



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA
C-REAKTİF PROTEİN/ALBUMİN ORANININ
ENDOSKOPİK VE MUKOZAL AKTİVİTE İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan ÖZDEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN

MALATYA 2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA
C-REAKTİF PROTEİN/ALBUMİN ORANININ
ENDOSKOPİK VE MUKOZAL AKTİVİTE İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan ÖZDEMİR

ORCID: 0000-0002-8284-3380

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN**

MALATYA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etyoloji.....	3
2.3.1. Genetik Risk Faktörleri	3
2.3.2. İmmünolojik Risk Faktörleri.....	4
2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri	4
2.4. Histopatoloji	6
2.5. Klinik	7
2.6. Ekstraintestinal Bulgular.....	9
2.7. Tanı	11
2.7.1. Laboratuvar Bulguları	11
2.7.2. Görüntüleme Bulguları	12
2.8. Ayırıcı Tanı.....	15
2.9. Tedavi.....	17
2.9.1. Medikal Tedavi	17
2.9.2. Cerrahi Tedavi	23
2.10. Komplikasyonlar	23
2.10.1. Toksik Megakolon ve Perforasyon.....	23
2.10.2. Kolorektal Kanser (KRK).....	24
2.10.3. Poşit	25
2.10.4. Striktür (Darlık)	26
2.11. C-Reaktif Protein (CRP) - Albumin Oranı	26
3. MATERYAL VE METOD.....	29
4. BULGULAR.....	31

5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	42
EKLER.....	58
Ek-1 Etik Kurul Onay Formu.....	58



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Dört yıllık bu süreçte birlikte çalıştığım değerli hekim arkadaşlarıma ve kliniklerimizin tüm çalışanlarına,

Bugünlere gelmeme vesile olan muhterem anne ve babama, ağabeyime, kardeşime, sevgisini ve desteğini her koşulda hissettiğim kıymetli eşim Elif Cahide ÖZDEMİR'e ve hayatımıza anlam katan kızım Elif Sare'ye teşekkür ederim.

Dr. Erkan ÖZDEMİR

Malatya / 2022

ÖZET

Ülseratif Kolitli Hastalarda C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Endoskopik ve Mukozal Aktivite ile İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada, ülseratif kolitli hastalarda C-reaktif protein/albumin oranının endoskopik ve mukozal aktivite ile ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Gastroenteroloji ve İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları polikliniklerine 2019-2021 yılları arasında başvurmuş, 18 yaş üstü, patolojik olarak ülseratif kolit tanısı almış, laboratuvar tetkiklerinde ve hasta dosyalarında yeterli veri elde edilen, 74 hasta incelenmiştir. Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi, histopatolojik aktivitesi tespit edilmiştir. Hastaların laboratuvar sonuçlarında CRP, albumin, hemoglobin, lökosit, nötrofil, monosit, lenfosit, trombosit ve sedimentasyon değerleri incelenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Hastalar histolojik aktivite açısından değerlendirildiğinde aktif koliti olanların CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,004$), nötrofil ($p=0,003$), monosit ($p=0,009$), trombosit ($p<0,001$) ve sedimentasyon ($p=0,001$) değerlerinin histolojik olarak aktif koliti olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek, albumin ($p<0,001$) ve hemoglobin ($p=0,031$) değerlerinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Endoskopik olarak aktif olanların ($EAI\geq 4$) CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,001$), nötrofil ($p=0,001$), monosit ($p=0,024$), trombosit ($p=0,002$) ve sedimentasyon ($p=0,001$) değerleri endoskopik olarak remisyonda olanların ($EAI<4$) değerlerinden anlamlı şekilde yüksek ve albumin ($p=0,001$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Endoskopik aktivite ve histolojik aktivite ile CRP/albumin oranı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Aktif kolit varlığı durumuna göre CRP/albumin değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 0,08 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktadaki duyarlılık %75, özgüllük ise %96,67 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %97,06 olarak, negatif prediktif değer ise %72,46 olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, CRP/Albumin oranı, endoskopik aktivite

ABSTRACT

The Relationship of C-Reactive Protein/Albumin Ratio with Endoscopic and Mucosal Activity in Patients with Ulcerative Colitis

Introduction: In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the relationship between C-reactive protein/albumin ratio and endoscopic and mucosal activity in patients with ulcerative colitis.

Material and Methods: In the study, 74 patients over the age of 18, who applied to the Gastroenterology and Inflammatory Bowel Diseases polyclinics of Inonu University Faculty of Medicine Gastroenterology Department between 2019-2021, who were diagnosed with ulcerative colitis pathologically, and who had sufficient data in laboratory tests and patient files, were examined. In the study, demographic characteristics such as age and gender, Rachmilewitz endoscopic activity index, and histopathological activity were determined. In the laboratory results of the patients, CRP, albumin, hemoglobin, leukocytes, neutrophils, monocytes, lymphocytes, thrombocyte and sedimentation values were examined.

Results and Conclusion: When the patients were evaluated in terms of histological activity, those with active colitis had CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), leukocytes ($p=0,004$), neutrophils ($p=0,003$), monocytes ($p=0,009$), thrombocyte ($p<0,001$) and sedimentation ($p=0,001$) values were found to be significantly higher than those without histologically active colitis, while albumin ($p<0,001$) and hemoglobin ($p=0,031$) values were found to be significantly lower. Those with endoscopically active colitis ($EAI\geq 4$) CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), leukocytes ($p=0,001$), neutrophils ($p=0,001$), monocytes ($p=0,024$), platelets ($p=0,002$) and sedimentation ($p=0,001$) values were found to be significantly higher than those in remission endoscopically ($EAI<4$), and albumin ($p=0,001$) values were found to be significantly lower. It was observed that there was a positive and significant correlation between endoscopic activity and histological activity and the CRP/albumin ratio. The cut-off point was found to be 0,08 according to the ROC analysis performed on the CRP/albumin value according to the presence of active colitis. The sensitivity at this cut-off point was 75%, and the specificity was 96,67%. The positive predictive value was 97,06%, and the negative predictive value was 72,46%.

Keywords: Ulcerative colitis, CRP/Albumin ratio, endoscopic activity

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	: 5-aminosalisilik asit
ASCA	: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antikoru
AZA	: Azatiopürin
CARD15	: Caspase recruitment domain-containing protein 15
CCL	: C-C motif chemokine ligand
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
CXCL	: X-C motif chemokine ligand
DLG-5	: <i>Drosophila Discs Large Homolog 5</i>
EAI	: Endoskopik Aktivite İndeksi
EB	: Ekstraintestinal bulgular
EBV	: Epstein Barr Virus
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GWAS	: Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmalar
Hb	: Hemoglobin
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
IgG	: İmmunglobulin G
IL	: İnterlökin
JAK	: Janus kinaz

KRK	: Kolorektal kanser
KS	: Kortikosteroid
6-MP	: 6-merkaptopürin
MCP	: Monosit Kemoatraktan Protein
MIF	: Makrofaj İnhibitör Faktör
MPV	: Ortalama platelet hacmi
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OCTN	: Novel Organic Cation Transporter
PLR	: Trombosit/Lenfosit Oranı
p-ANCA	: Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor
PCR	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
RDW	: Retikülosit Dağılım Genişliği
ROC	: Receiver operating characteristic
S1P1	: Sfingozin-1-fosfat Reseptör 1
STAT	: Transkripsiyonun Sinyal İleticileri ve Aktivatörleri
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TGF-β1	: Transforming growth factor-beta 1
Th	: T helper
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

ÜK : Ülseratif Kolit

WBC : White Blood Cell



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4. 1 Aktif kolit varlığı için CRP/albumin değerinin ROC Eğrisi35



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2. 1 Montreal Sınıflaması-Hastalık Şiddetine Göre	7
Tablo 2. 2 Modifiye Mayo Skoru.....	8
Tablo 2. 3 Truelove Witt' s Kriterleri	9
Tablo 2. 4 Montreal Sınıflaması-Hastalık Yaygınlığına Göre.....	14
Tablo 2. 5 Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi	14
Tablo 2. 6 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırımı	16
Tablo 4. 1 Hastaların demografik özellikleri	31
Tablo 4. 2 Hastaların kan değerleri	31
Tablo 4. 3 Hastaların histolojik (mukozal) aktiviteleri	31
Tablo 4. 4 Hastaların endoskopik aktiviteleri	32
Tablo 4. 5 Hastaların demografik özelliklerinin histolojik (mukozal) aktiviteye göre karşılaştırılması	32
Tablo 4. 6 Hastaların kan değerlerinin histolojik (mukozal) aktiviteye göre karşılaştırılması	33
Tablo 4. 7 Hastaların endoskopik aktivitesinin histolojik (mukozal) aktiviteye göre karşılaştırılması	33
Tablo 4. 8 Hastaların kan değerlerinin endoskopik aktiviteye göre karşılaştırılması.....	34
Tablo 4. 9 Aktif kolit varlığı için CRP/albumin değerinin ROC analiz sonucu	34

1. GİRİŞ

Crohn hastalığı ile inflamatuvar barsak hastalığının temel klinik formlarından biri olan Ülseratif kolit, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle bağışıklık sisteminin verdiği aşırı yanıt nedeniyle oluşan, kanlı ishal, karın ağrısı, tenesmus gibi semptomlarla seyreden, rektum ve kolonun kronik, tekrarlayan, kontrolsüz inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır (1-3).

Sıklığı son yıllarda dünya genelinde artma eğilimi gösteren ülseratif kolitin, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'daki görülme sıklığı Doğu Avrupa, Latin Amerika ve Asya gibi ülkelerdeki görülme sıklığından daha fazladır (4). Her iki cinsiyette görülme sıklığı benzerdir (5).

Ülseratif kolit tanısı; klinik şüphe, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile endoskopik biyopsi neticesinde konur (6).

Prognozun öngörülmesinde ve uygun tedavinin belirlenmesi açısından hastalığın şiddetinin belirlenmesi önemlidir. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde Mayo Skoru, Montreal Sınıflaması, Truelove Witts Kriterleri, Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi gibi klinik, laboratuvar, endoskopik bulgulardan veya bunların kombinasyonları ile oluşturulmuş kriterler kullanılmaktadır (7, 8).

Endoskopik değerlendirme, tanının konulmasında, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde önemli olmakla birlikte maliyetli, zaman alıcı, hastalar için konforsuz ve komplikasyon riski olan bir yöntemdir (9).

İnvaziv olmayan belirteçler, hastalık aktivitesini belirlemede, tedaviye cevabı belirlemede ve hastaların takibinde yapılacak kolonoskopilerin sayısının azaltılmasında ve bu sayede zaman ve maliyet açısından kazanç sağlayabilmesi açısından önemlidir (10).

CRP/Albümin oranı, çeşitli kanserlerde, sepsiste ve akut pankreatitte prognostik değeri olduğu düşünülen inflamatuvar bir belirteçtir (11).

Bu çalışmada CRP/albumin oranının ülseratif kolitli hastalarda endoskopik ve mukozal (histolojik) aktivite ile ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakası ile sınırlı, atak ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (12).

Rektumdan başlayarak kolonun tamamını etkileyebilen, mukozayı aralıksız tutan, ülserasyon ve erozyonlar ile karakterize olan ülseratif kolitte, bağışıklık sisteminin abartılı bir şekilde aktive olması doku tahribine yol açan temel etkindir. Bu abartılı yanıtın nedeni tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (13, 14).

Ülseratif kolit, çoğunlukla genç yaşta başlayan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, kanlı ishal, karın ağrısı ve tenesmus gibi bulgularla kendini gösterse de eklem, cilt ve göz tutulumları başta olmak üzere barsak dışı bulgular da eşlik edebilmektedir (12).

2.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit epidemiyolojisi coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika için yıllık insidans 2.2-19.2/100000 arasında iken yapılan geniş bir çalışmada Amerika'da ÜK prevalansı 238/100000 olarak tespit edilmiştir (15,16). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Derneği'nin verilerine göre Türkiye'deki ÜK insidansı 4.1/100000 olarak bulunmuştur (17). Beyaz ırkta ve Kuzey Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı daha fazladır. Etnik gruplar arasında dağılımı farklılık göstermekte, Yahudilerde ve özellikle Aşkenazi Yahudileri'nde daha sık görülmektedir. Başlangıç yaşı açısından bimodal dağılım göstermekte, çoğunlukla 15-30 yaşları arasında başlamaktadır. İkinci piki ise 50-70 yaşları arasında yapmaktadır. Her iki cinsiyette görülme sıklığı benzerdir. (18). Mevsimsel olarak da görülme sıklığının değiştiğine, özellikle bahar aylarında sıklığının arttığına dair veriler mevcuttur (19).

2.3. Etyoloji

Ülseratif kolit, etyolojisi açık bir şekilde belirlenememiş olmakla birlikte, gelişiminde birçok genin ve birçok faktörün birlikte rol oynadığı bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel risk faktörlerinin ve immünolojik değişikliklerin etkileşimi ile meydana geldiği düşünülmektedir (20).

2.3.1. Genetik Risk Faktörleri

Aile öyküsü temel risk faktörlerinden biridir. Çalışmalarda İBH tanılı hastaların %5,5– 22,5'inin ailesinin diğer üyelerinde de bu hastalık olduğu tespit edilmiştir. Her iki ebeveyninde İBH olan çocuklar en yüksek riske sahip olup, 28 yaşına kadar %30'undan fazlasının İBH tanısı aldığı saptanmıştır. Hastalık konkordansı dizigotik ikizlere (%3) göre monozigotik ikizlerde (%10) daha yüksektir (20).

Genom çapı ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), 10000 ÜK hastasının dahil edildiği bir metaanalize göre, İBH ile ilişkili belirlenen 163 lokusun 133'ünün ÜK ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (12).

Gen tarama çalışmalarına göre kromozomlardan 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19 ve X üzerinde duyarlı bölgeler tespit edilmiştir. Saptanan bölgelerdeki çeşitlik hastalığın genetik heterojenitesini göstermektedir (20).

İBH ile ilişkili olabilecek genleri tespit etmeye yönelik yapılan çalışmalarda 16. kromozomdaki CARD15 geni ve 10. kromozomdaki DLG-5 geni tanımlanmıştır. Antijen sunumunda anahtar rol oynayan HLA (Human Lökosit Antijen) molekülleri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise HLA-DR2 ve HLA-DR3'ün ÜK ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. İBH'nın eklem tutulumunun eşlik ettiği formlarının HLA-B27, HLA-B44, HLA-B35 ile bağlantısı tespit edilmiştir. Ayrıca Belçika'da yapılan iki çalışmada İBH ile TLR-4 geni (Toll benzeri reseptör-4) polimorfizmi arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (20).

ÜK gelişimi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar olan başka bir durum da kolonun mukoza epitelindeki yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonudur. OCTN (Novel Organic Cation Transporter) karnitin ve lipid metabolizmasında rol alan taşıyıcı proteindir ve uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunda yağ asitlerinin mitokondriye girişine aracılık eden karnitininin işlevini gerçekleştirmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda

tanımlanan SCL22 A4 ve SCL22 A5 genlerinin OCTN 1 ve OCTN 2 proteinini kodladığı gösterilmiştir (20).

Glikojen depo hastalıkları, Hermansky-Pudlak sendromu ve Turner sendromu olanlarda ÜK riski sağlıklı kişilere kıyasla artmıştır (21-23).

2.3.2. İmmünolojik Risk Faktörleri

Bağırsak mukozası ve mikrobiyotası arasındaki immünolojik dengenin bozulması sonucunda abartılı düzeyde gerçekleşen intestinal mukozal inflamasyon ve bu inflamasyonun fizyolojik sınırlarda tutulmasında kontrol mekanizmalarının yetersiz kalması etyolojinin bir parçası olarak kabul edilmektedir (24).

İmmünolojik regülasyonun bozulmasında birçok sitokin ve kemokin rol oynamaktadır. IBH patofizyolojisinde TNF- α 'nın (Tümör nekrozis faktör) önemli bir yeri vardır. TNF- α ile IL-1 β , IL-6 ve IL33'ün ekspresyonları artar. Hastalarda hastalığın klinik şiddeti ile serum TNF- α seviyelerinin paralel olduğu gösterilmiştir (24).

İmmümsüpresif sitokinlerden olan IL-10'un anti-inflamatuar özelliğine uyumsuz bir şekilde hastalarda seviyesinin arttığı gösterilmiştir (24).

Kemoatraktan sitokin olan ve nötrofillerin, periferden inflamasyonun olduğu bölgeye göçünde rol oynayan IL-8'in de birçok kemokine benzer şekilde seviyesinin (CXCL 5,10,11,13, CCL23, 21, 25, MCP-1, MIF; CXCL: X-C motif kemokin ligandı, CCL: C-C motif kemokin ligand, MCP: Monosit kemoatraktan protein, MIF: Makrofaj İnhibitör Faktör) yükseldiği tespit edilmiştir. (14,24)

IL-17, IL-23, IL-10 ve JAK-2 yolağının etkilenmesiyle sonuçlanan adaptif değişiklikler ÜK riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Th17'nin temel sitokini olan IL-17 hem deneysel olarak oluşturulan T hücre ilişkili kolit modellerinde, hem de IBH'da yüksek miktarda bulunmuştur. Mukozal inflamasyonun gelişiminde ve mukozal dengenin korunmasında önemli rolleri olan bu mediyatörlerin belirlenmesi tedaviye yönelik stratejilerin geliştirilmesi bakımından önem teşkil etmektedir (25).

2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri

20.yy'ın son yarısından itibaren IBH görülme sıklığındaki artış, çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiş ve yapılan çalışmalar neticesinde beslenme, hijyen, sigara, ilaçlar ve psikososyal faktörler gibi çok sayıda çevresel faktörün hastalık gelişimindeki

rolü göstermiştir. IBH hastalarının 2/3'ünde tanımlanmış genetik bir faktörün olmaması çevresel faktörlerin ve bu faktörlerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisinin etyolojide rol alabileceğini düşündürmüştür. Bağırsak mikrobiyotası, anne sütü alma, sigara kullanımı, antibiyotikler, beslenme gibi çevresel nedenlerle direkt olarak ilişkilidir (26).

Strachan tarafından 1989 yılında ortaya atılan “Hijyen Hipotezi” ne göre yüksek sosyal statü, temiz su kaynaklarına ulaşımındaki kolaylık, aşısızlık ve düşük enfeksiyon riski, risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (26).

Serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasını sağlayarak antioksidan etki gösteren yüksek lifli meyve ve sebze ağırlıklı beslenmenin koruyucu olduğu; rafine şekerlerin ve kırmızı etin risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (27).

Sitokin profilini anti-inflamatuar tarafa kaydıran D vitamini, epitel hücre apoptozisini regüle ederek immümodülatör etki gösterir (27).

Serbest oksijen radikallerine karşı etki gösteren zerdeçal gibi fitokimyasalların antioksidan etki ile anti-inflamatuar özellik gösterdiği tespit edilmiştir (28).

Apendektominin ülseratif kolitte koruyucu etkisi olduğu gösterilmekle birlikte bu etkinin mezenterik lenfadenit ve apandisit endikasyonlarıyla yapılan apendektomilerde görüldüğü, patoloji sonucu normal tespit edilen apendektominin koruyucu etkisi olmadığı saptanmıştır (29).

1976'da ilk kez sigara ile ÜK arasındaki ilişkinin gösterilmesinden sonra nikotinin iyileşmeyi uyardığı ve ÜK'te steroid ve immümsüpresif ihtiyacında azalmayı sağladığına dair birçok çalışma yapılmıştır (30). Sigara içmeyenlerde ÜK'in daha yaygın görüldüğü ve sigara kullananlarda sigarayı bırakmanın özellikle bırakmayı takip eden 2-5 yıllık süreçte hastalık gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca sigara içen hastalarda kolektomi oranlarının, PSK (primer sklerozan kolanjit) gelişme riskinin ve backwash ileit görülme sıklığının sigara içmeyenlere nispeten daha düşük olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (31).

Helicobacter pylori ve IBH arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan bir metaanalizde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (32).

Yapılan birçok çalışmada Salmonella, Campylobacter, Mycobacterium avium, Escherichia coli gibi enfeksiyonların IBH gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29, 33).

İlaçlar ile hastalık gelişimi arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının hastalık gelişim riskini artırdığı, nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonuyla bağlantılı olarak IBH gelişimini tetiklediği ve mevcut hastalığı kötüleştirdiği ortaya konulmuştur (12, 34, 35).

Perinatal enfeksiyonlar ve erken çocukluk dönemi hijyen koşulları ile IBH arasında ilişki olabileceği araştırılmış ve yapılan bir çalışmada perinatal sağlık problemlerinin (çocukta veya annede enfeksiyon ya da ciddi hastalık olması) IBH gelişimi açısından riski 4 kat artırdığı saptanmıştır (36).

2.4. Histopatoloji

Ülseratif kolitin kolon tutulumu aralıksız patern gösterir ve esas olarak rektumdan başlar ve proksimale doğru devam eder. Tutulum mukoza ile sınırlıdır. Kesin tanı yöntemi endoskopik biyopsi olup kolonoskopi ile terminal ileuma kadar görüntüleme önerilmektedir (12, 37, 38).

ÜK'in endoskopide izlenen bulguları, eritem, ödem, mukozal granülasyon, ülserasyon, erozyon, normal vasküler patern kaybı, frajilite ve kanamadır (38, 39). İnflame mukozal alan ile normal mukozal alan demarkasyon hattı ile ayrılır (31).

Distal tutulumlu hastalarda %75'e kadar apendiks orifisinde izole olan inflamasyon alanı izlenebilir. Çekal yama olarak adlandırılan bu inflamasyonun terminal ileuma ilerlemesiyle meydana gelen Backwash ileit tablosu kötü prognoz ile ve tedavi güçlüğü ile ilişkilidir. Backwash ileit aynı zamanda primer sklerozan kolanjit olan ÜK hastalarında yaygındır (40, 41). Backwash ileit olgularının %94'ünün pankolitle birlikteliği kolektomi sonrası yapılan histolojik incelemelerle gösterilmiştir (42).

Kolonoskopik inceleme esnasında 5 farklı alandan (rektum, sigmoid kolon, çıkan kolon, transvers kolon, çıkan kolon, terminal ileum) normal izlenen alanları da içerecek biçimde en az ikişer kez biyopsi alınmalıdır. Histopatoloji bulgular; lamina propriada plazma ve lenfosit hücre infiltrasyonu, kriptit (nötrofil infiltrasyonu), kript

apsesi, müsin ve goblet hücre kaybı, kronikliğe işaret eden kript atrofisi ve kript distorsiyonu, sol kolonda izlenebilen Paneth hücre metaplazisi ile kolonun herhangi bir bölümünde nadiren karşılaşılan pylorik gland metaplazisidir (31, 38, 42, 43).

2.5. Klinik

Ülseratif kolit tanısını koyabilmenin ilk basamağını klinik şüphe oluşturur. Atak ve iyileşme dönemlerinden oluşan ÜK'in atak esnasında gözlemlenen klinik bulgular hastalığın yaygınlığı, şiddeti ve tutulum yerine göre değişir. Bu faktörlere bağlı olarak hastaların kliniği, hafif klinik bulgulardan cerrahi girişim gerektirecek boyuta varıncaya kadar geniş bir spektruma sahiptir. Genellikle kanlı ishal, ateş, karın ağrısı ve tenesmus görülür. Klinik şiddetin belirlenmesi tedavinin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesi açısından önemlidir. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Bunlar içinde hastaların klinik bulgularına göre düzenlenmiş olanlar: Truelove Witts Sınıflaması, Mayo Skoru ve Montreal Sınıflamasıdır (7, 44, 45).

Tablo 2. 1 Montreal Sınıflaması-Hastalık Şiddetine Göre

ŞİDDET		
S0	Klinik remisyon	Aseptomatik
S1	Hafif	<4 dışkılama/gün Sistemik bulgular yok ESR normal
S2	Orta	> 4 kanlı dışkılama/gün Hafif sistemik bulgular
S3	Şiddetli	≥ 6 kanlı dışkılama/gün ve aşağıdaki sistemik toksisite bulgularından en az biri; <ul style="list-style-type: none">▪ ≥ 37,5 °C ateş▪ ≥ 90 nabız/dk▪ ≥ 30 ESR▪ <10.5 Hb

Tablo 2. 2 Modifiye Mayo Skoru

Dışkılama Sıklığı:
0: Normal
1: Normalden 1-2 dışkılama/gün fazla
2: Normalden 3-4 dışkılama/gün fazla
3: Normalden > 4 dışkılama/gün fazla
Rektal Kanama:
0: Yok
1: Dışkılama sayısının yarısından azında gözle görülür kan
2: Dışkılama sayısının yarısı veya yarısından fazlasında gözle görülür kan
3: Sadece kanama
Endoskopide Mukoza Görünüm:
0: Normal veya inaktif hastalık
1: Hafif şiddette hastalık (Eritem, vasküler patern azalması, hafif mukozal frajilite)
2: Orta şiddette hastalık (Belirgin eritem, vasküler patern kaybı, frajilite, erozyon)
3: Ağır şiddette hastalık (Spontan kanama, ülserasyon)
Hastalık Aktivitesinin Hekim Tarafından Değerlendirilmesi
0: Normal
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli

Mayo skoru 0-12 puan arasında değişir. 0-2 puan arası: remisyon, 3-5 puan arası: orta şiddette hastalık, 11-12 puan arası: ağır hastalık olarak değerlendirilir (48).

Truelove Witt's sınıflaması hastalık şiddetini hafif, orta, ağır olmak üzere üçe ayırır. Hafif hastalıkta kanlı ya da kansız 4'ten az dışkılama mevcuttur, tenesmus ve kramp tarzında ağrı sıklıkla eşlik ederken sistemik toksisiteye dair bulgu yoktur. Orta şiddette hastalıkta hafif düzeyde sistemik toksisite bulgularının eşlik ettiği, günde 4-6 kez olan kanlı dışkılama mevcuttur. Ağır hastalık olarak tanımlanan grupta ise en az 6 kez olan kanlı dışkılamaya şiddetli sistemik toksisite bulgularından en az birim eşlik eder (49,50).

Tablo 2. 3 Truelove Witt's Kriterleri

Truelove-Witts Sınıflandırması
Hafif
< 4 gaita/gün, kansız ya da az kanlı Ateş yok Taşikardi yok Hafif anemi Sedimantasyon < 30 mm/s
Orta
Hafif ve ağır arasında kalan bulgular
Ağır
>6 gaita/gün, kanlı Ateş >37,5 °C Kalp hızı >90/dk Anemi, Hemogloblin normalin %75'inden az Sedimantasyon >30 mm/s

2.6. Ekstraintestinal Bulgular

Ülseratif kolit özellikle eklemler, göz, cilt, karaciğer ve safra yollarının etkilendiği çok sayıda ekstraintestinal bulgu (EB) ile ilişkilidir (51).

İnflamatuvar bağırsak hastalarında ekstraintestinal bulgu görülme sıklığı %25-40 olup, hastaların %25'inde eşlik eden ekstraintestinal bulgu birden fazladır. İlk ekstraintestinal bulgunun gelişmesi, ikincisinin gelişimi için risk faktörüdür (52).

Ekstraintestinal bulguların eşlik ettiği ÜK hastalarında genellikle pozitif aile öyküsü ve kolonun yaygın tutulumu mevcuttur (53, 54).

Eritema nodozum ile pyoderma gangrenozum en sık görülen immünolojik deri değişiklikleridir.

Eritema nodozum, menekşe renginde, 1-5 cm çapında, anterior tibia gibi özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzünde gözlemlenen subkutan nodüllerdir. Eritema

nodozum, hastalık şiddetinden bağımsız olup hastalığın aktivitesiyle ilişkilidir. Pyoderma gangrenozum kolonik hastalık aktivitesinden bağımsızdır (53, 55, 56).

Ekstraintestinal bulgulardan en sık görüleni artrit olup tutulum aksiyel veya periferik olabilir. Periferik artrit 2 grupta incelenir. Tip 1'de akut seyirli pauciartiküler tutulum (<6 eklem) gösterirken hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Deformite bırakmayan karakterde olup tutulum 10 haftadan kısadır. Tip 2 daha çok kronik seyirli olup genellikle metakarpal eklemlerin etkilendiği daha fazla sayıda eklemi (>6 eklem) tutar. Bu tutulum gezici özellik gösteren sinovit ile karakterize olup hastalık aktivitesinden bağımsız olarak uzun seyirli olabilir. IBH ilişkili periferik artritler, inflamatuvar artritlerden (psöryatik artrit, romatoid artrit gibi) farklı olarak noneroziv ve seronegatifdir (51, 55, 57).

Ankilozan spondilit ve sakroileitin oluşturduğu aksiyel artritler, hastalığın aktivitesinden bağımsızdır ve spinal fleksiyon kısıtlılığı ile kendini gösterir (51, 55, 58).

Primer sklerozan kolanjit (PSK) hastaların %2-5'inde görülür. Genellikle immünite ilişkili, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının fibrozis ve inflamasyonu ile karakterize kronik progresif bir hastalıktır. PSK, kolon tutulumunun orta ya da yaygın düzeyde olduğu erkek hastalarda daha sık görülür. Osteoporoz, portal hipertansiyon, siroz, kolestaz, kolanjit, kolorektal karsinom, kolanjiyoselüler karsinom gibi komplikasyonlara yol açabildiğinden PSK gelişimi, hastalığın prognozu ile yakından ilişkilidir (51, 59, 60). PSK kolektomi sonrasında düzelmeyen, hastalık aktivitesinden bağımsız bir ekstraintestinal bulgudur (59-61).

Ülseratif kolit ile ilişkili göz bulguları görülebilmektedir. Üveit (en sık anterior), sklerit, episklerit, iskemik optik nöropati, santral retinal arter tıkanıklığı gibi vaskülitte bağlı gelişen damar tıkanıklıkları görülebilmektedir. Üveit hastalık aktivitesi ilişki paralellik göstermezken, episklerit hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (53, 55, 62).

Bunların dışında hematolojik, renal ve pulmoner bulgular da görülebilmektedir (52). Hematolojik olarak otoimmün hemolitik anemi ve hiperkoagülasyon eşlik edebilirken pulmoner sistem patolojilerinden bronşiektazi, bronşit, astım ve pulmoner vaskülit görülebilmektedir (63-65).

Osteopeni, osteoporoz, vitiligo, pankreatit, nefrolitiazis, primer biliyer siroz, portal ven trombozu, hematik amiloidoz, miyopati, optik nörit, aftöz stomatit ve Sweet's Sendromu (febril nötrofilik dermatöz) ÜK ilişkili diğer ekstraintestinal bulgulardır (64, 66-68).

2.7. Tanı

Ülseratif kolit tanısı klinik, laboratuvar, endoskopik bulgular ile histolojik bulguların birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesiyle ve ayırıcı tanılarının dışlanmasıyla konulmaktadır (12, 69).

2.7.1. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar incelemelerinde anemi, lökositoz ve trombositoz görülebilmektedir. Lökosit ve trombosit sayısındaki bu artış hastalığın inflamasyon şiddetiyle orantılıdır (10, 12).

Trombositoz aynı zamanda ülseratif kolitin trombojenik karakterini de açıklamaktadır (10).

CRP ve sedimantasyon (ESR) düzeyleri hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak hafif ve orta şiddetli hastalık durumunda normal olabilirken şiddetli hastalıklarda yüksek bulunur. Şiddetli hastalıkta görülen hipoalbuminemi, malnutrisyon ile ilişkili olmasının dışında artmış kolektomi riski ve biyolojik tedavilere düşük yanıtın göstergesidir. Şiddetli hastalıkta hipergamaglobülinemi, hipokalemi ve malabsorpsiyona bağlı olarak demir, folik asit ve B12 vitamini eksiklikleri görülebilir (12, 70, 71).

Dışkı mikroskopisinde eritrositler, eozinofiller ve lökosit artışı tespit edilebilir. Hastalığın üzerine eklenmiş olası enfeksiyöz nedenleri dışlamak için şüphelenilen hastalarda gaita kültürü ve Clostridium difficile toksini istenmelidir. Ayırıcı tanı açısından gerekli görüldüğünde amipli dizanteri, Campylobacter, Yesinia gibi enterik enfeksiyonlara neden olabilen etkenlere yönelik spesifik kültürler yapılabilir (48, 72, 73).

Ülseratif kolitte nötrofil sitoplazmasında bulunan granüllere karşı salgılanan antikor olan p-ANCA yüksek olarak saptanabilmektedir (9). Otoimmün hepatit ve PSK olgularında da saptanabilen bu serolojik testin ülseratif kolit için spesifitesi %85, sensitivitesi %65'tir (74). Bu otoantikor hastalığa spesifik olmadığından ve düşük

duyarlılığı nedeniyle tanı testi olarak kullanılmamaktadır. Ancak p-ANCA varlığı erken cerrahi göstergesi ve tedavi direnci ile ilişkili olabilir (75).

Trombosit aktivasyonunun göstergesi olan ortalama platelet hacmi (MPV) değerinin IBH aktivitesi ile ters korelasyon gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca retikülosit dağılım hacmi (RDW)'nin kardiyovasküler hastalık, çölyak hastalığı gibi bazı hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiş ve bu değer IBH içinde hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (76).

Fekal kalprotektin (FK) intestinal nötrofil artışı ile ilişkili, IBH tanısını destekleyen ve dışkıda saptanabilen bir proteindir. Düşük FK saptanan hastalarda IBH açısından olasılığın %1'in altında olduğu tespit edilmiştir (9,37). Laktoferrin (LF) ise demir bağlayıcı bir glikoprotein olup nötrofilik granüllerin ana bileşenlerinden biridir. FL düzeyi, gastrointestinal sistemin mukozasındaki lökosit infiltrasyonu ile paralel olarak yükselir. FL, IBH aktivitesini belirlemede spesifik ve sensitif bir testtir ve aynı zamanda inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan bağırsak hastalıklarının ayırt edilmesinde önemlidir (9,10). Sensitiviteleri ve spesifiteleri %50-60 arasında olan CRP ve ESR belirteçlerine göre daha spesifik ve sensitif olmasına karşın FK ve FL, pahalı yöntemler olmalarından dolayı klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır (77).

Bazı çalışmalar endoskopik olarak aktif ÜK hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranının (PLR) mukoazal hasar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (78).

2.7.2. Görüntüleme Bulguları

Ülseratif kolitin tansında klinik ve laboratuvar değerlendirmeye ek olarak radyolojik ve histolojik değerlendirmeler de kullanılmaktadır (79).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri rutin olarak kullanılmamakla birlikte kolonda etkin değerlendirmeye izin vermeyen darlık varlığında veya endoskopinin kontrendike olması halinde kullanılabilir (12, 80).

a. Direkt Grafi: kontrast kullanımı gerektirmeyen akut hastalığı ve komplikasyonları değerlendirmede fayda sağlayan bir tetkiktir. Perforasyon, ileus ve toksik megakolon gibi ayırıcı tanı ve komplikasyonlarda önemlidir. İleus için hava-sıvı seviyelerinin görülmesi; ateş, taşikardi gibi sistemik klinik bulguları olan hastada

transvers kolon çapının 6 cm'den fazla olması toksik megakolon açısından anlamlıdır (79, 81)

b. Çift Kontrastlı Baryum Grafisi: Özellikle akut hastalık durumu dışında, darlıkları, mukozal değişiklikleri, yüzeysel ülserleri ve erozyonları, hastalığın yaygınlığını ve submukozaya ilerlemiş ülseri göstermede kullanılabilir (80, 82). Devamlı patern gösteren yüzeysel tutulumun hastrasyon kaybı ile birlikte olması ülseratif koliti düşündürür (83). Kronik inflamatuvar sürecin neden olduğu hastra kaybının eşlik ettiği daha dar ve kısa kolonun meydana getirdiği görünüme kurşun boru görünümü adı verilir. Ağır ülseratif kolitli hastaların %15-20'sinde genişlemiş ve sabit bir ileoçekal valv ile granüler ve ince terminal ileum görünümünün işaret ettiği Bakwash ileit tablosu görülebilmektedir (80).

c. Kolonoskopi: Ülseratif kolit şüphesi olan hastalarda kolonoskopi kesin tanı için önerilmektedir (12,84). Tanıyı kesinleştirmenin dışında hastalığın şiddetini tespit etmek, striktür dilatasyonu, polipektomi gibi tedaviler uygulamak, kanser gelişimini izlemek ve medikal tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla da kolonoskopi yapılması önerilmektedir (38). Mukozanın direkt görüntülenmesini sağlarken patolojik tanı amacıyla biyopsi alınmasına da olana sağlar. Akut şiddetli hastalık varlığında perforasyon gibi komplikasyonların gelişme riski nedeniyle dikkatli yapılması gerekmektedir (12, 84).

İnflamasyon rektumdan başlar ve proksimale doğru uzanım gösterir. Mukozada ödem, eritem, mukozal frajilite, mikrogranüler görünüm ve vasküler yapının kaybı görülür. Daha şiddetli olgularda ülser, erozyon, spontan kanama, psödopolipler ve luminal darlıklar görülebilir. ÜK'li hastaların %5'inde çekal yama adı verilen periapendiküler bölgede (apendikal orifis etrafında) inflamasyon izlenebilmektedir. Bu durum hastalık aktivitesinden ve klinik seyirden bağımsızdır (38, 42, 85).

Ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kolonoskopik bulguların kullanıldığı çeşitli indeksler mevcuttur;

1- Modifiye Mayo Skoru: Bu skorlamada hastanın klinik semptomları ve kolonoskopik bulgular değerlendirilir (Tablo 2.2).

2- Montreal sınıflandırması: Bu değerlendirmede kolonoskopik bulguların yanında klinik ve laboratuvar bulgulardan da yararlanılır (Tablo 2.1, Tablo 2.4).

3- Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi: sadece endoskopik bulgular değerlendirilir (Tablo 2.5).

Tablo 2. 4 Montreal Sınıflaması-Hastalık Yaygınlığına Göre

Yaygınlık		
1	E	Proktit Sadece rektum ile sınırlı
2	E	Sol kolon tutulumlu kolit (distal kolit) Splenik fleksuranın distaline kadar olan kolorektal bölgeyi içerir
3	E	Yaygın kolit (pankolit dahil) Splenik fleksuranın proksimalini de içerir

Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi 0-12 arasında bir skorlamadır, 4 ve üzeri puan aktif hastalık lehinedir (8).

Tablo 2. 5 Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi

1-Mukoza Granülasyonu	
Yok	0
Var	2
2-Vasküler patern	
Normal	0
Silinmiş	1
Yok	2
3-Mukozal frajilite	
Yok	0
Dokunmayla Kanama	2
Spontan Kanama	4
4-Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)	
Yok	0
Hafif	2
Belirgin	4

d. Manyetik rezonans görüntüleme (MR): Yapılan çalışmalar ÜK'te endoskopik ve klinik bulguları tamamlayıcı olmada MR'ın elverişli olduğunu göstermiştir. Perforasyon riski, akut ciddi hastalık gibi endoskopinin kontrendike

olduğu durumlarda veya darlıklar nedeniyle kolonoskopinin uygun olmadığı durumlarda MR önerilmektedir. Hastalığın tipik bulgularının (haustra kaybı, duvar kalınlığı), neoplastik/fibrotik darlık gibi luminal komplikasyonların ve ayrıca ekstraluminal komplikasyonların gösterilmesinde faydalıdır (12, 86).

e. Bilgisayarlı tomografi (CT): Ekstraintestinal komplikasyonların tespit edilmesinde hastalığın kolondaki yaygınlığının saptanmasında ve perforasyon gibi komplikasyonların tanısında bilgisayarlı tomografi kullanılır. Kolonoskopinin kontrendike olduğu durumlarda, kolonoskopinin tamamlanamadığı durumlarda ve kolonu tıkayan darlık varlığında bilgisayarlı tomografi alternatif bir yöntemdir. Ülseratif kolitin ekstraintestinal ve intramural bulgularının tespitinde, selülit, abdominal apse ve fistül gibi komplikasyonların tespit edilmesinde CT enterografi önemlidir (79, 84).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında PET ve lökosit sintigrafisi araştırılan yöntemlerden olup, MR-Kolonoskopi ve CT-Kolonoskopi ise geliştirilme sürecinde olan potansiyel tanı yöntemleridir (79).

2.8. Ayırıcı Tanı

ÜK ayırıcı tanısında kronik diyareye neden olan diğer durumların ve enfeksiyöz nedenlerin dışlanması amacıyla gaita mikroskopisi ve gaita kültürü yapılmalı, gerekli durumlarda dışkıda parazit ve yumurta araştırılmalı, psödomembranöz enterokolit açısından Clostridium difficile toksini bakılmalıdır (31, 87).

Ayırıcı tanıda Salmonella, Shigella gibi enfektif nedenler, irritabl bağırsak hastalığı, radyasyon ve iskemi nedeniyle meydana gelen inflamasyonlar düşünülmelidir (88). Ayrıca hastalar, klinik gereklilik halinde tüberküloz enfeksiyonu, Behçet hastalığı, kolorektal maligniteler açısından değerlendirilmeli ve tetkik edilmelidir (89).

Akut diyarenin önemli nedenlerinden biri olan Campylobacter jejuni klinik olarak ÜK ile benzerlik gösterir (90). Özellikle tekrarlayan ishal ve karın ağrısı gibi abdominal semptomların olduğu durumlarda Campylobacter jejuni, Enteroinvasive Esherichia coli ve amipli dizanteri ile ayırıcı tanının yapılması önemlidir (12).

Özellikle immünsupresif olan ÜK hastalarında belirgin klinik bulgu olmadan dirençli ve şiddetli nükslere sebep olabileceğinden akut ve şiddetli atak durumunda

sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu akla getirilmeli ve CMV-DNA PCR bakılarak ekarte edilmelidir (91, 92).

Yaşlı hastalarda, özellikle vasküler hastalık öyküsü olanlarda ani gelişen ve ağrının baskın olduğu durumlarda iskemik kolit, antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda Psödomembranöz enterokolit (gaitada Clostridium difficile toksini A ve B bakılarak saptanır) akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıda yer almalıdır (80).

ÜK ve Crohn hastalığının ayrımı önemli bir basamaktır. Tedavi ve olası komplikasyonların değişkenlik gösterdiği bu iki hastalığın ayırıcı tanısında histopatolojinin önemi büyük olmakla birlikte ayırım bazen yapılamamakta ve hastaların %10-15'ine indetermine kolit tanısı konulmaktadır. ÜK'te baskın klinik semptom diyaredir ve karın ağrısı değişkenlik gösterir. Chron hastalığında ise karın ağrısı sıklıkla mevcut iken diyare ÜK ile kıyaslandığında daha az şiddetlidir. ÜK'te kolon tutulumu diffüz karakterde olup her zaman rektum tutulumunu içerir ve proksimale doğru yayılım gösterir. Crohn hastalığında ise tutulum segmental olup, etkilenen segmentlerin arasında skip area olarak isimlendirilen normal bağırsak alanları bulunur. Crohn hastalığı gastrointestinal traktın herhangi bir yerinde izlenebilirken, rektal tutulum ÜK ile kıyaslandığında daha azdır (80, 93, 94).

Tablo 2. 6 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayrımı

	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN
Rektal Tutulum	Neredeyse Her Zaman	Sık
İnce Barsak Tutulumu	Nadir	Sık
Devamlı Patern	Her Zaman	Nadir
Derinlik	Mukoza	Transmural
Kaldırım Taşı Görünümü	Hayır	Evet
Daralma (Striktür)	Nadir	Sık
Fistül	Hayır	Sık
Perianal Lezyon	Hayır	Sık
P(ANCA)	++	+
ASCA	+	++

2.9. Tedavi

2.9.1. Medikal Tedavi

ÜK hastalarında hastalık şiddeti genellikle hafif orta düzeyde olmakla birlikte hastaların %20-25 kadarında hastaneye yatışı gerektiren akut şiddetli hastalık mevcuttur. ÜK'in güncel tedavisi akut atak durumunun tedavisi ve olası nüksleri önlemeye yöneliktir (95).

Tedavinin belirlenmesinde hastalığın şiddeti (hafif-orta-ağır), kolon tutulum paterni (proktit, sol kolon tutulumu, pankolit) ve hastanın tedavi geçmişi göz önünde bulundurularak kararlaştırılır (96).

Tedavideki amaç, semptomların tedavisi, remisyonun sağlanması ve steroid bağımsız bir remisyonun devam ettirilmesi, mukozal iyileşmenin sağlanması, cerrahi gereksiniminin azaltılması ve hayat kalitesinin artırılmasıdır (5, 42).

ÜK tedavisinin ilk basamak ajanları aminosalisilatlar (mesalazin, sülfasalazin), steroidler ve immünsüpresiflerdir (95, 96).

5-ASA (mesalazin, 5-aminosalisilik asit), kortikosteroidler, tiyopürinler (6-merkaptopürin, azatiyopürin) gibi konvansiyonel tedavilere karşı intolerans varlığında ya da etkinliğin olmaması durumunda aktif orta-ağır şiddetli ülseratif kolit vakalarında biyolojik tedavi düşünülebilir. Özellikle son yıllarda orta-ağır şiddetteki ÜK hastalarının tedavisinde biyolojik ajanlar araştırılmaktadır. Antisitokin etki gösteren infliksimab, golimumab, adalimumab TNF aktivitesini bloke ederek immün sistemi baskılayan ajanlardır. Son zamalarda anti TNF tedavilere ek olarak $\alpha 4\beta 7$ integrin reseptörlerine antagonist etki gösteren vedolizumab'ın bağırsaklara selektif antiinflamatuvar etkisi belirlenmiştir (95-98).

İnfliksimab, vedolizumab, adalimumab ÜK tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlar olarak bilinse de yapılan araştırmalar, subkutan uygulanan human monoklonal IG G1 antikoru olan golimumab ve selektif olarak janus kinaz-3'ü inhibe ederek etki gösteren tofacinib'in de remisyon sağlamada etkili olduklarını göstermektedir (99, 100).

1. Aminosalisilatlar:

a. Sülfasalazin: Uzun yıllar tedavide kullanılmış olup, aktif komponentinin 5-aminosalisilik asit (5-ASA) olduğu bilindikten sonra, potansiyel yan etkili kısmı olan

sülfapiridin içermeyen yeni ilaçlar geliştirilmiştir (81). ÜK'in remisyon idamesinin sağlanmasında 1940'lardan beri kullanılmakta olup, hastaların 1/3'ünde aşırı duyarlılık reaksiyonu ve intoleransa neden olması kullanımını sınırlandırmaktadır (101). Doz bağımlı yan etkileri baş ağrısı, diyare ve epigastrik ağrı ve bulantıdır. Doz bağımsız (idiyosenkrazik) olarak meydana gelebilen olası yan etkileri ise pankreatit, agranülositoz, Steven-Johnson sendromu ve alveolitistir (81).

b. 5-ASA (Meselamin, Mesalazin): İnflame kolon mukozasında, prostanooidleri (prostoglandin, prostosiklinler, tromboksanlar), platelet aktive edici faktörü, lökotrien B4 ve lökotrien C4'ü inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir (101). Hem remisyonun indüksiyonu hem de remisyonun idamesinde kullanılmaktadır. Yaşam boyu koruyucu tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Oral kortikosteroidlerden daha az etkili olduğundan hafif atakların tedavisinde kullanılması önerilir. Ancak 5-ASA'nın topikal formunun etkisi topikal steroidlerden daha fazladır. Yapılan bir çalışmada kanser gelişim riskinin düzenli meselamin kullanımında %75'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Potansiyel yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı, diyare, nefritik sendrom ve interstisyel nefrit bulunmaktadır (81).

2. Kortikosteroidler: Remisyon indüksiyonu amacıyla atak tedavisinde kullanılır. İdame tedavide kullanılmamaktadır. İntravenöz (hidrokortizon, metilprednizolon), oral ve topikal (prednizolon, prednizon) formlarda kullanılabilir. Remisyon indüksiyonu amacıyla oral prednizolon 40-60 mg/gün (veya eşdeğeri) dozunda başlanarak ve doz azaltılarak tedavinin 8 haftada tamamlanması planlanır (81, 101).

3. Tiyopürinler: Azatipyürin (AZA) ve aktif metaboliti olan 6-merkaptopürinden (6MP) oluşur. Steroide intoleranslı ve steroid refrakter kolitte kullanılır. Steroid dozu 10 mg'ın altına düşüldüğünde veya steroidin kesilmesinden sonra 3 ay içinde atak meydana geliyorsa kullanımı endikedir. Ayrıca yılda 2 veya daha fazla steroid periyoduna ihtiyaç duyan hastalar tiyopürin açısından değerlendirilmelidir. Yan etkileri; gastrointestinal yan etkiler (diyare, bulantı, kusma), grip benzeri semptomlar (baş ağrısı, miyalji gibi), lökopeni, enfeksiyon, pankreatit, hepatit ve döküntüdür. Bir metaanalizde AZA kullanan ÜK hastalarında lenfoma (özellikle EBV (Ebstein Barr virüs) ilişkili B hücreli lenfoma) riskinin arttığı tespit edilmiştir (93, 102, 103).

4. Siklosporin: Dirençli ve şiddetli hastalıkta kurtarma tedavisinde infliksimab ile beraber kullanılabilen bir kalsinörin inhibitörüdür. T hücre inhibisyonu ile etkisini gösterir. Kolektomiye gidiş riskini kısa dönemde %50 oranında azalttığı gösterilmiş olsa da uzun dönemde kullanımı yüksek toksisite (%3 ilaç ilişkili mortalite) etkisinden dolayı tartışmalıdır (104, 105, 106). Sık görülen yan etkileri: hipertansiyon, baş ağrısı, hipokolesterolemi, hipomagnezemi, hipomagnezemi. Daha az karşılaşılan fırsatçı enfeksiyonlar (pneumocystis carini pnömonisi, aspergillus gibi), nefrotoksisite ve nörolojik toksik etkiler (tremor, parestezi, nöbet) açısından dikkatli olunmalıdır (107, 108).

5. Anti TNF tedavi (İnfliksimumab, Adalimumab): İnfliksimumab, akut kolitlerde orta-ağır şiddetli hastalığın kurtarma tedavisinde kullanılabilen TNF-alfa'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur (100, 109). Antisitokin özellikteki adalimumab ve infliksimumab TNF aktivasyonunu bloke ederek etkisini gösteren immün sistemi baskılayan ajanlardır. Adalimumab subkutan, infliksimumab iv infüzyon olarak kullanılmaktadır. Potansiyel yan etkileri; ateş, miyalji, artralji ve sekonder enfeksiyonlardır (80, 110).

Probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir (81). Gelecekte kullanılma potansiyeli olan yeni ajanlar: SMAD-7 antisens oligonükleotidler, Ustekinumab (IL-12/23 blokörleri), fekal mikrobiyotransplantasyondur (96, 111). Selektif janus kinaz-3 inhibisyonu yaparak etki gösteren Tofacitinib ile ilgili yapılan çalışmalar remisyon oranlarını artırdığını göstermektedir. Tofacitinib; orta ve ağır şiddetteki aktif ÜK hastalarının tedavisinde biyolojik ajanlara veya geleneksel tedavilere yanıtızlık veya intolerans olması durumunda kullanılmaktadır (95). Yapılan klinik çalışmalar henüz yeterli olmamakla birlikte Ubadacinib, oral kullanılan JAK-1 inhibitörü bir ajan olarak araştırılmaktadır (99). Araştırılma sürecinde olan bir başka ajan Ozanimod, oral kullanılabilen selektif S1P1 (Sfingozin-1-fosfat 1), S1P5 (Sfingozin-1-fosfat 5) reseptör modülatörüdür. Modifiye salınımlı fosfotidilkolin olan LTO2, bazı çalışmalarda hastalık aktivitesini azalttığı gösterilen yeni ajanlar arasındadır (95).

Hastalık seyri ile ilgili kullanılan tanımlamalar

Dirençli (refrakter) distal kolit: 5-ASA ile birlikte topikal ve oral steroidlerle yapılan 4-8 hafta tedaviye rağmen proktit ve sol kolondaki tutulumu bağlı semptomların devam etmesi durumudur (48).

Erken relaps (nüks): Remisyon sağlandıktan sonra klinik olarak stabil dönemin 3 aydan daha kısa sürmesidir (48).

Remisyon (iyileşme): Klinik bulguların düzelmesi ($\leq 3/\text{gün}$, kansız dışkılama) ile birlikte endoskopik olarak da normal mukoza görünümünün olması veya aktivasyon bulgularının olmaması (48).

Tedaviye cevap: Tedavi alan hastaların aktivite indeksinde tedavi öncesine göre %30'dan daha fazla azalma olmasıdır (48).

Steroid dirençli kolit: 0,75 mg/kg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedavinin 4 haftanın üzerinde verilmesine rağmen aktif hastalık durumunun devam etmesidir (48).

Steroid bağımlı kolit: Steroid tedavisinin kesilmesini takip eden 3 ay içinde relaps meydana gelmesi ya da 10 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedavi alan hastada yeni atak gelişimi nedeniyle doz azaltmanın mümkün olmamasıdır (48).

İmmünmodülatör dirençli kolit: En az 3 ay tiyopürin tedavisi (lökopeni yokluğunda, 1-1,5 mg/kg/gün 6MP ya da 2-2,5 mg/kg/gün AZA) alınmasına rağmen aktif hastalığın devam etmesi durumudur (48).

Hastalık Aktivitesi ve Lokalizasyonuna Göre Tedavi Yaklaşımları;

Hafif – Orta Şiddetli Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

5-ASA ilk basamak tedaviyi oluşturur. Oral enema ve supozituar (supp.) formülasyonları kullanılabilir. 5-ASA'ya metabolize olan sülfazalazin de benzer etkinliğe sahip ancak daha az tolere edilen bir ajandır (37, 112).

- a. **Proktit:** Tedavisinde ön planda supozituar 5-ASA düşünülmelidir (37, 112). Önerilen dozu 1000 mg/gündür (113). Supp.-topikal meselamin, oral formuna göre daha etkin olup 3-4 hafta içerisinde klinik cevap alınır (80). Ayrıca topikal meselaminin etkisi topikal steroidlerden daha fazladır (81, 112).

- b. Distal kolit:** Temel tedavi köpük ya da enema formdaki 5-ASA olup gereklilik halinde oral 5-ASA ile kombine kullanılabilir (81, 112). Önerilen doz 1000 mg/gündür (113). Tedaviye klinik yanıt alınamaması halinde oral kortikosteroid başlanmalıdır (81, 112). Ülseratif kolitte ana idame tedaviyi mesalamin oluşturur. Distal kolit ve proktitte idame tedavi rektal 5-ASA ile planlanabilir (5).
- c. Sol kolon tutulumu ve yaygın (ekstensif) kolit:** 5-ASA'nın oral ve enema formlarının kombinasyonu remisyon indüksiyonda önerilmektedir. 5-ASA oral formunun etkin dozu ≥ 2 gr/gündür. 2-2.4 gr/gün dozunda başlanıp 4.8 gr/gün dozuna kadar artırılabilir. Semptomlarda düzelme 2-8 haftada olur (37, 81, 113).

Remisyon 5-ASA ile sağlanamıyorsa oral kortikosteroid (KS) ya da sistemik yan etkisinin daha az olması nedeniyle budesonid başlanmalıdır. Remisyon indüksiyon tedavisinde KS po. 40-60 mg/ gün dozunda başlanır. 2 hafta sonra yanıt alınmaya başlanır ve daha sonra steroid tedavisi doz azaltılarak tamamlanır. Haftalık 5-10 mg azaltılarak 20 mg'a ulaştıktan sonra haftada 2.5-5 mg azaltılarak kesilmesi planlanır (5, 37, 81).

Remisyon sağlandığında 5-ASA koruyucu tedavi olarak düşünülebilir (5, 37, 81). 5-ASA uygun dozda kullanılmasına rağmen sık relaps görülmesi veya steroid direnci ya da bağımlılığı gelişmesi halinde tedavide tiyopürinler düşünülmelidir. 1-1.5mg/kg/gün 6-MP veya 2-2,5 mg/kg/gün AZA ile remisyonun sağlanması halinde idamede de tiyopürinler düşünülür. Remisyonun sağlanamaması halinde AZA ile birlikte ya da tek başına anti-TNF ajan (adalimumab ya da infliksimab) başlanmalıdır (5). Adalimumab ilk hafta 160 mg, 2. haftada 80 mg ve sonrasında her 2 haftada bir 40 mg dozunda subkutan yoldan; İnfliksimab ise 0, 2, 6. Haftalar ve sonrasında her 8 haftada bir 5mg/kg dozunda intravenöz yoldan uygulanır (5, 100).

Orta – Ağır Şiddetli Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Orta – ağır şiddetli hastalıkta tiyopürinler (6MP, AZA), biyolojik ajanlar veya ikisinin birlikte verilmesi düşünülmelidir. Steroid bağımlı orta – ağır şiddetli hastalık durumunda tiyopürinler remisyonu devam ettirmek için kullanılır. Metotreksat etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir. Anti-TNF ajanlar (adalimumab, golimumab,

infliksimab) hem remisyonun indüksiyonunda hem de sürdürülmesinde kullanılmaktadır (37). Kortikosteroide yanıtın başarısız olduğu hastaların %60'ının remisyon indüksiyonunda infliksimabın başarılı olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (109). Bir $\alpha4\beta7$ integrin inhibitörü olan vedolizumab ise standart tedaviye direncin olduğu orta – ağır şiddetli hastalıkta kullanılabilir (37).

Akut Şiddetli Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Kanlı dışkılama sayısının ≥ 6 olması ile beraber, ateş $> 37,8^{\circ}\text{C}$, nabız $> 90/\text{dk}$, Sedim $> 30 \text{ mm/h}$, Hb $< 10,5 \text{ gr/dl}$ sistemik toksisite bulgularının en az birinin varlığı durumu akut şiddetli hastalık olarak tanımlanır (37, 113, 114)

Morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle bu hastaların hastaneye yatırılması gerekmektedir (5, 81, 113). Öncelikle iv kortikosteroid tedavisi uygulanmaktadır. Önerilen dozlar iv hidrokortizon için 400 mg/gün , iv metilprednizolon için 60 mg/gün olup 24 saat sürekli infüzyondur (115). KS tedavisine yanıt oranı %65 olup 72 saat iv KS tedavisine cevap alınamayan hastalarda prognoz kötüdür (5, 81, 113).

Kortikosteroid tedaviye 3-5 gün içinde yanıt alınamayan hastalar zaman kaybetmeden infliksimab, takrolimus ya da siklosporin ile kurtarma tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Bu üç seçenek akut şiddetli ÜK'te benzer etkinliğe sahiptir (5, 37, 113). Kalsinörin inhibitörlerinin (takrolimus, siklosporin) tercih edileceği hastalarda Pnömosistis pnömonisi gelişmesini önlemek için tedaviye sülfametoksazol-trimetoprim $800/160 \text{ mg}$ eklenmelidir (113).

Kurtarma tedavisine cevap alınamaması halinde hastalar kolektomi açısından değerlendirilmelidir. Gecikmiş cerrahinin postoperatif komplikasyon ve mortalite riski daha yüksek olacağından bu değerlendirmede gecikilmemelidir (5, 37, 113).

Destek tedavisi şiddetli akut hastalık yönetiminde büyük öneme sahiptir. Elektrolit bozuklukları toksik megakolon gelişimini tetikleyebileceğinden elektrolitlerin dengede tutulması, beslenme desteğinin yapılması, opioid ve NSAİİ gibi ilaçların kullanılmaması, gerektiğinde kan ürünü verilmesi, tromboemboli gelişimini engellemek amacıyla profilaktik heparin verilmesi komplikasyon riskini azaltacaktır. Enfeksiyon olmadan tedaviye antibiyotik eklemenin katkısının olmadığı yapılan çalışmalarda

gösterilmiştir (iv metronidazol, vankomisin, tobramisin). Bakteriyel enfeksiyonun olması durumunda tedaviye antibiyotik eklenmesi önerilmektedir (113).

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi ülseratif kolitte küratiftir (116). Toksik megakolon, perforasyon, kolitrol edilemeyen kanamalar ve medikal tedaviye direncin olduğu akut şiddetli kolit durumları acil cerrahi endikasyonları oluşturmaktadır (117, 118). Elektif cerrahi endikasyonlar ise displazi gelişimi, kolorektal kanser ve komplikasyonlar veya yan etki gelişimi nedeniyle tedavi devamının mümkün olmadığı durumlardır (118, 119).

Ülseratif kolitte tercih edilen primer cerrahi prosedür restoratif proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz veya anal kanal anastomozudur (118, 119). Anal anastomoz kanser nedeniyle yapılan operasyonlarda tercih edilirken, anal kanal anastomozu yaşlı hastalarda tercih edilmektedir (119).

2.10. Komplikasyonlar

2.10.1. Toksik Megakolon ve Perforasyon

Toksik megakolon myenterik pleksusun etkilenmesiyle gelişen akut şiddetli hastalık ile ilişkili kolonun paralitik dilatasyonudur (120). Fibrotik kolon hasarı henüz meydana gelmediğinden hastalığın erken döneminde gelişme riski en fazladır (121).

Toksik megakolonun patogenezi tam olarak belirlenememiş olsa da mukozal inflamasyonun sonrasında salınan inflamatuvar mediyatörler, artan nitrik oksit seviyesi ve bakteriyel ürünler kolon dilatasyonu ile ilişkilendirilmektedir (121).

Distansiyon, karın ağrısı, kusma, şuur değişikliğine eşlik eden diyare toksik megakolon tanısını destekleyen bulgulardır. Steroid kullanan hastalarda steroid toksik megakolon tablosunu maskeleyebileceğinden ve opioid ve antikolinerjik gibi bazı ilaçlar toksik megakolonu agreve edebileceğinden hastanın ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır (121).

Radyolojik değerlendirmede kolon çapının > 6 cm olması ile birlikte elektrolit imbalansı, dehidratasyon, şuur değişikliği ve hipotansiyon bulgularından en az birinin olması ve > 120 atım/dk nabız, > 38 °C ateş, nötrofilik lökositoz (>10500 mikro/litre), anemi bulgularından en az 3'ünün bulunması toksik megakolon tanısı koydurur(37, 121).

Perforasyon riskinin yüksek olması nedeniyle tanıda kolonoskopi önerilmemektedir. Apse ve perforasyon gibi toksik megakolonun olası komplikasyonlarının tespitinde bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır (121).

Toksik megakolon tedavisinde elektrolit düzensizliklerinin giderilmesi, hidrasyonun sağlanması gibi destek tedavileri ile birlikte iv kortikosteroid tedavisi (iv metilprednizolon 60 mg/gün veya iv hidrokortizon 400 mg/gün, yanıt alınması durumunda 5 gün devam edecek şekilde) ve ampirik antibiyotik tedavisi (vankomisin veya metronidazol) yer almaktadır (121).

Nazogastrik tüp kolon dekompresyonu sağlamaz ancak mide dekompresyonu amacıyla takılabilir. Düzelmeye olan hastalarda oral beslenmenin desteklenmesi bağırsak iyileşmesine katkı sağlamaktadır (121).

48-72 saat tedaviye yanıt alınamaması veya klinik bozulma olduğunda cerrahi endikasyon vardır. Toksik megakolonun bir komplikasyonu olan intestinal perforasyon yaşamı tehdit eden, mortaliteyi artıran ve acil cerrahinin kaçınılmaz olduğu bir durumdur (120, 121).

2.10.2. Kolorektal Kanser (KRK)

Ülseratif kolit ile ilişkili kolorektal kanser gelişiminin non-neoplastik inflamatuvar epitelden kaynaklanarak displaziye ve sonrasında kansere ilerleyerek meydana geldiği düşünülmektedir (122).

KRK gelişim riski tanıdan 8-10 yıl sonrasında artmaya başlar. Bir metaanalizin sonuçlarına göre ÜK hastalarında tanıdan 10 yıl sonra KRK gelişim riski %1,6 iken 20 yıl sonra bu risk %8,3'e, 30 yıl sonra ise %18,4'e yükselmektedir (122).

ÜK ile ilişkili olarak gelişen KRK, ÜK olmadan gelişen KRK'e göre daha kötü seyretmektedir (122).

Ailede KRK öyküsü olması, Backwash ileit, psödopolip, striktür varlığı, erkek cinsiyet, hastada PSK varlığı, erken zamanda tanı almış olmak (<15 yaş) ve hastalığın yaygın ve uzun süredir olması KRK gelişim riskini artıran faktörlerdir. Proktosigmoidit ve proktit KRK gelişimi için düşük riske sahipken, sol kolon tutulumu olması orta risk pankolit ise yüksek risk ile ilişkilidir (51, 122).

Hücre proliferasyonunu baskılama, oksidatif stresi azaltma ve apoptozisi düzenleyici etkileri sayesinde 5-ASA tedavisi, KRK gelişimini azaltma gücüne sahiptir. Ayrıca displazinin tespit edilip erken proktokolektomi imkanı sağlayabildiğinden düzenli kolonoskopik tarama yapılması, KRK insidasını ve dolayısıyla mortaliteyi azaltan bir unsurdur (122).

Hastalık tanısından 8-10 yıl sonra kolonoskopi taramasına başlanması, 1-2 yıl ara ile hastalığın 4. dekatına kadar taramaya devam edilmesi ve sonrasında yıllık tarama yapılması önerilmektedir. PSK'nın eşlik ettiği hastalarda ise tanıyla birlikte taramanın yıllık olarak planlanması önerilmektedir (122).

ÜK ile ilişkili meydana gelen neoplazilerin %50-80'i endoskopik değerlendirme ile görülebilir değildir. Bu nedenle kolon boyunca çoklu biyopsiler alınması önerilmektedir (her 10 cm'de bir 4 biyopsi). Düşük dereceli displazi durumunda kanser riski 9 kat, yüksek dereceli displazi varlığında ise risk 12 kat artmaktadır (122).

2.10.3. Poşit

İleal-poş anastomozu yapılan ÜK hastalarında poşun inflamasyonu durumudur (123).

Patofizyolojisi net olarak belirlenememiş olsa da genetik olarak yatkın konakta ileal bakteriyel çevrenin kademeli olarak kolonun bakteriyel ortamına kayması ve bu duruma anormal immün yanıt sonucunda geliştiği düşünülmektedir (124).

Poşit gelişimi için potansiyel risk faktörleri içinde tanının erken yaşta alınması, hastalık tutulumunun yaygın olması, eşlik eden PSK varlığı, Backwash ileit olması, IgG4 yüksekliği, p-ANCA pozitifliği yer almaktadır (125).

Poşit uzun dönemde gelişen bir komplikasyon olup semptomları ÜK ile benzerlik gösterir. Hastalarda karın ağrısı, tenesmus, fekal aciliyet hissi, dışkılama sıklığında artış ve fekal inkontinans olabilir (113). Semptomları 4 haftadan daha kısa sürmesi durumunda akut, 4 haftadan uzun sürmesi durumunda kronik olarak değerlendirilir (124).

Tedavide antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin), probiyotikler, budesonid enema, glutamin desteği ve allopürinol kullanılmaktadır (123).

2.10.4. Striktür (Darlık)

Ülseratif kolit hastalarında ekstraselüler matriksin submukozada yoğun birikimi ve muskularis mukozada kalınlaşma ile karakterize olan fibrozis durumu nadiren striktüre neden olmaktadır (126).

Hastalığın aktivitesi, yaygınlığı ve şiddeti ile orantılı olarak fibrozis gelişme riski artmakta olup daha çok distal kolonda meydana gelme eğilimindedir (126).

Oluşan darlıklar rektal aciliyet ve rektal inkontinans gibi anorektal fonksiyon bozukluğu ve motilite sorunlarına yol açmaktadır. Uzun hastalık süresi ve ülserlerle ilişkili bu striktürler malignite gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (126).

2.11. C-Reaktif Protein (CRP) - Albumin Oranı

İnflamatuvar süreçlerde serum konsantrasyonları artan ya da azalan proteinler akut faz proteinleri olarak tanımlanır. Pozitif ve negatif akut faz proteinleri olarak sınıflandırılır (127). C-reaktif protein (CRP) pentraxin ailesinden yaklaşık 23 kD molekül ağırlığında olan bir akut faz reaktanıdır (128).

Akut faz yanıtında 24-48 saat gibi bir sürede binlerce katına çıkabilmesi ve hızlı bir şekilde önceki seviyelerine dönebilmesi, cinsiyet ve yaş farkı göstermemesi hem antiinflamatuvar hem proinflamatuvar etkilere sahip olması önemli özelliklerindedir (129, 130).

CRP, proinflamatuvar etkilerini doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu, IL-6 reseptörünün aktivasyonu ve kompleman sistemin aktivasyonu ile gösterir (131). Nötrofillerin inflamasyon bölgesine geçişini ve damar duvarına adezyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir. Aynı zamanda apoptoziste rol oynayarak da antiinflamatuvar etki göstermektedir. CRP eksikliğinin otoimmün hastalıkların gelişimi ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür (132).

Akut enfeksiyonlar, maligniteler, akut miyokard enfarktüsü, romatolojik hastalıklar gibi doku hasarı ile ilişkili birçok durumda CRP düzeyi artmaktadır. İnflamasyon başlangıcından 4-6 saat sonra CRP düzeyi artmaya başlar. 24-48 saat sonra en yüksek düzeyine ulaşır. Doku hasarı ve inflamasyon devam ettiği sürece CRP yüksekliği devam eder. İnflamasyonun sonlamasından sonraki 3-7 gün içinde normale döner. Nefolometrik yöntemle güvenilir, çabuk ve kolay bir şekilde serum CRP

konsantrasyonu tespit edilebilir. Diğer akut faz reaktanlarına kıyasla daha az faktörden etkilenmesi klinik kullanımı açısından avantaj oluşturmaktadır (133).

CRP düzeyin hem tokluk hem açlık durumunda ölçülebileceği ifade edilse de tokluk durumunda türbidimetrik ve nefelometrik yöntemler serumdaki türbiditeden etkilenebileceğinden numunenin açlık durumunda alınmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir (134).

Plazmadaki protein içeriğinin yarısını oluşturan albümin, 66,5 kilodalton (KDA) molekül ağırlığında, 585 aminoasitten oluşan küresel bir proteindir. Karaciğerde hepatositler aracılığıyla sentezlenir. Çok az miktarda karaciğerde depolanır ve çoğu hızla dolaşıma verilir. Endojen ve ilaç gibi eksojen ligandların taşıyıcısı olarak ve plazma onkotik basıncı oluşturmada önemli modülatör işleve sahiptir. İyonlar, yağ asitleri, bilirubin gibi endojen ligandlar; metadon, tiyopental, varfarin, furosemid, alfentanil, metotreksat ve propranolol gibi ilaçlar (eksojen ligandlar) serum albümini ile taşınmaktadır. Ozmotik etkisi büyük moleküler ağırlığı ve negatif yükü ile ilişkilidir (135).

Sağlıklı kişilerde plazma albümin düzeyi 3.5 g/dl ile 5 g/dl arasındadır. Albuminin dolaşımdaki yarılanma ömrü 16 saattir (136).

Serum albümin düzeyi dehidratasyon, hemokonsantrasyon, şok ve intravenöz aşırı albümin verilmesi gibi durumlarda yüksek tespit edilirken; malabsorbsiyon, glomerülonefrit, nefrotik sendrom, hipergamaglobülinemi, malnutrisyon, karaciğer sirozu, malignite, alkol kullanımı, cerrahi ve travma sonrası, yanık, kronik enfeksiyon ve protein kaybettiren enteropati durumlarında albümin düzeyi düşük tespit edilebilir (137).

Serum CRP pozitif akut faz reaktanı olarak enfeksiyona ve birçok inflamatuvar sürece yanıt olarak düzeyi yükselirken, negatif akut faz reaktanı olan albüminin serum düzeyi inflamasyon durumunda malnutrisyon ile de ilişkili olarak düşer. Yapılan çalışmalar albuminin düzeyinin inflamasyonun şiddeti, hastalığın prognoz ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

CRP/Albumin oranı ise inflamatuvar yanıtla dayalı prognostik bir skordur ve birçok hastalığın prognoz ve şiddeti ile ilişkisi araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar

neticesinde pankreas kanserinde yüksek CRP/Albumin oranı kötü prognoz ile ilişkili olduğu, Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda diğer inflamatuvar belirteçlere göre prognozu öngörmeye daha güçlü olduğu gösterilmiştir (138, 139).

Akut pankreatit, nazofarengeal karsinomda ve mide kanserinde de prognostik değere sahip olduğu tespit edilen CRP/Albumin oranı inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da araştırılmıştır (140-142). Ülseratif kolit hastalarında CRP/Albumin oranının hem hastalık aktivitesini tespit etmede hem de tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirmede faydalı bir gösterge olduğu tespit edilmiştir (143, 144).

Çeşitli kanserlerde, akut pankreatitte, sepsiste prognostik değeri olduğu düşünülen CRP/Albumin oranı, ülseratif kolit hastalarında kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsi ile belirlenen hastalık aktivitesini öngörmeye inflamatuvar göstergelere dayanan, invaziv olmayan, kullanması pratik belirteç olarak araştırılmaktadır (11).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Gastroenteroloji ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları polikliniklerine başvuran ülseratif kolit tanısı almış 74 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirilmiştir.

Araştırma öncesinde yapılan güç analizinde $\alpha=0.05$, $1-\beta= 0.80$ alınarak örneklem büyüklüğü hesaplanmış ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Gastroenteroloji ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları polikliniklerine 2019-2021 yılları arasında başvurmuş patolojik olarak ülseratif kolit tanısı almış, laboratuvar tetkiklerinde ve hasta dosyalarında yeterli veri elde edilen, 18 yaş üstü ve histolojik olarak aktif koliti olan 44 hasta ve histolojik olarak aktif koliti olmayan 30 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri; eritem, ülser, spontan kanama, erozyon, gibi hastalık şiddetine ait kolonoskopik özellikler ve bu özellikler ile belirlenmiş Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi tespit edilmiştir. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi 4'ün altında olanlar endoskopik olarak remisyonda, 4 ve üzerinde olan hastalar endoskopik olarak aktif kabul edilmiştir. Hastaların kolonoskopik biyopsi sonuçları değerlendirilmiş ve hastaların histolojik aktiviteleri nötrofil infiltrasyonunun yoğunluğu, kriptit, kript apsesi, ülserasyon ve erozyonun olup olmaması gibi kriterlere göre belirlenmiştir. Hastaların yapılan kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsi ile eş zamanlı istenen laboratuvar sonuçlarında CRP, albumin, hemoglobin, lökosit, nötrofil, monosit, lenfosit, trombosit ve sedimentasyon değerleri incelenmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Kikare analizi kullanılmıştır. Veriler ortalama±Standart sapma, sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir. İkili ölçümsel veri karşılaştırıldığında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. CRP/albumin değerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating

characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.08.2021 tarihinde, 2021/2218 karar sayısı ile onay alınmıştır (Ek-1).



4. BULGULAR

Çalışmaya 45'i (%60,8) erkek ve 29'u (%39,2) kadın olmak üzere toplam 74 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 39,1±11,8 (min=19-maks=68) olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1 Hastaların demografik özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	45	60,8
	Kadın	29	39,2
Yaş, Ort±SS		39,1±11,8	

Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Hastaların kan değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 2 Hastaların kan değerleri

Kan değerleri	Ort±SS
CRP	2,1±4,1
Albumin	4,1±,6
CRP/albumin	0,7±1,4
Lökosit	8,2±2,7
Nötrofil	5,3±2,4
Monosit	0,7±,3
Lenfosit	2,0±,7
Hemoglobin	13,4±2,5
Trombosit	325,5±92,1
Sedimantasyon	15,0±14,9

CRP: C-Reaktif Protein Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Hastaların histolojik (mukozal) olarak 44'ünde (%59,5) aktif kolit var iken 30'unda (%40,5) aktif kolit yoktur (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3 Hastaların histolojik (mukozal) aktiviteleri

	Sayı	%	
Histolojik aktivite	Aktif kolit var	44	59,5
	Aktif kolit yok	30	40,5

Hastaların 28'i (%37,8) endoskopik olarak remisyonda iken (EAI<4); 46'sı (%62,2) endoskopik olarak aktiftir (EAI≥4). Hastaların endoskopik aktivite ortalaması 4,6±3,6 (min=0-maks=12) olarak bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4 Hastaların endoskopik aktiviteleri

		Sayı	%
Endoskopik aktivite	Remisyon (EAI<4)	28	37,8
	Aktif (EAI≥4)	46	62,2
Endoskopik aktivite, Ort±SS (min-maks)		4,6±3,6 (0-12)	

EAI: Endoskopik aktivite indeksi Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Erkeklerin %64,4'ünde kadınların ise %51,7'sinde histolojik (mukozal) olarak aktif kolit mevcut olup aralarında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,277$). Histolojik (mukozal) olarak aktif koliti olanların yaş ortalaması $36,7\pm 10,4$ olup aktif koliti olmayanların yaş ortalaması $42,5\pm 13,0$ olarak bulunmuştur ve aralarında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,060$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5 Hastaların demografik özelliklerinin histolojik (mukozal) aktiviteye göre karşılaştırılması

		Histolojik aktivite				p
		Aktif kolit var		Aktif kolit yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	29	64,4	16	35,6	0,277*
	Kadın	15	51,7	14	48,3	
Yaş, Ort±SS		36,7±10,4		42,5±13,0		0,060**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Histolojik olarak aktif koliti olanların CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,004$), nötrofil ($p=0,003$), monosit ($p=0,009$), trombosit ($p<0,001$) ve sedimentasyon ($p=0,001$) değeri histolojik olarak aktif koliti olmayanların değerinden anlamlı şekilde yüksek, albumin ($p<0,001$) ve hemoglobin ($p=0,031$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6 Hastaların kan değerlerinin histolojik (mukozal) aktiviteye göre karşılaştırılması

	Histolojik aktivite		p*
	Aktif kolit var	Aktif kolit yok	
	Ort±SS	Ort±SS	
CRP	3,4±5,0	0,3±,0	<0,001
Albumin	3,9±,7	4,4±,3	<0,001
CRP/albumin	1,1±1,7	0,1±,0	<0,001
Lökosit	8,8±2,6	7,3±2,8	0,004
Nötrofil	5,7±2,2	4,6±2,7	0,003
Monosit	0,7±,3	0,6±,2	0,009
Lenfosit	2,0±,8	2,0±,6	0,567
Hemoglobin	12,9±2,5	14,1±2,3	0,031
Trombosit	358,3±90,3	277,5±72,6	<0,001
Sedimantasyon	20,0±16,7	7,7±7,2	0,001

Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma CRP: C-Reaktif Protein *Mann Whitney U testi

Endoskopik olarak remisyonda olan hastaların 2'sinde (%7,1), endoskopik olarak aktif olan hastaların ise 42'sinde (%91,3) histolojik olarak aktif kolit görülmüştür. Aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Histolojik olarak aktif koliti olanların endoskopik aktivitesinin histolojik olarak aktif koliti olmayanların endoskopik aktivitesinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7 Hastaların endoskopik aktivitesinin histolojik (mukozal) aktiviteye göre karşılaştırılması

		Histolojik aktivite				p
		Aktif kolit var		Aktif kolit yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
Endoskopik aktivite	Remisyon (EAI<4)	2	7,1	26	92,9	<0,001*
	Aktif (EAI≥4)	42	91,3	4	8,7	
Endoskopik aktivite, Ort±SS		7,0±2,3		1,0±1,6		<0,001**

EAI: Endoskopik Aktivite İndeksi Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi

Endoskopik olarak aktif olanların (EAI≥4) CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,001$), nötrofil ($p=0,001$), monosit ($p=0,024$), trombosit ($p=0,002$) ve sedimantasyon ($p=0,001$) değeri endoskopik olarak remisyonda olanların (EAI<4) değerinden anlamlı şekilde yüksek ve albumin ($p=0,001$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8 Hastaların kan değerlerinin endoskopik aktiviteye göre karşılaştırılması

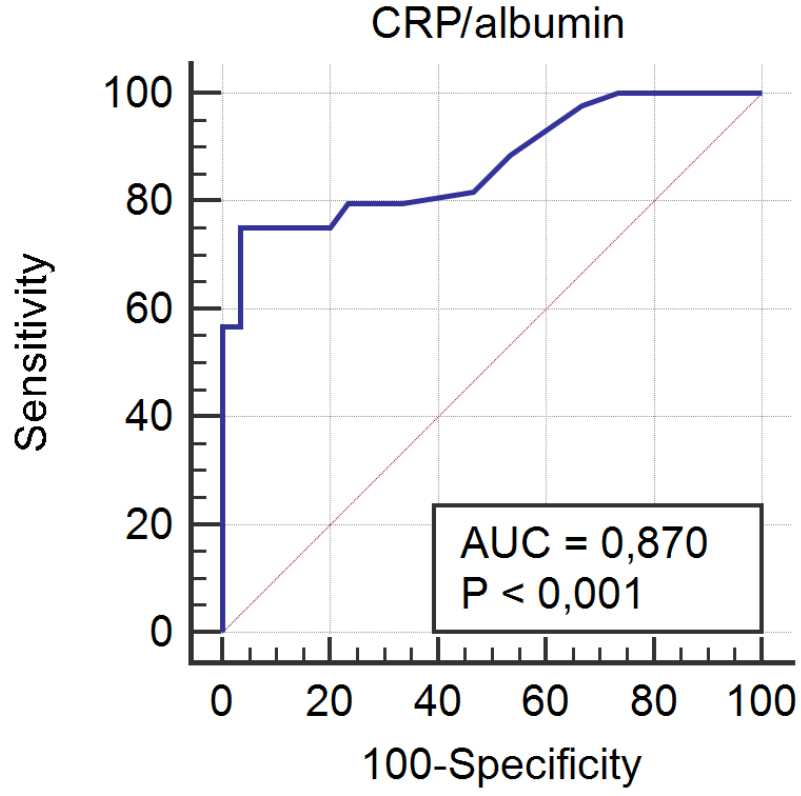
	Endoskopik aktivite		p*
	Remisyon (EAI<4)	Aktif (EAI≥4)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	41,9±12,3	37,4±11,3	0,117
CRP	0,31±,06	3,23±4,91	<0,001
Albumin	4,4±,3	3,9±,7	0,001
CRP/albumin	0,07±,01	1,02±1,66	<0,001
Lökosit	7,2±2,5	8,8±2,7	0,001
Nötrofil	4,4±2,3	5,8±2,4	0,001
Monosit	0,57±,17	0,71±,30	0,024
Lenfosit	2,1±,5	2,0±,8	0,256
Hemogloblin	13,9±2,3	13,0±2,5	0,143
Trombosit	281,7±74,9	352,2±92,1	0,002
Sedimantasyon	6,8±4,4	20,0±16,7	0,001

EAI: Endoskopik Aktivite İndeksi Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma, CRP: C-Reaktif Protein
*Mann Whitney U testi

Histolojik olarak aktif kolit varlığı durumuna göre CRP/albumin değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 0,08 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktadaki duyarlılık %75, özgüllük ise %96,67 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %97,06 olarak, negatif prediktif değer ise %72,46 olarak bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,870 olarak bulunmuştur (Tablo 4.9, Şekil 4.1).

Tablo 4. 9 Aktif kolit varlığı için CRP/albumin değerinin ROC analiz sonucu

Kesme noktası	0,08
Duyarlılık	%75,00
Özgüllük	%96,67
Pozitif prediktif değer	%97,06
Negatif prediktif değer	%72,46
AUC (eğri altında kalan alan)	0,870
AUC %95 güven aralığı	0,772-0,937
AUC p değeri	<0,001



Şekil 4. 1 Aktif kolit varlığı için CRP/albumin değerinin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Ülseratif kolit, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle immün sistemin verdiği aşırı yanıt sonucunda oluşan, iyilik dönemleri ve ataklar ile seyreden rektum ve kolon mukozasının kronik inflamatuvar hastalığıdır (1, 3, 4, 6). Son yıllarda sıklığı dünya genelinde atmakta olup küresel bir sağlık sorunudur (4). Tanısı bütüncül bir yaklaşım ile klinik bulguları destekleyen görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri, kolonoskopik değerlendirme ve biyopsi ile konmaktadır (6). Tedavide amaç öncelikle remisyonu sağlamak ve sonrasında cerrahi ve hastaneye yatış ihtiyacını en aza indirmeyi hedefleyen, steroid ihtiyacının olmadığı mukozal remisyona idamesidir (5).

ÜK tanısı olan hastalar yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklere açısından çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Betteridge ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada; ÜK sıklığının kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık olduğu ve yaş ile görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (146). Benzer şekilde Kappelman ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde IBH sıklığını ulusal bir örnekleme belirlemeyi hedeflediği çalışmasında IBH sıklığının en yüksek oranda 50 yaş üstünde olduğu tespit edilmiştir (16). Molinie ve arkadaşlarının 2665 ÜK hastası ile gerçekleştirdiği geniş çaplı çalışmada: ÜK'in yaygınlığının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu ve en yüksek insidansın: erkeklerde 20-29 ve 50-59 yaşlarında, kadınlarda ise 30-39 yaş arasında olduğu tespit edilmiştir (147). Bizim çalışmamızda cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ÜK tanılı 74 hastanın 45'i (%60,8) erkek ve 29'u (%39,2) kadın olarak tespit edilmiş ve hastalar 19-68 yaş aralığında, yaş ortalaması 39,1±11,8 olup literatür ile benzerlik göstermektedir (16).

Literatüre bakıldığında, ÜK hastalarında normal popülasyona göre laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler araştırılmıştır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜK hastalarında aktivite ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada ÜK hastalarının sağlıklı bireylere göre daha düşük hemoglobin ve lenfosit seviyelerine ve daha yüksek lökosit, nötrofil ve trombosit değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (148). 183 ÜK hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların mayo endoskopik skoru ve trombosit sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada trombosit sayısı tam mukozal iyileşme için bağımsız bir tahmin faktörü olarak tespit edilirken klinik olarak stabil olan ÜK hastalarında tam iyileşmeden (Mayo skoru 0) kısmi iyileşmeye (Mayo skoru 1) geçişin önemli olduğu ve

bu geçişin trombosit değerlerini takip ederek tahmin edilebileceği belirtilmiştir (149). Yeniçeri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ÜK hastalarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP düzeylerinin aktif olgularda, inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (150). Bizim çalışmamızda hastalık aktivitesinin inflamasyon göstergeleri olarak kullanılan bazı laboratuvar değerleri; C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lökosit (Wbc), nötrofil, lenfosit, hemoglobin (Hb), platelet gibi değerler histolojik olarak aktif ve aktif olmayan olarak belirlenen hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. Histolojik olarak aktif koliti olanların lökosit ($p=0,004$), nötrofil ($p=0,003$), monosit ($p=0,009$), trombosit ($p<0,001$), CRP ($p<0,001$) ve sedimentasyon ($p=0,001$) değeri histolojik olarak aktif koliti olmayanların değerinden anlamlı şekilde yüksek, albumin ($p<0,001$) ve Hgb ($p=0,031$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür ve literatür ile benzerlik göstermektedir.

İnvaziv olmayan belirteçler, hastalığın aktivitesinin tayininde, tedaviye yanıtı değerlendirilmede, hastaların takibinde gereksiz invaziv işlemleri azaltmak, maliyet ve zaman kaybını en aza indirmek açısından önem taşımaktadır (10). Son zamanlarda CRP/Albumin oranı inflamatuvar süreçle ilişkili hastalıkların aktivite ve prognozlarının değerlendirilmesinde önem kazanmıştır (11).

Pankreas kanseri olan hastalarda CRP/albumin oranı ile hastaların prognozu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Murakawa ve arkadaşları tarafından radikal cerrahi yapılan ve ajduvan kemoterapi alan pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastalarda preoperatif CRP/albumin oranı ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan çalışmada tüm hastalar yüksek oranlı grup (CRP/albumin oranı $\geq 0,036$) ve düşük oranlı grup (CRP/albumin oranı $< 0,036$) olmak üzere iki grup halinde değerlendirilmiş. Yüksek ve düşük oranlı gruplarda 5 yıllık genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde CRP/albumin oranının bu hastalar için güçlü bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (151). Yine Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP/albumin oranının pankreas kanserinde anlamlı ve umut verici bir inflamatuvar prognostik skor olarak katkı sunabileceği ifade edilmiş, yüksek CRP/albumin oranının, 0,180 kesme değeri ile kötü prognoz için bağımsız bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (138).

CRP/albumin oranı mide kanseri, nazofarenks kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve sarkom hastalarında prognoz ile ilişkisi bakımından araştırılmıştır. Saito ve arkadaşları tarafından mide kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek

CRP/albumin oranı ile tümör büyüklüğü, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanırken aynı zamanda beş yıllık sağkalım oranının anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (141). Nazofarengeal karsinom hastalarında CRP/albumin oranının prognostik değerini daha iyi tanımlamak amacıyla yapılan ve 5553 hastayı kapsayan bir meta-analizde CRP/albumin oranı yüksek olan nazofarengeal karsinom tanılı hastaların prognozunun daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır (140). Benzer şekilde Fang ve arkadaşları tarafından 2695 sarkom hastasını kapsayan bir meta-analizde ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında CRP/albumin oranı ile prognoz ilişkisi araştırılmış ve yüksek CRP/albumin değerinin düşük sağkalımı öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir (139, 152).

Kaplan ve arkadaşları tarafından akut pankreatit hastalarında prognoz ve mortalite için CRP/albumin oranının tahmine dayalı önemi belirlemek yapılan bir çalışmada 192 akut pankreatit hastasının Ranson skorları, Atlanta sınıflaması ve CRP/albumin oranları hesaplanmış. CRP/albumin oranı yüksek olan (>16.28) hastalarda CRP/albumin oranı düşük olan (≤ 16.28) hastalara göre Ranson ve Atlanta sınıflamalarının daha yüksek olduğu görüldü. CRP/albumin oranında 1 birimlik bir artışın mortalite riskinde 1,52 kat artışa neden olduğu bulunmuştur. CRP/albumin oranı yüksek olan (>16.28) hastaların ölüm riskinin 19,3 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (142).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında da hastalık aktivitesini invaziv yöntemlere ihtiyaç olmadan tahmin etmede CRP/albumin oranının etkinliği araştırılmaktadır. Qin ve arkadaşları tarafından Crohn hastalığı olan hastalarda CRP/albumin oranı ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastalar aktif hastalığı olan hastalar (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi >150) ve remisyonda olanlar olarak iki grup halinde incelenmiş. CRP/albumin oranının aktif ve aktif olmayan CH arasında ayırım yapmak için yararlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmış ve CRP/albumin oranının hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (153). Yine ÜK tanısı olan 275 hasta ve CH tanısı olan 601 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada hastalık aktivitesini belirlemek adına ÜK için Mayo skoru ve CH hastaları için Crohn hastalığı aktivite indeksi kullanılmış ve çalışma sonucunda CRP/albumin oranının her iki hasta grubu için aktif hastalık olanlarda aktif hastalık olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (154).

ÜK hastalarında CRP/albumin oranı ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında hastalığın aktivitesini öngörme, steroid cevabını değerlendirmede ve bir sonraki

basamak tedavisine geçme gereksinimini belirleme gibi durumlardaki etkinliği değerlendirilmiştir. Gibson ve arkadaşları tarafından ÜK hastalarında yapılan bir çalışmada steroid yanıtını değerlendirmede ve kurtarma tedavisi ihtiyacını öngörmeye CRP/albumin oranının etkinliği araştırılmıştır. 124 akut şiddetli ÜK hastasında yapılan prospektif çalışmada steroidlere yanıt tahmin etmek için CRP/albumin oranının özellikle ile dışkı sıklığı birlikte değerlendirildiğinde önemli bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (144). Benzer bir çalışmada 235 steroid alan ÜK hastasında steroide yanıtı öngörmeye CRP/albumin oranı ve endoskopik aktivite ilişkisi değerlendirilmiş ve eşzamanlı olarak CRP ≥ 50 mg/L, albümin ≤ 30 g/L ve artmış endoskopik aktivite olan hastaların %78,1'inin iv steroidlere yanıt vermediği tespit edilmiştir (143). Yine bir başka çalışmada CRP/albumin oranının steroid refrakter akut şiddetli ülseratif kolit hastalarında infliksimab tedavisine yanıtı değerlendirmede ve kolektomiye öngörmeye güçlü bir belirteç olduğu belirtilmiştir (155).

CRP/albumin oranının ÜK hastalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde dizayn edilmiş Sayar ve arkadaşları tarafından yapılan ve 129 ÜK hastasının dahil edildiği çalışmada hastalar aktivitesine göre remisyon, hafif, orta ve ağır hastalık olarak gruplandırılmış, CRP, CRP/albumin, eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) ve albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu çalışmaya ve literatürdeki diğer çalışmalara paralellik gösterecek şekilde bizim çalışmamızda endoskopik olarak aktif olanların (EAI ≥ 4) CRP ($p < 0,001$), CRP/albumin ($p < 0,001$), lökosit ($p = 0,001$), nötrofil ($p = 0,001$), monosit ($p = 0,024$), trombosit ($p = 0,002$) ve sedimentasyon ($p = 0,001$) değeri endoskopik olarak remisyonunda olanların (EAI < 4) değerinden anlamlı şekilde yüksek ve albumin ($p = 0,001$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamız kapsamında bakılan parametrelerin endoskopik aktivitenin yanı sıra histolojik aktivite ile ilişkisi analiz edildiğinde de benzer sonuçlara varılmıştır. Histolojik olarak aktif koliti olanların CRP ($p < 0,001$), CRP/albumin ($p < 0,001$), lökosit ($p = 0,004$), nötrofil ($p = 0,003$), monosit ($p = 0,009$), trombosit ($p < 0,001$) ve sedimentasyon ($p = 0,001$) değeri histolojik olarak aktif koliti olmayanların değerinden anlamlı şekilde yüksek, albumin ($p < 0,001$) ve Hgb ($p = 0,031$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

ÜK hastalarında çalışılan CRP/albumin oranının yüksek sensitivite ve spesifite için optimum kesme değerini belirlemek için yapılan ROC analizleri literatür taranarak çalışmamızın sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir. IBH hastalarında CRP/albumin oranı için yapılan ROC analizinde aktif ÜK ve CH için CRP/albumin oranının sırasıyla

%67,8 ve %75,8 sensitivite ve %86,7 ve %92,0 spesifite için optimum kesme değerlerinin 0,18 ve 0,43 olduğunu göstermiştir (154). Crohn hastalarında yapılan ROC analizinde CRP/albumin oranının (0,69 kesme değeri ile) Crohn hastalığının aktivitesini öngörmede sensitivitesinin %59,7, spesifitesinin %81,6 olduğu hesaplanmıştır (153). Sayar ve arkadaşlarının ÜK hastalarında yaptığı çalışmanın ROC analizinde CRP/albumin oranının 0,941 kesme değeri için duyarlılık %88,9, özgüllük %90,3, pozitif prediktif değeri %85,1, negatif prediktif değeri %92,8 olarak hesaplanmıştır (11). Bizim çalışmamızın aktif kolit varlığı durumuna göre CRP/albumin değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre ise kesme noktası 0,08 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktadaki duyarlılık %75, özgüllük ise %96,67 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %97,06 olarak, negatif prediktif değer ise %72,46 olarak bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,870 olarak bulunmuştur. Hesaplanan değerler literatür ile benzerlik göstermekte olup CRP/albumin oranı ÜK hastalarında hastalık aktivitesi ile önemli ölçüde ilişkilidir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda patolojik olarak ülseratif kolit tanısı almış, laboratuvar tetkiklerinde ve hasta dosyalarında yeterli veri elde edilmiş, 18 yaş üstü ve patoloji raporlarına göre aktif koliti olan 44 hasta ve aktif koliti olmayan 30 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların 45'i (%60,8) erkek ve 29'u (%39,2) kadındı. Çalışmamızda erkek hastaların oranı kadın hastaların oranına kıyasla yüksek tespit edildi; cinsiyet ile endoskopik ve mukozal aktivite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
2. Hastalar histolojik aktivite açısından değerlendirildiğinde aktif koliti olanların CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,004$), nötrofil ($p=0,003$), monosit ($p=0,009$), trombosit ($p<0,001$) ve sedimantasyon ($p=0,001$) değeri histolojik olarak aktif koliti olmayanların değerinden anlamlı şekilde yüksek, albumin ($p<0,001$) ve hemogloblin ($p=0,031$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür
3. Endoskopik olarak aktif olanların ($EAI\geq 4$) CRP ($p<0,001$), CRP/albumin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,001$), nötrofil ($p=0,001$), monosit ($p=0,024$), trombosit ($p=0,002$) ve sedimantasyon ($p=0,001$) değeri endoskopik olarak remisyonda olanların ($EAI<4$) değerinden anlamlı şekilde yüksek ve albumin ($p=0,001$) değeri ise anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür
4. Endoskopik aktivite ve histolojik (mukozal) aktivite ile CRP/albumin arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,001$).
5. Histolojik olarak aktif kolit varlığı durumuna göre CRP/albumin değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 0,08 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktadaki duyarlılık %75, özgüllük ise %96,67 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %97,06 olarak, negatif prediktif değer ise %72,46 olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R. S. Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future?. *Digestive diseases* 2010, 28(3), 395-405.
2. Kaya Muhsin, Ülseratif Kolitite Güncel Tedavi. *Güncel Gastroenteroloji* 2012; 16:2:136-42
3. Acarturk, G., Acay, A., Demir, K., Ulu, M. S., Ahsen, A., & Yuksel, S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease-as a new predictor of disease severity. *Bratislavske lekarske listy* 2015, 116(4), 213-217.
4. Da Silva, B. C., Lyra, A. C., Rocha, R., & Santana, G. O. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014, 20(28), 9458.
5. Ordas Ingrid, Eckmann Lars, Talamini Mark, Baugmart C Daniel, Sandborn J William. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19
6. Adams M. Stephen, Bornemann H. Paul, Ulcerative Colitis. *Am Fam Physician.* 2013;87(10):699-705.
7. Tripathi, K., & Feuerstein, J. D. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs in context* 2019, 8.
8. Rachmilewitz, D. O. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *British Medical Journal* 1989, 298(6666), 82-86.
9. Soubières, A. A., & Poullis, A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* 2016, 7(1), 41.
10. Hanafy, A. S., Monir, M. H., Malak, H. A., & Aiad, M. D. A simple noninvasive score predicts disease activity and deep remission in ulcerative colitis. *Inflammatory intestinal diseases* 2018, 3(1), 16-24.

11. Sayar, S., Kurbuz, K., Kahraman, R., Caliskan, Z., Atalay, R., Ozturk, O., ... & Ozdil, K. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. *Northern clinics of Istanbul* 2020, 7(1), 49.
12. Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., Matsui, T., Hirai, F., Inoue, N., ... & Shimosegawa, T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology* 2018, 53(3), 305-353.
13. Demir, A. K., Demirtas, A., Kaya, S. U., Tastan, I., Butun, I., Sagcan, M., ... & Yilmaz, A. The relationship between the neutrophil–lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2015, 31(11), 585-590.
14. Singh, U. P., Singh, N. P., Murphy, E. A., Price, R. L., Fayad, R., Nagarkatti, M., & Nagarkatti, P. S. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine* 2016, 77, 44-49.
15. Loftus Jr, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004, 126(6), 1504-1517.
16. Kappelman, M. D., Rifas–Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J., & Finkelstein, J. A. The prevalence and geographic distribution of Crohn’s disease and ulcerative colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007, 5(12), 1424-1429.
17. Tözün N, Dağlı Ü, Mantzaris G. Dağlı Ü ve İBH Çalışma Grubu. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. Falk Symposium 159. IBD 2007- Achievements in research and clinical practice, 2007;3-12.
18. Rubin, G. P., Hungin, A. P. S., Kelly, P. J., & Ling, J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000, 14(12), 1553-1559.
19. Lewis, J. D., Aberra, F. N., Lichtenstein, G. R., Bilker, W. B., Brensinger, C., & Strom, B. L. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004, 126(3), 665-673.
20. Vermeire, S., & Rutgeerts, P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes & Immunity* 2005, 6(8), 637-645.

21. Price, W. H. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *Journal of medical genetics* 1979, 16(4), 263-266.
22. Schinella, R. A., Greco, M. A., Cobert, B. L., Denmark, L. W., & Cox, R. P. Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Annals of internal medicine* 1980, 92(1), 20-23.
23. Roe, T. F., Coates, T. D., Thomas, D. W., Miller, J. H., & Gilsanz, V. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *New England Journal of Medicine* 1992, 326(25), 1666-1669.
24. Lee, S. H., eun Kwon, J., & Cho, M. L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal research* 2018, 16(1), 26.
25. Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., ... & Cho, J. H. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *science* 2006, 314(5804), 1461-1463.
26. Molodecky, N. A., & Kaplan, G. G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology* 2010, 6(5), 339.
27. Dutta, A. K., & Chacko, A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 2016, 22(3), 1088.
28. Hanai, H., & Sugimoto, K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Current pharmaceutical design* 2009, 15(18), 2087-2094.
29. Abegunde T Ayokunle, Muhammad H Bashir, Bhatti Owais, Ali Tauseef. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol* 2016 July 21; 22(27): 6296-6317.
30. Lunney, P. C., & Leong, R. W. L. Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012, 36(11-12), 997-1008.
31. Lamb, C. A., Kennedy, N. A., Raine, T., Hendy, P. A., Smith, P. J., Limdi, J. K., ... & Hawthorne, A. B. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019, 68(Suppl 3), s1-s106.

32. Luther, J., Dave, M., Higgins, P. D., & Kao, J. Y. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflammatory bowel diseases* 2010, 16(6), 1077-1084.
33. Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A. N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T. W., ... & Huttenhower, C. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 2019 569(7758), 655-662.
34. Cornish, J. A., Tan, E., Simillis, C., Clark, S. K., Teare, J., & Tekkis, P. P. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ACG* 2008, 103(9), 2394-2400.
35. Felder, J. B., Korelitz, B. I., Rajapakse, R., Schwarz, S., Horatagis, A. P., & Gleim, G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2000, 95(8), 1949-1954.
36. Ekblom, A., Adami, H. O., Helmick, C. G., Jonzon, A., & Zack, M. M. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *American journal of epidemiology* 1990, 132(6), 1111-1119.
37. Ungaro Ryan, Mehandru Saurabh, Allen B Patrick, Peyrin-Biroulet Laurent, Colombel F Jean, Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 April 29; 389(10080): 1756–1770.
38. Spiceland, C. M., & Lodhia, N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World journal of gastroenterology* 2018, 24(35), 4014.
39. Travis, S. P., Schnell, D., Krzeski, P., Abreu, M. T., Altman, D. G., Colombel, J. F., ... & Sandborn, W. J. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013, 145(5), 987-995.
40. Paine, E. R. Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology report* 2014, 2(3), 161-168.
41. Navaneethan, U., Jegadeesan, R., Gutierrez, N. G., Venkatesh, P. G., Arrossi, A. V., Bennett, A. E., ... & Kiran, R. P. Backwash ileitis and the risk of colon

- neoplasia in ulcerative colitis patients undergoing restorative proctocolectomy. *Digestive diseases and sciences* 2013, 58(7), 2019-2027.
42. DeRoche, T. C., Xiao, S. Y., & Liu, X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology report* 2014, 2(3), 178-192.
 43. Nostrant, T. T., Kumar, N. B., & Appelman, H. D. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987, 92(2), 318-328.
 44. Ahuja, V., Kumar, A., & Kochhar, R. Algorithm for managing severe ulcerative colitis. *Trop Gastroenterol* 2014, 35(Suppl 1), S40-4.
 45. Pabla, B. S., & Schwartz, D. A. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics* 2020, 49(4), 671-688.
 46. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006, 55(6), 749-753.
 47. Lewis, J. D., Chuai, S., Nessel, L., Lichtenstein, G. R., Aberra, F. N., & Ellenberg, J. H. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2008, 14(12), 1660-1666.
 48. Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., ... & Van Assche, G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, 6(10), 965-990.
 49. Truelove, S. C., & Witts, L. J. Cortisone in ulcerative colitis. *British medical journal* 1955, 2(4947), 1041.
 50. Lynch, R. W., Lowe, D., Protheroe, A., Driscoll, R., Rhodes, J. M., & Arnott, I. D. R. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013, 38(8), 935-945.
 51. Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. In *Mayo Clinic Proceedings* 2014, (Vol. 89, No. 11, pp. 1553-1563). Elsevier.

52. Levine S Jonathan, Burakoff Robert. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* April 2011; 7(4): 235- 241
53. Vavricka, S. R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Vavricka, B. M. P., Zeitz, J., ... & Swiss IBD Cohort Study Group. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* 2011, 106(1), 110-119.
54. Kethu, S. R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Journal of clinical gastroenterology* 2006, 40(6), 467-475.
55. Annese, V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi journal of medicine & medical sciences* 2019, 7(2), 66.
56. Clayton, T. H., Walker, B. P., & Stables, G. I. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clinical and experimental dermatology* 2006, 31(6), 823-824.
57. Orchard, T. R., Wordsworth, B. P., & Jewell, D. P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998, 42(3), 387-391.
58. Chan, J., Sari, I., Salonen, D., Silverberg, M. S., Haroon, N., & Inman, R. D. Prevalence of sacroiliitis in inflammatory bowel disease using a standardized computed tomography scoring system. *Arthritis care & research* 2018, 70(5), 807-810.
59. Befeler, A. S., Lissos, T. W., Schiano, T. D., Conjeevaram, H., Dasgupta, K. A., Millis, J. M., ... & Baker, A. L. Clinical course and management of inflammatory bowel disease after liver transplantation. *Transplantation* 1998, 65(3), 393-396.
60. Soetikno, R. M., Lin, O. S., Heidenreich, P. A., Young, H. S., & Blackstone, M. O. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2002, 56(1), 48-54.

61. Fevery, J., Henckaerts, L., Van Oirbeek, R., Vermeire, S., Rutgeerts, P., Nevens, F., & Van Steenberghe, W. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver International* 2012, 32(2), 214-222.
62. Castellano, F., Alessio, G., & Palmisano, C. Ocular manifestations of inflammatory bowel diseases: an update for gastroenterologists. *Minerva gastroenterology* 2021, 67(1), 91–100
63. Raj, A. A., Birring, S. S., Green, R., Grant, A., De Caestecker, J., & Pavord, I. D. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with airways disease. *Respiratory medicine* 2008, 102(5), 780-785.
64. Marotto, D., Atzeni, F., Ardizzone, S., Monteleone, G., Giorgi, V., & Sarzi-Puttini, P. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmacological Research* 2020, 105206.
65. Di Fabio, F., Lykoudis, P., & Gordon, P. H. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: an insidious association requiring a high degree of vigilance. *In Seminars in thrombosis and hemostasis*, 37 (3) (2011), pp. 220-225
66. Van Bodegraven, A. A., & Bravenboer, N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporosis International* 2020, 31(4), 637-646.
67. Ambruzs, J. M., & Larsen, C. P. Renal manifestations of inflammatory bowel disease. *Rheumatic Disease Clinics* 2018, 44(4), 699-714.
68. Rasmussen, H. H., Fonager, K., Sørensen, H. T., Pedersen, L., Dahlerup, J. F., & Steffensen, F. H. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease: a Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999, 34(2), 199-201.
69. Hamarat, H., & Temel, T. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının İzlem ve Tedavisi: Retrospektif Bir Çalışma. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2021, 22(1), 14-20.
70. Cioffi, M., De Rosa, A., Serao, R., Picone, I., & Vietri, M. T. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2015, 6(1), 13.

71. Chiarantini, E., Valanzano, R., Liotta, A. A., Cellai, A. P., Ilari, I., Prisco, D., ... & Abbate, R. Persistence of hemostatic alterations in patients affected by Crohn's disease after bowel surgery. *Thrombosis research* 1997, 87(6), 539-546.
72. Jewel DP, Feldman M, Scharschmidt BF, Sleinsenger MH et al. Ulcerative Colitis. *Gastrointestinal and Liver Disease*, Vol 2. 6 th. 1998; 1765-61.
73. Nguyen, G. C., Kaplan, G. G., Harris, M. L., & Brant, S. R. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG* 2008, 103(6), 1443-1450.
74. Dolar, M. E. Ülseratif kolit tanı ve ayırıcı tanısı. *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 2009, 2(1), 22-29.
75. Bakırtaş, M., Tazegül, G., Mutlu, E., Gültekin, M., & Yıldırım, B. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırımında Serolojik Belirteçlerin Tanısal Değeri. *Akdeniz Tıp Dergisi* 2021, 7(1), 96-102.
76. Yazici, S., Yazici, M., Erer, B., Erer, B., Calik, Y., Ozhan, H., & Ataoglu, S. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010, 21(2), 122-125.
77. Cherfane, C. E., Gessel, L., Cirillo, D., Zimmerman, M. B., & Polyak, S. Monocytosis and a low lymphocyte to monocyte ratio are effective biomarkers of ulcerative colitis disease activity. *Inflammatory bowel diseases* 2015, 21(8), 1769-1775.
78. Akpınar, M. Y., Ozin, Y. O., Kaplan, M., Ates, I., Kalkan, I. H., Kilic, Z. M. Y., ... & Kayacetin, E. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis. *Journal of medical biochemistry* 2018, 37(2), 155.
79. Deepak, P., & Bruining, D. H. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterology report* 2014, 2(3), 169-177.
80. Langan, R. C., Gotsch, P. B., Krafczyk, M. A., & Skillinge, D. D. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *American family physician* 2007, 76(9), 1323-1330.

81. Collins, P., & Rhodes, J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *Bmj* 2006, 333(7563), 340-343.
82. Scotiniotis, I., Rubesin, S. E., & Ginsberg, G. G. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999, 28(2), 391-421.
83. Roggeveen, M. J., Tismenetsky, M., & Shapiro, R. Ulcerative colitis. *Radiographics* 2006, 26(3), 947-951.
84. Jia, Y., Li, C., Yang, X., Dong, Z., Huang, K., Luo, Y., ... & Li, Z. P. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC gastroenterology* 2018, 18(1), 1-8.
85. Lee, J. M., & Lee, K. M. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clinical endoscopy* 2016, 49(4), 370.
86. Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., Stoker, J., Taylor, S. A., Baumgart, D. C., ... & Laghi, A. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013, 7(7), 556-585.
87. Choi, C. H., Jung, S. A., Lee, B. I., Lee, K. M., Kim, J. S., & Han, D. S. Diagnostic guideline of ulcerative colitis. *The Korean journal of gastroenterology= Taehan Sohwagi Hakhoe chi* 2009, 53(3), 145-160.
88. Bossuyt, X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clinical chemistry* 2006, 52(2), 171-181.
89. Wei, S. C., Chang, T. A., Chao, T. H., Chen, J. S., Chou, J. W., Chou, Y. H., ... & Wong, J. M. Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intestinal Research* 2017, 15(3), 266.
90. Chandra, L., Barrowman, J. A., Kutty, K. P., Bowmer, I. M., & Fardy, P. Campylobacter infection mimicking a relapse of ulcerative colitis. *Canadian Medical Association Journal* 1982, 126(4), 389.
91. Minami, M., Ohta, M., Ohkura, T., Ando, T., Ohmiya, N., Niwa, Y., & Goto, H. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing

- continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World journal of gastroenterology: WJG* 2007, 13(5), 754.
92. Dimitroulia, E., Spanakis, N., Konstantinidou, A. E., Legakis, N. J., & Tsakris, A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2006, 12(9), 879-884.
 93. Carter, M. J., Lobo, A. J., & Travis, S. P. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004 53(suppl 5), v1-v16.
 94. Kefalides, P. T., Hanauer, S. B., & Liang, B. A. Outcomes-Based Practice: Ulcerative Colitis: Diagnosis and Management. *Hospital Physician* 2002, 38(6), 53-63.
 95. Antonelli, E., Villanacci, V., & Bassotti, G. Novel oral-targeted therapies for mucosal healing in ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology* 2018, 24(47), 5322.
 96. Panés Julian, Alfaro Ignacio. New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Oct;13(10):963-973.
 97. Null, K. D., Xu, Y., Pasquale, M. K., Su, C., Marren, A., Harnett, J., ... & Healey, P. Ulcerative colitis treatment patterns and cost of care. *Value in Health* 2017, 20(6), 752-761.
 98. Vickers, A. D., Ainsworth, C., Mody, R., Bergman, A., Ling, C. S., Medjedovic, J., & Smyth, M. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *PLoS One* 2016, 11(10), e0165435.
 99. Seo, G. S., & Chae, S. C. Biological therapy for ulcerative colitis: an update. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2104, 20(37), 13234.
 100. Furfaro Federica, Bezzio Cristina, Ardizzone Sandro, Massari Alessandro, Franchis de Roberto, Maconi Giovanni. Overview of Biological Therapy in Ulcerative Colitis: Current and Future Directions. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2015 Vol. 24 No 2: 203-213
 101. Dubois-Camacho, K., Ottum, P. A., Franco-Muñoz, D., De la Fuente, M., Torres-Riquelme, A., Díaz-Jiménez, D., ... & Hermoso, M. A. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical

- practice to molecular biology. *World journal of gastroenterology* 2107, 23(36), 6628.
102. Connell, W. R., Kamm, M. A., Ritchie, J. K., & Lennard-Jones, J. E. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993, 34(8), 1081-1085.
 103. Present, D. H., Meltzer, S. J., Krumholz, M. P., Wolke, A., & Korelitz, B. I. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short-and long-term toxicity. *Annals of internal medicine* 1989, 111(8), 641-649.
 104. Hawthorne, A. B. Cyclosporin and refractory colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2003, 15(3), 239-244.
 105. Weisshof, R., El Jurdi, K., Zmeter, N., & Rubin, D. T. Emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Advances in therapy* 2018, 35(11), 1746-1762.
 106. Feuerstein, J. D., Akbari, M., Tapper, E. B., & Cheifetz, A. S. Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with infliximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 2016, 29(3), 341.
 107. Lichtenstein, G. R., Abreu, M. T., Cohen, R., & Tremaine, W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006, 130(3), 940-987.
 108. Cima, R. R., & Pemberton, J. H. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Archives of surgery* 2005, 140(3), 300-310.
 109. Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J., ... & Colombel, J. F. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2005, 353(23), 2462-2476.
 110. Barberio, B., Black, C. J., Savarino, E. V., & Ford, A. C. Cyclosporin or infliximab as rescue therapy in acute glucocorticosteroid-refractory ulcerative colitis: Systematic review and network meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021, 15(5), 733-741.
 111. Chao Y Sheng, Loshak Hannah. Biologics versus Immunomodulators for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Review of Comparative Clinical

Effectiveness and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 2019 Apr 17

112. Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life* 2019, 12(2), 113.
113. Bürger, M., Schmidt, C., Teich, N., & Stallmach, A. Medical therapy of active ulcerative colitis. *Visceral Medicine* 2015, 31(4), 236-245.
114. Sobrado, C. W., & Sobrado, L. F. Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2016, 29, 201-205.
115. Seah, D., & De Cruz, P. The practical management of acute severe ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016, 43(4), 482-513.
116. Feinberg E Adina, Valente A Michael. Elective Abdominal Surgery for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am.* 2019 Dec;99(6):1123-1140.
117. Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A. P., Ng, N., Umopathy, C., ... & Hashash, J. G. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-month* 2019, 65(12), 100851.
118. Choi, C. H., Moon, W., Kim, Y. S., Kim, E. S., Lee, B. I., Jung, Y., ... & Han, D. S. Second Korean guideline for the management of ulcerative colitis. *The Korean Journal of Gastroenterology* 2017, 69(1), 1-28.
119. Seifarth, C., Börner, L., Siegmund, B., Buhr, H. J., Ritz, J. P., & Gröne, J. Impact of staged surgery on quality of life in refractory ulcerative colitis. *Surgical endoscopy* 2017, 31(2), 643-649.
120. Arnell, T. D. Surgical management of acute colitis and toxic megacolon. *Clinics in colon and rectal surgery* 2004, 17(01), 71-74.
121. Skomorochow, E., & Pico, J. Toxic Megacolon. In StatPearls. StatPearls Publishing 2021
122. Yashiro, M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014, 20(44), 16389.

123. Singh, S., Stroud, A. M., Holubar, S. D., Sandborn, W. J., & Pardi, D. S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, (11).
124. Nitzan, O., Elias, M., Peretz, A., & Saliba, W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 2016, 22(3), 1078.
125. Sandborn, W. J. Pouchitis following heal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994, 107(6), 1856-1860.
126. Magro, F., & Sousa, H. T. Ulcerative colitis submucosal fibrosis and inflammation: more than just strictures. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2018, 47(7), 1033-1034.
127. Gabay, C., & Kushner, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine* 1999, 340(6), 448-454.
128. Osmand, A. P., Friedenson, B., Gewurz, H., Painter, R. H., Hofmann, T., & Shelton, E. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997, 74(2), 739-743.
129. Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Price, N., Dinges, D. F., & Mullington, J. M. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical chemistry* 2001, 47(3), 426-430.
130. Ablij, H. C., & Meinders, A. E. C-reactive protein: history and revival. *European Journal of Internal Medicine* 2002, 13(7), 412-422.
131. Agrawal, A., Shrive, A. K., Greenhough, T. J., & Volanakis, J. E. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *The Journal of Immunology* 2001, 166(6), 3998-4004.
132. Ren, Y., & Savill, J. Apoptosis: the importance of being eaten. *Cell Death & Differentiation* 1998, 5(7), 563-568.
133. Póvoa, P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care medicine* 2002, 28(3), 235-243.

134. Ledue, T. B., & Rifai, N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry* 2003, 49(8), 1258-1271.
135. Tayyab, S., & Feroz, S. R. Serum albumin: clinical significance of drug binding and development as drug delivery vehicle. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2021, 123, 193-218.
136. Annane, D., Siami, S., Jaber, S., Martin, C., Elatrous, S., Declère, A. D., ... & CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama* 2013, 310(17), 1809-1817.
137. Bharadwaj, S., Ginoya, S., Tandon, P., Gohel, T. D., Guirguis, J., Vallabh, H., ... & Hanouneh, I. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterology report* 2016, 4(4), 272-280.
138. Liu, Z., Jin, K., Guo, M., Long, J., Liu, L., Liu, C., ... & Yu, X. Prognostic value of the CRP/Alb ratio, a novel inflammation-based score in pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology* 2017, 24(2), 561-568.
139. Ni, X. F., Wu, J., Ji, M., Shao, Y. J., Xu, B., Jiang, J. T., & Wu, C. P. Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer. *Asia-pacific Journal of Clinical Oncology* 2018, 14(6), 402-409.
140. Gao, N., Yang, R. N., Meng, Z., & Wang, W. H. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Bioscience reports* 2018, 38(6).
141. Saito, H., Kono, Y., Murakami, Y., Shishido, Y., Kuroda, H., Matsunaga, T., ... & Fujiwara, Y. Prognostic significance of the preoperative ratio of C-reactive protein to albumin and neutrophil-lymphocyte ratio in gastric cancer patients. *World journal of surgery* 2018, 42(6), 1819-1825.
142. Kaplan, M., Ates, I., Akpinar, M. Y., Yuksel, M., Kuzu, U. B., Kacar, S., ... & Kayacetin, E. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2017, 16(4), 424-430.

143. Grant, R. K., Jones, G. R., Plevris, N., Lynch, R. W., Jenkinson, P. W., Lees, C. W., ... & Arnott, I. D. The ACE (albumin, CRP and endoscopy) index in acute colitis: a simple clinical index on admission that predicts outcome in patients with acute ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2021, 27(4), 451-457.
144. Gibson, D. J., Hartery, K., Doherty, J., Nolan, J., Keegan, D., Byrne, K., ... & Doherty, G. A. CRP/Albumin Ratio. *Journal of clinical gastroenterology* 2018, 52(6), e48-e52.
145. Zhou, F. S., Gao, N., Sun, X., Jiang, X. Y., Chen, J. J., Mao, Q. Q., & Zhong, L. C-reactive protein/albumin ratio is a useful biomarker for predicting the mucosal healing in the Crohn disease: A retrospective study. *Medicine* 2021, 100(10).
146. Betteridge, J. D., Armbruster, S. P., Maydonovitch, C., & Veerappan, G. R. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the US military health care population. *Inflammatory bowel diseases* 2013, 19(7), 1421-1427.
147. Molinie, F., Gower-Rousseau, C., Yzet, T., Merle, V., Grandbastien, B., Marti, R., ... & Cortot, A. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999). *Gut* 2004, 53(6), 843-848.
148. Zhang, M. H., Wang, H., Wang, H. G., Wen, X., & Yang, X. Z. Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments. *World Journal of Clinical Cases* 2021, 9(2), 334.
149. Nakarai, A., Kato, J., Hiraoka, S., Inokuchi, T., Takei, D., Moritou, Y., ... & Yamamoto, K. Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014, 20(48), 18367.
150. Yeniçeri, M., Güney, B. Ç., Küçük, İ., Kara M., Yazgan, Y., & Kaplan, M. Ülseratif kolitte hastalığın şiddetini öngörmede non-invaziv belirteçler olarak hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi. *Journal of Medicine and Palliative Care* 2020, 1(3), 53-57.
151. Murakawa, M., Yamamoto, N., Kamioka, Y., Kamiya, M., Kobayashi, S., Ueno, M., ... & Morinaga, S. Clinical Implication of Pre-operative C-reactive Protein-Albumin Ratio as a Prognostic Factor of Patients With Pancreatic Ductal

Adenocarcinoma: A Single-institutional Retrospective Study. *in vivo* 2020, 34(1), 347-353.

152. Fang, E., Wang, X., Feng, J., & Zhao, X. (2020). The Prognostic role of Glasgow prognostic score and C-reactive protein to albumin ratio for sarcoma: a system review and meta-analysis. *Disease markers*, 2020.
153. Qin, G., Tu, J., Liu, L., Luo, L., Wu, J., Tao, L., ... & Pan, W. (2016). Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease activity. *Medical Science Monitor*, 22, 4393-4400.
154. Chen, Y. H., Wang, L., Feng, S. Y., Cai, W. M., Chen, X. F., & Huang, Z. M. (2020). The relationship between C-reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Research and Practice*, 2020.
155. Con, D., Andrew, B., Nicolaidis, S., van Langenberg, D. R., & Vasudevan, A. (2021). Biomarker dynamics during infliximab salvage for acute severe ulcerative colitis: C-reactive protein (CRP)-lymphocyte ratio and CRP-albumin ratio are useful in predicting colectomy. *Intestinal Research*.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onay Formu

