW) anlamlı olarak düşük görülmüştür. Ayrıca remisyonadaki İBH hastalarının MPV

değerleri sağlıklı kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. (35) Literatürdeki bilgilerle korele olarak NLO için hesaplanan değerler kötü prognozlu hastalık olarak kabul ettiğimiz immunmodülatör alan, sistemik steroid alan, hastane yatışı gerektiren atak olan hastalarda karşıt gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak bu ilişki anti-TNF alan ve almayan grup arasında gösterilemedi. Daha kötü prognozlu hasta grubu olarak kabul ettiğimiz anti-TNF alan grup ile immunmodülatör alan grup arasında yapılan kıyaslamada literatür ve bizim diğer bulgularımızla karşıt olarak immunmodülatör kullanan grupta NLO değeri daha yüksek saptandı. Ayrıca bu gruplar için yapılan beyaz küre ve MPV değerleri için herhangi bir ilişki gösterilemedi. Bu sonuç; NLO, MPV, beyaz küre değerlerinin diğer inflamatuvar markerlar kadar sensitif olmadığı yönünde yorumlanabileceği gibi hasta sayısının azlığından ötürü hesaplamaların yeterli duyarlılıkta olmayışı şeklinde de yorumlanabilir. Beyaz küre için yapılan karşılaştırmalarda literatür ile korele olarak, hastane yatışı gerektiren atak olan, immunmodülatör kullanan, sistemik steroid kullanan, immunmodültör kullanan hastalarda karşıt gruba göre yüksek saptandı ancak anti-TNF alan ve almayan grup için fark gösterilemedi. Yine MPV için yapılan karşılaştırmalarda, hastane yatışı gerektiren atak olan, immunmodülatör kullanan, anti-TNF kullanan, sistemik steroid kullanan gruplarda karşıt gruplara göre MPV daha düşük saptandı. Bu bulgu hastalık aktivitesi dışında MPV'nin prediktif faktör olarak kullanılabileceğini gösteren literatürdeki ilk bulgu olarak değerlendirildi. Hemogram parametrelerinden elde edilen bulguların hepsinin aynı yönde ve her kötü prognozlu grup için aynı olmayışı bu markerların ESR, CRP, alb ya da hb kadar spesifik olmadığını

düşündürmüştür. Bunun yanında anti-TNF alan, kolektomi olan gibi ciddi hasta sayısının azlığı da çalışmanın zayıf bir yönünü oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, ÜK hastalığının ilk bir yılında bakılan inflamatuvar belirteçlerin inflamatuvar durum lehine olan seyrinin, kötü prognozlu hastalık olarak değerlendirilebilecek immunmodölatör kullanımı, anti-TNF kullanımı, sistemik steroid kullanımı, hastane yatışı gerektiren atak durumlarını tahmin etmekte faydası olduğu saptanmıştır. Özellikle CRP'nin çalışmamızda istatistiksel analiz yapılabilen en kötü prognozlu grup olan anti-TNF alan hasta grubunu predikte ettirmekte olduğu görülmüştür. Bu grubun CRP'ye ilişkin AUC değerleri, anti-TNF almayan tüm hasta gruplarından yüksek saptandığı gibi sadece immunmodölatör alan hasta grubundan da yüksek saptanmıştır.

6.SONUÇ

Ülseratif kolit hastalığının başlangıcındaki inflamatuvar belirteçlerin kötü prognostik hasta grubunu predikte ettirip ettirmeyeceğini araştırdığımız bu çalışmanın sonucunda;

1. Ülseratif kolitin tanı anı ve takip eden bir yılda bakılan ESR, CRP, hb değerleri ile çizilen grafiklerin eğri altında kalan alan hesaplamaları yüksek olan gruplar; kötü prognostik hasta grubu olarak değerlendirilen immunmodülatör alan, sistemik steroid alan, hastane yatışı gerektiren atak geçiren, anti- TNF alan hasta gruplarıdır. Hastalığın erken dönemlerinde yüksek seyreden inflamatuvar belirteçler kötü bir hastalık gidişatını öngördürür.
2. Anti-TNF alan hastaların CRP değerleri ilk bir yılda immunmodülatör alan hasta grubuna göre daha yüksektir. CRP kötü hastalık gidişatını belirlemede diğer inflamatuvar belirteçlerden üstündür.
3. Hemogram parametrelerinden elde edilen MPV, NLO değerleri, hemoglobin ve beyaz küre için elde edilen sonuçlar tüm hasta grupları için genellenememiştir.
4. İmmunmodülatör kullanan, anti-TNF kullanan, sistemik steroid kullanan, hastane yatışı gerektiren atak olan hasta gruplarının ilk bir yılda bakılan MPV'ler ile elde edilen AUC değerleri karşıt gruba göre düşük seyretmiştir. Çalışma; MPV değerinin hastalık gidişatı ile

ilişkisini inceleyen ve prediktif faktör olarak kullanılabileceğini bildiren ilk çalışmadır.

5. İnflamatuvar markerların tanı anında ya da erken hastalık dönemindeki seyrinin hastalığın ileri dönemlerini öngörmesindeki gücünün saptanması ve bir eşik değeri eldeyle klinik pratikte kullanımının kolaylaştırılabilmesi için daha fazla hasta ile yapılan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 2. 10 ed. Philadelphia: Elsevier,Saunders; 2016. p. 2023-61.e12.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
3. Gokturk S, Karaca, C.. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2012;5(3):6-11.
4. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2):371-83.
5. 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. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(8):707-12.
6. Posul E, Yilmaz B, Aktas G, Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127(7-8):262-5.
7. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011;17(3):194-8.
8. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):CD000543.
9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041-8.
10. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):CD000478.

11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2462-76.
12. Ban H, Bamba S, Nishida A, Inatomi O, Shioya M, Takahashi KI, et al. Prognostic factors affecting early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12(2):829-34.
13. Roda G, Narula N, Pinotti R, Skamnelos A, Katsanos KH, Ungaro R, et al. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(12):1481-92.
14. Sahami S, Konte K, Buskens CJ, Tanis PJ, Lowenberg M, Ponsioen CJ, et al. Risk factors for proximal disease extension and colectomy in left-sided ulcerative colitis. *United European gastroenterology journal*. 2017;5(4):554-62.
15. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2. 19 ed: Mc Graw Hill Education; 2015. p. 1947-65.
16. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(5):696-700.
17. 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.
18. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1620-33.
19. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94.
20. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988;29(3):352-7.
21. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(11):808-14.
22. Ananthakrishnan AN. Environmental triggers for inflammatory bowel disease. *Current gastroenterology reports*. 2013;15(1):302.

23. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P. Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology*. 1987;93(5):919-24.
24. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *The Quarterly journal of medicine*. 1989;72(269):835-40.
25. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1340-55.
26. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, Fleshner NE, Gaiennie J, Abreu-Martin MT, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut*. 2001;49(5):671-7.
27. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(3):390-400.
28. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1213-20.
29. Yavuz G. Remisyonadaki Ülseratif Kolit Hastalarında Uyku Bozukluğunun Hastalık Aktivasyonu Üzerine Etkisi [Uzmanlık tezi]: Gazi Üniversitesi; 2016.
30. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(8):1275-9.
31. Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, Pounder RE. The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *The Quarterly journal of medicine*. 1987;65(248):985-95.
32. Rao SS, Read NW, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1987;93(5):934-40.
33. Dolar ME. Ülseratif Kolit Tanı ve Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2009;2(1):9-22.
34. 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.31(11):585-90.

35. Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17 - N. 3 334-41.
36. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. 2008;57(11):1518-23.
37. Iwasa R, Yamada A, Sono K, Furukawa R, Takeuchi K, Suzuki Y. C-reactive protein level at 2 weeks following initiation of infliximab induction therapy predicts outcomes in patients with ulcerative colitis: a 3 year follow-up study. BMC gastroenterology. 2015;15:103.
38. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. Inflammatory bowel diseases. 2012;18(10):1894-9.
39. Wang Y, Pei F, Wang X, Sun Z, Hu C, Dou H. Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(10):12319-32.
40. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. Gut. 1963;4:299-315.
41. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. 1994;107(1):3-11.
42. Wanderas MH, Moum BA, Hoivik ML, Hovde O. Predictive factors for a severe clinical course in ulcerative colitis: Results from population-based studies. World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. 2016;7(2):235-41.
43. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. Gastroenterology. 1987;92(1):181-5.
44. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. The New England journal of medicine. 1987;317(26):1625-9.

45. 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.
46. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(10):965-90.
47. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84.
48. Ersoy Ö. Güncel Ülseratif Kolit Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2012;5(3):71-83.
49. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(2):513-22.
50. Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(9):1567-74.
51. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(10):1867-71.
52. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1996;8(6):549-53.
53. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, Bagin R, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(5):409-18.
54. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *British medical journal*. 1962;2(5302):441-3.

55. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *British medical journal*. 1974;4(5945):627-30.
56. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(3):423-33.
57. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1323-9.
58. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1025-31.
59. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(6):1587-92.
60. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez 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.
61. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(11):1771-80.
62. Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, Greenlees C, Palmer T, Rowley-Jones D, et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(4):699-705.
63. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2499-507.
64. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(5):496-7.
65. Roys G, Kaplan MS, Juler GL. Surgical management of toxic megacolon. *The American journal of gastroenterology*. 1977;68(2):161-6.

66. Hartong WA, Arvanitakis C, Skibba RM, Klotz AP. Treatment of toxic megacolon. A comparative review of 29 patients. *The American journal of digestive diseases*. 1977;22(3):195-200.
67. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut*. 1992;33(7):938-41.
68. Reiser JR, Waye JD, Janowitz HD, Harpaz N. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *The American journal of gastroenterology*. 1994;89(1):119-22.
69. Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 1999;28(2):459-77, x.
70. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Kimmey MB, Bronner MP, Levine DS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1996;110(2):331-8.
71. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(4):841-7.
72. Short MW, Layton MC, Teer BN, Domagalski JE. Colorectal cancer screening and surveillance. *American family physician*. 2015;91(2):93-100.
73. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1856-60.
74. Turner D, Mack DR, Hyams J, LeLeiko N, Otley A, Markowitz J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011;5(5):423-9.
75. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(9):2063-8.
76. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;48(5):297-308.
77. Bai M, Xing L, Feng J, Huang L, Li J, Liang G. Mean platelet volume as a possible marker for monitoring the disease activity in ulcerative colitis. *International journal of laboratory hematology*. 2016;38(4):e77-9.

78. 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. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2013;27(1):72-6.
79. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Loss of Response to Infliximab in Ulcerative Colitis. *PloS one*. 2017;12(1):e0169845.
80. Yuksel O, Helvaci K, Basar O, Koklu S, Caner S, Helvaci N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009;20(4):277-81.
81. Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, Arnott ID, Group UIAS. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(11):1132-41.
82. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz 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.
83. 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.
84. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(28):9458-67.
85. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(3):637-42.
86. Frezza D, Chen W, Keskinocak P, Ayer T, Jin R, Barlow SE, et al. Standardized Time Average of ALT is a Better Marker of Histologic Improvement in NAFLD. 2015.
87. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(8):1368-74.
88. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(9):1858-66.

89. Matsumoto S, Yoshida Y. What are the factors that affect hospitalization and surgery for aggravation of ulcerative colitis? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(3):282-7.
90. Ha JS, Lee JS, Kim HJ, Moon TG, Chang DK, Lee JH, et al. [Comparative usefulness of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of ulcerative colitis]. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2006;48(5):313-20.
91. 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. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(4):829-37.
92. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(3):273-9.
93. Karoui S, Djebbi S, Boubaker J, Filali A. [Predictive factors of failure of intravenous corticosteroid treatment in acute severe colitis of Crohn's disease and ulcerative colitis]. *La Tunisie medicale*. 2006;84(8):480-6.
94. Ibarra-Rodriguez JJ, Santiago-Luna E, Velazquez-Ramirez GA, Lopez-Ramirez MK, Fuentes-Orozco C, Cortes-Flores AO, et al. [Sensitivity, specificity, and predictive values of the level of hemoglobin, hematocrit and platelet count as an activity index in ulcerative colitis]. *Cirugia y cirujanos*. 2005;73(5):355-62.
95. Jeon HH, Lee HJ, Jang HW, Yoon JY, Jung YS, Park SJ, et al. Clinical outcomes and predictive factors in oral corticosteroid-refractory active ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(2):265-73.
96. Shiga H, Takagi S, Inoue R, Kinouchi Y, Ohkubo T, Takahashi S, et al. What determines the later clinical course of patients who do not undergo colectomy at the first attack? A Japanese cohort study on ulcerative colitis. *Digestion*. 2010;81(2):104-12.
97. 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*. 2017.

8. ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA TANIDAN SONRAKİ İLK BİR YILDA BAKILAN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HASTALIK SEYRİ VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ

Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarının rutin takipleri sırasında bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin (hb), beyaz küre (bk), nötrofil lenfosit oranı (NLO), ortalama platelet volumu (MPV) ve albumin (alb) düzeyleri tanı anı (0.ay), 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda olmak üzere retrospektif olarak kaydedildi ve bu değerlerin zamana göre değişiminin eğri altında kalan alanı (AUC) hesaplandı. Tanı anından sonra 1 yıl içindeki değişiminin hastalık gidişatını ve kümülatif barsak hasarını öngördüğünü gösterebilmek amaçlandı. Hesaplanan AUC'ler ile tedavi şekilleri, hastalık gidişatı, atak durumu arasındaki ilişki incelendi.

Toplam 118 (53 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi 3,4 yıldır. İmmunomodülatör kullanan hastalarda CRP, ESR, bk, NLO için hesaplanan AUC değerleri immünomodülatör kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$); hb, alb, MPV için hesaplanan AUC'ler anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$). Anti-TNF kullanan hastalarda CRP, ESR için hesaplanan AUC değerleri anti-TNF kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p<0.001$, $p<0.05$), hb, alb, MPV için hesaplanan AUCler anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$). Ayrıca sadece immünomodülatör alan 29 hasta ile Anti-TNF alan 9 hastanın CRP değerlerine ilişkin AUCler Anti TNF alanlarda anlamlı olarak

yüksek ($p<0.05$), hb değerlerine ilişkin AUCler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Ülseratif kolit hastalarının tanı anı ve hastalığı erken evresindeki inflamatuvar belirteçlerin düzeyi hastalığın gidişatını öngörmeye ve kümülatif barsak hasarını göstermekte yardımcıdır. Olasıdır ki inflamatuvar belirteçlerden özellikle CRP ne kadar yüksekse hastalık o kadar kötü seyirli ve ileri basamak tedavi gerektiren özelliktedir. Ancak hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle bir eşik değeri hesaplamak mümkün olmamıştır, bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, prediktif faktör, inflamatuvar belirteç, C-reaktif protein.

9. SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN DISEASE PROGRESSION AND PROGNOSIS WITH INFLAMMATORY MARKERS SEEN IN FIRST YEAR AFTER DIAGNOSIS IN ULCERATIVE COLITIS

Levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein(CRP), hemoglobin (hb), white blood cell count (WBC), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV) and albumin (alb) which has been seen at the time of diagnosis, 3th, 6th, 9th, 12th month during the routine follow up in ulcerative colitis patients were recorded retrospectively. The area under the curve (AUC) of the variation of these values with respect to time was calculated. With these calculations to show the disease progression and cumulative intestine damage prediction were aimed. The relationships between tretment modalities, disease progression, flares and calculated AUCs were investigated.

One hundred and eighteen (53 women) were admitted into this study. Mean follow-up time was 3.4 years. Calculated AUCs for CRP, ESR, WBC, NLO were significantly higher ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$) and AUCs for hb, alb, MPV were significantly lower ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$) in patients whom used immunomodulator compared with those not used ones. AUCs for CRP, ESR were significantly higher ($p<0.001$, $p<0.05$) and AUCs for hb, alb, MPV were significantly lower ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$) in patients whom used anti-TNF compared with not used ones. Additionally, in patients whom used anti-TNF the calculated AUCs for CRP were significantly higher ($p<0.05$) and AUCs for hb

were significantly lower ($p < 0.05$) than in patients whom used immunomodulator only.

The levels of inflammatory markers at the time of diagnosis and in early course of disease is helpful for predicting the disease progression and prognosis. It is possible to assume that, the higher the CRP is, the worse the prognosis is. Because of the number of patients is inadequate, we can't calculate target levels for inflammatory markers to predict the course. So further studies are needed for this regard.

Key words: Ulcerative colitis, predictive factors, inflammatory marker, C-reactive protein.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Rezzan

Soyadı: Eren Sadioğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Antalya, 06.01.1989

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2017)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013)

Antalya Anadolu Lisesi (2007)

Mobil İlköğretim Okulu (2003)

Yabancı Dili: İngilizce

E-mail: rezzaneren@hotmail.com

rezzaneren@gazi.edu.tr

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: -

Bilimsel etkinlikleri:

Yayınları

1. Mercan, R., Bitik, B., **Eren, R.**, Dumludag, B., Turan, A., Kucuk, H., ... Tufan, A (2015). Underlying causes of persistently elevated acute phase reactants in patients with Familial Mediterranean Fever. Pediatric Rheumatology Online Journal, 13(Suppl 1), P139. <http://doi.org/10.1186/1546-0096-13-S1-P139>
2. Yıldırım F, Kara İ, **Eren R**, Aygencel G, and Türkoğlu M, “Tension Pneumothorax Caused by Feeding Tube Malposition: How could It Be Prevented?” American Journal of Medical Sciences and Medicine, vol. 4, no. 3 (2016): 63-65. Doi: 10.12691/ajmsm-4-3-4.
3. Yeğin Z.A., Hızal M., **Eren Sadioğlu R**, Ökurt Z.N., Türköz Sucak G. Ferritin: Is it a Predictor of Prognosis in Myelodysplastic Syndrome? World Clin J Med Sci. 2017;1(2):7. Doi: 10.5336/ worldclin.2017-56274

Katıldığı Kongre Ve Seminerler

28 Şubat 2015 2.Gebelik ve Endokrin Hastalıklar Sempozyumu

06-10 Mayıs 2015 17.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

10 Ekim 2015 Araştırma Sonuçlarının Yayınlanması Eğitimi

5Mart 2016 3.Gebelik ve Endokrin Hastalıklar Sempozyumu

4Mart 2017 4. Gebelik ve Endokrin Hastalıklar Sempozyumu

11Mart 2017 Gazi Pulmoner Hipertansiyon Okulu 2017

5-8 Nisan 2017 14.Ulusal Hepato-Gastroenteroloji Kongresi

23-31 Mayıs 2017 20.Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu