



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA SERUM NÖTROFİL
GELATİNASE İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL) DÜZEYİNİN
HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa Serhan ERAYMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

KAHRAMANMARAŞ– 2022



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA SERUM NÖTROFİL
GELATİNASE İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL) DÜZEYİNİN
HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa Serhan ERAYMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

KAHRAMANMARAŞ– 2022

ÖN SÖZ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda eğitime başladığım ilk günden itibaren desteğini esirgemeyen, bizlere bir baba şefkatiyle yaklaşan, hekimliğin usta-çırak ilişkisi ile kazanıldığını ve adalet anlayışı ile sürdürülmesi gerektiğini aşıl原因an saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN hocama,

Asistanlık hayatımın başından sonuna kadar iç hastalıkları adına bilgilerini benden esirgemeyen, büyük bir sabır ve hoşgörüsüyle desteklerini hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR, Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Prof. Dr. Orçun ALTUNÖREN, Doç. Dr. Dilek TÜZÜN, Doç. Dr. Ayten OĞUZ, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Doç. Öğr. Üyesi Murat İSPIROĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Kadir GİŞİ, Dr. Öğr. Üyesi Murat ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ÇİFTÇİOĞLU'na, tez sürecindeki yardımları için Prof. Dr. Metin KILINÇ'a,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca ve sosyal hayatta da desteklerini esirgemeyen, bana her zaman bir arkadaş gibi yaklaşan kıymetli hocam Doç. Dr. Gökmen AKTAŞ'a,

Rotasyon yaptığım sürede bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, sekreter, personeline,

Tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Nuran ERAYMAN, sevgili babam Ahmet Serdar ERAYMAN, sevgili abim Çağhan ERAYMAN ve sevgili kardeşim Egehan ERAYMAN'a,

Desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Gamze Gizem ERAYMAN'a, doğacak olan ve varlığı ile hayatımıza anlam katacak oğlumuz Aren ERAYMAN'a teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Serhan ERAYMAN

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA SERUM NÖTROFİL GELATİNASE İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL) DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Mustafa Serhan ERAYMAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KASIM– 2022

ÖZET

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın remisyona ve alevlenmeleriyle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmaktadır. Ülseratif kolit kolonun kronik, tekrarlayan, kontrolsüz inflamasyonu şeklinde kendini gösteren bir hastalıktır. İBH’da atak sonrası mevcut mukozal iyileşmeyi göstermenin tek mevcut standart yolu endoskopidir, ancak kan da gösterge olabilecek belirteçlere yüksek ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki amaç; Klinik, laboratuvar ve endoskopik olarak aktif ÜK hastalarında serum Nötrofil Gelatinase ilişkili Lipokalin (NGAL) düzeyinin saptanması ve bu hastaların remisyonda olan ÜK hastaları ve normal bireyler ile karşılaştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine ÜK kontrol muayenesi ve atak ile başvuran hastalar değerlendirildi. Truelove Witts kriterlerine göre klinik olarak atakta olan 27 ÜK hastası, remisyonda olan 27 ÜK hastası ve 26 kontrol grubu değerlendirildi. Bu hastaların demografik ve laboratuvar verileri ile serum NGAL düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda da yapılan laboratuvar sonuçları incelendiğinde beyaz küre, nötrofil, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet/Lenfosit oranı (PLO), hemogloblin ve lenfosit değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,023, 0,002, <0.001, <0,001, <0,001, 0,001, 0,001, 0,004). NGAL düzeyi incelendiğinde aktif hastalarda kontrol ve remisyon grubuna göre ortalama değer olarak yüksek gözlenmiştir.

bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,656). NGAL değerleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi. NLO ve PLO tanı ve tedavi etkinliği açısından anlamlı bulundu. Yapılan ROC analizinde NGAL tanısal performans göstermezken ESH, CRP, NLO ve PLO kontrol grubuna göre aktif hasta olma açısından tanısal performansa sahipti. NLO için kesim noktası 2,1 ve PLO için kesim noktası 114,29 olarak saptandı. ESH, NLO ve PLO kontrol grubuna göre remisyon hastalarında tedavi etkinliği açısından tanısal performans gösterdi. NLO için kesim noktası 1,63 ve PLO için kesim noktası 114,29 olarak saptandı. ESH, NLO ve CRP remisyon grubu ve aktif grup karşılaştırıldığında takip açısından tanısal performans gösterdi. NLO için kesim noktası 2,24 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışma sonucumuza göre NLO ve PLO değerleri kontrol grubu ile ÜK hastalarını ayırt etmekte biyolojik belirteç olarak kullanılabilir olduğunu ancak serum NGAL için daha büyük hasta popülasyonları ile çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: NGAL, NLO, PLO, Truelove Witts, Ülseratif kolit

Sayfa adedi: 59

Danışman: Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

THE RELATIONSHIP OF SERUM NEUTROPHIL GELATINASE-RELATED LIPOCALIN (NGAL) LEVEL WITH DISEASE ACTIVATION IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Specialization Thesis

MD, Mustafa Serhan ERAYMAN

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

NOVEMBER – 2022

ABSTRACT

Purpose: Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract that progress with remissions and exacerbations. It is divided into two main subgroups: Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's disease (CH). Ulcerative colitis is a disease that manifests itself as chronic, recurrent, uncontrolled inflammation of the colon. Endoscopy is the only current standard way of demonstrating mucosal healing after an attack in IBD, but there is a high need for markers that can be indicative in blood. The purpose of our study; To determine the serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) level in clinically, laboratory and endoscopically active UC patients and to compare these patients with UC patients in remission and normal individuals.

Materials-Methods: In this study, patients who applied to KSU Medical Faculty Hospital Gastroenterology outpatient clinic with UC control examination and exacerbation were evaluated. According to the Truelove Witts criteria, 27 patients with clinically relapsed UC, 27 patients with remission and 26 controls were evaluated. Demographic and laboratory data and serum NGAL levels of these patients were recorded.

Results: When the laboratory results in our study were examined, there were statistically significant intergroup values for white blood cell, neutrophil, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte ratio (PLR), hemoglobin and lymphocyte values. A

significant difference was found respectively (p values 0.023, 0.002, <0.001, <0.001, <0.001, 0.001, 0.001, 0.004). When the NGAL level was examined, although the mean value was observed to be higher in active patients compared to the control and remission groups, this difference was not found to be statistically significant (p:0.656). No statistically significant correlation was observed between NGAL values and other laboratory parameters. NLR and PLR were found to be significant in terms of diagnosis and treatment efficiency. While NGAL did not show diagnostic performance in the ROC analysis, ESR, CRP, NLR and PLR had diagnostic performance in terms of being an active patient compared to the control group. The cut-off point for NLR was 2.1, and the cut-off point for PLR was 114.29. ESR, NLR and PLR showed diagnostic performance in terms of treatment efficacy in remission patients compared to the control group. The cut-off point for NLR was determined as 1.63 and for PLR as 114.29. ESR, NLR and CRP showed diagnostic performance in terms of follow-up when the remission group and the active group were compared. The cut-off point for NLR was determined as 2.24.

Conclusion: According to our study results, NLR and PLR values have shown that they can be used as biomarkers to distinguish between control group and UC patients, but studies with larger patient populations are needed for serum NGAL.

Key words: NGAL, NLR, PLR, Truelove Witts, Ulcerative colitis

Number of pages: 59

Advisor: Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖN SÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ülseratif Kolit Hastalığı	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etiyoloji	3
2.1.4 Patogenez.....	4
2.1.5 Klinik.....	6
2.1.6 Ekstraintestinal tutulum.....	11
2.1.7 Komplikasyonlar	12
2.1.8 Tedavi.....	12
2.2 Nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)	19
3.GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	21
4. BULGULAR.....	23
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	23
4.2. Katılımcıların Klinik Özellikleri	23
4.3. Katılımcıların Laboratuvar Bulguları	26
4.4. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Remisyon ve Aktif Hastalığı Tahmin Etmedeki Tanısal Performansları	31

5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42
8. ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	47
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	48



SİMGELER VE KISALTMALAR

ANXA 1	: Anneksin 1
ASA	: Aminosalisilat
AZA	: Azatiyoprinpürin
BAFF	: B hücre aktive edici faktör
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CH	: Chron hastalığı
CRP	: C reaktif protein
ÇAD	: Çeyreklikler arası dağılım
EAA	: Eğri altındaki alan
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HB	: Hemoglobin
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
İBS	: İrritabl Barsak hastalığı
İL	: İnterlökin
LRG	: Lösinden zengin A 2 glikoprotein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NGAL	: Nötrofil Gelatinase ilişkili lipokalin
NF-kβ	: Nükleer faktör-k β
NLO	: Nötrofil/lenfosit oranı
NPD	: Negatif prediktif değer
PLO	: Platelet/lenfosit oranı
PPAR γ	: Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör γ
PSK	: Primer sklerozan kolanjit

SD	: Standart deviasyon
SS	: Standart sapma
TNF α	: Tümör nekrozis faktör α
TLR	: Toll like reseptör
ÜK	: Ülseratif kolit
WBC	: Beyaz küre
6-MP	: 6 merkaptopürin



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ülseratif kolit, kolonun mukoza tabakasıyla sınırlı tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterizedir. Genellikle rektum ve kolonun diğer proksimal kısımlarını içerecek şekilde devamlılık gösteren inflamatuvar barsak hastalığıdır. ÜK olan hastalar genellikle kanlı diyare ile hastaneye başvururlar. Rektal inflamasyonun bir sonucu olarak bağırsak hareketleri sık ve hacim olarak küçüktür. İlişkili semptomlar kolik tarzda karın ağrısı, sıkışma hissi, tenesmus ve gaita inkontinansını içerir. Distal hastalığı olan hastalarda, sık sık kan ve mukus akıntısının eşlik ettiği kabızlık olabilir.

Semptomlardan haftalar veya aylar önce meydana gelen, kendi kendini sınırlayan bir rektal kanama olayı gelişebilir. Semptomların şiddeti, kanlı veya kansız, günde dört veya daha az dışkı ile hafif hastalıktan, günde 10'dan fazla dışkı ile şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile şiddetli hastalığa kadar değişebilir.

Serum NGAL, iltihaplı bağırsak dokusunda mRNA ekspresyonu ile artan, aktive nötrofillerden ve bağırsak epitelinden salınan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. İnsanda sadece birkaç doku tarafından salınırlar. Bunlar; hasarlı solunum epiteli, intestinal ve kolon epitel hücreleri, hepatosit endotelial hücreler ve böbrek tübül hücreleridir.

İnflamatuvar barsak hastalarında atak sonrası mevcut mukozal iyileşmeyi göstermenin tek standart yolu endoskopidir, ancak kan da gösterge olabilecek belirteçlere yüksek ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki amaç; Klinik, laboratuvar ve endoskopik olarak aktif ÜK hastalarında serum NGAL düzeyinin saptanması ve bu hastaların remisyonunda olan ÜK hastaları ve normal bireyler ile karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit Hastalığı

2.1.1 Tanım

1856'da Samuel Wilks tarafından ilk defa tanımlanan ülseratif kolit (ÜK), rektumdan başlayan ve kolonun bir kısmını veya tamamını diffüz bir şekilde tutarak proksimale uzanan idiyopatik, kronik inflamatuvar bir bozukluktur. ÜK'de inflamasyon karakteristik olarak mukozal yüzey ile sınırlıdır. Tutulum rektumda başlar ve genellikle proksimal olarak tüm kolon boyunca sürekli bir şekilde uzanır (1).

Ülseratif kolitin klasik klinik semptomu kanlı ishalin varlığıdır. Klinik seyir spontan veya tedaviye yanıt olarak görülebilen remisyon ve ataklarla karakterizedir (2). Yeni ÜK ilk prezantasyonu inflame rektum semptomları yani kanlı ishal, karın ağrısı ve tenesmus (basınç hissi) ile kendini gösterir. Hastalık herhangi bir zaman ve her yaşta görülebilmekle beraber 15 ile 30 yaş arasında pik yapan başlangıç yaş dağılımı vardır (3).

2.1.2 Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan hastaların sayısı yıldan yıla artmaktadır; ÜK'li hasta 160.000'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (4). Endüstrileşmiş yaşam tarzını benimseyen ülkelerde insidans artmaktadır, bu da çevresel faktörlerin hastalık başlangıcında etkili olduğunu düşündürmektedir. ÜK 15 ile 30 yaş arasında ana başlangıç zirvesi ve 50 ile 70 yaş arasında ikinci bir pik yapan bimodal bir insidans modeline sahiptir (1).

Ülseratif kolitte cinsiyet baskınlığı yoktur. En yüksek ÜK insidansı Kuzey Avrupa'da (100.000'de 24,3), Kanada'da (100.000'de 19,2) ve Avustralya'da (100.000'de 17,4) bildirilmiştir. Prevalans oranları en yüksek Avrupa'da (100 000'de 505), Kanada'da (100.000'de 248) ve ABD'de (100.000'de 214) olarak bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde daha az veri olmakla beraber Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika'da ÜK tanınması artmaktadır (5). Türkiye'de İBH'nın kesin insidansı ve prevalansı hala bilinmemekle birlikte Trakya bölgesinde yapılan bir çalışmada, ÜK genel prevalansının 100.000'de 4,9, kırsal alanlarda 100.000'de 2,18 ve kentsel alanlarda

100.000'de 5,87 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi, ÜK'in hem insidansı hem de prevalansı düşük olduğu gözlenmiştir (6).

2.1.3 Etiyoloji

Ülseratif kolit etiyolojisi net olarak açıklanmamış olsa da yapılan kapsamlı çalışmalar genetik ve çevresel faktörlerin üzerinde durmaktadır (7).

Ülseratif kolit hastalarının yaklaşık %8-14'ünde ailede İBH bulunmaktadır. Birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanma riski 4 kat fazladır. Aşkenazi Yahudilerinde diğer etnik gruplara göre 3-5 kat daha fazla ÜK görülmektedir (1,8).

Ülseratif kolit gelişimi ile çok sayıda genetik risk faktörü ilişkilendirilmiştir. 200'den fazla bulunan ilişkili gen lokusları arasında *HLA-DQA1* varyantı ÜK ile en güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir (8). Yapılan bir başka araştırma ise CD16 ile ÜK kolon tutulumun ilişkili olduğunu göstermiştir (9).

Yeni sanayileşmiş ülkelerde ÜK insidansının artması çevresel faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Yeni kentsel yaşam tarzı, kirliliğe maruziyet, diyet değişikliği, antibiyotiklere erişim, daha iyi hijyen ve daha az enfeksiyon riski artırmaktadır (9). Eski sigara kullanımı ÜK ile ilişkili en güçlü risk faktörlerinden biridir. Aktif sigara içenlerin ÜK geliştirme olasılığı önceden sigara içenler ve sigara içmeyenlere göre daha düşüktür ve hastalık daha hafif seyirlidir. Apendektomi özellikle genç hastalarda akut apandisit için yapıldığında ÜK gelişimine karşı koruyucu etkisi varmış gibi görünmektedir (5).

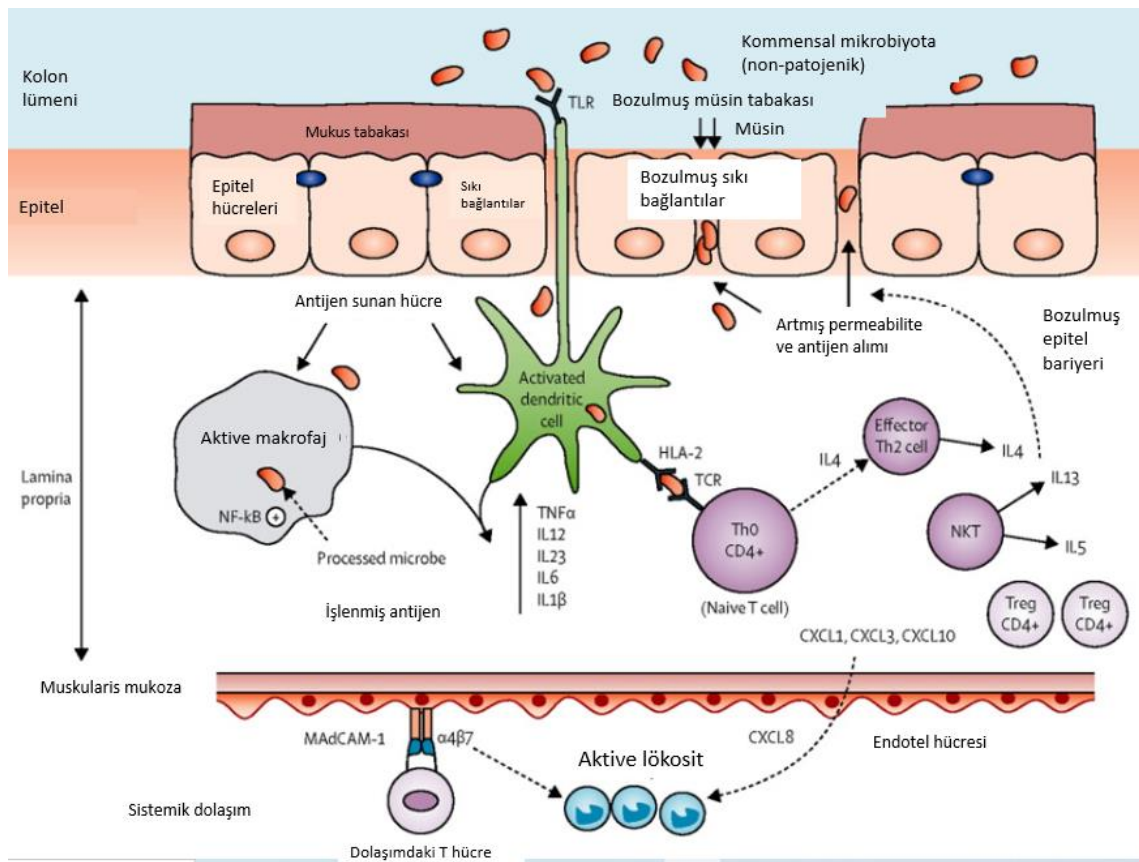
Oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ÜK riskinde artışla ilişkilendirilirken, 3 aydan uzun süre emzirme ÜK gelişimi için koruyucu etkilidir (1,5).

Diyetin hastalıktaki rolü birçok çalışmada değerlendirilmekle beraber hiçbir spesifik diyetin tutarlı bir şekilde artan ÜK riski ile ilişkilendirilmemiştir. Buna karşılık, meyve ve sebze gibi yüksek lifli bir diyet ÜK için koruyucu gibi görünmektedir (8). Yine C vitamini tüketiminin ÜK gelişimi ile negatif bir ilişkisi vardır (4).

2.1.4 Patogenez

Ülseratif kolit patogenezinde, mukozal bariyerin bozulması, barsak mikrobiyotasının sağlıklı dengesinin değişmesi ve barsak immün sisteminin anormal şekilde uyarılması rol oynar (9).

Ülseratif kolit başlangıçta epitelyal hücre veya yapısal intestinal epitelin disfonksiyonu nedeni ile gelişen bir bariyer hastalığıdır. Alternatif olarak bariyer güçlü inflamatuvar araçlar ve lamina proriyadaki hücreler tarafından bozulabilir ve bu inflamatuvar kaskad hastalığın kronikleşmesine sebep olur (10) (Şekil 1).



Şekil 1: Ülseratif kolit patofizyolojisi (11).

Gastrointestinal sistem mukozası, gıdalardan, çevreden ve mikrobiyotadan kaynaklanan milyonlarca antijene maruz kalır. Epitel olarak bilinen mukozanın en dış tabakası kalın bir münin tabakası ile kaplıdır ve bu tabaka barsak bağışıklık sistemi için ilk savunma hattını sağlar. Münin tabakası sadece antijenler ve barsak bağışıklık hücreleri arasında fiziksel bir ayrım sağlamakla kalmaz, aynı zamanda antimikrobiyal maddeye de sahiptir. ÜK’de münin sentezi ve salgılanması bozulur. Epiteldeki bu hasar, mukozanın lümen patojenlerine geçirgenliğinin artmasına yol açar. Bu durum antijenlerin

alımının ve barsak bağışıklık sisteminin potansiyel uyarımının artmasına neden olur. ÜK, yalnızca kolonun mukozal ve submukozal katmanlarıyla sınırlı olma eğiliminde olduğundan, kolon epitel hücreleri (kolonositler), hastalığın patogenezinde büyük ölçüde rol oynar. ÜK'deki kolonositlerin, iltihabı azaltan bir nükleer reseptör olan peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör γ 'nın (PPAR γ) bozulmuş ekspresyonuna sahip olduğuna inanılmaktadır.

Doğal bağışıklık sisteminin antijenler tarafından aktivasyonu, antijen sunan hücreler ve kazanılmış bağışıklık sisteminin aktivasyonunu da içeren bir inflammatuar kaskadı uyaran T hücreleri aracılığıyla gerçekleşir. ÜK ile olgun dendritik hücrelerin aktivasyonu ve duyarlılığı artar. Bu dendritik hücreler, inflammatuar kaskadları tetikleyen transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B (NF- κ B) gibi çoklu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu işaret etmek için çok sayıda Toll benzeri reseptör (TLR) eksprese eder (11). Aktif ÜK'de TLR2 ve TLR4 ekspresyonu artar (5). Bu inflammatuar kaskad başta tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökinler (IL) 12 ve 23 olmak üzere proinflammatuar sitokinlerin üretimi ile sonuçlanır. Bu proinflammatuar sitokinlerin önemli işlevlerinden biri, mesajların hücre içi proteinler yoluyla iletilmesidir.

Ülseratif kolit ayrıca, düzenleyici T hücreleri ve efektör T hücreleri, özellikle TH2 hücreleri, arasında bir dengesizlik ile kazanılmış bağışıklık sisteminin bir düzensizliği ile karakterizedir. TH2 yanıtı, stimülasyonun ardından epitel hücrelerinin apoptozunu indükleyen ve sıkı bağlantıları kesen IL-13 dahil olmak üzere bir dizi sitokin salgılayan kolondaki doğal öldürücü T hücrelerini aktive eder. Dolaşımdaki lökositler de inflame mukozaya alınır ve inflammatuar yanıtı daha da güçlendirir. Bu etkiye büyük ölçüde, kan damarlarının vasküler endotel üzerindeki yapışma moleküllerinin ekspresyonunu uyaran, böylece lökosit yapışmasını ve dokuya ekstrasvazasyonu teşvik eden sitokinler aracılık eder (11).

İrritabl barsak sendromu (İBS) ve İBH hastalarını içeren bir çalışmada kısa zincirli yağ asidi üreten Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae gibi koruyucu bakterilerin azaldığı ve *Escherichia coli* dahil Enterobacteriaceae ve Fusobacteriaceae gibi proinflammatuar bakterilerin miktarında artış olduğu belirtilmiştir. Ancak bu değişiklikler Crohn hastalığında (CH) ÜK'e göre daha belirgindir. Disbiyozun ÜK'de barsak iltihabının bir sonucu ya da barsak iltihabının nedeni olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak sağlıklı bireyden fekal mikrobiyal transplantasyonun ÜK'de

remisyon sağlayabileceği ve kısa zincirli yağ asidi üreten bakterileri içeren mikrobiyal çeşitliliğin restorasyonda önemli bir katkı sağladığı öne sürülmüştür. Bu nedenle, ÜK'deki disbiyozun ana etkilerinden birinin, epitel sağlığında bir azalma veya ÜK'de doğuştan gelen duyarlılığı artıran bir epitel disfonksiyonu durumu olması muhtemeldir (9).

2.1.5 Klinik

Ülseratif kolit, sıklıkla dışkıda kan ve ishal ile kendini gösteren kolon mukozasının etkilendiği kronik bir hastalıktır. Hastaların %15 kadarı başlangıçta şiddetli hastalıkla başvurabilir. Semptomlar yorgunluk, barsak hareketlerinin sıklığında artış, mukuslu dışkılama, gece dışkılama ve kramplar içerebilir. Ateş ve kilo kaybı şiddetli hastalıkta da görülebilir. Ülseratif kolit, kolon tutulumunun derecesine göre sınıflandırılır (Şekil 2).

Klinik hastalığın yaygınlığına göre değişebilir. Proktitli hastalarda çoğunlukla sıkışma ve tenesmus olabilirken, pankolitte kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin olabilir. Proktit veya sol taraflı koliti olan hastaların %10 kadarında paradoksal kabızlık olabilir.

Fizik muayenede karında hassasiyet ve anemi bulguları ortaya çıkabilir. Abdominal distansiyon ve perküsyonda timpan ses alınması, hızlı radyolojik değerlendirme gerektiren kolon dilatasyonunu gösterebilir. Ülseratif koliti olan hastalarda ishalden kaynaklanan tahriş nedeniyle anal fissürler veya cilt lezyonları olabilir, ancak anal veya perianal fistüllerin varlığı CH şüphesini artırmalıdır. (5).



Şekil 2: Ülseratif kolit sınıflandırılması

Toksik megakolon, ÜK'in en ağır klinik formudur ve daha çok pankolit hastalarda gözlenir. Hastalarda ateş, kramplar, karın ağrısı ve karında hassasiyet görülür. Toksik megakolonda inflamasyon mukoza altına kas dokusuna ilerleyerek sirküler kaslarda paraliziye sebep olur (12).

Ülseratif kolitli hastaların %15'i yaşamları boyunca şiddetli bir alevlenme geçirecektir. Yapılan çalışmalar %10-40'ının kolektomi geçireceğini göstermektedir (13). Hastalığın sınıflandırılması prognoz ve tedavi seçimi açısından önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde çeşitli sınıflamalar bulunmaktadır. Bu sınıflandırmalardan klinik bulguları esas alanlar Truelove-Witts sınıflaması, Montreal sınıflandırması ve Mayo skorudur (Tablo 1,2 ve 3).

Tablo 1: Truelove-Witts sınıflaması (8).

	Hafif	Orta	Şiddetli
Günlük bağırsak hareketleri	<4	>6	>10
Kanlı dışkı	Aralıklı	Sık	Sürekli
Sıcaklık	Normal	>37.5°C	>37.5°C
Nabız	Normal	>90 atım/dakika	>90 atım/dakika
Hemoglobin	Normal	<10,5 g/dL	Transfüzyon gerektiren
Eritrosit sedimentasyon hızı	≤30 mm/saat	>30 mm/saat	>30 mm/saat
Görüntülemeye kolonik bulgular	Normal	Ödemli duvar, parmak izi	genişleme

Tablo 2: Montreal sınıflaması (14).

Evre		Özellikler
E1	Ülseratif proktit	Rektumla sınırlı tutulum (yani, inflamasyonun proksimal kapsamı rektosigmoid bileşkenin distalindedir)
E2	Sol taraflı ÜK (distal ÜK)	Kolorektumun splenik fleksuranın distalindeki bir kısmıyla sınırlı tutulum
E3	Yaygın ÜK (pankolit)	Tutulum, splenik fleksura proksimaline uzanır.
S0	Klinik remisyon	Asemptomatik
S1	Hafif ÜK	Günde dört veya daha az dışkılama (kanlı veya kansız), herhangi bir sistemik hastalığın olmaması ve normal inflamatuvar belirteçler (ESR)
S2	Orta ÜK	Günde dörtten fazla dışkılama, ancak minimal sistemik toksisite belirtileri
S3	Şiddetli ÜK	Günde en az altı kanlı dışkı geçişi, nabız hızı dakikada en az 90 atım, sıcaklık en az 37,5°C, hemoglobin 10.5 g/100 ml'den az ve ESR en az 30 mm/saat

Tablo 3: Mayo skoru (15).

Dışkı sıklığı
0 = Normal
1 = 1-2 dışkı/gün normalden fazla
2 = 3-4 dışkı/gün normalden fazla
3 = >4 dışkı/gün normalden fazla
Rektal kanama
0 = Yok
1 = Zamanın yarısından daha az dışkı ile görünür kan
2 = Zamanın yarısında veya daha fazlasında dışkı ile görünür kan
3 = Tek başına kan vermek
Endoskopide mukozal görünüm
0 = Normal veya inaktif hastalık
1 = Hafif hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajil)
2 = Orta derecede hastalık (belirgin eritem, vasküler patern yok, frajil, erozyonlar)
3 = Şiddetli hastalık (spontan kanama, ülserasyon)
Hastalık aktivitesinin hekim değerlendirmesi
0 = Normal
1 = Hafif
2 = Orta
3 = Şiddetli

Mayo skorunda puanlama 0-2 puan: remisyon, 3-5 puan: hafif, 6-10 puan: orta, 11-12 puan: ağır hastalık

Laboratuvar

Ülseratif kolit hastaları genellikle kanlı ishal ile başvuru yaptığı için öncelikle ishalin enfeksiyöz (bakteriyel, fungal, viral) ve nonenfeksiyöz (mikroskopik kolit, safra emilim bozuklukları, malign nedenler gibi) nedenleri dışlanmalıdır (1).

Hastalığı değerlendirmede birçok biyolojik belirteçler kullanılmaktadır ancak bunlar ÜK'e spesifik değildir. Bu belirteçler tanı konulmasından çok takip için önemlidir.

C-reaktif protein (CRP) inflamasyon için hassas bir belirteçtir. CRP seviyeleri başlangıca kıyasla 500- 1000 katla hızla artabilir. CRP spesifik olmamakla beraber yüksek bir negatif prediktif değeri vardır. 5 mg/dL altındaki CRP değeri %1'den daha az aktif İBH ile ilişkilendirilmiştir (16).

Hastalarda demir eksikliği anemisi, lökositoz veya trombositoz olabilir. Hipoalbuminemi biyolojik ajanlara zayıf yanıt veren şiddetli hastalıkta görülebilir. Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (P- ANCA) ÜK'de yüksek saptanabilir ancak spesifik değildir (5).

Fekal kalprotektin ve laktoferrin seviyeleri ÜK'li hastalarda inflamasyonun derecesini değerlendirmek ve nüksü saptamak için yararlıdır (17). Kalprotektin nötrofil sitozolünde üretilir ve nötrofil degranülasyonunun sonucudur. Yapılan bir çalışmada 50 ila 100 mg/g'nin altındaki fekal kalprotektin seviyesinin muhtemelen hafif hastalığı temsil ettiğini, 250 mg/g'nin üzerindeki seviyenin ise inflamasyonu gösterdiğini öne sürmüşlerdir (16).

Son birkaç yılda ÜK yönetimindeki avantajlara rağmen altın standart olarak devam eden kolonoskopi ile hastalığın teşhisi ve izlenmesinde çok daha az başarı sağlanmıştır. Bu nedenle non-invaziv belirteçler aranmaktadır. Bu biyolojik belirteçler invaziv yöntemlerin potansiyel komplikasyonlarını engeller. ÜK için biyolojik belirteçler bulunmasına rağmen özgüllük ve duyarlılıkları tek belirteç olarak kullanmaya yeterli değildir. Sonuç olarak yeni biyolojik belirteçlere hala ihtiyaç vardır. Bu yeni potansiyel biyolojik belirteçlerden bazıları lösinden zengin A 2 glikoprotein (LRG), B hücre aktive edici faktör (BAFF), anneksin 1 (ANXA 1), nötrofil gelatinase ile ilişkili lipokalindir (NGAL) (18).

Endoskopi

Endoskopi İBH tanısında, diğer etiyolojileri dışlamada, hastalık aktivitesini izlemeye, tedavisinde ve yönetiminde önemli rol oynar. İBH'dan şüphelenildiğinde ileum ve rektum dahil olmak üzere 5 bölgeden 2 biyopsi örneği, hem inflamatuvar hemde normal görünümlü dokudan alınmalıdır (19).

Ülseratif kolitte endoskopik bulguların spektrumu kaba, granüler bir mukoza, damarsal düzenin kaybolması, hafif eritem gibi düşük aktiviteden, ülserler, peteşiyal kanamalar gibi şiddetli aktiviteye kadar uzanır. Normal mukozadan inflame mukozaya geçiş keskindir ve tipik olarak distale doğru gidildikçe inflamasyon şiddetlenir (20).

Sağlıklı kolon mukozası düzgün yüzeyli ve parlakken inflame doku ödemli ve eritemlidir. Barsak mukozası çok frajildir ve küçük toplu iğne başı şeklinde kanamalar görülebilir. Geniş ülserasyonlar ağır hastalıkta gözlenir ancak bu ülserler yüzeyseldir. Ülserler arası normal mukoza yoktur ve devamlılık gösterir. ÜK için Mayo endoskopik klinik skorlaması hastalığın şiddetini belirlemede sıklıkla kullanılır (12).

Ülseratif kolitli şiddetli hastalarda ileoçekal valvin yetersizliğine bağlı çekal içeriğin ileum mukozası ile temasına bağlı olarak 'backwash ileiti' denilen inflamasyon gelişebilir (21). Bazı çalışmalarda Backwash ileiti durumunda kolon mukozasında displazi ve kolorektal kanser gelişim riskinin arttığı belirtilmiştir (12).

Tedavi altında olan ÜK hastalarında rektum korumalı ve yamalı inflamasyon alanları gözlenebilir (19). İyileşme fazında mukozada ülserasyonlar granülasyon dokusu bırakır ve bu doku mukoza sınırından sarkarak psödopolip görünümü oluşturur. Psödopolipler kanserleşme riski olmamasına rağmen prekanseröz lezyonlar olan adenomatöz poliplerden ayrılması zordur (12).

Görüntüleme yöntemleri

Baryumlu grafiler darlık vb. nedeni ile endoskopinin ulaşamadığı alanlarda ÜK yaygınlık ve aktivitesini belirlemede yardımcıdır. Abdominal ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lümen ve ekstralümenal lezyonlar hakkında bilgi verir (4).

Düz karın grafisinde mukozal ödeme bağlı parmak izi (thumb printing) görüntüsü medikal tedavi başarısızlığı göstergesidir. Transvers kolon ve çekum çapının

ölçümü (>5.5 cm), kolon dilatasyonu varlığını ve toksik megakolonu destekler (22). Kronik ÜK düz grafide haustraların kaybı ile ‘kurşun boru’ görüntüsü oluşturabilir (23).

Bilgisayarlı tomografide ÜK tipik tutulumu rektumdan başlayıp proksimale uzanan diffüz tutulum şeklindedir. Rektumda daralma, mezorektal yağ dokuda hipertrofi izlenebilir. Ağır hastalıkta apse ve perforasyonu göstermede yardımcı olur (12). BT’de iyi distandü bir barsakta psödopolipler gözlenebilir (23).

Manyetik rezonans görüntüleme ile İBH bulgularının birçoğu görüntülenebilir. Erken bulgular olan mukozal farklılaşma kontrast madde sonrası gözlenebilir. Duyarlılığı kolonoskopiden daha düşüktür (12).

2.1.6 Ekstraintestinal tutulum

Ekstraintestinal semptomlar barsak dışı hemen her sistemi etkileyebilir ve İBH olan hastaların %21-36’sında gözlenir.

En sık gözlenen ekstraintestinal tutulum periferik artrittir. ÜK hastalarında %4-23 oranında görülür. Periferik eklemler tutulur, eklemler şiş ve ağrılıdır. Artropati artraljiden daha sık gözlenir. Ankilozan spondilit ile birliktelik görülebilir ancak hastalığın aktivitesi ile barsak hastalığının aktivitesi ilişkili değildir (12,24).

Karaciğer enzimleri İBH tanılı hastaların %30’unda değişmiştir. Primer sklerozan kolanjit (PSK) İBH’ya özgü gözlenen en sık karaciğer hastalığı olup ÜK hastalarında ve erkek hastalarda daha sık gözlenir. PSK olan hastalarda kolorektal kanser riski olmayanlara göre artmıştır. ÜK hastaların %2-5’inde PSK görülürken, PSK hastaların %75’inde ÜK bulunmaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, perikolanjit, ilaçlara bağlı hepatotoksisite, portal ven trombozu diğer karaciğer hastalıklarıdır (24).

Akut pankreatit ÜK hastalarında %1,5-2 oranında görülmektedir. Üst abdominal bölgede ağrı, serum amilaz ve lipaz düzeyinde artma tanı koydurucudur.

İskemik kalp hastalığı, mezenter iskemi ve serebrovasküler olay riski özellikle kadın hastalarda artmıştır. Venöz tromboembolizm genel popülasyona göre İBH tanılı hastalarda 2 kat daha fazladır (24).

İnflamatuvar barsak hastalarında eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum iki yaygın cilt bulgusudur. Barsak hastalığı aktivitesi ile korelasyon gösterir ve tedavisi ile

düzelir (12). Aftöz ülserler en sık oral lezyonlardır. Hastalığın alevlenmesi ile genellikle ani başlangıçlıdır. Aseptik nazal septal apse ÜK ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (24).

Göz bulguları %0,3-5'inde gözlenebilir. Üveit, episklerit, göz kuruluğu, blefarit oküler semptomlardandır. Bazı semptomlar tedavi ile birlikte çıkarken bazıları barsaktaki hasarın etkisi ile ortaya çıkar (24).

2.1.7 Komplikasyonlar

Ülseratif kolit akut komplikasyonları kanama, fulminan kolit ve toksik megakolon ve perforasyon iken kronik komplikasyonlarında darlıklar, displazi ve kolorektal kanser bulunmaktadır.

Kanama hastaların %10'unda gözlenirken %3 kadarında şiddetli masif kanama nedeni ile kolektomi gerekebilir.

Ülseratif koliti olan hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama, kanama, karın ağrısı, şişkinlik, ateş ve anoreksi gibi şiddetli toksik semptomlarla fulminan kolit gelişebilir. Fulminan koliti olan hastalar, inflamasyon mukozanın ötesine uzandığı için toksik megakolon geliştirme riski altındadır. Kolon perforasyonu en çok toksik megakolon nedeni ile ortaya çıkmakta olup peritonitli perforasyon %50 mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %10'unda tekrarlayan inflamasyon ve kas hipertrofisi nedeni ile striktürler meydana gelmektedir. En sık rektosigmoid kolonda görülür.

Kolorektal kanser riski pankoliti olan hastalarda semptomların başlamasından 8-10 yıl sonra artmaya başlar. Artmış bir kolorektal kanser riski ile ilişkili faktörler arasında hastalığın yerleşim ve süresi ile birlikte endoskopik ve histolojik inflamasyon şiddeti, ailede sporadik kolorektal kanser öyküsü (iki kat artmış risk), postinflamatuvar psödopolipler (iki kat artmış risk) ve primer sklerozan kolanjit varlığı (dört kat artmış) bulunmaktadır (25).

2.1.8 Tedavi

Ülseratif kolitte tedavinin amacı klinik remisyon sağlamak ve remisyonun steroid gereksinimi olmadan devamını sağlamaktır. Remisyon, barsak hareketlerinin

normalleşmesi ve kanamanın durması olarak tanımlanır. Hangi ilacın kullanılacağı hastalığın ciddiyetine ve konumuna göre belirlenir (8). Önemli olan tedavinin ne zaman artırılacağına karar vermektir.

İlaçlar:

- **5 aminosalisilatlar:**

En sık kullanılan bu ilaç grubunda sulfasalazin, oral ve rektal mesalazin, olsalazin ve balsalazid bulunmaktadır (26). 5- aminosalisilat (ASA), ince barsakta emilen ve terapötik olarak inaktif molekül olan N-asetil-5-ASA'yı üretmek için barsak epitelinde ve karaciğerde hızla N-asetillenen hidrofilik küçük bir organik asittir. Bu inaktif metabolitin bir kısmı lümene geri salgılanır ve dışkıyla atılır. N-asetilasyonundan kaçan 5-ASA, karaciğer tarafından metabolize edilir ve böbrekler tarafından atılır. 5-ASA'nın klinik etkinliği kolon üzerindeki topikal etkilerine bağlıdır (27). Aminosalisilatlar, mukozal prostoglandin, lökotrien-B4 ve IL-2 üretiminde azalma yapar. IL-2 reseptör ekspresyonunu azaltır ve TNF upregülasyonunu engeller. Monosit ve lenfosit fonksiyonlarını direkt ve sitokinleri azaltarak düzenler. Sulfasalazin hafif-orta şiddetli ÜK tedavisinde 2-6 g/gün dozlarda remisyon sağlama ve idamede etkindir (26).

- **Kortikosteroidler:**

Oral prednizolon, prednizon, budesonid (diğerlerinin yanı sıra) veya intravenöz hidrokortizon, metilprednizolon, topikal fitiller, köpük veya sıvı lavmanlar arasında hidrokortizon, prednizolon metasülfobenzoat, betametazon, budesonid bulunur. Kortikosteroidler ÜK orta ve şiddetli relapsları için güçlü antiinflatuar ilaçlardır. IL transkripsiyonunu baskılar, araşidonik asit metabolizmasının baskılanmasını ve bağırsağın lamina propriasındaki lenfositlerin apoptozunun uyarılması ile inflamatuvar yolun inhibisyonu sağlar (28).

- **Tiyopürinler:**

Azatiyoprin ve merkaptopürin pürin antimetabolitleridir. Ribonükleotid sentezini inhibe ederler, ancak immünomodülasyon mekanizması, hücre Rac1 sinyalinin modüle ederek T hücresi apoptozisini indükleyerek olur (28). Refrakter ÜK, steroid bağımlı ÜK ve ÜK idame tedavisinde kullanılır. Maksimum yanıtları 2-3 ay içerisinde çıkar (26).

- **Metotreksat:**

Plasebo ve kontrollü çalışmalarda ÜK hastalarında remisyon indüksiyonu ve idamede etkili olmadığı gösterilmiştir (26).

- **Siklosporin:**

Steroide dirençli, şiddetli ÜK hastalarında uzun süreli immünmodülatuar tedavi etkisi ortaya çıkana kadar zaman kazandırmak için intravenöz tedavi olarak verilir. Siklosporin T hücrenin klonal genişlemesini önleyen kalsinörin inhibitörüdür. Kolektomiye maruz kalacak refrakter kolitli hastalarda kurtarma tedavisi olarak hızla etkilidir (26,28).

- **Biyolojik ajanlar**

TNF- α , konak savunmasında, inflamasyonda, apoptozda, lenfositlerin uyarılmasında, T ve B lenfosit etkileşiminde, lenfoid organ gelişiminde ve immün hücre fonksiyonlarının aktivasyonunda rol oynayan inflamatuvar bir sitokindir. TNF- α , barsak yolu inflamasyonuna aracılık eden en önemli sitokindir ve inflamatuvar barsak hastalıklarında TNF- α ekspresyonu artar (29).

Farklı mekanizmalara sahip diğer biyolojiklerden integrin reseptör antagonisti olan vedolizumab FDA tarafından onaylandı. Ayrıca bir başka integrin reseptör antagonisti olan etrolizumab ve Janus kinaz (JAK) inhibitörü olan tofasitinib yeni ilaçlar olarak ortaya çıktı.

- **İnfliximab:**

Anti-TNF kimerik IgG1 monoklonal antikör ve İBH için geliştirilen ilk biyolojik ajandır. Şiddetli aktif ÜK tedavisinde kullanılmaktadır. Çözünür veya hücrenel membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanır, sitotoksiteyi ve T hücresi apoptozunu indüklemek için komplemanı sabitleyebilir. Tüberküloz reaktivasyonuna sebep olabileceği için tedavi öncesi ppd testi, gerekirse toraks BT ile tüberküloz araştırılmalıdır (26,29).

- **Adalimumab:**

İnfliximab gibi çözünür veya hücrenel membran TNF- α 'ya bağlanan sitotoksiteyi ve T hücresi apoptozunu indüklemek için komplemanı sabitleyen tamamen hümanize bir rekombinant monoklonal IgG1 antikördür ve subkutan uygulanır (29).

- **Golimumab:**

TNF- α 'yı hedefleyen tamamen hümanize IgG1 monoklonal antikorudur (29).

- **Vedolizumab:**

Bağırsağa özgü MAd-CAM-1'in lökosit yapışmasını engelleyen $\alpha 4\beta 7$ integrine karşı oluşturulmuş hümanize bir IgG1 monoklonal antikorudur. Orta-şiddetli ÜK tedavisinde kullanılmaktadır (29).

- **Etrolizumab:**

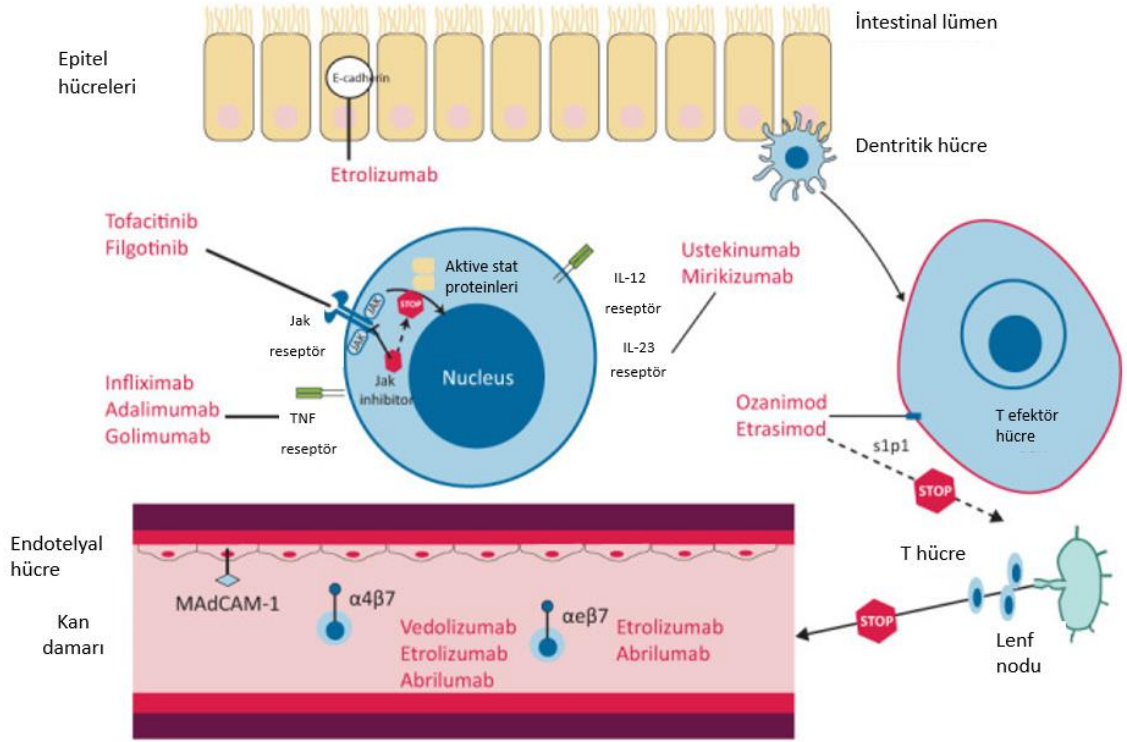
$\alpha 4\beta 7$ ve $\alpha E\beta 7$ 'nin $\beta 7$ alt birimine karşı geliştirilmiş hümanize bir IgG1 monoklonal antikorudur. Bir yapışma molekülü inhibitörü olarak kullanılır (29).

- **Tofasitinib:**

Lenfosit aktivasyonunu, fonksiyonunu ve proliferasyonunu entegre eden altı tip sitokin olan IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 reseptörlerinin sinyalleşmesini modüle etmek için JAK1, JAK2 ve JAK3'ü inhibe eden yeni bir JAK inhibitörü sınıfını temsil eder. Ayrıca, JAK1'i inhibe ederek, IL-6 ve interferon- γ dahil proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini bloke eder ve JAK2'yi inhibe ederek, eritropoetin sinyalini bloke eder. Anti-TNF ajanlara yanıt vermeyen aktif ÜK hastalarında tofasitinib, klinik yanıt ve klinik remisyon sağlaması açısından klinik önem göstermektedir. (29).

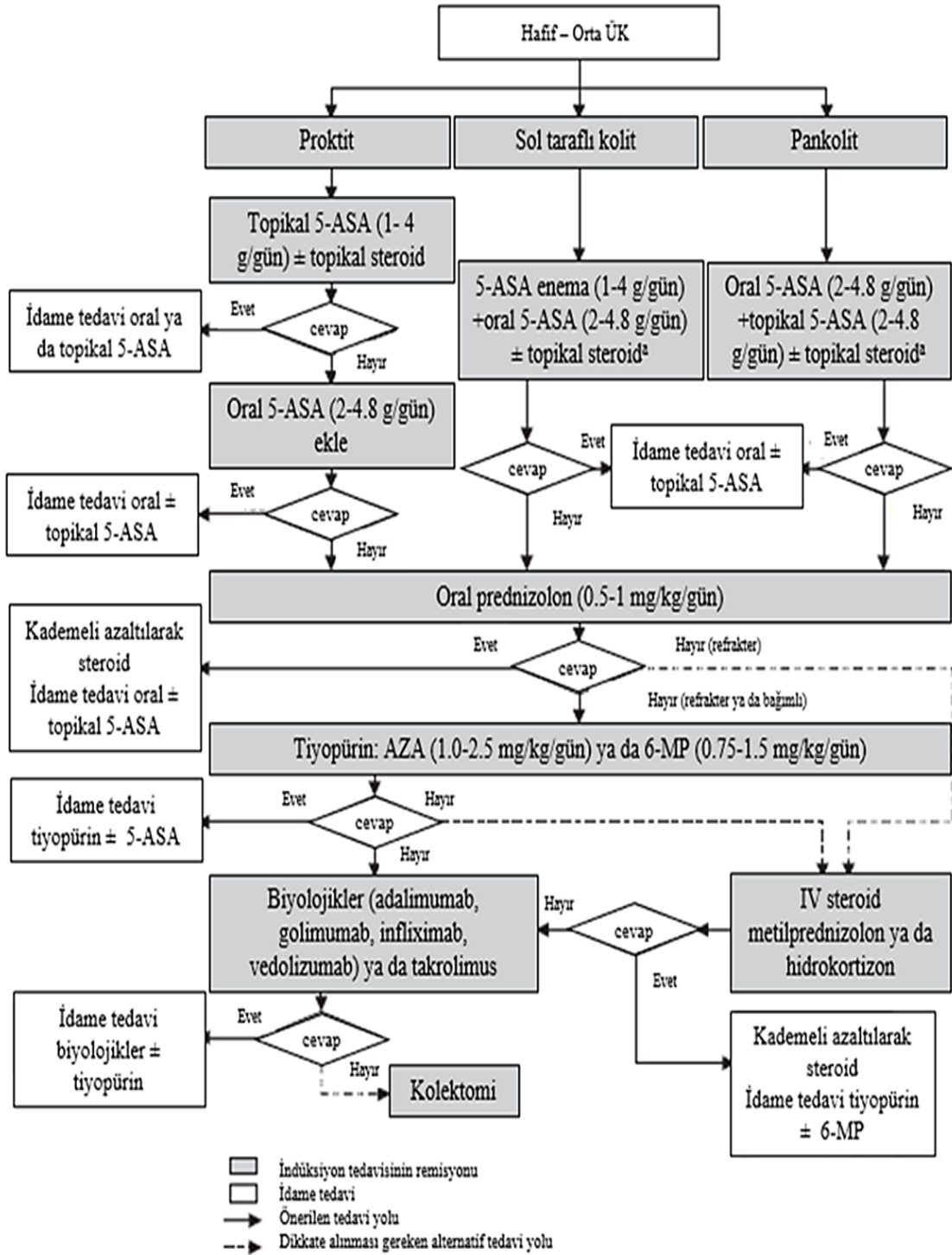
- **Ustekinumab:**

İnterlökin-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini hedefleyen bir insan monoklonal antikoru olan ustekinumab, Ekim 2019'da orta ila şiddetli aktif ÜK tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (30).

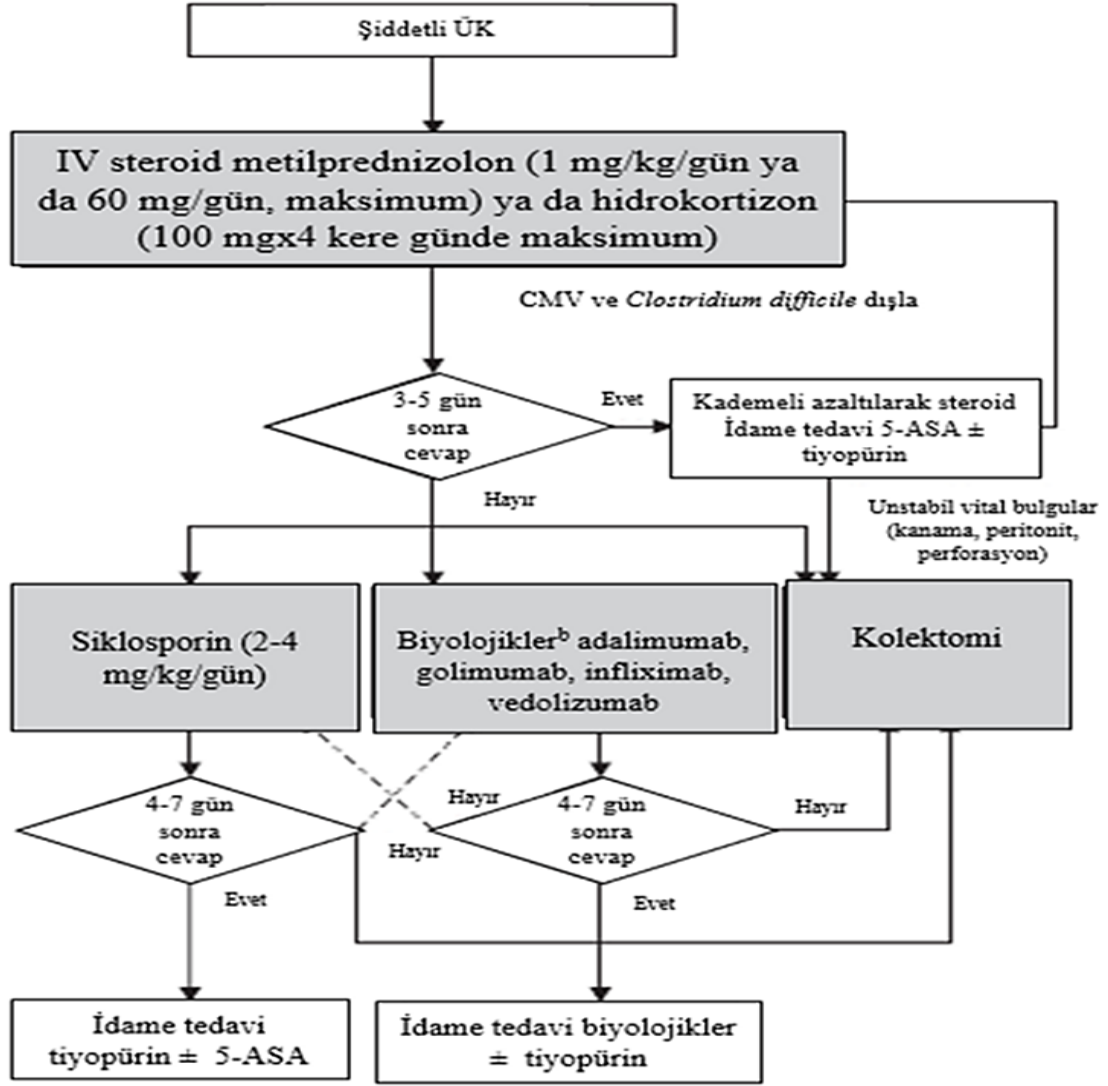


Şekil 3: ÜK’de kullanılan biyolojik ajanların etki mekanizması (31).

Ülseratif kolitte tedavinin amacı kortikosteroid tedavisi olmaksızın kalıcı semptomatik ve endoskopik remisyon olarak tanımlanan tam remisyonu sağlamaktır. Tedavi yönetimi, endoskopik yayılım, hastalık şiddeti, yaygın hastalık veya ekstraintestinal belirtilerin varlığı ve önceki ilaçlara yanıtı göre düzenlenir (32). Şekil 4 ve 5’te önerilen tedavi algoritması şematize edilmiştir (33).



Şekil 4: Hafif – Orta ÜK için önerilen tedavi algoritması a: oral budesonid (9 mg/gün) alternatif olabilir, 5-ASA: 5- aminosalisilikasit AZA: azatiyoprinpürin, 6-MP: 6 merkaptopürin, IV: intravenöz (33).



Şekil 5: Şiddetli ÜK için önerilen tedavi algoritması b: akut şiddetli ÜK için infliximab daha etkilidir. 5-ASA: 5- aminosalisilikasit, IV: intravenöz, CMV: sitomegalovirüs (33).

- **Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp**

Son zamanlarda ÜK tedavisinde tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin etkileride incelenmektedir. Örneğin *Curcuma longa* , Hindistan ve Güneydoğu Asya'ya özgü ve Asya kültürlerinde iyi bilinen Zingiberaceae familyasından bir bitkidir. Yaygın olarak zerdeçal olarak bilinen ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Yapılan bir derlemede 5 randomize kontrollü çalışmada 5-ASA ile beraber tamamlayıcı tedavi olarak verilen zerdeçal etkisi incelenmiş ve 5 çalışmanın 4'ünde zerdeçal ile klinik yanıtta önemli bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (34).

Bir başka alternatif tedavi yöntemi olan fekal mikrobiyota transplantasyonu sağlıklı bir donörden bir alıcıya fekal bakterilerin transplantasyon işlemidir. Dışkı toplama işlemi genellikle nakil gününde yapılır. Dışkı tuzlu su veya su içinde çözülür, homojenize edilir ve homojen bir çözelti oluşturmak üzere süzülür. Dışkılar genellikle 6 ila 8 saat içinde nakledilir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonunun tedavisinde başarılıdır. Fekal mikrobiyota transplantasyonu, sınırlı kanıt olmasına rağmen, ÜK tedavisinde potansiyel olarak kullanılabilir. Bu konuda yapılan birkaç küçük vaka serisi rapor edilmiştir ve etkinlik %20 ile %92 arasında değişmektedir (35).

- **Probiyotikler**

Kolon, insan vücudundaki en yüksek mikroorganizma konsantrasyonuna sahiptir. Bu nedenle, kolon mikrobiyomunun bileşimindeki anormalliklerinin düzeltilmesine yönelik tedavi, teorik olarak ÜK'li hastalara önemli faydalar sağlayabilir. Yapılan bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin ÜK'li hastalarda monoterapi olarak veya mesalazin birlikte verilmesinin, tek başına anti-inflamatuar mesalazin ile tedavi edilen gruba kıyasla, bir yıllık takip sırasında klinik remisyonu önemli ölçüde uzattığını gösterilmiş. Adjuvan tedavi olarak çeşitli laktik asit bakterileri ve *Bifidobacteria* kullanımı da ÜK'li hastalarda hastalığın seyrini ve klinik remisyona sürdürülmesini önemli ölçüde iyileştirmiş. Farklı birkaç çalışmada ayrıca, non-patojenik bir maya olan *S. boulardii*'nin, hafif ila orta dereceli ÜK'li hastalarda hem indüksiyon hem de remisyonun sürdürülmesi için başarıyla kullanıldığını göstermiştir (36).

2.2 Nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)

Nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin, matriks metalloproteinaz-9'a (MMP-9) kovalent olarak bağlı bir akut faz proteinidir. Fizyolojik koşullarda nötrofiller, makrofajlar, epitel hücreleri, düz kas hücreleri, hepatositler, adipositler ve nöronlar tarafından az miktarda salgılanır. Serumdaki artan NGAL konsantrasyonları, gastrointestinal sistem, solunum yolu veya renal tübüllerdeki epitel hücrelerinde hasar ile ilişkilidir (18).

Lipokalin-2 olarak da bilinen NGAL 25 kDa'lık bakteriyostatik etkileri olan demir tutucu bir antimikrobiyal proteindir (37). NGAL bakteriyostatik etkisini demir

yüklü sideroforlara bağlanarak ortamdaki demiri sekestre ederek mikroorganizmaların ihtiyaç duyduğu demiri uzaklaştırarak gösterir (38).

İnflame kolon, nötrofil aktivasyonunu yansıtan artan NGAL sentezine neden olur. Yapılan çalışmalarda, bakteriyostatik etkileri ve nötrofil kemoatraksiyonunu önleme yeteneği ile NGAL'in kolonun çeşitli inflamatuvar hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı belirtilmektedir. Literatürde kolonun çeşitli hastalıklarında fekal ve serum NGAL düzeylerini araştıran ve bu bozukluklarda biyolojik belirteç veya tanı testi olarak uygulanabilirliğini sorgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Sonuçlar, NGAL'i inflamatuvar durumların erken bir belirteci olarak desteklemek için cesaret verici olsa da, İBH'de kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı sınırlıdır (39).



3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine ÜK kontrol muayenesi ve atak ile başvuran hastalar değerlendirildi. Truelove Witts kriterlerine göre klinik olarak atakta (dışkılama sıklığı (4' den fazla) dışkıda kan olup olmaması, ateş olması (37.5 veya daha fazla) , sedimentasyon yüksekliği (> 30mm/saat), anemi (< 10 mg/dl) ve taşikardi (>90 /dk)) olan 27 ÜK ve remisyonda olan 27 ÜK hastası ile kontrol grubu olarak ÜK tanısı olmayan ve NGAL yüksekliğine sebep olabilecek bilinen akciğer ve böbrek rahatsızlığı olmayan 26 hasta değerlendirildi.

Çalışmada yer alan hastaların demografik bilgilerinin hastalık süresi, tedavisi, laboratuvar verileri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen aktif, remisyon döneminde ÜK hastaları ve kontrol grubu hastalarından alınan rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında NGAL seviyelerini analiz edebilmek için venöz kan örnekleri alındı. Alınan örnekler santrifüj edilerek serumlar ependorf tüplerinde -40°C'de saklandı.

NGAL seviyeleri, ticari bir kit (BT LAB,Bioassay Technology Laboratory), otomatik ELISA mikroparka okuyucusu (BioTek 800™ TS mikroparka okuyucu, ABD) ve bir bilgisayar programı (Gen5 Sürüm 3.11.19) kullanılarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile belirlendi. Duyarlılık 2,01 ng/mL ve algılama aralığı 5-600 ng/mL idi. Test içi CV <%8 ve testler arası CV < %10 idi. Sonuçlar ng/mL olarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 22 ve MedCalc versiyon 3.1.9 istatistik yazılımları kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak kontrol edildi. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde sürekli sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma (SS), ortanca ve %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım (ÇAD), kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişkenler ve kesikli sayısal değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerin

ikili grup karşılaştırmalarında post-hoc Dunn's Test kullanıldı. İki normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişken ve/veya kesikli sayısal değişkenin ilişkisi Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyonun gücü, korelasyon katsayısı (R) kullanılarak değerlendirildi.

Laboratuvar parametrelerin remisyon ve aktif hastalığı tahmin etmedeki tanısal performansını değerlendirilmesinde ROC analizi yapılmış ve ROC eğrileri ve eğri altındaki alan (EAA) kullanıldı. ROC analizinde en iyi kesim noktaları Youden İndeksi kullanılarak belirlendi. En iyi kesim noktasına göre sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) ve bu değerlerin %95 güven aralıkları hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırma süresince Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş, 18 yaş üzeri, 27 aktif ve 27 remisyonda ülseratif kolit hastası ve 26 kontrol çalışmaya dâhil edildi.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Katılımcıların demografik özellikleri

Özellik	Kontrol grubu (n=26)	Remisyon grubu (n=27)	Aktif hasta grubu (n=27)	p değeri
Yaş (yıl)				0,492 ^a
Ortalama±SD	37,5±8,9	41,0±10,5	39,8±10,6	
Ortanca (ÇAD)	37,5 (29,8-43,5)	39,0 (34,0-50,0)	39,0 (31,0-47,0)	
Cinsiyet, n (%)				0,467 ^b
Kadın	13 (50,0)	11 (40,7)	9 (33,3)	
Erkek	13 (50,0)	16 (59,3)	18 (66,7)	

SD: Standart deviasyon, ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım.

^a Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

^b Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan kontrollerin yaş ortalaması 37,5±8,9 ve ortancası 37,5 yıl, remisyon grubunun yaş ortalaması 41,0±10,5 ve ortancası 39,0 yıl ve aktif hasta grubunun yaş ortalaması 39,8±10,6 ve ortancası 39,0 yıldır. Gruplar yaş açısından istatistiksel olarak benzerdir.

Kontrol grubunun yarısı, remisyon grubunun %40,7'si ve aktif hasta grubunun %33,3'ü kadınlardan oluşmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4).

4.2. Katılımcıların Klinik Özellikleri

Tablo 5'te katılımcıların klinik özellikleri ve Tablo 6'da katılımcıların günlük dışkılama sayılarının post-hoc ikili grup karşılaştırmaları sunulmuştur.

Tablo 5: Katılımcıların klinik özellikleri

Özellik	Kontrol grubu (n=26)	Remisyon grubu (n=27)	Aktif hasta grubu (n=27)	p değeri
Tanı süresi (ay)				0,008^a
Ortalama±SD		71,7±41,2	41,8±48,0	
Ortanca (ÇAD)		72,0 (24,0-108,0)	24,0 (12,0-48,0)	
Kullanılan ilaç, n (%)				0,467 ^b
ASA/Azatiyoprin		21 (77,8)	23 (85,2)	
Monoklonal antikor		6 (22,2)	4 (14,8)	
Günlük dışkılama				<0,001^c
Ortalama±SD	1,3±0,6	2,3±1,2	9,2±4,8	
Ortanca (ÇAD)	1,0 (1,0-1,0)	2,0 (2,0-3,0)	8,0 (7,0-11,0)	
Vücut sıcaklığı, n (%)				<0,001^d
≤37,8°C	26 (100,0)	27 (100,0)	19 (70,4)	
>37,8°C	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	8 (29,6)	
Kalp tepe atımı, n (%)				0,009^d
≤90 atım/dakika	26 (100,0)	27 (100,0)	22 (81,5)	
>90 atım/dakika	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	5 (18,5)	

SD: Standart deviasyon, ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım.

^a Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

^b Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

^c Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

^d Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Tablo 6: Katılımcıların günlük dışkılama sayılarının post-hoc ikili grup karşılaştırmaları

Post-hoc ikili karşılaştırma	p değeri ^a
Kontrol grubu-Remisyon grubu	0,022
Kontrol grubu-Aktif hasta grubu	<0,001
Remisyon grubu-Aktif hasta grubu	<0,001

^a Post-hoc Dunn's Test kullanılmıştır.

Remisyonunda olan hastaların ortalama tanı süresi 71,7 ay iken, aktif hasta grubunun ise 41,8 aydır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008).

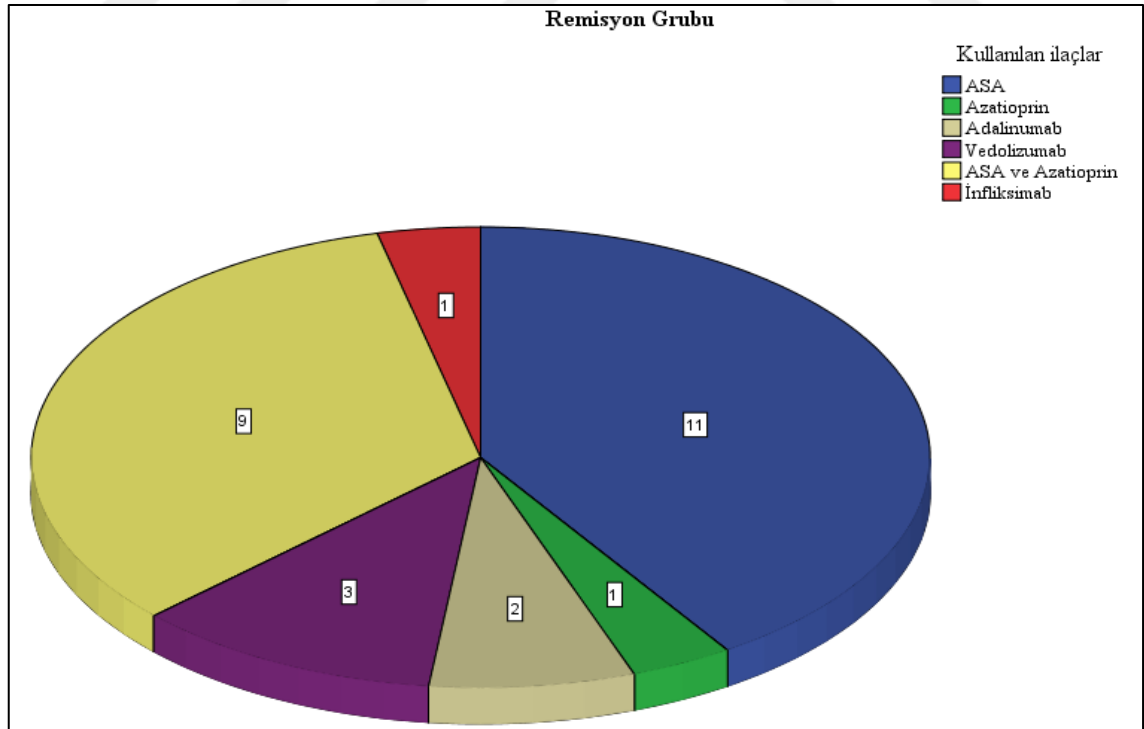
Bununla birlikte, remisyon ve aktif hasta grubunda kullanılan ilaç türlerinin dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Kontrol grubunda günlük dışkılama sayısı ortalaması $1,3 \pm 0,6$ ve ortancası 1,0, remisyon grubunda ortalama $2,3 \pm 1,2$ ve ortanca 2,0 ve aktif hasta grubunda ortalama $9,2 \pm 4,8$ ve ortanca 8,0'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 5). Bununla beraber, yapılan post-hoc ikili grup karşılaştırmasında, kontrol grubu ve remisyon grubu arasında, kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında ve remisyon grubu ve aktif hasta grubu arasında günlük dışkılama sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla, $p = 0,022$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Tablo 6).

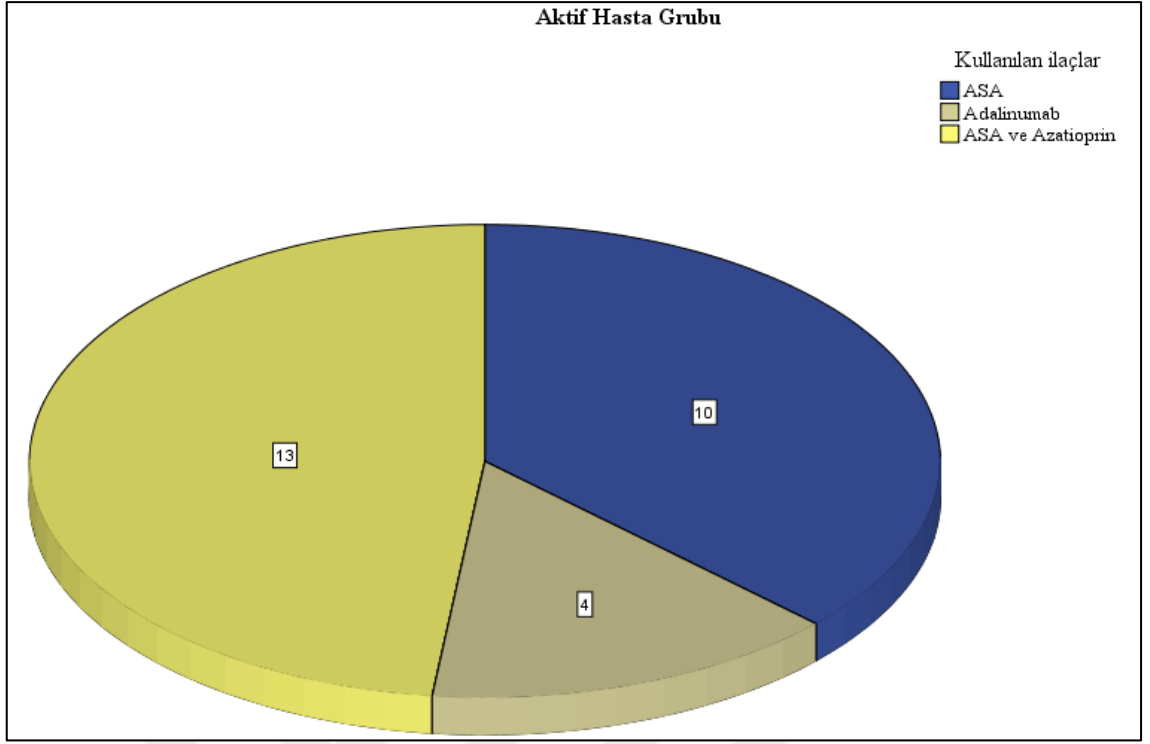
Kontrol grubu ve remisyon grubunun hiçbirinde vücut sıcaklığı $37,8^{\circ}\text{C}$ üzerinde değilken, aktif hasta grubunun %29,6'sının vücut sıcaklığı $37,8^{\circ}\text{C}$ üzerindedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Benzer şekilde, kontrol grubu ve remisyon grubunun hiçbirinde kalp tepe atımı 90 atım/dakika üzerinde değilken, aktif hasta grubunun %18,5'inin kalp tepe atımı 90 atım/dakika üzerindedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,009$) (Tablo 5).

Şekil 5'te gruplara göre hastaların kullandığı ilaçların türlerine göre dağılımı verilmiştir.



a)



b)

Şekil 6: (a) Remisyon grubunda ve (b) aktif hasta grubunda olan hastaların kullandığı ilaçların türlerine göre dağılımı

Remisyon grubunda 11 hasta ASA, 1 hasta azatiyoprin, 2 hasta adalimumab, 3 hasta vedolizumab, 9 hasta ASA ve azatiyoprin ve 1 hasta infliksimab kullanmaktadır. Aktif hasta grubunda ise, 10 hasta ASA, 4 hasta adalimumab, 13 hasta ASA ve azatiyoprin kullanmaktadır (Şekil 5).

4.3. Katılımcıların Laboratuvar Bulguları

Tablo 7’de katılımcıların laboratuvar bulguları sunulmuştur.

Tablo 7: Katılımcıların laboratuvar bulguları

Özellik	Kontrol grubu (n=26)	Remisyon grubu (n=27)	Aktif hasta grubu (n=27)	p
Beyaz küre (x10⁹/L)				0,023^a
Ortalama±SD	6,9±1,5	7,1±1,9	8,5±3,4	
Ortanca (ÇAD)	7,1 (5,6-7,8)	6,6 (6,0-7,5)	7,8 (6,6-9,6)	
Nötrofil (x10⁹/L)				0,002^a
Ortalama±SD	3,7±1,0	4,1±1,1	5,6±3,5	
Ortanca (ÇAD)	3,6 (3,0-4,2)	3,9 (3,5-4,5)	4,8 (3,6-5,8)	
Lenfosit (x10⁹/L)				0,004^a
Ortalama±SD	2,5±0,7	2,2±1,0	1,8±0,7	
Ortanca (ÇAD)	2,5 (2,0-3,0)	1,9 (1,7-2,2)	1,8 (1,4-2,2)	
Platelet (x10⁹/L)				0,435 ^a
Ortalama±SD	261,7±65,2	288,3±73,1	290,6±99,2	
Ortanca (ÇAD)	264,0 (216,3-290,8)	270,0 (242,0-319,0)	259,0 (227,0-325,0)	
Hemoglobin (g/dL)				0,001^a
Ortalama±SD	14,6±1,5	14,0±2,0	12,0±2,5	
Ortanca (ÇAD)	14,2 (13,8-15,6)	14,4 (12,1-15,5)	12,2 (9,2-14,7)	
ESH (mm/saat)				<0,001^a
Ortalama±SD	5,5±3,6	8,9±5,5	18,5±15,1	
Ortanca (ÇAD)	4,0 (3,8-6,0)	8,0 (4,0-13,0)	12,0 (10,0-27,0)	
CRP				<0,001^a
Ortalama±SD	3,7±1,8	4,4±3,1	15,6±16,0	
Ortanca (ÇAD)	3,1 (3,1-3,4)	3,1 (3,0-4,0)	10,5 (3,1-17,0)	
NGAL				0,656 ^a
Ortalama±SD	31,8±22,8	33,9±30,2	57,1±66,6	
Ortanca (ÇAD)	26,5 (16,3-35,2)	20,9 (17,7-37,7)	21,8 (17,2-75,8)	
NLO				<0,001^a
Ortalama±SD	1,6±0,6	2,1±0,8	4,1±6,2	
Ortanca (ÇAD)	1,4 (1,2-1,9)	1,9 (1,6-2,2)	2,7 (1,8-3,9)	
PLO				0,001^a
Ortalama±SD	110,2±33,2	144,4±47,2	180,6±107,9	
Ortanca (ÇAD)	100,7 (88,6-135,5)	128,7 (111,4-183,6)	155,6 (112,9-211,0)	

SD: Standart deviasyon, ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NGAL: Nötrofil gelatinase ilişkili lipokalin, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı.

^a Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

^d Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Çalışma gruplarının, platelet ve NGAL düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir. Bununla birlikte, kontrol grubunun beyaz küre düzeyi ortalaması 6,9±1,5 ve ortancası 7,1x10⁹/L, remisyon grubunun ortalaması 7,1±1,9 ve ortancası 6,6x10⁹/L ve aktif hasta

grubunun ise ortalaması $8,5\pm3,4$ ve ortancası $7,8\times10^9/L$ 'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,023$).

Ayrıca, kontrol grubunun nötrofil düzeyi ortalaması $3,7\pm1,0$ ve ortancası $3,6\times10^9/L$, remisyon grubunun ortalaması $4,1\pm1,1$ ve ortancası $3,9\times10^9/L$ ve aktif hasta grubunun ise ortalaması $5,6\pm4,8$ ve ortancası $4,8\times10^9/L$ 'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$).

Buna karşın, kontrol grubunun lenfosit düzeyi ortalaması $2,5\pm0,7$ ve ortancası $2,5\times10^9/L$, remisyon grubunun ortalaması $2,2\pm1,0$ ve ortancası $1,9\times10^9/L$ ve aktif hasta grubunun ise ortalaması $1,8\pm0,7$ ve ortancası $1,8\times10^9/L$ 'dir. Gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,004$).

Bununla beraber, kontrol grubunun hemoglobin düzeyi ortalaması $14,6\pm1,5$ ve ortancası $14,2$ g/dL, remisyon grubunun ortalaması $14,0\pm2,0$ ve ortancası $14,4$ g/dL ve aktif hasta grubunun ise ortalaması $12,0\pm2,5$ ve ortancası $12,2$ g/dL'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Ayrıca, kontrol grubunun ESH ortalaması $5,5\pm3,6$ ve ortancası $4,0$ mm/saat, remisyon grubunun ortalaması $8,9\pm5,5$ ve ortancası $8,0$ mm/saat ve aktif hasta grubunun ise ortalaması $18,5\pm15,1$ ve ortancası $12,0$ mm/saattir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Bununla birlikte, kontrol grubunun CRP düzeyi ortalaması $3,7\pm1,8$ ve ortancası $3,1$ mg/L, remisyon grubunun ortalaması $4,4\pm3,1$ ve ortancası $3,1$ mg/L ve aktif hasta grubunun ise ortalaması $15,6\pm16,0$ ve ortancası $10,5$ mg/L'dir. Gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Bununla beraber, kontrol grubunun NLO ortalaması $1,6\pm0,6$ ve ortancası $1,4$, remisyon grubunun ortalaması $2,1\pm0,8$ ve ortancası $1,9$ ve aktif hasta grubunun ise ortalaması $4,1\pm6,2$ ve ortancası $2,7$ 'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Son olarak, kontrol grubunun PLO ortalaması $110,2\pm33,2$ ve ortancası $100,7$, remisyon grubunun ortalaması $144,4\pm47,2$ ve ortancası $128,7$ ve aktif hasta grubunun ise ortalaması $180,6\pm107,9$ ve ortancası $155,6$ 'dır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$) (Tablo 7).

Tablo 8’de katılımcıların laboratuvar bulgularının post-hoc ikili grup karşılaştırmaları sunulmuştur.

Tablo 8: Katılımcıların laboratuvar bulgularının post-hoc ikili grup karşılaştırmaları

Laboratuvar bulgusu	<i>p</i> değeri^a		
	Kontrol grubu- Remisyon grubu	Kontrol grubu- Aktif hasta grubu	Remisyon grubu- Aktif hasta grubu
Beyaz küre	0,999	0,019	0,016
Nötrofil	0,609	0,001	0,069
Lenfosit	0,522	0,002	0,138
Hemogloblin	0,999	0,001	0,015
ESH	0,184	<0,001	0,049
CRP	0,999	<0,001	0,001
NLO	0,044	<0,001	0,071
PLO	0,024	0,001	0,999

^a Post-hoc Dunn’s Test kullanılmıştır.

Post-hoc analizlere göre, kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p=0,019$) ve remisyon grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p=0,016$) beyaz küre düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Bununla beraber, kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında nötrofil düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,001$).

Ayrıca, kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında lenfosit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$).

Bununla birlikte, kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p=0,001$) ve remisyon grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p=0,015$) hemogloblin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Buna karşın, kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p<0,001$) ve remisyon grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p=0,049$) ESH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Ayrıca, kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p<0,001$) ve remisyon grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p=0,001$) CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

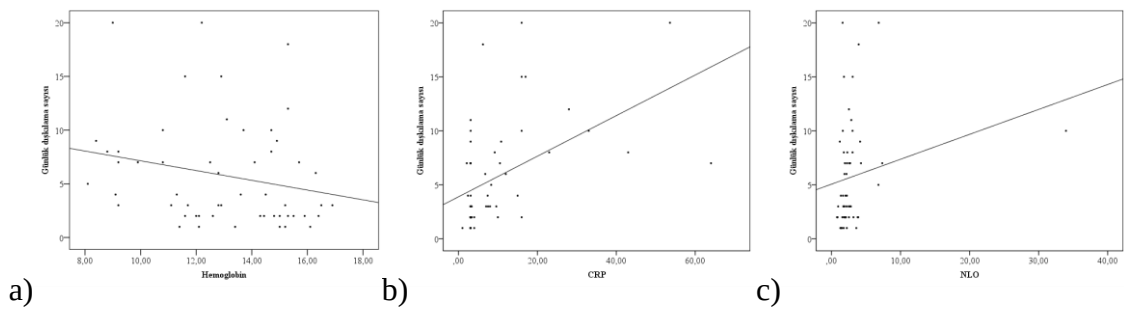
Bununla beraber, kontrol grubu ve remisyon grubu arasında ($p=0,044$) ve kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p<0,001$) NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Son olarak, kontrol grubu ve remisyon grubu arasında ($p=0,024$) ve kontrol grubu ve aktif hasta grubu arasında ($p=0,001$) PLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 9’da hastaların günlük dışkılama sayılarının ile laboratuvar bulgularının korelasyon analizi sonuçları ve Şekil 2’de ise hastaların günlük dışkılama sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olan laboratuvar bulgularının saçılım grafiği sunulmuştur.

Tablo 9: Hastaların günlük dışkılama sayılarının ile laboratuvar bulgularının korelasyon analizi

		Laboratuvar Bulgusu						
		Hb	WBC	ESH	CRP	NGAL	NLO	PLO
Günlük dışkılama sayısı	R	-0,268	0,244	0,225	0,531	0,135	0,332	0,079
	p	0,049	0,076	0,102	<0,001	0,331	0,014	0,570
	n	54	54	54	54	54	54	54



Şekil 7: Hastaların günlük dışkılama sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olan laboratuvar bulgularının saçılım grafiği. (a) Hemoglobin, (b) CRP ve (c) NLO ile günlük dışkılama sayıları arasındaki korelasyonu göstermektedir.

Hastaların günlük dışkılama sayıları ile WBC, ESH, NGAL ve PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 9).

Bununla beraber, hastaların günlük dışkılama sayıları ile; Hb düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ($R=-0,268$ ve $p=0,049$), CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif yönlü ($R=0,531$ ve $p<0,001$) ve NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde pozitif yönlü ($R=0,332$ ve $p=0,014$) korelasyon saptanmıştır (Tablo 9 ve Şekil 6).

Tablo 10’da hastaların NGAL düzeyleri ile diğer laboratuvar bulgularının korelasyon analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 10: Hastaların NGAL düzeyleri ile diğer laboratuvar bulgularının korelasyon analizi

		Laboratuvar Bulgusu					
		Hb	WBC	ESH	CRP	NLO	PLO
NGAL	R	0,011	0,233	-0,027	0,099	0,154	0,059
	<i>p</i>	0,936	0,090	0,846	0,475	0,266	0,671
	n	54	54	54	54	54	54

Hastaların NGAL düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri olan Hb, WBC, ESH, CRP, NLO ve PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 10).

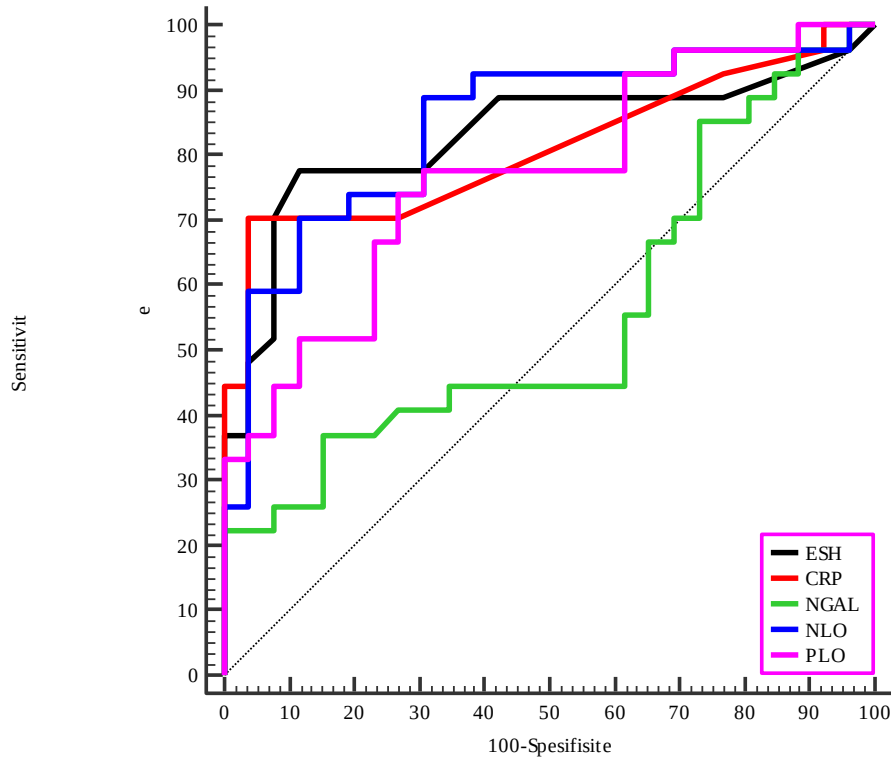
4.4. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Remisyon ve Aktif Hastalığı Tahmin Etmedeki Tanısal Performansları

Tablo 11’de ve Şekil 7’de laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre aktif hasta olma açısından ROC analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 11: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre aktif hasta olma açısından ROC analizi

Parametre	EAA	p	Kesim noktası	Sensitivite (%95 GA)	Spesifisite (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
ESH	0,831	<0,001	>9	77,8 (57,7-91,4)	88,5 (69,8-97,6)	87,5 (61,7-98,4)	79,3 (60,3-92,0)
CRP	0,809	<0,001	>5,6	70,4 (49,8-86,2)	96,2 (80,4-99,9)	95,0 (75,1-99,9)	75,8 (57,7-88,9)
NGAL	0,553	0,515	>91,74	22,2 (8,6-42,3)	100,0 (86,8-100,0)	100,0 (54,1-100,0)	55,3 (40,1-69,8)
NLO	0,846	<0,001	>2,1	70,4 (49,8-86,2)	88,5 (69,8-97,6)	86,4 (65,1-97,1)	74,2 (55,4-88,1)
PLO	0,769	<0,001	>114,29	74,1 (53,7-88,9)	73,1 (52,2-88,4)	74,1 (53,7-88,9)	73,1 (52,2-88,4)

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NGAL: Nötrofil gelatinase ilişkili lipokalin, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı.



Şekil 8: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre aktif hasta olma açısından ROC eğrisi

Hastaların NGAL düzeyleri kontrollere göre aktif hasta olma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal performans göstermemiştir.

Buna karşın, ESH, CRP, NLO ve PLO kontrollere göre aktif hasta olma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal performansa sahiptir (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$).

ESH için EAA:0,831 ve kesim noktası >9 mm/saat olarak saptanmıştır, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %77,8, spesifitesi ise %88,5 olarak bulunmuştur.

CRP için EAA:0,809 ve kesim noktası >5,6 mg/dL olarak bulunmuştur, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %70,4 ve spesifitesi %96,2 olarak saptanmıştır.

NLO için EAA:0,846 ve kesim noktası >2,1 olarak saptanmıştır, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %70,4, spesifitesi ise %88,5 olarak bulunmuştur.

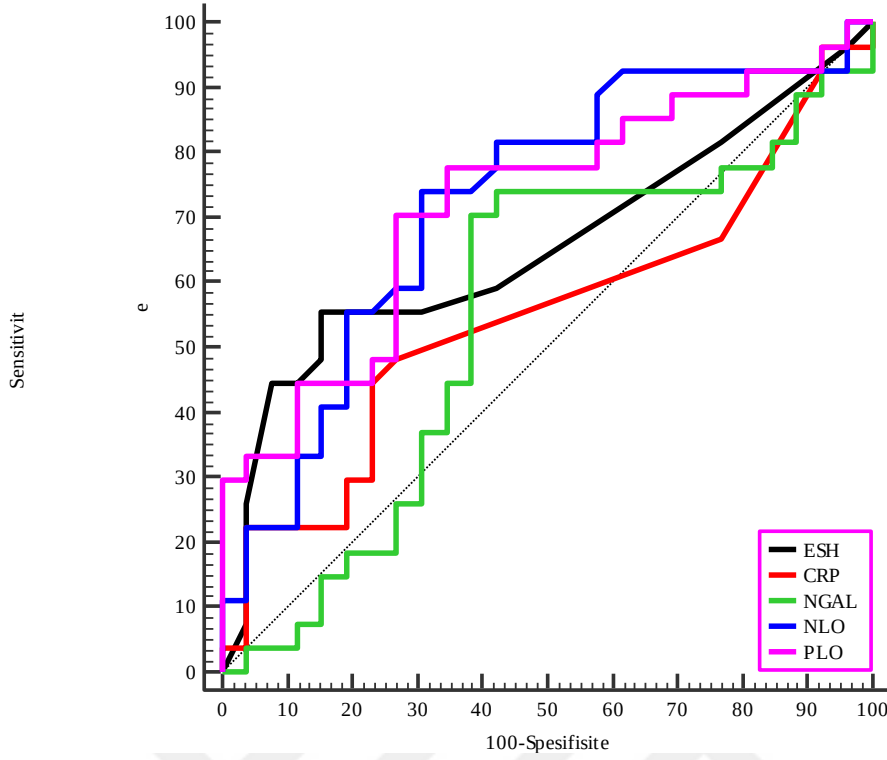
PLO için EAA:0,769 ve kesim noktası >114,29 olarak bulunmuştur, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %74,1 ve spesifitesi %73,1 olarak saptanmıştır (Tablo 11 ve Şekil 3).

Tablo 12’de ve Şekil 8’de laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından ROC analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 12: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından ROC analizi

Parametre	EAA	<i>p</i>	Kesim noktası	Sensitivite (%95 GA)	Spesifisite (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
ESH	0,654	0,046	>7	55,6 (35,3-74,5)	84,6 (65,1-95,6)	78,9 (54,4-93,9)	64,7 (46,5-80,3)
CRP	0,548	0,546	>3,2	44,4 (25,5-64,7)	76,9 (56,4-91,0)	66,7 (41,0-86,7)	57,1 (39,4-73,7)
NGAL	0,547	0,574	≤24,6	70,4 (49,8-86,2)	61,5 (40,6-79,8)	65,5 (45,7-82,1)	66,7 (44,7-84,4)
NLO	0,722	0,002	>1,63	74,1 (53,7-88,9)	69,2 (48,2-85,7)	71,4 (51,3-86,8)	72,0 (50,6-87,9)
PLO	0,722	0,002	>114,29	70,4 (49,8-86,2)	73,1 (52,2-88,4)	73,1 (52,2-88,4)	70,4 (49,8-86,2)

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NGAL: Nötrofil gelatinase ilişkili lipokalin, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı.



Şekil 9: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından ROC eğrisi

Hastaların CRP ve NGAL düzeyleri kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal performans göstermemiştir.

Buna karşın, ESH, NLO ve PLO kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal performansa sahiptir (sırasıyla, $p=0,046$, $p=0,002$ ve $p=0,002$).

ESH için EAA:0,654 ve kesim noktası >7 mm/saat olarak saptanmıştır, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %55,6, spesifitesi ise %84,6 olarak bulunmuştur.

NLO için EAA:0,722 ve kesim noktası $>1,63$ olarak bulunmuştur, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %70,4, spesifitesi ise %69,2 olarak saptanmıştır.

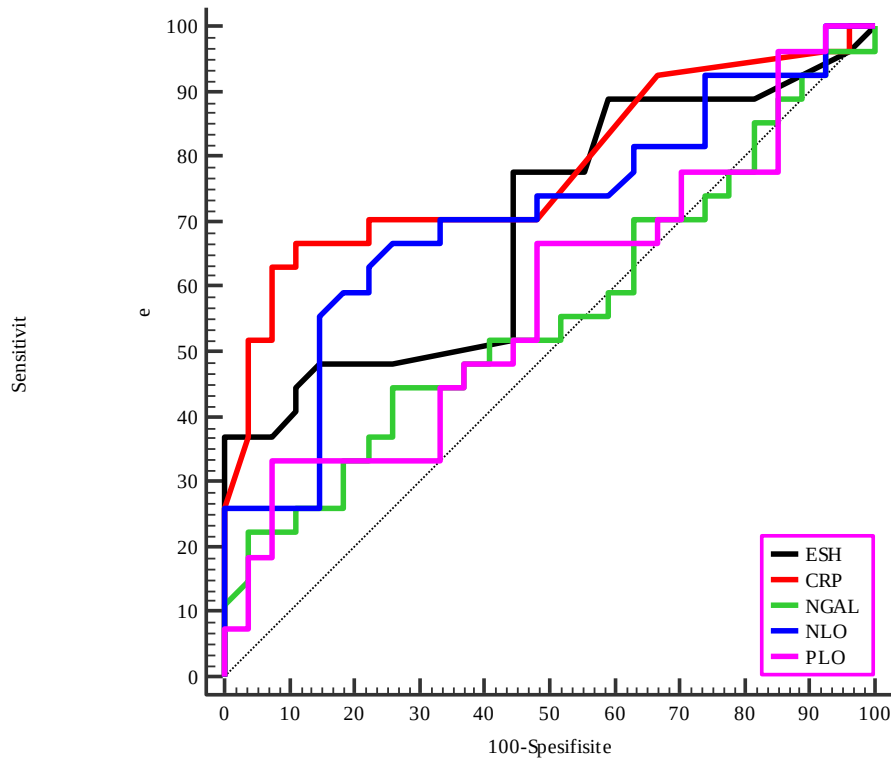
PLO için EAA:0,722 ve kesim noktası $>114,29$ olarak saptanmıştır, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %70,4 ve spesifitesi %73,1 olarak bulunmuştur (Tablo 12 ve Şekil 4).

Tablo 12’de ve Şekil 9’da laboratuvar parametrelerinin remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından ROC analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 13: Laboratuvar parametrelerinin remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından ROC analizi

Parametre	EAA	p	Kesim noktası	Sensitivite (%95 GA)	Spesifisite (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
ESH	0,693	0,008	>19	37,0 (19,4-57,6)	100,0 (87,2-100,0)	100,0 (69,2-100,0)	61,4 (45,5-75,6)
CRP	0,779	<0,001	>8,0	63,0 (42,4-80,6)	92,6 (75,7-99,1)	89,5 (66,9-98,7)	71,4 (53,7-85,4)
NGAL	0,559	0,462	>25,5	44,4 (25,5-64,7)	74,1 (53,7-88,9)	63,2 (38,4-83,7)	57,1 (39,4-73,7)
NLO	0,706	0,005	>2,24	63,0 (42,4-80,6)	77,8 (57,7-91,4)	73,9 (51,6-89,8)	67,7 (46,0-83,3)
PLO	0,578	0,331	>199,28	33,3 (16,5-54,0)	92,6 (75,7-99,1)	81,8 (48,2-97,7)	58,1 (42,1-73,0)

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NGAL: Nötrofil gelatinase ilişkili lipokalin, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı.



Şekil 10: Laboratuvar parametrelerinin remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından ROC eğrisi

Hastaların NGAL düzeyleri ve PLO remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal performans göstermemiştir.

Buna karşın, ESH, CRP ve NLO remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal performansa sahiptir (sırasıyla, $p=0,008$, $p<0,001$ ve $p=0,005$).

ESH için EAA:0,693 ve kesim noktası >19 mm/saat olarak saptanmıştır, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %,7,0, spesifitesi ise %100,0 olarak bulunmuştur.

CRP için EAA:0,779 ve kesim noktası $>8,0$ mg/dL olarak bulunmuştur, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %63,0 ve spesifitesi %92,6 olarak saptanmıştır.

NLO için EAA:0,706 ve kesim noktası $>2,24$ olarak saptanmıştır, bu kesim noktasına göre sensitivitesi %63,0, spesifitesi ise %77,8 olarak bulunmuştur (Tablo 13 ve Şekil 9).



5. TARTIŞMA

Ülseratif kolit, gastrointestinal sistemin idiyopatik, kronik ve tekrarlayan inflamasyonuna sebep olmaktadır. Endoskopi hastalığın tanı, tedavi ve takibinde önemli rol oynamakla beraber invaziv, maliyetli, şiddetli hastalarda uygulanması zor ve komplikasyonlara sebep olabilecek bir yöntemdir (40). Bu nedenle mukozal hastalık aktivitesini saptamada çeşitli biyolojik belirteç arayışlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmamızda NGAL molekülünün ÜK hastalarında tanısallık etkinliğini araştırmayı hedefledik. Çalışmamıza Truelove Witts sınıflamasına göre 27 aktif, 27 remisyon ve 26 kontrol grubu dahil edildi.

Çalışmamızda da yapılan laboratuvar sonuçları incelendiğinde beyaz küre, nötrofil, ESH, CRP, NLO, PLO, hemoglobin ve lenfosit değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p değerleri sırasıyla 0,023, 0,002, <0.001, <0,001, <0,001, 0,001, 0,001, 0,004).

NGAL düzeyi incelendiğinde aktif hastalarda kontrol ve remisyon grubuna göre ortalama değer olarak yüksek gözlenirse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,656). NGAL değerleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Yapılan ikili karşılaştırmalarda beyaz küre, hemoglobin, ESH, CRP tanı ve takip açısından değerli bulundu. Yine nötrofil ve lenfosit değerleri tanı açısından NLO ve PLO tanı ve tedavi etkinliği açısından anlamlı bulundu.

Yapılan ROC analizinde NGAL tanısallık performans göstermezken ESH, CRP, NLO ve PLO kontrol grubuna göre aktif hasta olma açısından tanısallık performansa sahipti. NLO için kesim noktası 2,1 ve PLO için kesim noktası 114,29 olarak saptandı. ESH, NLO ve PLO kontrol grubuna göre remisyon hastalarında tedavi etkinliği açısından tanısallık performans gösterdi. NLO için kesim noktası 1,63 ve PLO için kesim noktası 114,29 olarak saptandı. ESH, NLO ve CRP remisyon grubu ve aktif grup karşılaştırıldığında takip açısından tanısallık performans gösterdi. NLO için kesim noktası 2,24 olarak saptandı.

Nooh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 28-59 yaş arası 35 İBH (25 aktif ÜK, 10 aktif CH) ve 20 kontrol grubunun serum NGAL düzeyleri karşılaştırılmış. Aktif

hastalar ve kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL düzeyi istatistiksel olarak yüksek saptanmış (41).

Thorsvik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 73 İBH, 21 enfektif enterokolit, 21 İBS ve 23 sağlıklı kontrol grubunun fekal ve plazma NGAL düzeyleri incelenmiş. Aktif ÜK ve CH grubunda sağlıklı gruba göre ayrıca remisyondaki ÜK ve CH grubunda sağlıklı ve İBS grubuna göre fekal NGAL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş. 119 İBH (65 ÜK, 54 CH) ve 28 kontrol grubunda plazma NGAL düzeyi incelenmiş ve İBH grubunda sağlıklı gruba göre plazma NGAL düzeyi bizim sonuçlarımızın aksine istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş (37).

Janas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 19 CH, 17 ÜK, 126 sağlıklı kontrol ve 27 gıda-inhaleler alerjili çocuk hastada serum NGAL düzeyleri incelenmiş. Serum NGAL düzeyleri sağlıklı kontrollere göre İBH olan çocuklarda yüksek saptanmış ve beyaz küre, trombosit, CRP ve hemoglobin ile serum NGAL düzeyi korelasyon göstermiş. 1-8 yaş arası çocuklarda yaş ile beraber NGAL düzeyinde artış gözlenmiş ancak daha büyük çocuklarda yaş ile NGAL arasında korelasyon gözlenmemiş (42).

Yapılan bir başka çalışmada infliximab tedavisi almayan 66 aktif ÜK hastası ve 40 sağlıklı kontrol 1. kohort ve 132 ilk doz infliximab tedavisini alan 132 aktif ÜK ve 129 sağlıklı kontrol 2. kohort grubunda serum NGAL ve MMP-9 düzeylerinin ÜK hastalarında mukozal iyileşme ile ilişkisi incelenmiş. Sağlıklı kontrollere göre ÜK hastalarında NGAL ve MMP-9 düzeyleri istatistiksel anlamda yüksek gözlenmiş. İnfliximab tedavisi sonrası cevap veren ve vermeyen hastalar karşılaştırıldığında tedavi cevap verenlerde daha fazla NGAL ve MMP-9 düşüşü gözlenmiş (43).

Yeşil ve arkadaşları CH aktivite indeksi ile 42 CH ve Truelove Witts kriterleri ile 49 ÜK hastasının klinik aktivitesini hesaplamış ve 30 kontrol grubu ile serum NGAL düzeyi ve İBH aktivasyonu arasındaki ilişkiyi incelemişler. Klinik kolit aktivite indeksi, Truelove Witts ve Crohn Hastalığı aktivite indeksi ile serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamış. Kontrol grup ile aktif olmayan hasta grubu arasında çalışmamız ile benzer olarak anlamlı ilişki bulunmamış. Aktif ve aktif olmayan hasta grubunda hastalığı ayırt etmekte serum NGAL düzeyinin etkisiz olduğu belirtilmiş (38).

Çalışmamız sonuçları ile serum NGAL değeri için altın standart bir testin ve kullanılan skorlama sistemlerinin tam güvenilirliği olmaması beraber değerlendirildiğinde serum NGAL düzeyinin İBH aktivite düzeyini belirlemek için ideal

bir belirteç olmayabileceği ya da bu konuda daha fazla çalışma gerektirdiği akla gelmektedir. Çalışmamızda hastalık aktivitesini belirlemekte kullandığımız Truelove Witts kriterlerinin çeşitli kısıtlamalar göstermesi ve klinik indeks hastalık aktivitesini tamamen doğru bir şekilde yansıtmıyor olabilmesinden dolayı sonuçlarımız literatürdeki bazı çalışmalar ile benzerlik göstermemiştir. Serum NGAL düzeyi farklılıkları kullanılan kitlelere, gruplar arası farklara, ırksal faktörlere, kan alma süresindeki farklılıklara, serum örneği taşıma ve işlenmesine ve barsak mikrobiyotasındaki farklılıklara bağlanabilir.

Nötrofiller doğuştan ve adaptif immüniteye katkıda bulunurlar ve bu hücreler proinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri serbest bırakarak iltihaplı dokuya göç eder. Artmış trombosit sayısı inflamatuvar mediyatör salınımı, diğer inflamatuvar hücrelerin modülasyonu gibi proinflamatuvar özellikler ile mukozal inflamasyonun patogenezinde katkıda bulunabilir. Aksine azalmış lenfosit, mukozal infiltrasyondan kaynaklanabilir. Bu nedenle NLO ve PLO'nun ÜK hastalarında mukozal hasarın şiddetini öngörmede fikir verebileceğini düşündürmektedir.

Jeong ve arkadaşlarının 48 ÜK ve 96 sağlıklı kontrolün incelendiği çalışmada PLO ve NLO' nun ÜK ile ilişkisi incelenmiş. Mayo skorlamasına göre ÜK hastaları hafif-orta ve şiddetli olarak iki gruba ayrılmış. Beyaz küre, NLO, PLO, ESH, CRP değerleri ÜK hastalarında sağlıklı gruba göre çalışmamız ile benzer olarak istatistiksel anlamlı yüksek saptanmış. NLO, PLO, ESH ve CRP değerleri şiddetli grupta hafif-orta gruba göre daha yüksek saptanmış (40).

Yapılan bir başka çalışmada Rachmilewitz endoskopik aktivasyon indeksi ile değerlendirilerek 104 aktif ÜK, 104 remisyon ÜK ve 105 sağlıklı kontrolde PLO ve NLO değerleri ile mukozal hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelenmiş. Aktif hasta grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre ayrıca remisyon grubunda kontrol grubuna göre NLO ve PLO istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuş (44). Bizim çalışmamızda remisyon ve kontrol ile aktif ve kontrol grubu ikili karşılaştırmasında kontrol grubuna göre PLO ve NLO değerleri ÜK gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.

Zhang ve arkadaşları ÜK aktivite değerlendirilmesi için etkili immün inflamasyon indekslerini incelemiş. Sağlıklı kontrol grubunda ÜK hasta grubuna göre hemoglobin ve lenfosit düşük saptanırken beyaz küre, platelet, nötrofil, NLO ve PLO

değerleri bizim çalışmamızla platelet değerleri hariç benzer (Çalışmamızda platelet değerlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. $p:0,435$) olarak istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuş. (45).

Yapılan bir başka çalışmada 187 ÜK hastası Mayo skoruna göre aktif ve remisyon, aktif hastalarda Truelove Witts kriterlerine göre şiddetli ve hafif-orta olarak ayrıca 5-ASA yanıtına göre sınıflandırılmış. NLO ve PLO değerleri aktif grupta istatistiksel anlamlı gözlenmiş. 55 şiddetli ve 89 hafif-orta ÜK grubu karşılaştırıldığında NLO ve PLO değerleri istatistiksel anlamlı bulunmuş. 128 aktif 5-ASA kullanan hastanın 14'ü tedaviye yanıt vermemiş ve bu yanıt vermeyen grupta NLO ve PLO istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuş (46).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 876 İBH (275 ÜK, 601 CH) olan Mayo skoru ve Chron Aktivite İndeksi ile hastalık aktivasyonunu saptadıkları hastalarda aktif ÜK grupta CRP/Albumin, ESH, CRP, NLO ve PLO aktif olmayan hasta grubuna göre yüksek bulunmuş. CRP ve CRP/Albumin oranı ÜK aktivasyonu ile önemli korelasyon göstermiş. Aktif hastaları, aktif olmayan hasta grubundan ayırt etmekte NLO kesim noktası 2,4 PLO kesim noktası 187,68 olarak saptanmış (47).

Demir ve arkadaşlarının yaptığı 71 ÜK ve 140 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada NLO değeri ile ülseratif kolit hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Aktif hastalarda remisyon ve kontrol grubuna göre beyaz küre, CRP, ESH ve NLO istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş. Aktif ve remisyondaki hastaları ayıran tek parametre CRP olarak gözlenmiş. Aktif ÜK hastaları için NLO kesim noktası 2,9 saptanmış (48).

Çelikkilek ve arkadaşlarının yaptığı 26 ÜK ve 28 kontrol grubunu içeren çalışmada aktif ÜK hastalarında NLO değeri remisyondaki ve kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olup aktif hastalık için NLO kesim noktası 2,47 bulunmuş (49).

Yapılan bir çalışmada Truelove Witts ve Montreal sınıflamasına göre kategorize edilen 61 remisyon ve 53 aktif ülseratif kolit hastası incelenmiş aktif grupta remisyona göre beyaz küre, ESH, albümin, monosit/HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca CRP ve NLO aktif grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Endoskopik aktivite indeksi ile monosit/HDL oranı korele olduğu gözlenmiş. Mayo skoru arttıkça monosit/HDL oranı artmış (50).

6. SONUÇ

Çalışmamızda ÜK hastalarında serum NGAL düzeyi ile aktivasyon ilişkisi incelenmiştir. Sonuçlarımıza göre serum NGAL düzeyi ile ÜK aktivasyon ilişkisi gözlenmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bunlar küçük örneklem grubumuz, çalışmamızın tek merkezli olması, invaziv olduğu için endoskopinin her hastaya uygulanamaması, Truelove Witts kriterlerinin ÜK aktivasyonunu klinik olarak tam gösterememesi olabilir. Truelove Witts kriterlerinin dezavantajı bazı hastaları uygun hastalık kategorisinde sınıflandırmanın zorluğu ve zaman içinde hastalık aktivasyonunda meydana gelen değişikliklerin nicelleştirmesinin zor olmasıdır. Hastaların şikâyeti her zaman hastalık yaygınlığı ve şiddeti ile örtüşmeyebilir. Barsak iltihabının doğru şekilde incelemek için endoskopi ve histolojik inceleme ile semptomlar ve klinik muayene beraber değerlendirilmelidir. Ancak endoskopinin invaziv bir işlem olması nedeni ile çeşitli laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuçlarımıza göre NLO ve PLO değerleri kontrol grubu ile ÜK hastalarını ayırt etmekte biyolojik belirteç olarak kullanılabilir olacağını göstermiştir. Ancak serum NGAL için daha büyük hasta popülasyonlar ile çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9853):1606–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
2. Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9458–67.
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413.
4. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. Vol. 53, *Journal of Gastroenterology*. 2018. p. 305–53.
5. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;1756–70.
6. Ozin Y, Zeki M, Kilic Y, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, et al. Clinical Features of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Turkey. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:157–62.
7. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22.
8. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(7):1357–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018>
9. Porter RJ, Kalla R, Ho G-T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000 Res*. 2020;9.
10. Kobayashi T, Siegmund B, Shen B, Bernstein CN, Danese S, Peyrin-biroulet L. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>

11. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin NA* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
12. Demir N, Erzin YZ. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;
13. Gulliford SR, Limdi JK. Acute severe ulcerative colitis: Timing is everything. *Postgrad Med J*. 2011;87.
14. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;
15. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Disease*. 2008;14.
16. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99:1051–62.
17. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis a Mon*. 2019;65.
18. Nakov R. New markers in ulcerative colitis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2019;497(June):141–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.033>
19. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment.pdf. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):4014–20.
20. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis—Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117.
21. Haskell H, Andrews CW, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Arthur F, et al. Pathologic Features and Clinical Significance of ““ Backwash ”” Ileitis in Ulcerative Colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(11):24–6.
22. Jain S, Ahuja V, Limdi JK. Optimal management of acute severe ulcerative colitis. *Postgrad Med J*. 2019;95:32–40.

23. Morris MS, Chu DI. Imaging for Inflammatory Bowel Disease. Surg Clin NA [Internet]. 2015;95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.007>
24. Özgürsoy Uran BN. Güncel Kılavuz Önerileriyle İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Semptom Yönetimi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2020;46:101–11.
25. Peppercorn AMA, Kane S V. Clinical manifestations , diagnosis , and prognosis of ulcerative colitis in adults [Internet]. UpToDate. 2022. p. 1–39. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=Clinical%20manifestations,%20diagnosis,%20and%20prognosis%20of%20ulcerative%20colitis%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=)
26. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Sönmez MH. İç Hastalıkları Özet Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri; 2017.
27. Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. Vol. 4, Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2011. p. 237–48.
28. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53(SUPPL. 5):1–16.
29. Park SC, Jeon YT. Current and emerging biologics for ulcerative colitis. Gut Liver. 2015;9(1):18–27.
30. Hong SJ, Krugliak Cleveland N, Akiyama S, Zullo S, Yi Y, Shaffer SR, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis from 2 Tertiary IBD Centers in the United States. Crohn's Colitis 360. 2021;3(1):1–8.
31. Segal JP, LeBlanc J-F, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. Clin Med (Northfield Il). 2021;21(2):135–9.
32. Burri E, Maillard H, Schoepfer AM. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis : An Update. Digestion. 2020;101(suppl 1):2–15.
33. Wei S, Chang T, Chao T, Chen J, Chou J, Chou Y, et al. Management of ulcerative colitis in Taiwan : consensus guideline of the Taiwan Society of

- Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res.* 2017;15(7):266–84.
34. Coelho MR, Romi MD, Ferreira DMTP, Zaltman C, Soares-Mota M. The use of curcumin as a complementary therapy in ulcerative colitis: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Nutrients.* 2020;12(8):1–13.
 35. Shen Z-H, Zhu C-X, Quan Y-S, Yang Z-Y, Wu S, Luo W-W, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):5–14.
 36. Akutko K, Stawarski A. Probiotics, prebiotics and synbiotics in inflammatory bowel diseases. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine.* 2021.
 37. Thorsvik S, Damås JK, Granlund AB, Flo TH, Bergh K, Østvik AE, et al. Fecal neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):128–35.
 38. Yeşil A, Gönen C, Şenates E, Paker N, Gökden Y, Koçhan K, et al. Relationship between Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels and inflammatory bowel disease type and activity. *Dig Dis Sci.* 2013;58(9):2587–93.
 39. Korkmaz H, Asıl M, Temel T, Öztürk B, Kebapçılar L. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), asymmetricdimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) levels , and theirrelations with disease type and activity in inflammatory bowel diseases. *Turkish J Med Sci.* 2021;51(5):2403–12.
 40. Jeong Y, Jeon SR, Kim HG, Moon JR, Lee TH, Jang JY, et al. The role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in ulcerative colitis. *Intest Res.* 2021;19(1):62–70.
 41. Nooh MA, Mohammed HI, Taiel SI, El HME. Study of serum neutrophil gelatinase - associated lipocalin level in inflammatory bowel disease patients. *Menoufia Medicxcal J.* 2018;31:600–6.
 42. Janas RM, Ochocinska A, Snitko R, Dudka D, Kierkus J, Teisseyre M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in blood in children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1883–9.

43. Bruyn M De, Arijs I, Wollants W, Ing D, Machiels K, Steen K Van, et al. Neutrophil Gelatinase B – associated Lipocalin and Matrix Metalloproteinase-9 Complex as a Surrogate Serum Marker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Disease*. 2014;20(7):1198–207.
44. Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, Ates I. PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO PREDICT MUCOSAL DISEASE SEVERITY IN ULCERATIVE COLITIS. *J Med Biochem*. 2018;37(2).
45. Zhang M, Wang H, Wang H, Wen X, Yang X, Zhang M, et al. Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments. *World J Clin Cases*. 2021;9(2):334–43.
46. Lin H, Bai Z, Wu Q, Chu G, Zhang Y. Inflammatory Indexes for Assessing the Severity and Disease Progression of Ulcerative Colitis: A Single-Center Retrospective Study. *Front Public Heal*. 2022;10(March):1–11.
47. Chen Y, Wang L, Feng S, Cai W, Chen X, Huang Z. The Relationship between C-Reactive Protein / Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;
48. Demir AK, Demirtaş A, Uzun Kaya S, Taştan İ, Butun İ, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil e lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31:585–90.
49. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakır O, Sebnem G, Yurci A, Kadri G, et al. Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013;76(November 2012):72–6.
50. Yalçın MS, Yalaki, SerkanÖlmez Ş, Taş A. Monocyte / High-Density Lipoprotein Ratio Is an Indicator of Activity in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastrointest Tract*. 2022;33(4):329–35.

8. ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Ülseratif kolit patofizyolojisi .	4
Şekil 2: Ülseratif kolit sınıflandırılması	6
Şekil 3: ÜK’de kullanılan biyolojik ajanların etki mekanizması	16
Şekil 4: Hafif – Orta ÜK için önerilen tedavi algoritması a: oral budesonid (9 mg/gün) alternatif olabilir, 5-ASA: 5- aminosalisilikasit AZA: azatiyoprinpürin, 6-MP: 6 merkaptopürin, IV: intravenöz	17
Şekil 5: Şiddetli ÜK için önerilen tedavi algoritması b: akut şiddetli ÜK için infliximab daha etkilidir. 5-ASA: 5- aminosalisilikasit, IV: intravenöz, CMV: sitomegalovirüs	18
Şekil 6: (a) Remisyon grubunda ve (b) aktif hasta grubunda olan hastaların kullandığı ilaçların türlerine göre dağılımı	26
Şekil 7: Hastaların günlük dışkılama sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olan laboratuvar bulgularının saçılım grafiği. (a) Hemogloblin, (b) CRP ve (c) NLO ile günlük dışkılama sayıları arasındaki korelasyonu göstermektedir.	30
Şekil 8: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre aktif hasta olma açısından ROC eğrisi	32
Şekil 9: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre remisyonunda hasta olma açısından ROC eğrisi	34
Şekil 10: Laboratuvar parametrelerinin remisyonunda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından ROC eğrisi	35

9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Truelove-Witts sınıflaması.....	7
Tablo 2: Montreal sınıflaması.....	8
Tablo 3: Mayo skoru.....	8
Tablo 4: Katılımcıların demografik özellikleri.....	23
Tablo 5: Katılımcıların klinik özellikleri.....	24
Tablo 6: Katılımcıların günlük dışkılama sayılarının post-hoc ikili grup karşılaştırmaları.....	24
Tablo 7: Katılımcıların laboratuvar bulguları.....	27
Tablo 8: Katılımcıların laboratuvar bulgularının post-hoc ikili grup karşılaştırmaları.....	29
Tablo 9: Hastaların günlük dışkılama sayılarının ile laboratuvar bulgularının korelasyon analizi.....	30
Tablo 10: Hastaların NGAL düzeyleri ile diğer laboratuvar bulgularının korelasyon analizi.....	31
Tablo 11: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre aktif hasta olma açısından ROC analizi.....	32
Tablo 12: Laboratuvar parametrelerinin kontrollere göre remisyonda hasta olma açısından ROC analizi.....	33
Tablo 13: Laboratuvar parametrelerinin remisyonda hasta olanlara göre aktif hasta olma açısından ROC analizi.....	35