



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANI, RDW VE MPV'NİN ENDOSKOPİK AKTİVASYONU
BELİRLEMEDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP TÜRKMEN

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN-2022



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANI, RDW VE MPV’NİN ENDOSKOPIK AKTİVASYONU
BELİRLEMEDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP TÜRKMEN

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN-2022



ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ŞAHİN TUTAK danışmanlığında Dr. Zeynep TÜRKMEN tarafından yapılan “*Ülseratif Kolit Hastalarında Nötrofil/Lenfosit oranı, RDW ve MPV’nin Endoskopik Aktivasyonu Belirlemedeki Rolü*” başlıklı tez çalışması .../.../2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALINDA** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....: Doç. Dr. Ramazan İlyas ÖNER

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

(İmza)

ÜYE.....: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ŞAHİN TUTAK

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

(İmza)

ÜYE.....: Doç. Dr. Ali GÜREL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD Nefroloji BD

(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

...../...../2022

Prof. Dr. Mehmet TURGUT

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında yardımlarını, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Dr. Öğrt. Üyesi Hüseyin Kaçmaz'a, tez danışmanım Dr. Öğrt. Üyesi Ayşe Şahin Tutar'a, yapıcı eleştirileri ile tıp eğitiminin her aşamasında olduğu gibi tezimde de bilgi ve tecrübesini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Bülent Özdemir hocama ve eğitiminin her zerresinde emekleri olan tüm hocalarıma,

Son olarak hayatımda alternatifi olmayan ve en değerli varlığım annem başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
TANIM.....	2
EPİDEMİYOLOJİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİYOLOGİ.....	4
TANI	7
TEDAVİ.....	12
Hafif-orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Medikal Tedavi	13
Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolitte Medikal Tedavi.....	14
HASTALIK AKTİVİTESİNİN TANIMI	16
Ortalama Trombosit Hacmi	19
Kan Nötrofil / Lenfosit Oranı	20
Trombosit / Lenfosit Oranları	21
Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği	21
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR.....	244
TARTIŞMA	400
SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	50
EKLER.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GİS:	Gastrointestinal Sistem
İBH:	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
ÜK:	Ülseratif Kolit
CH:	Crohn Hastalığı
İBS:	İrritabl Barsak Sendromu
KRK:	Kolorektal kanser
ECCO:	Crohn Ve Kolit Organizasyonu
CRP:	C-reaktif protein
ESR:	Sedimantasyon
WBC:	White Blood Cell
HMG:	Hemoglobin
RDW:	Retikülosit Dağılım Genişliği
MPV:	Ortalama platelet hacmi
NLR:	Nötrofil/lenfosit oranı
PLR:	Trombosit/Lenfosit Oranı
p-ANCA:	Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antiko
PSK:	Primer sklerozan kolanjit
5-ASA:	5-aminosalisilik asit
ASCA:	Saccharomyces cerevisiae antikor
AZA:	Azatiopürin
COX:	Siklooksijenaz
IFX:	İnfliksımab
KAİ:	Klinik aktivite indeksi
IL:	İnterlökin
MIF:	Makrofaj İnhibitör Faktör
KS:	Kortikosteroid
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
6-MP:	6-merkaptopürin

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:İBH Epidemiyolojisi (21)	3
Tablo 2:İBH’da kopyalanmış genetik lokuslar (27).....	4
Tablo 3:ÜK için kullanılan tanımlar ve klinik önemleri (ECCO 2016 Uzlaşısı Raporu)	7
Tablo 4:Truelove ve Witts şiddet indeksi (21).....	8
Tablo 7:Rachmilewitz skoru (53).....	16
Tablo 8:Mayo skorlama sistemi (2).	17

ÖZET

Ülseratif Kolit hastalarında Nötrofil/Lenfosit oranı, RDW ve MPV'nin endoskopik aktivasyonu belirlemedeki rolü

Amaç: Histopatolojik ve endoskopik olarak ÜK(Ülseratif kolit) tanısı almış hastalarda, Mayo endoskopik skorlamasına göre aktif ve remisyon dönemleri tespit edilip, sağlıklı ve kolonoskopisi normal popülasyondaki hastalarda MPV(ortalama trombosit hacmi), NLR(nötrofil/lenfosit oranı) ve RDW(eritrosit dağılım genişliği değerlerinin) karşılaştırılarak endoskopik ve klinik değerlendirmede öngörülebilir faktörler olup olmayacağının (1), bu değerlerin ESR(eritrosit sedimentasyon hızı), lökosit ve CRP(C-reaktif protein) ile korelasyonu retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2018 -2021 yılları arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran ÜK tanısı almış 143 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Çalışmada Ocak 2018 ve Mart 2021 tarihleri arasında endoskopik ve histopatolojik olarak ülseratif kolit tanısı konulan, medikal tedavilerine başlanmış 18-65 yaşları arasındaki 143 vaka hasta grubunu oluşturdu ve sağlıklı popülasyonda kolonoskopisi yapıp normal bulunmuş 103 vaka sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edildi. Hikayesinde malignite, romatolojik hastalık, bilinen hematolojik hastalık, otoimmün hastalık ve inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada; hastalık şiddetine ait kolonoskopik bulgular, CRP, ESR, RDW, MPV, nötrofil, lenfosit, NLR, hgb(hemoglobin), wbc(beyaz küre) gibi inflamasyon belirteçleri tespit edildi. Hastalar kolonoskopik özellikleri ve klinik bulgularından yararlanılarak kategorize edildi. Hastalar Mayo endoskopik skora kullanılarak remisyon ve orta-ağır hastalık (aktif hastalık) olmak üzere iki farklı gruba ayrıldı. Gruplar arasında NLR, RDW ve MPV değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırma grubu remisyon döneminde 132, aktif kolit dönemde 143 ülseratif kolit hastalarından ve 103 ÜK olamayan kontrol grubundan oluşan 378 kişiden oluşturuldu. Araştırma grubunun %59.5'i erkek ve %40.5'i kadındır. Araştırma grubunun %37.8'i aktif ÜK idi, %34.9'u remisyon dönemindeki ÜK hastalarından oluştu ve %27.3'ü kontrol grubu idi. MPV ortalaması kontrol gruptaki hastalarda remisyon dönemindeki ve aktif kolit dönemindeki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Remisyon ve aktif dönemindeki hastaların MPV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aktif dönemindeki hastaların ve kontrol gruptaki hastaların RDW ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aktif dönemindeki hastaların NLR ortalamaları, remisyon dönemindekilere ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastalarda remisyon döneminden aktif dönemine geçişte diğerlerinden bağımsız olarak değişiklik gösteren parametreler CRP, Platelet ve MPV değerleridir. Remisyon ve aktif dönemleri arasında en fazla fark CRP değerlerinde olmaktadır. CRP, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 1.83 kat artmaktadır. MPV, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 0.35 kat artmaktadır. Platelet, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 0.01 kat artmaktadır. NLR, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 0.25 kat artmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. RDW, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 0.08 kat azalmaktadır ancak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: MPV, RDW, NLR, ÜK için inflamatuvar belirteçlerdir. Bunların düzeyi hastalığın klinik, laboratuvar ve endoskopik aktivitesini öngörmeye, takip ve tedavide yol gösterici olabilir. Ancak kullanabilmek için daha kapsamlı ve ileriye dönük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, endoskopik aktivasyon, nötrofil/ lenfosit oranı, MPV, RDW

SUMMARY

The role of Neutrophil-Lymphocyte ratio, RDW, and MPV in determining endoscopic activation in ulcerative colitis patients

Objective: In patients with histopathologically and endoscopically diagnosed ulcerative colitis, active and remission periods are determined according to Mayo endoscopic scoring, and MPV(mean platelet volume), NLR(neutrophil-lymphocyte ratio) and RDW(red cell distribution width) values are compared with healthy and normal colonoscopy patients, and whether these values will be predictable factors in endoscopic and clinical evaluation (1). It was aimed to retrospectively investigate the correlation with ESR(erythrocyte sedimentation rate), leukocytes and CRP(C-reactive protein).

Materials and Methods: In the study, the files of 143 patients diagnosed with UK who applied to the gastroenterology and internal medicine outpatient clinics of Adıyaman University Training and Research Hospital between 2018 and 2021 were retrospectively scanned. In the study, 170 cases between the ages of 18-65 years, who were diagnosed with UK endoscopically and histopathologically between January 2018 and March 2021, were included in the patient group, and 103 cases who were found to be normal after colonoscopy were included as the healthy control group. Patients with a history of malignancy, rheumatological disease, known hematological disease, autoimmune disease and inflammatory disease were excluded from the study. In the study; colonoscopic findings of disease severity, CRP, ESR, RDW, MPV, neutrophil, lymphocyte, NLR, hgb(hemoglobin) Inflammation markers such as WBC(white blood cell) were detected. Patients were categorized based on their colonoscopic features and clinical findings. Patients were divided into two different groups as remission and moderate-severe disease (active disease) using Mayo endoscopic scoring. NLR, RDW and MPV values were compared between the groups.

Results: The research group consisted of 378 people, consisting of UK patients in remission and active colitis, and the control group. 59.5% of the research group is male and 40.5% is female. 37.8% of the study group had active ulcerative colitis, 34.9% of them were ulcerative colitis patients in remission and 27.3% were the

control group. The mean MPV was statistically significantly higher in patients in the control group than in patients in remission and active colitis. There was no statistically significant difference between the mean MPV of the patients in remission and active period. There was no statistically significant difference between the RDW averages of the patients in the active period and the patients in the control group. Neutrophil/Lymphocyte averages of the patients in the active period were statistically significantly higher than those in the remission period and the control group. There was no statistically significant difference between the Neutrophil/Lymphocyte ratio of the control group and the patients in the remission period. The parameters that change independently from the others in the transition from the remission period to the active period in patients are CRP, Platelet and MPV values. The biggest difference between remission and active periods is in CRP values. CRP increases 1.83 times during the active period compared to the remission period. MPV increases 0.35 times during the active period compared to the remission period. Platelet increases 0.01 times in the active period compared to the remission period. NLR increases 0.25-fold in the active period compared to the remission period, but it was not found to be significant. RDW decreases 0.08-fold in the active period compared to the remission period, but it was not found to be significant.

Conclusion: MPV, RDW, NLR are inflammatory markers for UK. Their level can be a guide in predicting the clinical, laboratory and endoscopic activity of the disease, in follow-up and treatment. However, more comprehensive and prospective studies are needed to be able to use it.

Keywords: Ulcerative colitis, endoscopic activation, neutrophil-lymphocyte ratio, MPV, RDW

GİRİŞ

ÜK, kalın bağırsağın iç yüzünü döşeyen tabakanın ülserli ve iltihaplı hastalığıdır. Lezyon, tipik olarak %95 olguda rektumdan başlar ve kalın bağırsağın başlangıcına doğru yayılır. Hastalık aktivitesi, kombine klinik ve endoskopik değerlendirmelere dayalı olarak hafif, orta, şiddetli veya fulminan olarak sınıflandırılabilir. Tedavinin amacı, kontrolsüz kanama, kolorektal kanser ve kolektomi gibi geç dönem komplikasyonları önlemek için klinik ve endoskopik remisyona sağlamak ve sürdürmektir (2).

Kolit şüphesi olan hastalarda distal kolonun sigmoidoskop kullanılarak değerlendirilmesi ilk olarak Bargen 1935 tarafından tanımlandı. O zamandan beri, ÜK için tıbbi tedavinin klinik denemelerinde hastalık aktivitesini değerlendirmek için çeşitli endoskopik, klinik ve birleşik indeksler geliştirilmiştir.

Feagan 2005, hastaları inflamasyon derecesine göre sıfırdan dörde kadar bir ölçekte değerlendirerek Baron Skorunu değiştirmiş, bu indeks Modifiye Baron Skoru veya Feagan Skoru olarak bilinir. En sık kullanılan endoskopik ölçümlerden biri olan Mayo Endoskopik Alt Skor (Mayo Klinik Skorunun bir bileşeni), normal veya inaktif, hafif, orta veya şiddetli hastalığı olan hastalara sıfır puan verilen dört noktalı bir skora sistemidir (3).

Bu yöntemlerin maliyeti ve komplikasyonları hastalığın takibinde zorluklara sebep olmaktadır. Endoskopinin hastalığı tanıma takibindeki gücü; daha az maliyetli, komplikasyonu ve invazyonu daha düşük markerlarda aranmaya başlanmıştır. Plateletlerin hastalığın patogeneğinde oynadıkları rol bir takım çalışmalarla gösterilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalıklarındaki tromboembolik olaylarda da sayı ve morfoloji farkı gösterilen trombositlerin inflamatuvar mediatörler vasıtası ile enflamasyonu arttırmaktadırlar (4). Bu durumun sayının yanında hacimle ilişkili olduğu bulunmuştur. MPV, İBH(İnflamatuvar Barsak Hastalığı)'de azalmakta ve hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkili gibi görünmektedir. Her ne kadar bunun sebebi net olarak bilinmese de sistemik inflamatuvar sürecin erken dönemlerindeki trombopoez aşamasındaki bozukluklar ile ilişkisi olabilir (5).

GENEL BİLGİLER

TANIM

ÜK, rektumdan proksimale uzanan kolonik mukozal inflamasyon ile karakterize, kanlı ishal ve karın krampları ile tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Crohn hastalığı (CH) ile birlikte idiyopatik İBH kategorisine giren ÜK ilk olarak 1800'lerde Samuel Wilks tarafından tanımlanmıştır (6).

Dünya genelinde sıklığı son yıllarda artan ÜK Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görülme sıklığı Asya, Latin Amerika ve Doğu Avrupa gibi gelişmekte olan ülkelere daha fazla olmasıyla beraber dünya çapında bir sağlık sorunudur (7).

Kolonun mukozal tabakasında sınırlı tekrarlayan inflamasyon dönemleri ile karakterize bu hastalık genellikle rektumu tutar ve kolonun proksimal kısımlarına doğru yayılarak arada sağlam mukoza bırakmaksızın kolonun diğer kısımlarını tutabilir. Klinik olarak karşımıza rektal kanama, karın ağrısı ve diyare ile gelen hastaların ilişkili semptomları arasında rektal inflamasyonun sonucu olarak tenesmus ve inkontinans da olabilir (8). Bunun yanında seyri sırasında sık sık tekrar eden nüks ve iyileşme döngülerine başta eklem, göz ve cilt tutulumu olmak üzere barsak dışı komplikasyonlar eşlik edebilir (9).

Atak ve remisyonlarla seyreden hastalığın tedavisi şiddetine ve yaygınlığına göre seçilmekle beraber amaç öncelikle aktivasyonun indüksiyonu, devamında ise steroidden bağımsız bir remisyonun idamesini sağlamaktır. Hastalığın ana tedavisinde mesalamin, kortikosteroidler, immünesupresifler ve monoklonal antikorlar yer almaktadır (10).

Medikal tedavi çoğunlukla hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkili olmasına rağmen hastaların %15'e yakınında tedavi başarısızlığı veya ülseratif kolitin masif kanama, toksik megakolon, perforasyon, striktür, neoplazi komplikasyonları nedeniyle kolektomi ihtiyacı olmaktadır.

ÜK hastalığından CH ile birlikte 2015 yılı itibarıyla yaklaşık 11,2 milyon kişi etkilenmiştir (11). 1950 yılından sonra daha yaygın hale gelen hastalığın yıllık insidansı %0.01-0.20 olmakla birlikte prevalansı %0.01-0.5'dir (12). Bimodal dağılım gösteren hastalık ilk pikini 30-40 yaş arası ikinci pikini ise yaşamın 6. dekadında yapmaktadır (10). İBH'nin coğrafi dağılımı dünya çapında benzer olmakla birlikte (Tablo1) yılda en yüksek sayıda ÜK vakası Kanada, Yeni Zelanda ve Birleşik Krallık'ta bulunmuştur (13). Hastalık Kuzey Amerika ve Avrupa'da diğer bölgelere göre daha yaygındır (14). Doğu Avrupa'ya kıyasla Batı Avrupa'da daha yaygındır (15) ÜK, CH'ı birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık bir milyon insanı etkiler (16). CH olduğu gibi, ÜK Askenazi Yahudileri arasında coğrafi konumdan bağımsız 2-4 kat fazla olmakla beraber en yüksek prevalans Kafkasyalılar arasında görülmektedir (17). 20 yaşından önce apendektomi (18) ve mevcut tütün kullanımı ÜK gelişimine karşı koruyucudur. Bununla birlikte, eski tütün kullanımı, hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (19).

Tablo 1: İBH Epidemiyolojisi (20)

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
İnsidans (Kuzey Amerika)	2.2-14.3/100.000	3.1-14.6/100.000
Başlama yaşı	15-30 ve 60-80	15-30 ve 60-80
Erkek/kadın oranı	1/1	1.1-1.8/1
Sigara içimi	Hastalıktan koruyabilir	Hastalığa neden olabilir
Oral kontraseptifler	Risk artmamıştır	Göreceli risk 1.4
Apendektomi	Koruyucu	Koruyucu değil
Tek yumurta ikizleri	% 6 uyuşma	%58 uyuşma
Çift yumurta ikizleri	% 0 uyuşma	%4 uyuşma

Etnik köken her iki grup için: Yahudi >Yahudi olmayan Kafkasyalı > Afrika Kökenli Amerikalı > İspanyol > Asyalı

ETYOPATOGENEZ

ÜK'in doğrudan nedenleri bilinmemekle beraber genetik, çevresel aşırı aktif bağışıklık sistemi gibi faktörler suçlanmaktadır.

Genetik Faktörler

ÜK'in nedenine yönelik bir genetik bileşen, ailelerde ÜK'in kümelenmesine, farklı etnik kökenler arasındaki prevalans varyasyonuna, genetik belirteçler arasındaki bağlantılara dayandırılabilir (21). Ayrıca tek yumurta ikizlerinde görülme oranı %10 iken dizigotik ikizlerde görülme oranı sadece %3'tür (22). Ülseratif koliti olan kişilerin %8 ila 14'ünün ailesinde inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü vardır. Ayrıca, birinci derece akrabasında ÜK bulunan kişilerde hastalığa yakalanma riskleri dört kat artmaktadır (23).

Bazı varsayılan bölgeler, OCTN1 ve OCTN2 gibi taşıyıcı proteinleri kodlar, diğer potansiyel bölgeler, MAGUK ailesi gibi hücre iskele proteinlerini içerir. HLA(Human lökosit antijenleri)'nin de burda etkili olabileceği düşünülmektedir. Tespit edilen en belirgin bağlantı 16. kromozomun perisentromerik bölgesindeki NOD 2 (nucleotid5 binding oligomerization domain 2) geni ve proteini (24).

Tablo 2:İBH'da kopyalanmış genetik lokuslar (25).

İBH Lokus	Kromozom	Gen	Fenotip
İBH1	16q	CARD15	CH
İBH2	12q	-	CH,ÜK
İBH3	6p	MHC?	CH
İBH4	14q	-	CH
İBH5	5q	OCTN?	CH
İBH6	19p	-	CH,ÜK
İBH7	1p	-	CH,ÜK
İBH8	16p	-	CH
İBH9	3p	-	CH
-	10q	DLGS	CH
-	1p	IL-23R	CH,ÜK
-	2q	ATG16L1	CH
-	5p	PTGER4	CH

Çevresel faktörler

Diyet, emzirme ve ilaçlar dahil olmak üzere ülseratif kolitin patogeneze katkıda bulunan çevresel faktörler için birçok hipotez ortaya atılmıştır (26). Aslında prevelansın 20.yy'ın son yarısında artış görülmesi bazı çevreler tarafından çevresel faktörler ile ilişkilendirilmiş olup yapılan çalışmalar sigara, ilaçlar, beslenme, hijyen, psikososyal faktörler gibi birçok çevresel faktörün ÜK gelişimindeki etkisini göstermiştir. İBH hastalarının 2/3'ünde tanımlanabilir bir genetik faktör olmaması, barsak mikrobiyotası ve çevresel faktörlerin hastalıktaki etkisini düşündürmüştür. Bununla beraber barsak mikrobiyotası sigara, beslenme, antibiyotikler, anne sütü alma gibi çevresel faktörler ile direkt ilişkili bir yapıdır (27).

Kolon, iltihabı teşvik edebilecek birçok diyet maddesine maruz kaldığından, diyet faktörlerinin hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığının patogenezinde rol oynadığı varsayılmıştır. Ancak mevcut araştırmalarda, diyet ile ülseratif kolit gelişimi arasında bağlantı göstermemektedir (28).

İmmünolojik Faktörler

Normalde mukozal immün sistem, oral toleransa bağlı olarak mukozal içeriğe karşı cevapsızdır. Eriyebilen antijenler subkütan veya intramusküler yerine oral olarak alındığında antijene spesifik cevapsızlık uyarılır. Oral toleransın uyarılmasında pek çok mekanizma rol oynar ve bunlar antijene reaktif T hücrelerin delesyon veya anerjisi ya da interlökin 10 (IL-10) ve transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi inhibitör sitokinlerin sekresyonu yoluyla barsak inflamasyonunun baskılandığı CD4+ T hücre aktivasyonunu kapsar. Diyetteki antijenlere ve intestinal lümendeki komensal floraya karşı olan immün cevabın eksikliğinden oral tolerans sorumlu olabilir. İBH'da bu inflamasyonun baskılanması değişerek kontrol edilemeyen bir inflamasyona yol açar. Bu düzenlenmiş immün baskılanmanın mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (20). Bu immünolojik dengenin bozulması durumunda oluşan intestinal mukozal inflamasyonun abartılı yanıtı ve bu yanıtın kontrol mekanizmaları tarafından fizyolojik sınırlar içerisinde tutulamaması etyolojide sorumlu tutulmaktadır (29).

Lamina propriyadaki aktive olmuş CD4+ T hücrelerinin inflamatuvar sitokin salgıladığı yeni inflamatuvar yollar ortaya çıkar. Bazıları makrofaj ve B hücreleri gibi diğer inflamatuvar hücreleri aktive eder; diğerleri ise dolaylı olarak lenfosit, inflamatuvar lökosit ve mononükleer hücreleri toplayarak lökositler üzerindeki reseptörlerle (örn. $\alpha 4\beta 7$ integrin) ve damar endoteli üzerindeki adresinlerle arasındaki etkileşim yoluyla periferik damarlardan barsaklara getirir.

İBH'da inflamatuvar cevap bir kez başladıktan sonra T hücre aktivasyonu tarafından devam ettirilir. İnflamatuvar mediyatörlerin ardışık kaskatı cevabı artırır ve her bir basamak, tedavi için potansiyel bir hedeftir. IL-1, IL-6 ve TNF gibi inflamatuvar sitokinlerin dokular üzerinde çeşitli etkileri vardır. Fibrojenезisi, kollajen yapımını, doku metalloproteinazlarının aktivasyonunu ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin yapımını uyarırlar. Bu sitokinler normalde enfeksiyona yanıt olarak üretilirler fakat genellikle doku hasarını sınırlı tutmak için en uygun zamanda üretimleri durdurulur ya da inhibe edilirler. İBH'da bunların aktivitesi düzenli değildir, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında dengesizlik ortaya çıkar. 5-ASA (5-aminosalisilik asit) bileşikler gibi ilaçlar bu inflamatuvar mediyatörlerin güçlü inhibitörleridir ki bunu, onların ekspresyonunu regüle eden NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu yoluyla yaparlar (20).

Alternatif Teoriler

ÜK'li bazı hastalarda kolonik sülfat indirgeyen bakterilerde artış gözlemlenmiştir ve bu da toksik gaz hidrojen sülfürün daha yüksek konsantrasyonlarına neden olur. İnsan kolon mukozası, kolon epitel bariyeri ve lamina propriadaki bağışıklık hücreleri tarafından korunur. Çalışmalar, hidrojen sülfürün, kaskad içindeki bir enzim olan kısa zincirli asetil-CoA dehidrogenazı kesintiye uğratarak beta oksidasyon yolunu bozmada bir rol oynadığını, sigaranın koruyucu yararının, sigara dumanından gelen hidrojen siyanürün, hidrojen sülfid ile reaksiyona girerek toksik olmayan izotiyosiyanat üretmesi ve böylece sülfidlerin yolu kesintiye uğratmasını engellemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (30). Başka bir çalışmada, kırmızı etlerde ve alkolde bulunan kükürtün, remisyondaki kişilerde nüks riskinin artmasına neden olabileceğini öne sürülmüştür (31).

TANI

ÜK tanısı anemnez ve fizik muayene, klinik ve semptomların değerlendirilmesi, laboratuvar testleri ve endoskopiden oluşur (32).

Tablo 3:ÜK için kullanılan tanımlar ve klinik önemleri (ECCO 2016 Uzlaşı Raporu)

- ÜK lokalizasyonu: Tutulan segmentlere göre proktit, sol taraflı ve yaygın tutulum (proktit dışında tutulumda seyir daha agresiftir, intravenöz steroid ihtiyacı sıktır)
- Hastalık aktivite indeksi: Truelove-Witts indeksi yaygın olarak kullanılmaktadır (orta ve şiddetli aktivitede komplikasyon sıklığı ve intravenöz steroid ihtiyacı daha fazladır)
- Remisyon: Dışkılama sayısı ≤ 3 , dışkıda kan yok, endoskopide mukoza normal (histolojik remisyon komplikasyonları azaltır)
- Genç yaş gurubu: ≤ 40 yaş başlangıçlı hastalık (bu grupta hastalık şiddeti ve kolektomiye gidiş daha yüksek ve remisyonda kalmak için intravenöz steroid ihtiyacı daha fazla)
- ÜK'ya eşik eden PSK varlığında kolorektal kanser riski artmaktadır (PSK varlığı, ÜK'in davranışı üzerine etkilidir).

Klinik Belirti Ve Bulgular

ÜK'i olan kişiler genellikle, uzun bir süre (haftalar) devam eden kademeli başlangıçlı, kanla karışık ishal ile başvururlar. Bunun yanında fekal inkontinans, barsak hareketlerinin sıklığında artış, mukus akıntısı ve gece dışkılamalarını içerebilir. Proktiti olan ÜK hastalarında tenesmus ile de karşılaşılır (23). Proktitin fizik bulguları anal kanalda duyarlılık ve rektal muayenede kan bulunmasıdır. Daha yaygın hastalıkta, hastalarda direkt olarak kolon üzerinde palpasyonda hassasiyet vardır. Toksik koliti olan hastalarda şiddetli ağrı ve kanama vardır, megakolonu olanlarda hepatik timpanizm alınır. Eğer bir perforasyon gelişmişse her ikisinde de peritonit bulguları olabilir.

Karın ağrısının şiddeti, hafif rahatsızlıktan çok ağrılı bağırsak hareketlerine ve karın kramplarına kadar değişir (33). Hastalık alevlenmeleri sırasında yüksek sıklıkta bağırsak hareketleri, kilo kaybı, bulantı, yorgunluk ve ateş de yaygındır. Kronik kanama, kronik inflamasyon ve demir eksikliği sıklıkla yaşam kalitesini etkileyebilen anemiye yol açar (34). Hastalık aktivitesinin klinik sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir (20).

Tablo 4:Truelove ve Witts şiddet indeksi (20)

	Hafif	Orta şiddetli	Şiddetli
Barsak hareketleri	Günde 4'den az	Günde 4-6 kez	Günde 6'dan çok
Dışkıda kan	Az	Orta	şiddetli
Ateş	Yok	<37.5 ° C	>37.5 ° C
Taşikardi	Yok	ortalama nabız <90	ortalama nabız>90
Anemi	Hafif	> %75	≤ %75
Sedimentasyon	<30mm		> 30mm
Endoskopik görünüm	Eritem, azalmış vasküler patern, ince granülarite	Belirgin eritem, kaba granülarite, görünümün kaybolması,değmekle kanama, ülserasyon yok	Spontan kanama, ülserasyon

ÜK'in klinik görünümü, hastalığın boyutuna bağlıdır. Semptomların ilk başlangıcında bireylerin %15 kadarında ciddi hastalık olabilir (23). ÜK, vücudun birçok bölümünü etkileyebilen genel bir inflamatuvar süreçle ilişkilidir. Bazen, ekstra bağırsak semptomları, hastalığın ilk belirtileri olabilir (35).

Endoskopi

ÜK için en iyi test endoskopidir. Perforasyon riskini en aza indirmek için şiddetli kolit ile karşılaşılsa ilk muayenenin kapsamı sınırlandırılabilir. Bununla birlikte, CH ekarte etmek ve hastalığın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmek için terminal ileuma girişle birlikte tam bir kolonoskopi yapılmalıdır (36). Eritem, yüzeyel ülserasyonlar, kolonun vasküler görünümünün kaybı, psödopolip karşılaşılabilecek bulgular arasındadır.

ÜK genellikle rektumu tutar. Perianal hastalık nadirdir. Endoskopik olarak tutulum derecesi proktitten (rektal inflamasyon), sol kolite (inen kolona uzanan), yaygın kolite (proksimalden inen kolona uzanan) kadar değişir (33).

Histolojik Görünüm

ÜK tanısını doğrulamak ve klinik olarak farklı şekilde yönetilen CH'dan ayırt etmek için endoskopi sırasında mukoza biyopsiler alınır. ÜK'te histolojik olarak kript mimarisinin bozulması, kript apseleri ve mukozadaki inflamatuvar hücreler (lenfositler, plazma hücreleri ve granülositler) görülür (37). CH'de görülen transmural inflamasyondan farklı olarak ülseratif kolitin inflamasyonu mukoza ile sınırlıdır (37).

Laboratuvar Testleri

ÜK şüphesi olan tüm bireyler, enfeksiyonu dışlamak için dışkı testi yaptırmalıdır (23). Tam kan sayımı ile anemi, lökositoz veya trombositoz gösterebilir (23).

ÜK, CRP ve ESR gibi serum inflamatuvar belirteçleri ile ölçülebilen, vücutta yüksek düzeyde inflamasyona neden olabilir. Bununla birlikte, yükselmiş inflamatuvar belirteçler ÜK için spesifik değildir ve yükselmeler enfeksiyon dahil diğer durumlarda yaygın olarak görülür. Ek olarak, ÜK'li kişilerde inflamatuvar belirteçler eşit şekilde yükselmez. Endoskopik değerlendirmede doğrulanmış inflamasyonu olan bireylerin %25 normal CRP düzeyine sahiptir (38). Serum albümini, kanama ve kolit ile ilişkili gastrointestinal yoldaki protein kaybına ek olarak inflamasyona bağlı olarak da düşük olabilir. Düşük serum D vitamini seviyeleri ÜK ile ilişkilidir, ancak bu bulgunun önemi belirsizdir (39).

ÜK'te spesifik antikor belirteçleri yükselebilir. Spesifik olarak, pANCA(perinükleer antinötrofilik stoplazmik antikorlar), ÜK vakalarının yüzde 70'inde bulunur (38). Birkaç dışkı testi, kolon ve rektumda bulunan iltihabın derecesini ölçmeye yardımcı olabilir.

Fekal kalprotektin, kolonu etkileyen inflamatuvar durumlarda yükselir ve İBS (irritabl bağırsak sendromu)'nu, inflamatuvar bağırsak hastalığında alevlenmeden

ayırt etmede faydalıdır. Fekal kalprotektin ülseratif kolit tanısı için %88 duyarlı ve %79 spesifiktir (38). Fekal kalprotektin düşükse, inflamatuvar bağırsak hastalığı olasılığı yüzde 1'den azdır (23). Laktoferrin, bağırsak iltihabının spesifik olmayan ek bir belirteçidir (40).

MPV, trombosit aktivasyonunun göstergesidir ve İBH aktivitesi ile ters korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bazı çalışmalar çölyak hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı hastalıklar ile ilişkili olduğu kanıtlanan İBH için de aktivite göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (41). Bazı çalışmalar NLR ve PLR'nin endoskopik aktif ÜK'te mukozal hasar ile korele olduğunu göstermiştir (42).

Görüntüleme

Düşük aktiviteli ÜK'te kolon ultrasonografisi rektumu sadece sınırlı değerlendirme sağlar. Orta ila şiddetli ülseratif kolitin akut bir bölümünde, submukozal ödem, bağırsak duvarının laminer yapısının korunması ve hiperperfüzyon ile birlikte orta derecede duvar kalınlaşması (>3 mm) bulunur. Başarılı tedavi, duvar kalınlığının iki hafta içinde azalması veya normalleşmesi ile yansıtılacağından, akut atak sonrası takip için bağırsak ultrasonografisi giderek daha fazla kullanılmaktadır (43). Manyetik rezonans görüntüleme altta yatan primer sklerozan kolanjitin tanısı için gereklidir (37).

Röntgen veya BT taraması gibi görüntüleme testleri, perforasyon veya toksik megakolon gibi ülseratif kolit komplikasyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (44).

Ayırıcı Tanı

ÜK'in ayırıcı tanısı, kronik ishalin diğer nedenlerini içerir.

- ✓ CH: ÜK'e benzer bir klinik tabloya sahip olabilir. Ancak, CH'nı düşündüren özellikler arasında büyük kanama olmaması, perianal hastalık varlığı (örneğin, anal fissürler, anorektal apse) ve fistüller bulunur. Endoskopi ve biyopside rektal inflamasyonun olmaması ve ileit, fokal inflamasyon ve granülomların varlığı da CH'nı düşündürür.

ÜK'te bazen ileal inflamasyon ("backwash" ileitis) görülebilse de, bu hastalarda aktif sağ kolit vardır. ÜK, CH'nda görüldüğü gibi yamalı değildir (45).

İBH tanısı konulduğunda olguların %15'den fazlasında ÜK ve CH'yı ayırt etmek mümkün olmayabilir, Bu durum indetermine kolit olarak isimlendirilir (20).

- ✓ Enfeksiyöz Kolit: Enfeksiyöz kolit, ÜK'e benzer bir klinik sunuma ve endoskopik görünüme sahip olabilir. Enfeksiyöz kolit, dışkı ve doku kültürleri, dışkı çalışmaları ve kolon biyopsileri ile dışlanmalıdır.
- ✓ Radyasyon Koliti: Radyasyon koliti, abdominal veya pelvik ışınlamadan haftalar veya yıllar sonra görülebilir. Rektum veya sigmoid kolonu içeren radyasyon koliti, endoskopide ülseratif kolite benzer bir görünüme sahiptir. Radyasyon koliti için spesifik olmasa da radyasyon kolitini düşündüren histolojik bulgular arasında eozinofilik infiltratlar, epitelyal atipi, fibrozis ve kapiller telenjiyektazi bulunur (46).
- ✓ Soliter Rektal Ülser Sendromu: Bu hastalarda kanama, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik olabilir. Endoskopide ÜK'e benzer şekilde mukozal ülserasyon görülebilir ancak soliter rektal ülser sendromu histolojide kalınlaşmış mukozal tabaka ve kript mimarisinin bozulması ile karakteristik bir görünüme sahiptir. Lamina propria, düz kas ve kollajen ile değiştirilir ve bu da muskularis mukozasının hipertrofisine ve düzensizliğine yol açar (47).
- ✓ Divertiküler Kolit: Divertiküler kolitli hastalarda kolitin dağılımı (yani, divertiküler hastalığın bir segmentinde sınırlama, rektum, terminal ileum ve kolonun diğer kısımlarının korunması) onu ülseratif kolitten ayırmaya yardımcı olur (48).
- ✓ İlaçla İlişkili Kolit: NSAİİ'lar kronik ishale ve kanamaya neden olabilir (49). Benzer bir klinik tabloya neden olabilecek diğer ilaçlar arasında retinoik asit, kontrol noktası inhibitörleri, mikofenolat ve altın bulunur (50). Tanı, ilaç kullanım öyküsü ve biyopside iskemik değişikliklere benzeyen spesifik olmayan mukozal inflamasyon veya mukozal erozyonların varlığı ile konur (50).

TEDAVİ

Tedavinin şekillendirilmesi hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre değişir. Tedavinin amacı hastalığının remisyona girmesi, remisyon halinin devamı ve komplikasyonların önlenmesidir. Bu nedenle hastalık aktivitesini değerlendirmek için bir takım skorlama ve tanımlar kullanılır. ÜK genellikle genellikle hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır(Tablo 3). Bununla birlikte, hafif ila orta hastalık aktivitesinin tanımı, kullanılan spesifik indeks veya puana bağlı olarak literatürde değişiklik gösterebilir. Rachmilewitz skoru (51), Truelove ve Witts şiddet indeksi (52), Mayo skorlama sistemi (3), daha çok kullanılanlar arasında sayılabilir.

- ✓ ÜK İçin Kullanılan Tanımlamalar (53);
 - Dirençli (refrakter) distal kolit: Oral ve topikal steroidlerle birlikte 5-ASA ile yapılan 4-8 haftalık tedaviye rağmen proktit ve sol kolon tutulumuna bağlı semptomların devam etmesidir.
 - Erken relaps (nüks): Remisyon sağlanmasından sonra klinik olarak sakin dönemin 3 aydan kısa sürmesidir .
 - Remisyon (iyileşme): Klinik parametrelerin düzelmesiyle birlikte ($\leq$ 3/gün, kansız dışkılama), endoskopik olarak da normal veya sakin mukoza görünümü olmasıdır.
 - Tedaviye cevap: Aktivite indeksinde %30'dan fazla azalma sağlanmasıdır.
 - Steroid dirençli kolit: 4 haftanın üzerinde verilen 0.75 mg/kg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedaviye rağmen aktif hastalığın devam etmesidir.
 - Steroid bağımlı kolit: Steroid kesilmesini takiben 3 ay içinde relaps olması veya 10 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedavide doz azaltmanın yeni atak gelişimi nedeniyle mümkün olmamasıdır.
 - İmmünmodülatör dirençli kolit: En az 3 aylık tiyopürin tedavisine rağmen aktif hastalığın devam etmesidir (lökopeni yokluğunda, 2-2,5 mg/kg/gün AZA ya da 1-1,5 mg/kg/gün 6MP) (21).

Hafif-orta Şiddetli Ülseratif Kolitte Medikal Tedavi

Sol taraflı veya hafif-orta derecede aktif ÜK olan hastalar için oral 5-ASA ajanı ile beraber rektal mesalamin kombinasyonu kullanılmaktadır. Semptomatik iyileşme genellikle iki ila dört hafta içinde görülür. Sol taraflı koliti veya yaygın koliti olan hastalarda ilk oral tedavi olarak yüksek doz mesalamin (yani günde >3 gram) ile başlamayı tercih edilir; sulfasalazin günde 4 gram alternatif bir seçenektir (54). Topikal tedavi için, başlangıçta iki ay mesalamin lavmanları kullanılıyorken, remisyon sağlandıktan sonra mesalamin lavmanlarına devam edilip edilmeyeceğine karar vermek, hasta tercihine ve toleransına bağlıdır. Rektal irritabilite nedeniyle lavman tutamayan hastalar için 5-ASA köpük preparatları veya 5-ASA rektal fitiller alternatiftir (55).

Proksimal sigmoid kolon tutulumu olan hastalarda Meselamin enema preparatı kullanılmakla beraber fitil preparat sadece rektumda sınırlı hastalıkta etkilidir. Hafif-orta derecede ÜK proktiti hastalarda meselamin fitil 1gr/gün başlanır. 2 hafta sonunda semptomatik rahatlama olmazsa doz artışı yapılır (56). Meselamin enemayı tolere edemeyen hastalarda kısa süreli(2-4 hafta) indüksiyon için topikal glukokortikoidler seçenektir, 3-4 hafta içinde etkilerini göstermeleriyle beraber 8. Haftadan sonra yan etkileri nedeniyle kaçınılmalıdır (56).

Sol kolon veya pankolit'te hafif-orta dereceli ülseratif kolit olarak düşünülmüşse oral 5-ASA ve rektal meselamin kombinasyonu tercih edilir. Semptomatik iyileşme 2-4 haftada görülür. İlk olarak yüksek doz meselamin (>3 gr/gün)tercih edilir. Sülfasalazin 4gr/gün alternatif seçenektir Topikal tedavi için 2 ay boyunca günde bir kez meselamin enema tercih edilir, enemayı tolere edemeyen hastalarda 5-ASA fitil ve köpük preparatları alternatiftir (54).

İndüksiyon tedavisi verilen hastalarda daha sonraki basamak klinik ve endoskopik olarak nüksü önlemektir. Bu nedenle, Ülseratif proktit ve yılda birden fazla atak olan hastalar, ülseratif proktosigmoiditli hastaların tümü, sol kolon tutulumu ve pankolitli hastaların tümüne idame tedavisi verilmelidir, Ülseratif proktiti olan ve topikal mesalamine yanıt veren yılda ≤ 1 alevlenme olan hastalar idame tedavisi gerektirmez, çünkü bu hastalar sıklıkla nüks olmaksızın uzun süreli remisyona sahiptir (57).

Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolitte Medikal Tedavi

Orta ve ağır şiddetli ülseratif kolitlerde indüksiyon tedavi seçiminde hasta tercihi, yaş, ek hastalıklar, diğer ilaç kullanımları, önceki tedavi rejimi gibi kriterler dikkate alınır. Orta ve ağır şiddetli ÜK hastalarında birinci basamak indüksiyon tedavi seçenekleri biyolojik ajanları ve glukokortikoidleri içerir.

Sistemik glukokortikoidler, remisyon indüklenemediğinde durumlarda kullanılırken, ayrıca akut, şiddetli ülseratif koliti olan hastaların birincil tedavisi için kullanılırlar. Glukokortikoidlerin paranteral kullanımının oral kullanımında üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların sayısız yan etkileri göz önüne alındığında, steroidler idame tedavisi olarak değil, yalnızca kısa vadede (en fazla birkaç hafta) verilmelidir. 5-ASA tedavisine yanıtızsız aktif hastalarda prednizon genellikle 40-60 mg/gün dozunda başlanır.

Anti-TNF Ajanlar

Kolon mukazasında yüksek seviyede TNF-a eksprese edilmektedir. Anti-TNF ajanlar'dan infliksimab, adalimumab, golimumab ÜK tedavisinde faydaları gösterildi. Bunun yanında İnfliksimeab ile azatioprin kombinasyonunda anti-TNF ve azatioprin monoterapilerine göre daha yüksek oranda remisyon indüksiyonu saptandı (58). Son zamanlarda kullanılmaya başlanan tofasitinib (59), ustekinumab (60). Infliximab ve adalimumab'ın biyobenzerleri de tedavide yerlerini aldı (61). Sınırlı veri olmasına rağmen, inflamatuvar bağırsak hastalığını alevlendirme potansiyelleri nedeniyle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır (62).

Cerrahi Tedavi

ÜK'de kür tedavisi cerrahidir. Kolektomi, ülseratif kolit için en yaygın cerrahi tedavidir ve genellikle pankoliti olan hastalara yapılır. Total kolektomi ile ileal poş anal anastomaz yapılan hastalar (63):

- Medikal tedaviye dirençli,
- Orta-ağır şiddetli ÜK hastaları,
- Displazi gelişimi,
- Karsinom gelişimi
- Yan etkiler nedeniyle medikal tedavilere intolerans gösteren hastalar

Taramalar Ve Takip Edilmesi Gereken Durumlar

Aşıya yaklaşım: Gerekli canlı aşılar ideal olarak immünosupresyonun başlamasından ≥ 4 hafta önce uygulanmalıdır. Genel olarak, İBH'li hastalara yapılması gereken inaktive aşılar (64); mevsimsel grip aşısı (yıllık), Pnömonokok aşısı (İmmünosupresif tedavi gören veya başlamayı planlayan hastalar için)'dır. Biyolojik veya immünosupresif tedaviye başlamadan önce hastalar hepatit B virüsü için taranır ve seronegatif olan bireyler hepatit B virüsü için aşılanmalıdır (64).

Kanser taraması (65): KRK (Kolorektal kanser) Non-neoplastik inflamatuvar epitelin, displaziye, displaziden kansere dönüştüğü düşünülmektedir. İlk tanıdan itibaren 8-10 yıl sonra artmaya başlayan risk, ÜK olmadan gelişen KRK'den daha kötü seyretmektedir (66). Oksidatif stresi düşürme, apoptozisi düzenleme ve hücre proliferasyonunu inhibe etme özelliği sayesinde. 5-ASA tedavisi KRK insidansını azaltma gücüne sahiptir. Mortaliteyi azaltan diğer bir unsur ise düzenli kolonoskopi taraması yapılmasıdır. Böylece displazi erken farkedilebilir ve erken proktokolektomi ülseratif kolitteki KRK insidansını ve böylece mortalitesini azaltır (66).

Osteoporoz taraması : Kemik mineral yoğunluğu testi ile osteoporoz taraması, postmenopozal, devam eden glukokortikoid tedavisi, üç ayı aşan kümülatif glukokortikoid kullanımı, düşük travma kırıkları veya 60 yaş üstü hastalarda taranmalıdır. Glukokortikoid kullanan İBH hastaları diyet ve/veya takviyeler yoluyla günde toplam 1200 mg kalsiyum ve 800 İÜ D vitamini almalıdır (65).

Anemi: Hastalarda tam kan sayımı 6 ila 12 ayda bir ölçülmeli, anemisi olan veya düşük MCV'si olan hastalarda ayrıca ferritin, transferrin doygunluğu ve CRP de kontrol edilmelidir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan, CRP ferritin seviyesinin yorumlanmasında önemlidir.

Tedavinin yan etkileri: 5-ASA ajanları kullanan hastalar için, tedavinin başlamasından altı hafta, üç ay, altı ay ve 12 ay sonra ve daha sonra yılda bir kez serum kreatininini ölçülmelidir (67).

6-merkaptopürin veya azatioprin hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri taraması haftada bir veya hastanın durumuna göre iki ayda bir yapılmalıdır (67).

HASTALIK AKTİVİTESİNİN TANIMI

Tedavinin şekillendirilmesi hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre değişir. Tedavinin amacı hastalığın remisyona girmesi, remisyonun devamı ve komplikasyonların önlenmesidir.

Dışkı belirteci, kalprotektin, İBH hastalarda hastalık aktivitesini izlemek için kullanılabilir. Remisyondaki 552 İBH (çoğunlukla ÜK) hastasını içeren altı çalışmanın sistematik bir incelemesi, ≥ 2 yükselmiş kalprotektin ölçümlerinin, sonraki iki ila üç ay içinde yüzde 53 ila 83'lük bir nüks olasılığına karşılık geldiğini göstermiştir (68). Endoskopik puanlama indeksi, hekimin endoskopi prosedürü sırasında görebileceklerine dayalı olarak hastalık aktivitesini ölçmesidir. Yaygın olarak kullanılan endoskopik indeksler arasında Baron Skoru, Rachmilewitz İndeksi, ÜK Endoskopik Şiddet İndeksi, Mayo KliniK Endoskopik Alt Skor ve ÜK Kolonoskopik Hizmet İndeksi bulunur.

Tablo 5: Rachmilewitz skoru (51)

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

Rachmilewitz 0-12 arasında bir skorlamadır , ≥ 4 puan aktif hastalık lehinedir.

Tablo 6:Mayo skorlama sistemi (3).

Dışkılama Sıklığı:	
0	: Normal
1	: Normalde 1-2 dışkılama/gün fazla
2	: Normalde 3-4 dışkılama/gün fazla
3	: Normalden > 4 dışkılama/gün fazla
Rektal Kanama:	
0	: Yok
1	: Dışkılama sayısının yarısından azında gözle görülür kan
2	: Dışkılamasayısının 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, ülser)asyon
Hastalık Aktivitesinin Hekim Tarafından Değerlendirilmesi	
0	: Normal
1	: Hafif
2	: Orta
3	: Şiddetli

Minimum 0 maximum 12 puan alır;

0-2 puan: remisyon,

3-5 puan: hafif,

6-10 puan: orta,

11-12 puan: ağır hastalık lehinedir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında bazı inflamatuvar belirteçler de önem arz etmektedir.

- ✓ Serolojik markerler: Kronik inflamasyon ile süre gelen hastalıklarda mukozal inflamasyonu göstermek için son yıllarda sistemik inflamatuvar cevaba dayalı non-invazif ve basit belirteçlere yönelim mevcuttur.
- ✓ Fekal kalprotektin: Her ne kadar fekal kalprotektinin ÜK aktivitesini göstermedeki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %93 ve %96 gibi yüksek değerlerde ise de rutin kullanımda yüksek maliyet ve örnek toplamadaki zorluk gibi dezavantajlar kullanımını zorlaştırmaktadır (69).
- ✓ C-reaktif protein: İnterlökin-6 tarafından indüklenir, akut inflamasyon meydana geldiğinde 350-400 mg/L'ye kadar ulaşır. CRP'nin yarı ömrü kısadır (19 saat); Akut inflamasyonda hızla artar ve keskin bir şekilde azalır. CRP düzeyi, inflamatuvar barsak hastalıklarında mukozal hasarın belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak serum ghrelin ile birlikte kullanılabilir (70).
- ✓ Sedimantasyon(ESR): plazmadaki kırmızı kan hücrelerinin göç hızını gösterir; plazma konsantrasyonuna ve eritrosit boyutuna göre değişir (70).
- ✓ Trombosit sayısı: İBH'li hastalarda artışı gözlenmiştir (70).
- ✓ Albumin: negatif bir akut faz belirtecidir ve inflamasyon sırasında düşer. Alfa 1-asit glikoprotein veya orosomukoid, İBH aktivitesi ile ilişkili bir başka hepatosit kaynaklı belirteçlerdir ancak uzun yarı ömür (5 gün) kullanışlılığını azaltmıştır (71).
- ✓ RDW: periferik dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğünü ve değişkenliğini yansıtır. İBH'de CRP, ESR ve RDW artışı gözlenir (70).
- ✓ MPV: ortalama trombosit boyutunu gösterir, trombosit stimülasyonu ve üretim oranını yansıtabilir. Bazı çalışmalarda MPV, WBC, CRP ve ESR gibi bazı inflamasyon belirteçleri ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (70).

Ortalama Trombosit Hacmi

MPV, rutin kan morfolojisi testi sırasında hacim dağılımı temelinde hematolojik analizörler tarafından hesaplanan boyutlarının kesin bir ölçümüdür. MPV 7.5 ile 12.0 fl arasında değişirken, büyük trombositlerin yüzdesi tüm trombosit popülasyonunun %0.2-5.0'ını oluşturmaktadır. Fizyolojik koşullarda MPV, hemostazın sürdürülmesi ve sabit trombosit kütesinin korunması ile ilişkili olan trombosit sayısı ile ters orantılıdır (72). Bu, artan trombosit üretimine, ortalama hacimlerinde bir azalmanın eşlik ettiği anlamına gelir. Çeşitli patolojilerde bu fizyolojik oran bozulur. Belirgin olarak artmış veya anormal trombositopoez, artan aşınma veya aktive edici faktörlerin kan trombositleri üzerindeki etkisi MPV ve PLT arasındaki oranlarda değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, bu parametrelerin olası bazı hastalıkların teşhisinde uygulanması önerilmiştir. Ayrıca MPV, trombosit aktivitesi ile ilişkilidir ve bu nedenle trombosit aktivitesinin bir belirteci olarak kabul edilir.

Kan trombositleri genel popülasyonda aynı değildir. MPV'si yüksek (>15 fl) olanlar genellikle daha gençtir ve normal MPV'ye sahip olanlardan daha yüksek reaktivite ile karakterize edilir. Bunların oluşumu, megakaryositlerin sitokinler tarafından belirgin aktivasyonu ile ilişkilidir, bu da bu hücrelerin ploidisini artırır ve daha büyük trombositlerin salınımını artırır. Ayrıca büyük trombositlerin daha fazla hücre granülü içeriği gösterdiği, adezyon moleküllerinin daha yüksek ekspresyonu sergilediği ve daha hızlı aktivasyona uğradığı, bunun sonucunda trombosit hiperaktivitesi ve artan pıhtı oluşumu riski olduğu öne sürülmektedir. Yüksek MPV, artan trombosit agregasyonu, gelişmiş sentez ve tromboksan-A2 ve tromboglobulin salınımı ile ilişkilidir (72).

Literatür verileri, MPV, kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, CH, romatoid artrit, juvenil sistemik lupus eritematöz, diabetes mellitus gibi birçok patolojik durumda seyir ve prognoz hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

Enflamasyonda MPV, Sağlıklı bireylerde, artan trombosit sayısı, geri bildirim yoluyla, karaciğer tarafından Tpo sentezinin önemli ölçüde inhibisyonuna yol açar ve sonuç olarak, trombosit kütesini sabit tutmak olan megakaryositler tarafından trombosit salınımına neden olur. Bununla birlikte, devam eden inflamasyonu olan hastalarda, başta IL-6 olmak üzere artan proinflamatuvar sitokin konsantrasyonu trombosit salınımına yol açabilir. Bu, IL-6 tarafından trombopoietin oluşumunun uyarılması ve bu sitokinin megakaryositler üzerindeki doğrudan etkisi ile ilişkilidir. IL-6, megakaryositik çekirdeklerin ploidisinde bir artışa ve sitoplazma hacminde bir artışa neden olur, bu da sonuç olarak çok sayıda kan trombosit üretime yol açar (73).

İnflamatuvar bir durumun seyri, muhtemelen prokoagülatör ve proinflamatuvar faktörlerin hücre içi sentezi, granüllerin degranülasyonu ve dalakta depolanan trombosit havuzunun başlaması nedeniyle büyük trombositlerin artan yüzdesi ile de ilişkilidir (74). Aynı zamanda, bu hücreler, aktivasyon ve yıpranmaya maruz kaldıkları inflamasyon bölgesine hızla göç ederler. Bu, devam eden inflamasyonu olan hastalarda MPV'deki düşüşü açıklıyor gibi görünmektedir.

CH'da MPV'nin hastalık aktivitesinin güvenilir bir belirteci olduğunu bazı çalışmalarda gösterildi, ancak duyarlılığı, hastalığın orta ve şiddetli formunu ayırt etmek için çok düşük. Öte yandan, ÜK'nin artan aktivitesi MPV azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (75).

Kan Nötrofil / Lenfosit Oranı

Basit belirteçlerden biri olan NLR, tam kan sayımından kolayca elde edilmekte, subklinik sistemik inflamasyonu gösterdiği düşünülmektedir. KBY'li hastalarda yüksekliği ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında NLR oranının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterildi. Akut kalp yetmezliğinde, yine Nötrofili ve relatif lenfopeninin mortaliteyi öngörmede bağımsız prediktif değer olarak gözlendi (76).

Trombosit / Lenfosit Oranları

Trombositler en küçük ve yine de son derece reaktif kan morfolik bileşenleridir. Her şeyden önce fibrozis süreçlerinde ve normal hemostazın korunmasında yer alırlar. Son çalışmalar, çok işlevli yapıları için bol miktarda kanıt sağlamıştır. Kan trombositleri, ADP, TXA2, PAF ve inflamatuvar gibi klasik agonistler tarafından aktive edildiğinde, şekil değiştirdikleri ve psödopodi oluşumu, sitoplazmik granüler içeriğin lokal salınımı ve agregasyon gösterdikleri hasar bölgesinde ilk birikenlerdir. sitokinler, örneğin IL-1, IL-6 ve TNF alfa. Böylece fibrozis ve inflamatuvar süreçleri başlatırlar.

PLR'de NLR gibi nötrofil, trombosit, lenfosit gibi tam kan sayımında gördüğümüz inflamasyon göstergesi hücrelerin oranlanmasıyla elde edilmektedir (76). NLR ve PLR'nin endoskopik aktif ÜK'te mukozal hasar ile korele olduğu ortaya konuldu (77).

Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği

Dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyutundaki varyasyonu yansıtan RDW, tam kan sayımı yapmak için kullanılan otomatik laboratuvar ekipmanı tarafından rutin olarak rapor edilir. Çeşitli hastalıklarda (örn. sepsis, böbrek fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları ve maligniteler) hastalığın ciddiyetini ve klinik sonucunu değerlendirmede RDW'nin değeri kanıtlandı (78). İBH ve RDW arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada daha önce literatürde yayınlandı.

2020 yılında yapılan bir çalışmada Serum RDW düzeyleri ÜK grubunda anlamlı yüksek bulunmuş ($P<0,001$). RDW ile yapılan post-hoc karşılaştırmalarda, kontrol grubu ile aktif hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi, ancak klinik ve endoskopik aktivitenin belirlenmesinde, aktif hastalık ve remisyon grupları arasında anlamlı bulunmadı (79).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2018 -2021 yılları arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran ÜK tanısı almış 143 hastanın dosyası retrospektif olarak taranarak gerçekleştirildi. Bu hastaların Mayo Endoskopik skora sistemine göre aktif ve remisyon dönemleri tespit edilip eş zamanlı hemogram ve biyokimya parametreleri tarandı. 11 hastanın remisyon dönemine rastlanmadığı için aktif grup 143, remisyon grubu 132 kişiden oluşturuldu. Çalışmaya aynı zamanda 103 sağlıklı, kolonoskopisi normal kontrol grubu dahil edildi.

Ocak 2018 ve Mart 2021 tarihleri arasında endoskopik ve histopatolojik olarak ülseratif kolit tanısı konulan, medikal tedavilerine başlanmış 18-65 yaşları arasındaki 143 ÜK hastası ve hikayesinde malignite, romatolojik hastalık, bilinen hematolojik hastalık, otoimmün hastalık ve inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışmada dışı bırakıldı. Çalışma hastalığın anatomik dağılımından bağımsız yapıldı.

Çalışmada Mayo Endoskopik skora sistemi kullanıldı. Endoskopide mukoza görünümü: Normal veya inaktif hastalık olanlara sıfır, Hafif şiddette hastalık; eritem, vasküler patern azalması, hafif mukozal fragilitate olanlara 1 puan verilip, remisyon grubuna, orta şiddette hastalık belirgin eritem, vasküler patern kaybı, fragilitate, erozyon olanlar 2 puan, ağır şiddette hastalık; Spontan kanama, ülserasyon olanlara üç puan verilip aktivasyon grubuna dahil edildi.

CRP, ESR, RDW, MPV, nötrofil, lenfosit, NLR, hgb, wbc gibi inflamasyon belirteçleri tespit retrospektif olarak aktif dönemde hasta grubunda, remisyon döneminde hasta grubunda ve kolonoskopisi normal sağlıklı grupta tespit edilip MPV, NLR, RDW'nin aktif dönem, remisyon dönemi ve sağlıklı grupta değişimleri gözlemlendi. Yine bu parametrelerin akut faz reaktanları (CRP, sedimentasyon) ve negatif akut faz reaktanı albumin ile korelasyonu gözlemlendi.

Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler “SPSS 20.0 for Windows” paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygun dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılıma uygun olarak bulunan değişkenlerde gruplar

arasındaki farkı değerlendirmek için bağımsız gruplar arasında t testi ve Tek yönlü Anova testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon analizi yapıldı. Remisyon döneminden aktivasyon dönemine geçişte parametrelerin değişimini belirlemek amacıyla Lojistik Regresyon Analizi yapıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Araştırma grubu 103 kontrol grubu, aynı kişilerden oluşan 143 ÜK hastası ile beraber 246 kişiden oluşturuldu. Araştırma grubunda en düşük yaş 18, en yüksek yaş 65 olup yaş ortalaması 39.3 ± 12.1 'dir. Araştırma grubunun %59.5'i erkek ve %40.5'i kadındır. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterildi.

Tablo 1. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Grup	Sayı	%
Remisyon Hasta Grubu	132	34.9
Aktif Kolitli Hasta Grubu	143	37.8
Kontrol Grubu	103	27.3
Cinsiyet		
Erkek	225	59.5
Kadın	153	40.5
Toplam	378	100.0

Araştırma grubunun %37.8'i aktif dönemindeki ÜK hastalarından, %34.9'u remisyon dönemindeki ÜK hastalarından ve %27.3'ü kontrol grubundan oluşmaktadır.

Tablo 2. Araştırma grubunun bazı laboratuvar değerlerinin minimum ve maximum değerleri

	Hasta grubu (n=275)		KONTROL GRUBU (n=105)
	Remisyon grubu (n=132)	Aktif kolit grubu (n=143)	
	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet			
Erkek	78 (59.1)	88 (61.5)	59 (57.3)
Kadın	54 (40.9)	55 (38.5)	44 (42.7)

Remisyon dönemindeki hastaların %59.1'i, aktif dönemindeki hastaların %59.1'i ve kontrol grubundaki bireylerin %57.3'ü erkektir.

Tablo 3. Araştırma grubunun yaş ve laboratuvar değerlerinin ortalamaları

	Hasta grubu (n=275)		Kontrol grubu (n=105)
	Remisyon grubu (n=132)	Aktif kolit grubu (n=143)	
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS
Yaş	37.8 $\pm$ 11.1 (18-64)	37.4 $\pm$ 11.6 (18-64)	44.4 $\pm$ 12.8 (18-65)
Albumin	4,0 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,4
Sedimentasyon	12,9 $\pm$ 11,4	19,5 $\pm$ 16,5	12,8 $\pm$ 11,2
CRP	0,4 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 2,6	0,6 $\pm$ 0,9
WBC	8,0 $\pm$ 2,9	9,6 $\pm$ 3,3	7,2 $\pm$ 2,2
HGB	13,6 $\pm$ 2,4	13,1 $\pm$ 2,6	13,6 $\pm$ 2,2
PLT	273,7 $\pm$ 86,3	313,5 $\pm$ 105,1	250,5 $\pm$ 79,4
RDW	13,7 $\pm$ 2,7	14,5 $\pm$ 4,3	14,0 $\pm$ 3,3
NEU	4,7 $\pm$ 2,3	6,1 $\pm$ 2,9	4,1 $\pm$ 1,6
LYM	2,4 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 0,7
MPV	7,8 $\pm$ 1,3	7,6 $\pm$ 1,7	9,0 $\pm$ 1,8
Nötrofil/Lenfosit	2,2 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 1,9	1,9 $\pm$ 0,8

Remisyon dönemindeki hastaların yaş ortalaması 39.8 $\pm$ 13.8, aktif dönemindeki hastaların yaş ortalaması 39.7 $\pm$ 14.5 ve kontrol grubundaki yaş ortalaması 45.3 $\pm$ 13.5'dir.

Tablo 4. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif dönemine göre yaş ortalamaları arası fark

	n	Yaş Ortalama $\pm$ SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	131	39.8 $\pm$ 13.8	5.71	0.004
Aktif kolit grubu	141	39.7 $\pm$ 14.8		
Kontrol grubu	79	45.3 $\pm$ 13.5		

Hastalar yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde kontrol gruptaki hastaların yaş ortalaması hem remisyon dönemindeki hastalardan hem de aktif dönemindeki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Remisyon ve aktivasyon dönemindeki hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif göre MPV ortalamaları arası fark

	n	MPV Ortalama $\pm$ SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	131	7.8 $\pm$ 1.3	22.55	0.001
Aktif kolit grubu	141	7.6 $\pm$ 1.7		
Kontrol grubu	79	9.0 $\pm$ 1.8		

Hastalar MPV ortalaması açısından değerlendirildiğinde kontrol gruptaki hastaların MPV ortalaması hem remisyon dönemindeki hastalardan hem de aktif dönemindeki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Remisyon ve aktif dönemindeki hastaların MPV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif dönemine göre RDW ortalamaları arası fark

	n	RDW Ortalama ± SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	132	13.7 ± 2.7	1.71	0.182
Aktif kolit grubu	142	14.7 ± 4.3		
Kontrol grubu	79	14.0 ± 3.3		

Hastalar RDW ortalaması açısından değerlendirildiğinde remisyon, aktif dönemindeki hastaların ve kontrol gruptaki hastaların RDW ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 7. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif dönemine göre NLR ortalamaları arası fark

	n	Nötrofil/Lenfosit Ortalama ± SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	132	2.2 ± 1.2	14.27	0.001*
Aktif kolit grubu	142	2.9 ± 1.9		
Kontrol grubu	79	1.9 ± 0.8*		

Hastalar NLR açısından değerlendirildiğinde aktif dönemindeki hastaların NLR, remisyon dönemindeki ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 8. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif dönemine göre Sedimentasyon ortalamaları arası fark

	n	ESR Ortalama $\pm$ SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	68	12.9 $\pm$ 11.4	6.94	0.001
Aktif kolit grubu	91	19.5 $\pm$ 16.5		
Kontrol grubu	83	12.8 $\pm$ 11.2		

Hastalar ESR ortalaması açısından değerlendirildiğinde aktif dönemindeki hastaların ESR ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların MPV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 9. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif dönemine göre CRP ortalamaları arası fark

	n	CRP Ortalama $\pm$ SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	111	0.4 $\pm$ 0.4	16.10	0.001
Aktif kolit grubu	131	1.6 $\pm$ 2.6		
Kontrol grubu	78	0.6 $\pm$ 0.9		

Hastalar CRP ortalaması açısından değerlendirildiğinde aktif dönemindeki hastaların CRP ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 10. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif dönemine göre Lökosit ortalamaları arası fark

	n	Lökosit Ortalama $\pm$ SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	131	8.0 $\pm$ 2.9	19.08	0.001
Aktif kolit grubu	143	9.6 $\pm$ 3.3		
Kontrol grubu	79	7.2 $\pm$ 2.2		

Hastalar lökosit ortalaması açısından değerlendirildiğinde aktif dönemindeki hastaların lökosit ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 11. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktif dönemine göre Hemoglobin ortalamaları arası fark

	n	Hb Ortalama $\pm$ SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	132	13.6 $\pm$ 2.4	1.79	0.168
Aktif kolit grubu	143	13.1 $\pm$ 2.6		
Kontrol grubu	79	13.6 $\pm$ 2.2		

Hastalar Hb ortalaması açısından değerlendirildiğinde remisyon, aktif dönemindeki hastaların ve kontrol gruptaki hastaların Hb ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 12. Kontrol grubunda ve hastaların remisyon ve aktivasyon dönemine göre albumin ortalamaları arası fark

	n	Albumin Ortalama $\pm$ SS	Test İstatistiği	p
Remisyon grubu	123	4.0 $\pm$ 0.4	7.80	0.001
Aktif kolit grubu	131	3.8 $\pm$ 0.6		
Kontrol grubu	93	4.0 $\pm$ 0.4		

Hastalar Albumin ortalaması açısından değerlendirildiğinde aktif dönemindeki hastaların Albumin ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların Albumin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 13. Remisyon dönemindeki hastalarda laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	Yaş	Albumin	ESR	CRP	WBC	HGB	PLT	RDW	MPV	Nöt/Len
Yaş	1									
Albumin	-0,218*	1								
Sedim.	0,049	-0,469*	1							
CRP	0,086	-0,224*	0,369*	1						
WBC	-0,062	-0,007	0,047	0,078	1					
HGB	0,056	0,299*	-0,546*	-0,111	-0,123	1				
PLT	-0,098	0,063	0,237	0,193*	0,347*	-0,211*	1			
RDW	-0,035	-0,170	0,144	-0,008	0,087	-0,483*	0,058	1		
MPV	0,080	-0,059	-0,315*	-0,113	-0,099	0,027	0,267*	-0,050	1	
Nöt/Len	0,093	-0,041	0,071	0,035	0,369*	-0,03	0,080	0,023	-0,095	1

*P<0.05

Remisyon dönemindeki hastalarda MPV ile sedimentasyon değeri arasında -0,315 korelasyon bulundu.

Remisyon dönemindeki hastalarda MPV ile Plt(trombosit) değeri arasında -0,267 korelasyon bulundu. Remisyon dönemindeki hastalarda RDW ile Hb değeri arasında -0,483 korelasyon bulundu.

Tablo 14. Aktif dönemindeki hastalarda laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	Yaş	Albumin	ESR	CRP	WBC	HGB	PLT	RDW	MPV	Nöt/Len
Yaş	1									
Albumin	-0,128	1								
Sedim.	0,090	-0,385*	1							
CRP	0,091	-0,443*	0,335*	1						
WBC	-0,019	-0,249*	0,292*	0,298*	1					
HGB	0,118	0,471*	-0,526*	-0,162	-0,013	1				
PLT	-0,072	-0,421*	0,505*	0,279*	0,308*	-0,439*	1			
RDW	-0,095	-0,282*	0,531*	0,048	0,075	-0,556*	0,283*	1		
MPV	-0,010	0,424*	-0,064	-0,235*	-0,174*	0,094	-0,376*	-0,035	1	
Nöt/Len	-0,055	-0,276*	0,163	0,290*	0,369*	-0,057	0,099	0,139	-0,076	1

*P<0.05

Aktif dönemindeki hastalarda nötrofil/lenfosit değeri ile albümin değeri arasında -0,276 korelasyon bulundu.

Aktif dönemindeki hastalarda nötrofil/lenfosit değeri ile CRP değeri arasında 0,290 korelasyon bulundu.

Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile albumin değeri arasında 0,424 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile Plt değeri arasında -0,376 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile WBC değeri arasında -0,174 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile Hbg değeri arasında -0,556 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile ESR değeri arasında -0,531 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile albumin değeri arasında -0,282 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile Plt değeri arasında 0,283 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda CRP ile MPV değeri arasında -0,235 korelasyon bulundu.

Aktif dönemindeki hastalarda CRP ile NLR değeri arasında 0,290 korelasyon bulundu.

Tablo 15. Kontrol grupta hastalarda laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	Yaş	Albumin	Sedim.	CRP	WBC	HGB	PLT	RDW	MPV	Nöt/Len
Yaş	1									
Albumin	-0,227*	1								
Sedim.	0,331*	-0,274*	1							
CRP	0,059	-0,036	0,367*	1						
WBC	-0,059	-0,088	0,134	0,063	1					
HGB	-0,152	0,270*	-0,354*	0,132	0,105	1				
PLT	0,164	-0,069	0,381*	0,048	0,443*	-0,01	1			
RDW	0,191	-0,135	0,430*	-0,066	-0,075	-0,669*	0,176	1		
MPV	-0,168	-0,146	-0,040	-0,154	-0,051	-0,233*	-0,333*	0,026	1	-
Nöt/Len	0,238*	-0,237*	-0,023	0,039	0,360*	-0,080	0,215	0,005	-0,013	1

*P<0.05

Kontrol grubundaki hastalarda RDW ile sedimentasyon değeri arasında 0,430 korelasyon bulundu.

Kontrol grubundaki hastalarda RDW ile Hb değeri arasında -0,669 korelasyon bulundu.

Kontrol grubundaki hastalarda MPV ile Hb değeri arasında -0,233 korelasyon bulundu.

Kontrol grubundaki hastalarda MPV ile Plt değeri arasında -0,333 korelasyon bulundu.

Tablo 16. Aktif dönem hastalarda MPV ile CRP arası korelasyon

R	CRP	p
MPV	-0,235	0.007

Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile CRP değeri arasında -0,235 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 17. Remisyon dönemi hastalarda MPV ile sedimentasyon arası korelasyon

R	ESR	p
MPV	-0,315	0.009

Remisyon dönemindeki hastalarda MPV ile sedimentasyon değeri arasında -0,315 korelasyon bulunmuştur. Aktivasyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 17. Hastalarda MPV ile Plt arası korelasyon

R		Platelet	p
MPV	Remisyon	-0,267	0.002
	Aktif kolit	-0,376	0.001
	Kontrol	-0,333	0.003

Remisyon dönemindeki hastalarda MPV ile Plt değeri arasında -0,267 korelasyon bulunmuştur. Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile Plt değeri arasında -0,376 korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastalarda MPV ile Plt değeri arasında -0,333 korelasyon bulunmuştur. Remisyon, aktif ve kontrol dönemlerde MPV ile Plt değeri arasında ters yönde anlamlı ilişki bulundu.

Tablo 18. Aktif dönemi hastalarda MPV ile albumin arası korelasyon

R	Albumin	p
MPV	0,424	0.001

Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile albumin değeri arasında 0,424 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarda anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 18. Kontrol dönemi hastalarda MPV ile Hb arası korelasyon

R	hbg	p
MPV	-0,233	0.039

Kontrol grubundaki hastalarda MPV ile Hbg değeri arasında -0,233 korelasyon bulundu. Remisyon ve aktif kolit gruplarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 18. Aktif dönemde hastalarda MPV ile WBC arası korelasyon

R	WBC	p
MPV	-0,174	0.039

Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile WBC değeri arasında -0,174 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 19. Aktif ve Kontrol grubunda NLR ile albumin arası korelasyon

R	Albumin		p
NLR	Aktif kolit	-0.276	0.001
	Kontrol	-0.237	0.041

Kontrol grubundaki hastalarda NLR ile albumin değeri arasında -0.237 korelasyon bulunmuştur.

Aktif dönemindeki hastalarda NLR değeri ile albümin değeri arasında -0,276 korelasyon bulundu.

Remisyon döneminde NLR ile albumin değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 20. Aktif Kolit döneminde NLR ile CRP arası korelasyon

R	CRP	p
NLR	0.290	0.001

Aktif dönemindeki hastalarda CRP ile NLR arasında 0,290 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 21. Aktif ve Kontrol döneminde RDW ile ESR arası korelasyon

R	ESR		p
RDW	Aktif kolit	0.531	0.001
	Kontrol	0.430	0.001

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile ESR değeri arasında 0,531 korelasyon bulunmuştur.

Kontrol grubundaki hastalarda RDW ile ESR değeri arasında 0,430 korelasyon bulundu

Remisyon döneminde RDW ile ESR değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 22. Aktif döneminde RDW ile albumin arası korelasyon

R	Albumin	p
RDW	-0,282	0.001

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile albumin değeri arasında -0,282 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 22. Hastalarda RDW ile Hbg arası korelasyon

R	Hbg		p
RDW	Remisyon	-0,483	0.001
	Aktif kolit	-0,556	0.001
	Kontrol	-0.669	0.001

Remisyon dönemindeki hastalarda RDW ile Hbg değeri arasında -0,483 korelasyon bulundu.

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile Hbg değeri arasında -0,556 korelasyon bulunmuştur.

Kontrol grubundaki hastalarda RDW ile Hbg değeri arasında -0,669 korelasyon bulundu.

Tablo 22. Aktif döneminde RDW ile Plt arası korelasyon

R	Platelet	p
RDW	0,283	0.001

Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile Plt değeri arasında 0,283 korelasyon bulunmuştur.

Tablo 23. Remisyon döneminden aktif dönemine geçişte hastalara ait parametrelerin değişimi

	B	S.E.	p	Odds Oranı	%95 GA
Sabit değer	-3.96	3.63	0.275	0.02	
Yaş	-0.03	0.02	0.076	0.97	0.94-1.00
Cinsiyet	0.30	0.55	0.583	1.35	0.46-3.92
Albumin	0.34	0.60	0.575	1.40	0.43-4.51
ESR	-0.01	0.02	0.745	0.99	0.95-1.04
CRP	1.83	0.58	0.001	6.25	2.02-19.35
Hbg	-0.11	0.14	0.428	0.90	0.68-1.18
Plt	0.01	0.00	0.020	1.01	1.00-1.02
RDW	-0.08	0.08	0.277	0.92	0.80-1.07
MPV	0.35	0.17	0.035	1.42	1.02-1.97
NLR	0.25	0.20	0.203	1.29	0.87-1.90

$R^2=0.37$, $P=0.001$

Hastalarda remisyon döneminden aktif dönemine geçişte diğerlerinden bağımsız olarak değişiklik gösteren parametreler CRP, Platelet ve MPV değerleridir. Remisyon ve aktif dönemleri arasında en fazla fark CRP değerinde, 2.sırada MPV değerinde oldu. CRP, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 1.83 kat daha fazladır. MPV, aktivasyon döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.35 kat daha fazladır. Platelet, aktivasyon döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.01 kat daha fazladır. CRP değerindeki bir birimlik artış, remisyon dönemden aktif döneme geçiş riskini 6.25 kat artırır. MPV değerindeki bir birimlik artış, remisyon dönemden aktivasyon döneme geçiş riskini 1.42 kat artırır.

NLR, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.25 kat artmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. RDW, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.08 kat azalmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. Hb, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.11 kat azalmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. ESR, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.01 kat azalmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. Albumin, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.34 kat artmaktadır ancak

anlamalı bulunmadı. Erkeklerde, aktivasyon riski 1.35 kat daha yüksektir ancak anlamalı bulunmadı.

Tablo 24. Normal dönemden aktif dönemine geçişte hastalara ait parametrelerin değışimi

	B	S.E.	p	Odds Oranı	%95 GA
Sabit değır	4,13	4,16	0,321	62,00	
Yaş	-0,09	0,02	0,001	0,92	0,88-0,96
Cinsiyet	-0,01	0,64	0,988	0,99	0,28-3,49
Albumin	1,39	0,67	0,040	4,01	1,07-15,01
ESR	0,05	0,03	0,074	1,05	1,00-1,11
CRP	0,26	0,26	0,330	1,29	0,77-2,17
Hbg	-0,22	0,16	0,172	0,81	0,59-1,10
Plt	0,00	0,00	0,263	1,00	1,00-1,01
RDW	-0,17	0,11	0,117	0,85	0,69-1,04
MPV	-0,45	0,18	0,013	0,64	0,44-0,91
NLR	0,65	0,25	0,01	1,91	1,17-3,14

$R^2=0.51$, $P=0.001$

Hastalarda normal dönemden aktif dönemine geçişte diğırlerinden bağımsız olarak değışiklik gösteren parametreler yaş, albümin, MPV değırleri ve NLR'dir. Normal ve aktif dönemler arasında en fazla fark Albumin değırinde, 2.sırada NLR ve 3. sırada MPV değırinde oldu. Albumin, aktif dönemde normal döneme kıyasla 1.39 kat daha fazladır. NLR, aktif dönemde normal döneme kıyasla 0.65 kat daha fazladır. MPV, aktif dönemde normal döneme kıyasla 0.45 kat daha düşüktür. Albumin değırindeki bir birimlik artış, normalden aktivasyon döneme geçiş riskini 4.01 kat artırır. NLR'deki bir birimlik artış, normalden aktivasyon döneme geçiş riskini 1.91 kat artırır. MPV değırindeki bir birimlik artış, normalden aktivasyon döneme geçiş riskini 0.64 kat azaltır. Genç yaş grubunda normalden aktivasyon döneme geçiş riski daha fazladır.

CRP, Platelet, RDW, Hbg, ESR değırlerindeki değışim ve cinsiyet normalden aktivasyon döneme geçiş riski için anlamalı bulunmadı.

Tablo 25. Normal dönemden remisyon dönemine geçişte hastalara ait parametrelerin değişimi

	B	S.E.	p	Odds Oranı	%95 GA
Sabit değer	4,83	4,83	0,317	125,33	
Yaş	-0,04	0,02	0,024	0,96	0,92-0,99
Cinsiyet	1,19	0,64	0,064	3,28	0,93-11,52
Albumin	0,70	0,67	0,292	2,02	0,55-7,47
ESR	0,04	0,04	0,245	1,04	0,97-1,12
CRP	-1,20	0,67	0,073	0,30	0,08-1,12
Hbg	0,15	0,18	0,402	1,16	0,82-1,64
Plt	0,00	0,00	0,510	1,00	0,99-1,01
RDW	-0,04	0,11	0,737	0,96	0,78-1,19
MPV	-0,91	0,25	0,001	0,40	0,25-0,66
NLR	0,32	0,28	0,263	1,37	0,79-2,39

$R^2=0.43$, $P=0.001$

Hastalarda normal dönemden remisyon dönemine geçişte diğerlerinden bağımsız olarak değişiklik gösteren parametreler yaş ve MPV değerleridir. Normal ve remisyon dönemleri arasında en fazla ve anlamlı fark MPV değerindedir. MPV, remisyon döneminde normal döneme kıyasla 0.91 kat daha düşüktür. MPV değerindeki bir birimlik artış, normalden remisyon dönemine geçiş riskini 0.40 kat azaltır. Genç yaş grubunda normalden remisyon döneme geçiş riski daha fazladır.

Albumin, NLR, CRP, Platelet, RDW, Hb, ESR değerlerindeki değişim ve cinsiyet normalden remisyon dönemine geçiş riski için anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

ÜK, rektumdan proksimale uzanan sürekli kolonik mukozal inflamasyon ile karakterize, kanlı ishal ve karın krampları ile tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda araştırma grubu 143 ÜK hastasından oluşturuldu. 11 hastanın remisyon dönemine rastlanamadığı için remisyon grubu 132 kişiden, aktif dönemde hasta sayısı 143 idi. Kontrol grubu sağlıklı, kolonoskopisi normal 103 kişiden oluşturuldu. Araştırma grubunda en düşük yaş 18, en yüksek yaş 65 olup yaş ortalaması 39.3 ± 12.1 'dir. Araştırma grubunun %59.5'i erkek ve %40.5'i kadındı.

Klinik olarak karşımıza rektal kanama, karın ağrısı ve diyare ile gelen hastaların ilişkili semptomları arasında rektal inflamasyonun sonucu olarak tenesmus ve inkontinans da olabilir (8). Bunun yanında seyri sırasında sık sık tekrar eden nüks ve iyileşme döngülerine başta eklem, göz ve cilt tutulumu olmak üzere barsak dışı komplikasyonlar eşlik edebilir (9).

ÜK tanısı anemnez ve fizik muayene, semptomların değerlendirilmesi, laboratuvar testleri ve endoskopiden oluşur (32). Endoskopik puanlama indeksi, hekimin endoskopi prosedürü sırasında görebileceklerine dayalı olarak hastalık aktivitesini ölçmesidir. Endoskopi yapan hekim, indeksi kullanarak hastalık aktivitesini derecelendirebilir. Çalışmamızda endoskopik Mayo skorlama kullanıldı. Endoskopide mukoza görünümü: Normal veya inaktif hastalık olanlara sıfır, Hafif şiddette hastalık; eritem, vasküler patern azalması, hafif mukozal frajilite olanlara 1 puan verilip, remisyon grubuna, orta şiddette hastalık belirgin eritem, vasküler patern kaybı, frajilite, erozyon olanlar 2 puan, ağır şiddette hastalık; Spontan kanama, ülserasyon olanlara üç puan verilip aktivasyon grubuna dahil edildi. Ancak endoskopinin maliyeti ve komplikasyonları hastalığın takibinde zorluklara sebep olmaktadır. Endoskopinin hastalığı tanıma takibindeki gücü; daha az maliyetli, komplikasyonu ve invazyonu daha düşük markerlarda aranmaya başlanmıştır.

Atak ve remisyonlarla seyreden hastalığın tedavisi şiddetine ve yaygınlığına göre seçilmekle beraber amaç öncelikle aktivasyonun indüksiyonu, devamında ise steroidden bağımsız bir remisyonun idamesini sağlamaktır (10).

ÜK'in hastalık aktivitesine ve ciddiyetine göre sınıflandırılması klinik uygulamada önemlidir, çünkü hastanın yönetimi buna göre belirlenir. Bu amaçla çok sayıda klinik ve endoskopik aktivite indeksleri geliştirildi. Araştırmamızda NLR, RDW ve MPV değerlerinin, ÜK hastalarının endoskopik aktivasyon indeksleri ile ilişkili durumunu ortaya koymaya çalışıldı.

Hastalığın aktif ve remisyon dönemleri için, öngörebilecek ideal bir serum belirteci yoktur. WBC, CRP ve ESR, ÜK aktivitesini belirlemek için klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmakla beraber intestinal enflamasyon için düşük duyarlılıkları ve özgüllükleri nedeniyle hastalık aktivitesini yeterince yansıtamamaktadırlar (80).

Önceki çalışmalar, CRP ve ESR'lerin hastalık aktivitesini belirlemek için WBC'den daha anlamlı parametreler olduğunu göstermiştir (81). Osada ve arkadaşları, CRP, ESR ve WBC sayımlarının endoskopik ve histolojik skorların toplamıyla korele olduğunu ayrıca, CRP ve ESR'nin distal kolon tutulumu ile uyumlu olmadığını ancak proksimal kolon tutulumunun aktivitesi ile iyi korele olduğunu bildirdi (80). Bizim çalışmamız anatomiden bağımsız yapıldı.

Bu bilgiler ışığında ve yeni noninvaziv belirteç aramak için çalışmamızda CRP, ESR ve WBC değerlerini yeni belirteç olabilecek NLR, RDW ve MPV değerleri ile korelasyonu gözlemlendi. Bunun için Adıyaman Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim dalı ve Gastroenteroloji anabilim dalına başvuran 143 Ülseratif Kolit hastasının retrospektif olarak aktif ve remisyon dönemlerini daha önce yapılmış kolonoskopi ve Mayo skorlamalarından tespit edildi, 11 ÜK tanılı hastanın remisyonuna rastlanmadığı için remisyon grubu 132 kişiden oluşmaktadır. Kontrol grubunu ise polikliniğe ziyaret etmiş 103 kolonoskopsi normal hasta grubundan oluşturuldu. Çalışmamızda hastalarda remisyon döneminden aktif dönemine geçişte diğerlerinden bağımsız olarak değişiklik gösteren parametreler CRP, MPV ve platelet değerleri oldu. Remisyon ve aktif dönemleri arasında en fazla fark CRP değerinde bulundu. CRP, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 1.83 kat artış gözlemlendi. MPV, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 0.35 kat artmaktadır. Platelet, aktivasyon döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.01 kat artmaktadır.

Literatürde 80 İrritabl barsak hastalığı olan ve bunların 47'sinin ülseratif kolit olduğu 2016 yılında yayınlanmış bir çalışmada ise, Mayo skorlamasına göre hafif, orta, şiddetli olarak ayrılan üç hasta grubunda CRP, ESR, platelet, lökosit, nötrofil ve hemoglobin değerleri karşılaştırılmış ve çalışmada CRP dahil hiçbir belirteç endoskopik ve klinik aktivite ile ilişkili bulunmamıştır (82). Bu çalışmadan bir yıl sonra yayınlanan Arık ve arkadaşlarının 2017 yılında yapılan, 135 İBH hastalarından oluşan ve ESR, CRP değerleri ile aktivite ilişkisini araştıran bir başka çalışmada, CRP ve ESR değerleri ile ÜK hastalarının klinik, endoskopik ve histolojik aktivitesi arasında ilişkili bulunmamıştır (83).

Çalışmamızda aktif kolit dönemindeki hastaların CRP, ESR ve WBC ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuşken, Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların CRP, ESR ve WBC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Diğer belirteçler ile karşılaştırdığımızda aktif kolit dönemindeki hastalarda CRP ile nötrofil/lenfosit oranı arasında 0,290 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Aktif kolit döneminde MPV ile WBC değeri arasınd -0,174 korelasyon bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmadı. Remisyon döneminde MPV ile ESR değeri arasında -0,315 korelasyon bulundu. Bu korelasyon anlamlı bulunmuş olup, aktif kolit ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmadı. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmadı. Aktif dönemindeki hastalarda MPV ile WBC değeri arasında -0,174 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmadı. Aktif dönemde RDW ile ESR değeri arasında 0,531 korelasyon bulunmuştur. Remisyon döneminde RDW ile ESR değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde böyle bir korelasyona rastlanmadı.

Albümin kantitatif olarak en önemli plazma proteindir. Hızlı albümin kaybı veya serum albümin konsantrasyonunda düşüş olduğu durumlarda sentez hızı iki katına çıkabilir. Buna karşılık, tümör nekroz faktörü ve interlökin-1 gibi inflamatuvar durumlarla ilişkili inhibitör maddeler, albümin sentezini engeller (84; 85; 86). Şiddetli ÜK olan hastalarda anemi, yüksek ESR hızı (≥ 30 mm/saat), düşük albümin ve diyare ve dehidratasyona bağlı elektrolit anormallikleri olabilir (87). Literatürde

bununla alakalı çalışmaya rastlanmadı. Ancak bizim çalışmamızda aktif dönemindeki hastaların albumin ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Diğer belirteçlerimiz ile karşılaştırdığımızda aktif dönemde MPV ile albumin değeri arasında 0,424 korelasyon bulunmuştur. Remisyon ve kontrol gruplarda anlamlı ilişki bulunmadı. Aktif dönemindeki hastalarda RDW ile albumin değeri arasında -0,282 korelasyon bulundu. Remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı ilişki bulunmadı. Aktif dönemindeki hastalarda NLR değeri ile albümin değeri arasında -0,276 korelasyon bulundu. Remisyon döneminde NLR ile albumin değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Basit belirteçlerden biri olan NLR, tam kan sayımından kolayca elde edilmekte, subklinik sistemik inflamasyonu gösterdiği düşünülmektedir. KBY'li hastalarda yüksekliği ve alkole bağlı olamayan yağlı karaciğer hastalığında NLR oranının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Lenfoplazmositer infiltrasyon ile karakterize kronik yapısının ötesinde, ülseratif kolitin alevlenme dönemleri nötrofil aracılı epitel hasarı ile ilişkilidir. Kript apseleri ve kriptit, mukozal kriptlere nötrofil infiltrasyonu ile karakterize edilir. NLR'nin klinik olarak aktif kolitte artış gösterdiği belgelenmiştir (77). Son zamanlarda, yapılmış çalışmalarda, KAI'ini öngörmek için NLR'nin duyarlılığı sırasıyla %61.2 ve %81.8 bulunmuştur (88).

Bizim çalışmamızda hastalar NLR oranı açısından değerlendirildiğinde aktif kolit dönemindeki hastaların NLR ortalamaları, remisyon dönemindeki ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti, ancak kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda NLR'yi diğer inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırdığımızda ise ÜK dönemindeki hastalarda CRP ile NLR arasında 0,29 korelasyon bulundu.

Trombosit boyutunun trombosit aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir ve kardiyovasküler olayların yararlı bir öngörücü ve prognostik biyobelirteci gibi görünmektedir. Çeşitli protrombotik ve proinflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. MPV değişiklikler ve bunun inflamatuvar süreçlerde ve neoplastik hastalıklarda bir

biyobelirteç olarak olası rolüne ilişkin literatürde bazı çalışmalarda gösterilmiştir (89).

İnflamatuvar bir durumun seyri, muhtemelen prokoagülatör ve proinflamatuvar faktörlerin hücre içi sentezi, granüllerin degranülasyonu ve dalakta depolanan trombosit havuzunun başlaması nedeniyle büyük trombositlerin artan yüzdesi ile de ilişkilidir (74). Aynı zamanda, bu hücreler, aktivasyon ve yıpranmaya maruz kaldıkları inflamasyon bölgesine hızla göç ederler. Bu, devam eden inflamasyonu olan hastalarda MPV'deki düşüşü açıklıyor gibi görünmektedir.

MPV çalışması, birçok inflamatuvar durumda seyir ve prognoz hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Bu nedenle, klinik açıdan, inflamatuvar sürecin yoğunluğunu, hastalığın varlığını, hastalık geliştirme riskinin artmasını, trombotik komplikasyon riskinin artmasını, ölüm riskinin artmasını gösteren bir MPV eşik değeri oluşturulabilir. Biz de retrospektif taramış olduğumuz ÜK hastalarımızda MPV ortalaması açısından değerlendirdiğimizde ÜK tanısı olmayan ve yine kolonoskopisi normal olan gruptaki hastaların MPV ortalaması hem remisyon dönemindeki hastalardan hem de aktif dönemindeki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Remisyon ve aktivasyon dönemindeki hastaların MPV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda aktivasyon ve remisyon döneminde MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunmuş olsa da bizim çalışmamızda sadece ÜK olmayanlarla anlamlı fark tespit edildi. MPV, Aktivasyon grubumuzda 7.8 ± 1.3 , Remisyon grubumuzda 7.6 ± 1.7 , kontrol grubumuzda ise 9.0 ± 1.8 bulundu.

Remisyon dönemindeki hastalarda MPV ile sedimentasyon değeri arasında -0,315 korelasyon bulundu. Aktif dönemindeki hastalarda CRP ile MPV değeri arasında 0,235 korelasyon bulundu. Bu durum bize ÜK hastalarında endoskopik remisyon dönemde bile var olan enflamasyon sürecini düşündürdü. Literatürde benzeri çalışmaya rastlanmadı.

MPV'deki artış, kemik iliğindeki megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir. Kemik iliğinden ilk ayrımında aynı boyut ve yoğunluğa sahip olan trombositler uyarılarla değişir heterojen hal alır. Daha yoğun granüller içeren trombositler; biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik olarak daha aktiftirler (89). Bu nedenle MPV'nin klinik

faydası üzerine birçok çalışma yapılmıştır. İBH’da düşük MPV için şu şekilde bir yorum görüyoruz: İBH’da büyük hacimli ve aktif trombositlerin damar sisteminde tüketilmesi veya alınması bağırsak mikrovasküler sisteminde düşük MPV’ye neden alabilmekte diğer taraftan bakıldığında gastrointestinal sistem kanaması ve enflamatuar sürecin trombopoezi arttırması beklenirken neden anlamlı bir şekilde MPV’yi azaltıyor. Bu sorunun cevabı belirgin değil, ancak mevcut bilgilerimize göre; kemik iliğinde trombopoezin düzenlenmesinde bir kusurun varlığı yorumu ortaya çıkıyor. Bu nedenle, MPV ve trombosit aktivasyonu çeşitli hastalıklarda farklı takip edilebilir.

Çalışmamızda remisyon dönemindeki hastalarda MPV ile trombosit değeri arasında -0,267 korelasyon bulundu. Kontrol grubundaki hastalarda MPV ile trombosit değeri arasında -0,333 korelasyon, kontrol grubunda nötrofil ile trombosit değeri arasında ters yönde %33 ilişki bulundu. Yine çalışmamızda Hastalar MPV ortalaması açısından değerlendirildiğinde kontrol gruptaki hastaların MPV ortalaması hem remisyon dönemindeki hastalardan hem de aktivasyon dönemindeki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuşken, remisyon ve aktivasyon dönemindeki hastaların MPV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hastalar enflamatuar belirteç olan CRP ortalaması açısından değerlendirildiğinde aktivasyon dönemindeki hastaların CRP ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olması sürecin sadece enflamasyon olarak açıklanamayacağını düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalarda İBH’da inflamasyona bağlı olarak RDW, trombosit ve lökosit yüksekliği meydana gelebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bazı çalışmalarda kronik inflamasyon göstergesi olarak RDW yüksekliği gözlenebileceği ve yaşlı bireylerde RDW yüksekliğinin önemli bir mortalite belirteci olabileceği saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda hastalar RDW ortalaması açısından değerlendirildiğinde remisyon, aktivasyon dönemindeki hastaların ve kontrol gruptaki hastaların RDW ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunamadı. Bunun sebebinin kontrol grubu hastalarımız yaş ortalamasının aktif ve remisyon grubundaki hastalardan anlamlı yüksek olması, olduğu düşünüldü. Remisyon dönemindeki hastaların yaş ortalaması 39.8 ± 13.8 , aktif kolit dönemindeki hastaların yaş ortalaması 39.7 ± 14.5 ve kontrol grubundaki yaş ortalaması 45.3 ± 13.5 'dir.

Aktif kolit dönemindeki hastalarda RDW ile ESR değeri arasında 0,531 korelasyon bulunmuştur. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda MPV ile CRP ve ESH düzeyi arasında ilişki gözlenmezken (75), başka çalışmalarda ise negatif ilişki saptanmıştır (4). Bununla beraber, başka çalışmalarda bizim çalışmada olduğu gibi RDW düzeyi ile CRP ve ESH düzeyi arasında ki güçlü ilişkiyi daha önceden tespit etmiştir.

Çalışmamızda aktivasyon dönemde RDW ile Hbg arasında -0,556 korelasyon vardır. Song ve arkadaşları inflamatuvar bağırsak hastalarında yaptıkları çalışmada ülseratif kolit ve CH'larının şiddeti arttıkça Hbg düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını, RDW düzeylerinin ise arttığını bulmuşlardır. Bunun sebebinin inefektif eritropoez, hemolizden veya kan transfüzyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (91).

Lökosit yüksekliği ise bizim çalışmamızda da enflamasyonu destekler nitelikte aktif dönemindeki hastaların lökosit ortalamaları, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grup ve remisyon dönemindeki hastaların lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

ÜK olan kişiler genellikle, uzun bir süre (haftalar) devam eden kademeli başlangıçlı, kanla karışık ishal ile başvururlar. Khan ve ark. inflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda Hemogloblin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır. Hemogloblin düzeylerinin inflamatuvar bağırsak hastalığının erken teşhisinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (92). Çakal ve ark. inflamatuvar bağırsak hastalarında yaptıkları çalışmada, hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalıklarının şiddetindeki artışla birlikte Hbg ve MCV düzeylerinde anlamlı azalma, RDW düzeylerinde artma olduğunu öne sürmüşlerdir (93). Ancak bizim hastalarımızda Hbg ortalaması açısından değerlendirildiğinde remisyon dönemindeki

hastaların, aktif kolit dönemindeki hastaların ve kontrol gruptaki hastaların Hbg ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebi çalışmanın retrospektif olması ve hastaları gereken anemi tedavisinin almış olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Çakal ve arkadaşları tam kan sayımı değerlerindeki bu değişikliklerin ülseratif kolit ve CH'larının neden olduğu anemiden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Beyazıt ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada hem aktif hem de remisyonda ülseratif kolitli hastaların Hbg düzeylerinin kontrollere göre anlamlı olarak değişmediğini bulmuşlardır (94).



SONUÇ VE ÖNERİLER

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine 2018 -2021 yılları arasında başvuran ÜK tanısı almış 143 hastanın dosyası ve kolonoskopisi normal 103 sağlıklı grup retrospektif olarak tarandı. ÜK hastaları endoskopik mayo skorlamasına göre aktif ve remisyon dönemleri retrospektif olarak tespit edilip, kolonoskopisi normal sağlıklı kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında; MPV, kontrol grubunda aktif ve remisyon dönemlerine göre anlamlı yüksek, aktif ve remisyon döneminde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. RDW değerlerinde kontrol, remisyon ve aktif dönemde anlamlı fark yoktu. Bu durum grupların yaş ortalaması ile alakalı olacağı düşünüldü. NLR, aktif dönemde remisyon ve sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

ESR, CRP, lökosit, albümin düzeyleri aktif ve remisyon dönemindeki gruplarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hemogloblin değerlerinde aktif dönem, remisyon dönem ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunmadı. Bu durum hastaların aldığı anemi tedavisi ile alakalı olabileceği düşünüldü.

Hastalarda remisyon döneminden aktif dönemine geçişte diğerlerinden bağımsız olarak değişiklik gösteren parametreler CRP, trombosit ve MPV değerleri oldu. Remisyon ve aktif dönemleri arasında en fazla fark CRP değerinde, 2.sırada MPV değerinde oldu. CRP, aktif dönemde remisyon dönemine kıyasla 1.83 kat daha fazladır. MPV, aktivasyon döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.35 kat daha fazlaydı. Trombosit, aktivasyon döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.01 kat daha fazlaydı. CRP değerindeki bir birimlik artış, remisyon dönemden aktif döneme geçiş riskini 6.25 kat artırdı. MPV değerindeki bir birimlik artış, remisyon dönemden aktivasyon döneme geçiş riskini 1.42 kat artırdı.

NLR, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.25 kat artmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. RDW, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.08 kat azalmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. Hbg, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.11 kat azalmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. ESR, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.01 kat azalmaktadır ancak anlamlı bulunmadı. Albumin, aktif döneminde remisyon dönemine kıyasla 0.34 kat artmaktadır ancak

anlamli bulunmadı. Erkeklerde, aktivasyon riski 1.35 kat daha yüksektir ancak anlamli bulunmadı.

Sağlıklı kolonoskopisi normal grup, aktif dönemdeki hastalar ile karşılaştırıldığında diğerlerinden bağımsız olarak değişiklik gösteren parametreler yaş, albümin, MPV değerleri ve NLR oldu. Normal ve aktif dönemler arasında en fazla fark Albumin değerinde, 2.sırada NLR ve 3. sırada MPV değerinde oldu. Albumin, aktif dönemde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla 1.39 kat daha fazlaydı. NLR, aktif dönemde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla 0.65 kat daha fazlaydı. MPV, aktif dönemde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla 0.45 kat daha düşüktü.

Sağlıklı kolonoskopisi normal grup, remisyon dönemdeki hastalar ile karşılaştırıldığında diğerlerinden bağımsız olarak değişiklik gösteren parametreler, yaş ve MPV değerleri oldu. Sağlıklı kolonoskopisi normal grup ve remisyon dönemleri arasında en fazla ve anlamli fark MPV değerinde gözlemlendi. MPV, remisyon döneminde sağlıklı kolonoskopisi normal kontrol grubuna kıyasla 0.91 kat daha düşüktü.

Çalışmanın kesitsel olması, ÜK tutulumuna göre anatomik ayırım yapılmamış olması, çalışmanın retrospektif olması, sayısal olarak kısıtlı hasta grubu, hastaların aldığı tedavilerin çalışmaya dahil edilip gruplandırılmamış olması çalışmadaki kısıtlılıklarımızdır.

Sonuç olarak, bu inflamatuvar belirteçler tek başına ya da birlikte hastalık aktivitesini tahmin edebilir. Verilerimizin daha geniş ve çok merkezli çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Tüm bunların neticesinde ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olarak invaziv olmayan bu belirteçlerin ÜK'teki hastalık aktivitesinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için değerli bir araç olabileceklerini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Öztürk, Z. A., Dag, M. S., Kuyumcu, M. E., Cam, H., Yesil, Y., Yilmaz, N., Aydinli, M., Kadayifci, A., & Kepekci, Y. (2013). Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases?. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17(3), 334–341.
2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine* 2009;361(21):2066-78.
3. Schroeder, K. W., Tremaine, W. J., & Ilstrup, D. M. (1987). Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*, 317(26), 1625–1629.
4. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):776-781.
5. Kayahan, H., Akarsu, M., Ozcan, M. A., Demir, S., Ates, H., Unsal, B., & Akpinar, H. (2007). Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease*, 22(12), 1429–1435.
6. Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2014). Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clinic proceedings*, 89(11), 1553–1563.
7. da Silva, B. C., Lyra, A. C., Rocha, R., & Santana, G. O. (2014). Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*, 20(28), 9458–9467.
8. Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D., Bernstein, C. N., Brant, S. R., Caprilli, R., Colombel, J. F., Gasche, C., Geboes, K., Jewell, D. P., Karban, A., Loftus, E. V., Jr, Peña, A. S., Riddell, R. H., Sachar, D. B., Schreiber, S., Steinhart, A. H., Targan, S. R., Vermeire, S., ... Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 19 Suppl A, 5A–36A.
9. Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., Matsui, T., Hirai, F., Inoue, N., Kato, J., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Koganei, K., Kunisaki, R., Motoya, S., Nagahori, M., Nakase, H., Omata, F., Saruta, M., Watanabe, T., Tanaka, T., Kanai, T., Noguchi, Y., ... Shimosegawa, T. (2018). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*, 53(3), 305–353.
10. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 380(9853), 1606–1619.
11. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability

for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England), 388(10053), 1545–1602.

12. Ford, A. C., Moayyedi, P., & Hanauer, S. B. (2013). Ulcerative colitis. *BMJ* (Clinical research ed.), 346, f432.

13. Schmidt JA, Marshall J, Hayman MJ (December 1985).

14. Danese, S., & Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*, 365(18), 1713–1725.

15. Burisch, J., Pedersen, N., Čuković-Čavka, S., Brinar, M., Kaimakliotis, I., Duricova, D., Shonová, O., Vind, I., Avnstrøm, S., Thorsgaard, N., Andersen, V., Krabbe, S., Dahlerup, J. F., Salupere, R., Nielsen, K. R., Olsen, J., Manninen, P., Collin, P., Tsianos, E. V., Katsanos, K. H., ... EpiCom-group (2014). East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4), 588–597.

16. Adams JG (2012). *Emergency Medicine E-Book: Clinical Essentials* (Expert Consult – Online). Elsevier Health Sciences. p. 304.

17. Fauci et al. *Harrison's Internal Medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

18. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C., & Ekbom, A. (2001). Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*, 344(11), 808–814.

19. Boyko, E. J., Koepsell, T. D., Perera, D. R., & Inui, T. S. (1987). Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *The New England journal of medicine*, 316(12), 707–710.

20. *Harrison's Principles Of Internal Medicine 2 Volume Set 20 th Edition 2019* - Dennis L. Kasper .

21. Orholm, M., Binder, V., Sørensen, T. I., Rasmussen, L. P., & Kyvik, K. O. (2000). Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35(10), 1075–1081.

22. Tysk, C., Lindberg, E., Järnerot, G., & Flodérus-Myrhed, B. (1988). Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, 29(7), 990–996.

23. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet* (London, England), 389(10080), 1756–1770.

24. Andres, P. G., & Friedman, L. S. (1999). Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 28(2), 255–vii.

25. S Vermeire, P Rutgeerts: *Genes Immun* 6:637,2005.
26. Wolverson, S. E., & Harper, J. C. (2013). Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *American journal of clinical dermatology*, 14(2), 71–76.
27. Dutta, A. K., & Chacko, A. (2016). Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 22(3), 1088–1100.
28. Järnerot G, Järnmark I, Nilsson K (November 1983). "Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, or irritable bowel syndrome". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 18 (8): 999–1002.
29. Lee, S. H., Kwon, J. E., & Cho, M. L. (2018). Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal research*, 16(1), 26–42.
30. Levine, J., Ellis, C. J., Furne, J. K., Springfield, J., & Levitt, M. D. (1998). Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 93(1), 83–87.
31. Roediger WE, Moore J, Babidge W (August 1997). "Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis". *Digestive Diseases and Sciences*.
32. Dassopoulos, T., Cohen, R. D., Scherl, E. J., Schwartz, R. M., Kosinski, L., & Regueiro, M. D. (2015). Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology*, 149(1), 238–245.
33. Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., Burisch, J., Gecse, K. B., Hart, A. L., Hindryckx, P., Langner, C., Limdi, J. K., Pellino, G., Zagórowicz, E., Raine, T., Harbord, M., Rieder, F., & European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(6), 649–670.
34. Kaitha, S., Bashir, M., & Ali, T. (2015). Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 6(3), 62–72.
35. Colia, R., Corrado, A., & Cantatore, F. P. (2016). Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Annals of medicine*, 48(8), 577–585.
36. Lamb, C. A., Kennedy, N. A., Raine, T., Hendy, P. A., Smith, P. J., Limdi, J. K., Hayee, B., Lomer, M., Parkes, G. C., Selinger, C., Barrett, K. J., Davies, R. J., Bennett, C., Gittens, S., Dunlop, M. G., Faiz, O., Fraser, A., Garrick, V., Johnston, P. D.
37. Feuerstein, J. D., Moss, A. C., & Farraye, F. A. (2019). Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic proceedings*, 94(7), 1357–1373.

38. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD (March 2019). "ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults". *The American Journal of Gastroenterology*.
39. Allocca, M., Filippi, E., Costantino, A., Bonovas, S., Fiorino, G., Furfaro, F., Peyrin-Biroulet, L., Fraquelli, M., Caprioli, F., & Danese, S. (2021). Milan ultrasound criteria are accurate in assessing disease activity in ulcerative colitis: external validation. *United European gastroenterology journal*, 9(4), 438–442.
40. Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., Sandborn, W. J., & Feagan, B. G. (2015). C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*, 110(6), 802–820.
41. Hanafy, A. S., Monir, M. H., Abdel Malak, H., & Desoky Aiad, M. (2018). A Simple Noninvasive Score Predicts Disease Activity and Deep Remission in Ulcerative Colitis. *Inflammatory intestinal diseases*, 3(1), 16–24.
42. Bertani, L., Rossari, F., Barberio, B., Demarzo, M. G., Tapete, G., Albano, E., Baiano Svizzero, G., Ceccarelli, L., Mumolo, M. G., Brombin, C., de Bortoli, N., Bellini, M., Marchi, S., Bodini, G., Savarino, E., & Costa, F. (2020). Novel Prognostic Biomarkers of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients Treated With Anti-TNF: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Inflammatory bowel diseases*, 26(10), 1579–1587.
43. Maaser, C., Petersen, F., Helwig, U., Fischer, I., Roessler, A., Rath, S., Lang, D., Kucharzik, T., German IBD Study Group and the TRUST&UC study group, & German IBD Study Group and TRUST&UC study group (2020). Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*, 69(9), 1629–1636.
44. Bryant, R. V., Friedman, A. B., Wright, E. K., Taylor, K. M., Begun, J., Maconi, G., Maaser, C., Novak, K. L., Kucharzik, T., Atkinson, N., Asthana, A., & Gibson, P. R. (2018). Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. *Gut*, 67(5), 973–985.
45. Kim, B., Barnett, J. L., Kleer, C. G., & Appelman, H. D. (1999). Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 94(11), 3258–3262.
46. Whiteford, M. H., Kilkenny, J., 3rd, Hyman, N., Buie, W. D., Cohen, J., Orsay, C., Dunn, G., Perry, W. B., Ellis, C. N., Rakinic, J., Gregorcyk, S., Shellito, P., Nelson, R., Tjandra, J. J., Newstead, G., Standards Practice Task Force, & American Society of Colon and Rectal Surgeons (2005). Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Diseases of the colon and rectum*, 48(7), 1337–1342.

47. Martin, C. J., Parks, T. G., & Biggart, J. D. (1981). Solitary rectal ulcer syndrome in Northern Ireland. 1971-1980. *The British journal of surgery*, 68(10), 744–747.
48. Menekse, E., Ozdogan, M., Karateke, F., Ozyazici, S., Demirturk, P., & Kuvvetli, A. (2014). Laparoscopic rectopexy for solitary rectal ulcer syndrome without overt rectal prolapse. A case report and review of the literature. *Annali italiani di chirurgia*, 85(ePub), pii/S2239253X14022208.
49. Evans C, Ong E, Jones OM, et al. Laparoscopic ventral rectopexy is effective for solitary rectal ulcer syndrome when associated with rectal prolapse. *Colorectal Dis* 2014; 16:O112.
50. Niv, Y., & Bat, L. (1986). Solitary rectal ulcer syndrome--clinical, endoscopic, and histological spectrum. *The American journal of gastroenterology*, 81(6), 486–491.
51. Stange, E. F., Travis, S. P., Vermeire, S., Reinisch, W., Geboes, K., Barakauskiene, A., Feakins, R., Fléjou, J. F., Herfarth, H., Hommes, D. W., Kupcinskis, L., Lakatos, P. L., Mantzaris, G. J., Schreiber, S., Villanacci, V., Warren, B. F., & European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2008). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, 2(1), 1–23.
52. TRUELOVE, S. C., & WITTS, L. J. (1955). Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*, 2(4947), 1041–1048.
53. Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., Mantzaris, G., Reinisch, W., Colombel, J. F., Vermeire, S., Travis, S., Lindsay, J. O., & Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, 6(10), 965–990.
54. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007.
55. Safdi, M., DeMicco, M., Sninsky, C., Banks, P., Wruble, L., Deren, J., Koval, G., Nichols, T., Targan, S., Fleishman, C., & Wiita, B. (1997). A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 92(10), 1867–1871.
56. Lamet, M., et al., Efficacy and safety of mesalamine 1 g HS versus 500 mg BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study. *Inflammatory bowel diseases*, 2005. 11(7): p. 625-630.

57. Carter, M. J., Lobo, A. J., Travis, S. P., & IBD Section, British Society of Gastroenterology (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 53 Suppl 5(Suppl 5), V1–V16.
58. Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., Márquez, J. R., Scott, B. B., Flint, L., van Hoogstraten, H. J., Chen, A. C., Zheng, H., Danese, S., & Rutgeerts, P. (2014). Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146(2), 392–400.e3.
59. Sandborn, W. J., Su, C., Sands, B. E., D'Haens, G. R., Vermeire, S., Schreiber, S., Danese, S., Feagan, B. G., Reinisch, W., Niezychowski, W., Friedman, G., Lawendy, N., Yu, D., Woodworth, D., Mukherjee, A., Zhang, H., Healey, P., Panés, J., & OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators (2017). Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*, 376(18), 1723–1736.
60. Sands, B. E., Sandborn, W. J., Panaccione, R., O'Brien, C. D., Zhang, H., Johanss, J., Adedokun, O. J., Li, K., Peyrin-Biroulet, L., Van Assche, G., Danese, S., Targan, S., Abreu, M. T., Hisamatsu, T., Szapary, P., Marano, C., & UNIFI Study Group (2019). Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*, 381(13), 1201–1214.
61. Bonovas, S., Lytras, T., Nikolopoulos, G., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2018). Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(4), 454–465.
62. Long, M. D., Kappelman, M. D., Martin, C. F., Chen, W., Anton, K., & Sandler, R. S. (2016). Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 50(2), 152–156.
63. Cottone, M., Scimeca, D., Mocciaro, F., Civitavecchia, G., Perricone, G., & Orlando, A. (2008). Clinical course of ulcerative colitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 40 Suppl 2, S247–S252.
64. Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309–318.
65. Farraye, F. A., Melmed, G. Y., Lichtenstein, G. R., & Kane, S. V. (2017). ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *The American journal of gastroenterology*, 112(2), 241–258.
66. Yashiro M. (2014). Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 20(44), 16389–16397.

67. Cunliffe, R. N., & Scott, B. B. (2002). Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(4), 647–662.
68. Heida, A., Park, K. T., & van Rheeën, P. F. (2017). Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflammatory bowel diseases*, 23(6), 894–902.
69. Okba, A. M., Amin, M. M., Abdelmoaty, A. S., Ebada, H. E., Kamel, A. H., Allam, A. S., & Sobhy, O. M. (2019). Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Auto- immunity highlights*, 10(1), 4.
70. Fengming, Y., & Jianbing, W. (2014). Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Disease markers*, 2014, 710915.
71. Cioffi, M., Rosa, A. D., Sero, R., Picone, I., & Vietri, M. T. (2015). Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 6(1), 13–22.
72. Thompson, C. B., & Jakubowski, J. A. (1988). The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*, 72(1), 1–8.
73. Senchenkova, E. Y., Komoto, S., Russell, J., Almeida-Paula, L. D., Yan, L. S., Zhang, S., & Granger, D. N. (2013). Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *The American journal of pathology*, 183(1), 173–181.
74. Schwartz, H., Köster, S., Kahr, W. H., Michetti, N., Kraemer, B. F., Weitz, D. A., Blaylock, R. C., Kraiss, L. W., Greinacher, A., Zimmerman, G. A., & Weyrich, A. S. (2010). Anucleate platelets generate progeny. *Blood*, 115(18), 3801–3809.
75. Yüksel, O., Helvacı, K., Başar, O., Köklü, S., Caner, S., Helvacı, N., Abaylı, E., & Altıparmak, E. (2009). An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*, 20(4), 277–281.
76. Acartürk, G., Acay, A., Demir, K., Ulu, M. S., Ahsen, A., & Yüksel, S. (2015). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratislavske lekárske listy*, 116(4), 213–217.
77. Akpınar, M. Y., Ozin, Y. O., Kaplan, M., Ates, I., Kalkan, I. H., Kilic, Z., Yüksel, M., & Kayacetin, E. (2018). Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *Journal of medical biochemistry*, 37(2), 155–162.
78. Goyal, H., Lippi, G., Gjymishka, A., John, B., Chhabra, R., & May, E. (2017). Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World journal of gastroenterology*, 23(27), 4879–4891.

79. Can red blood cell distribution width (RDW) predict clinical and endoscopic activity in ulcerative colitis patients? Serkan Yalaki, Hüseyin Pülat. mersin : journal of surgery medicine, 2020.
80. Osada, T., Ohkusa, T., Okayasu, I., Yoshida, T., Hirai, S., Beppu, K., Shibuya, T., Sakamoto, N., Kobayashi, O., Nagahara, A., Terai, T., & Watanabe, S. (2008). Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23 Suppl 2, S262–S267.
81. Celikbilek, M., Dogan, S., Ozbakır, O., Zararsız, G., Küçük, H., Gürsoy, S., Yurci, A., Güven, K., & Yücesoy, M. (2013). Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 27(1), 72–76.
82. Miranda-García, P., Chaparro, M., & Gisbert, J. P. (2016). Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y hepatologia*, 39(8), 508–515.
83. Alper, A., Zhang, L., & Pashankar, D. S. (2017). Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein With Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 65(2), e25–e27.
84. Moshage, H. J., Janssen, J. A., Franssen, J. H., Hafkenscheid, J. C., & Yap, S. H. (1987). Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 79(6), 1635–1641.
85. Perlmutter, D. H., Dinarello, C. A., Punsal, P. I., & Colten, H. R. (1986). Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *The Journal of clinical investigation*, 78(5), 1349–1354.
86. Dinarello C. A. (1984). Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *The New England journal of medicine*, 311(22), 1413–1418.
87. Rodgers, A. D., & Cummins, A. G. (2007). CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 52(9), 2063–2068.
88. Demir, A. K., Demirtas, A., Kaya, S. U., Tastan, I., Butun, I., Sagcan, M., Sahin, S., Tasliyurt, T., & Yilmaz, A. (2015). The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 31(11), 585–590.
89. Threatte G. A. (1993). Usefulness of the mean platelet volume. *Clinics in laboratory medicine*, 13(4), 937–950.
90. Granger, C. B., & CHARM Investigators (2007). Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(1), 40–47.7.

91. Song, C. S., Park, D. I., Yoon, M. Y., Seok, H. S., Park, J. H., Kim, H. J., Cho, Y. K., Sohn, C. I., Jeon, W. K., & Kim, B. I. (2012). Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 57(4), 1033–1038.
92. Khan, K., Schwarzenberg, S. J., Sharp, H., Greenwood, D., & Weisdorf-Schindele, S. (2002). Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 8(5), 325–329.
93. Cakal, B., Akoz, A. G., Ustundag, Y., Yalinkilic, M., Ulker, A., & Ankarali, H. (2009). Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 54(4), 842–847.
94. Beyazit, Y., Koklu, S., Tas, A., Purnak, T., Sayilir, A., Kurt, M., Turhan, T., Celik, T., Suvak, B., Torun, S., & Akbal, E. (2012). Serum adenosine deaminase activity as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, 6(1), 102–107.

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı:** Zeynep TÜRKMEN

2. **Unvanı:** Araştırma Görevlisi

3. **Öğrenim Durumu:**

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Uludağ Üniversitesi	2016
Y. Lisans	İç Hastalıkları	Adıyaman Üniversitesi	
Doktora			
Uzmanlık			

4. **Akademik Unvanlar:**

Dr. Öğr. Üyesi Tarihi :

Doçentlik Tarihi :

Profesörlük Tarihi :

5. **Yayınlar**

5.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities)

5.2. Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

5.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1-Zeynep TÜRKMEN, Mehmet SERTKAYA, Garip BEKFİLAVİOĞLU İnsizyonel Karaciğer Hernisi: Olgu sunumu ,GerĐek Yařamda Karaciğer ve İnflamatuar Barsak Hastalıkları Sempozyumu 22-23 Mart 2019;Hatay

2-Zeynep TÜRKMEN, Nadiye AKDENİZ Zona Zoster benzeri cilt metastazı ile prezente olan meme kanseri: Nadir bir olgu sunumu 4. GenĐerle Onkolojiye Bakış Kongresi 12-14 şubat 2021 :online

3-ÇiĐdem MENĐÜř, Zeynep TÜRKMEN Metanol ve bonzai kullanımı sonrasında EKG değisikligi, derin metabolik asidoz, ABH ve gorme kaybı gelisen hastanın erken hemodiyaliz desteği ile basarili bir sekilde tedavisi 24. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 11-15 Mayıs 2022; MUĐLA

6.4. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

6.5. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

6.6. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

6.7. Diğer yayınlar

7. Projeler

8. İdari Görevler

9. dller

10. Yabancı Dil Puanı: 76.25 (2015-Tmer TIPDİL)

