



T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Ülseratif Kolitli Hastalarda C-Reaktif Protein/Albümin Oranının
Endoskopi Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemil KOCAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent YILDIRIM

Antalya, 2025



T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Ülseratif Kolitli Hastalarda C-Reaktif Protein/Albümin Oranının
Endoskopi Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemil KOCAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent YILDIRIM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Bülent YILDIRIM ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve her daim yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca mutlu bir şekilde birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta eşkıdemlerime ve asistan arkadaşlarıma, iş arkadaşlarıma, değerli yandal uzmanlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji	4
2.3.1. Genetik faktörler.....	4
2.3.2. Çevresel faktörler.....	5
2.3.3. İmmünolojik Faktörler	7
2.4. Histopatoloji	8
2.5. Klinik	9
2.6. Ekstraintestinal Bulgular.....	10
2.6.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları	11
2.6.2 Cilt Bulguları	13
2.6.3. Göz Bulguları	14
2.6.4. Hepatopankreatobilier Sistem Bulguları.....	14
2.6.5 Renal Bulgular.....	15
2.6.6 Hematolojik Bulgular	15
2.7. Tanı	16
2.7.1 Laboratuvar Bulguları.....	16
2.7.2 Görüntüleme Bulguları	18

2.7.2.1. Direkt Grafi	18
2.7.2.2. Baryum Kontrastlı Grafi	18
2.7.2.3. Bilgisayarlı Tomografi(BT)	18
2.7.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRI)	19
2.7.2.5. Transabdominal Ultrasonografi.....	19
2.7.2.6. Endoskopik Bulgular	20
2.8. Ayırıcı Tanı	20
2.9. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi	22
2.9.1. Klinik Aktivitenin Belirlenmesi	22
2.9.2. Endoskopik Aktivitenin Belirlenmesi	25
2.9.3 Histolojik Aktivitenin Belirlenmesi	26
2.10. Hastalık İle İlgili Tanımlar	28
2.10.1. Remisyon(İYİLEŞME)	28
2.10.2. Tedaviye Yanıt	28
2.10.3. Nüks (Relaps)	28
2.10.4. Dirençli (refrakter) Distal Kolit	29
2.10.5. Steroid Dirençli Kolit:.....	29
2.10.6. Steroid Bağımlı Kolit:	29
2.10.7. İmmünomodülatör Dirençli Kolit	29
2.11. Tedavi	29
2.11.1 Medikal Tedavi	29
2.11.1.1. Hafif-Orta Şiddetli Hastalıkta Tedavi.....	30
2.11.1.2. Orta-Ağır Şiddetli Hastalıkta Tedavi	32
2.11.1.3 Akut Şiddetli Hastalıkta Tedavi.....	35
2.11.2. Cerrahi Tedavi	36
2.12. Komplikasyonlar	36
2.12.1 Toksik Megakolon.....	36

2.12.2 Striktür	37
2.12.3. Displazi Ve Kolorektal Kanser (KRK).....	37
2.12.4. Poşit	38
2.13. C-Reaktif Protein Albümin Oranı	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	65
7. ÖZET	67
8. ABSTRACT	69
9. KAYNAKLAR.....	71
10. AKADEMİK BEYAN.....	85
11. EKLER	86
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	5- aminosalisilik asit
ACG	Amerikan Gastroenteroloji Koleji
ANCA	Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
AS	Ankilozan Spondilit
ASCA	Anti Saccharomyces cerevisiae antikor
AZA	Azatioprin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDH1	Cadherin-1
CH	Crohn Hastalığı
CMV	Sitomegalovirüs
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif Protein
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DVT	Derin Ven Trombozu
ECCO	Avrupa Crohn ve Kolit Topluluğu
ECM1	Ekstraselüler Matrix1
EİB	Ekstraintestinal Bulgular
EN	Eritema Nodosum
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FK	Fekal Kalprotektin
FL	Fekal Laktoferrin
GVHD	Graft Versus Host Hastalığı
GWAS	Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları
Hb	Hemoglobin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni

HNF	Hepatosit Nükleer Faktörü
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İPAA	İleal Poş Anal Anastamoz
JAKi	Janus Kinaz İnhibitörü
KRK	Kolorektal Kanser
LAMB1	Laminin B1
MPO	Miyeloperoksidaz
MRC	Manyetik Rezonans Kolonografi
MRE	Manyetik Rezonans Enterografi
MREC	Manyetik Rezonans Enterokolonografi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OKS	Oral Kontraseptif
PG	Piyoderma Gangrenozum
PLT	Platelet
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
Th	T-helper
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
UCEİS	Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi
ÜK	Ülseratif Kolit
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VTE	Venöz Tromboemboli
WBC	Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
-------	-------

Şekil 4.1: Atak ve remisyon dönemi CRP/Albümin oranı.....	48
Şekil 4.2: Klinik aktivitenin belirlenmesi için CRP/Albümin ROC eğrisi	50
Şekil 4.3: Atak dönemi Mayo skoru 1 için ROC eğrisi.....	53
Şekil 4.4: Resmîyon dönemi Mayo-1 için ROC eğrisi.....	54
Şekil 4.5: Kolonoskopi bulgularına göre ROC analizi	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1: Montreal Sınıflaması Hastalık Yaygınlığına Göre	22
Tablo 2.2: Montreal Sınıflaması ÜK Şiddetine Göre	23
Tablo 2.3: ÜK Aktivitesinde Mayo Skoru	24
Tablo 2.4: Mayo Endoskopik Skoru	25
Tablo 2.5: Geboes İndeksi	27
Tablo 4.1: Tanımlayıcı bilgiler	43
Tablo 4.2: Klinik aktif dönem tam kan ve biyokimyasal bulgular	44
Tablo 4.3: Klinik aktif dönemde kolonoskopi sonucu, mayo skoru ve ilaç kullanımı	45
Tablo 4.4: Klinik remisyon dönemi tam kan ve biyokimyasal bulgular	46
Tablo 4.5: Remisyon döneminde kolonoskopi sonucu, mayo skoru ve ilaç kullanımı	47
Tablo 4.6: Klinik aktif ve klinik remisyon dönemlerinde Geboes skorları ve karşılaştırması	48
Tablo 4.7: Hem klinik aktif hem de klinik remisyon dönemi de takip edilen hastaların bulgularının karşılaştırılması	49
Tablo 4.8: Klinik aktivitenin belirlenmesinde CRP/Albümin	50
Tablo 4.9: Klinik aktif dönemdeki hastaların kolonoskopi sonuçları ve Mayo skorları karşılaştırması	51
Tablo 4.10: Remisyon dönemindeki hastaların kolonoskopi bulguları ve Mayo skorları karşılaştırması	52
Tablo 4.11: Mayo skoru CRP/Albümin korelasyonu	52
Tablo 4.12 : Klinik aktif ve klinik remisyon döneminde CRP/Albümin oranı üzerine ROC analizi	53
Tablo 4.13: Kolonoskopi tutulum yerlerine göre sedimentasyon, CRP ve CRP/Albümin oranları	55
Tablo 4.14: Kolonoskopi sonuçlarına göre CRP/albümin, sedimentasyon ve CRP değerlerinin korelasyon analizi	56
Tablo 4.15: Kolonoskopi tutulum bulgularına göre CRP/Albümin ROC analizi	56
Tablo 4.16: Mayo skorlarına göre CRP/Albümin sonuçları	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları etiyoloji ve patogenezi tamamiyla aydınlatılamamış, alevlenmeler ve remisyon dönemlerinin birbirini takip ettiği bir kronik hastalık grubudur(1).

Crohn hastalığı ile inflamatuvar bağırsak hastalığının temel klinik formlarından bir tanesi olan ülseratif kolit, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle bağışıklık sisteminin verdiği aşırı tepki nedeniyle meydana gelen rektum ve kolonun kronik, tekrarlayan, kontrolsüz inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır (2).

Hastaların en sık başvuru şekli kanlı dışkı ve ishal şeklinde olup karın ağrısı, tenesmus ve inkontinans da olabilir (3).

Hastalığın seyri sırasında sık sık tekrar eden nüks ve remisyon döngüleri görülebilir (3).

Ülseratif kolitin kesin tanısı tek bir yöntemle konulamaz (4) Klinik belirtilerin, laboratuvar testlerinin, endoskopik bulguların, histolojik bulguların ve radyolojik bulguların genel bir değerlendirmesine dayanarak tanı konulur (4).

Endoskopi, ülseratif kolit hastalarında tanı ve hastalık aktivitesinin incelenmesinde altın standart olarak kabul edilir fakat ülseratif kolit aktivitesinin alevlenme riskini arttırabilmesi, perforasyon riski gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmesi, invaziv ve yüksek maliyetli bir prosedür olması gibi dezavantajları vardır (5).

Fekal kalprotektin, inflamatuvar bağırsak hastalarında endoskopik hastalık aktivitesini değerlendirmek için güvenilir bir laboratuvar testidir (6).

C-rekatif protein ve sedimentasyon hızı belirteçlerine göre daha spesifik ve sensitif olmasına karşın fekal kalprotektin, pahalı yöntem olmasından ötürü klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır (7)

Bazı hastaların bu tetkiki yaptırmaya direnç göstermesi de kullanımının dezavantajlarından (6)

Ülseratif kolit hastalarının düzenli takiplerinde, aktif hastalığın erken dönem belirtilerini tespit etmek ve gerekli tedavileri başlatmak amacıyla, C-reaktif protein

(CRP) seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), albümin seviyesi ve hemoglobin seviyesi gibi invazif olmayan tetkikler yaygın olarak kontrol edilir (8) İnvaziv olmayan belirteçler, hastalık aktivitesini belirlemede, tedaviye cevabı belirlemede ve hastaların takibinde yapılacak kolonoskopilerin sayısının azaltılmasında etkilidir bu sayede zaman ve maliyet açısından kazanç sağlayabilmesi açısından önemlidir (9).

CRP/Albümin oranı, farklı kanserlerde, sepsiste ve akut pankreatitte prognostik değeri olduğu düşünülmekte olan inflamatuvar bir belirteçtir (10,11). Son zamanlarda bazı çalışmalar diğer birçok hastalık için faydalı bir serum belirteci olan C-reaktif protein albümin oranı ile ülseratif kolit arasında bir ilişkili olduğunu bildirmiştir (12,13)

Bu çalışmamızda ülseratif kolitli hastaların klinik aktif ve klinik remisyonda oldukları dönemde CRP/Albümin oranlarının endoskopi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi ve bunlar arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ülseratif kolit, rektumdan başlayan ve genellikle kolonda proksimal tarafa doğru sürekli, kesintisiz bir şekilde ilerleyen, kolon mukozasını etkileyen idiyopatik ve kronik bir inflamatuvar hastalıktır (14).

2023 yılında dünya genelinde prevalansının yaklaşık 5 milyon vaka olduğu tahmin edilmekte ve hastalığın görülme sıklığı dünya çapında artış göstermektedir. Ülseratif kolitin, çevresel etkenlerden sonra genetik yatkınlığı olan kişilerde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bağırsak epitel bariyeri bozuklukları, mikrobiyota ve düzensiz bir bağışıklık yanıtı önemli faktörler olarak rol oynamaktadır. Hastalar genellikle kanlı ishal şikayetiyle başvurur ve tanı, klinik, biyolojik, endoskopik ve histolojik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır. Tıbbi tedavinin amacı ilk olarak hızlı bir klinik yanıt sağlamak, biyobelirteçleri normalleştirmek ve ardından klinik iyileşmeyi koruyarak uzun vadeli komplikasyonları önlemek için endoskopik normalleşmeye ulaşmaktır (15).

Ülseratif kolit özellikle kolonun sadece mukoza tabakasını etkiler. Hastalığın ortaya çıktığı erken dönemlerde inflamasyon rektumla sınırlıdır; fakat zamanla kolon boyunca proksimale doğru kesinti yapmadan ilerleme gösterebilir (14). Crohn hastalığından farklı olarak, barsak duvarında sadece yüzeysel inflamasyona sebebiyet verir. Hastalığın kolon üzerindeki tutulumu proktit, sol tutulumlu kolit ve ekstansif kolit olmak üzere üç sınıfta değerlendirilir (16).

Proktit veya sol tutulumlu koliti mevcut olan bazı hastalarda çekum tutulumu (caecal patch), pankoliti mevcut olan bazı hastalarda nadiren terminal ileumda sınırlı bir inflamasyon (backwash ileit) görülebilir(14).

2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde ülseratif kolitin insidansı artış göstermektedir; yıllık insidans, her 100.000 kişi için yıllık Kuzey Amerika’da 8.8 ila 23.1, Avrupa’da 0.6 ila 24.3, Okyanusya’da ise 7.3 ila 17.4 arasında değişmektedir(17).

Çoğu toplum temelli gözlemsel çalışma, yüksek gelirli ülkelerde insidans oranlarının ya sabit kaldığını ya da azaldığını gösterirken, düşük ve orta gelirli ülkelerde oranlar belirgin bir şekilde artmaktadır(15).

Ülseratif kolit, erkekler ve kadınlar arasında benzer prevalansa sahiptir; ancak bazı çalışmalar, erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla yaygın olduğunu öne sürmektedir. Hastalığın en sık başlangıç yaşı, yaşamın ikinci ve dördüncü dekatları arasında olmaktadır(15).

Bazı çalışmalar, altıncı ve yedinci dekatlarda, 60 yaş üzerindeki yeni tanıların %10 ila %15 kadarını oluşturan ikinci, daha küçük bir pik olduğunu öne sürmektedir(17). Yaşlılarda başlayan ÜK vakalarının sayısının artması ve mevcut ÜK popülasyonundaki hastaların yaşlanması ile birlikte, yaşlılar (65 yaş ve üstü bireyler) ÜK hastaları içerisinde en hızlı büyüyen grup haline gelmiştir (17)

ÜK'nin prevalansı ciddi bir şekilde artmaya devam etmekte; bu durum muhtemelen potansiyel olarak daha düşük mortaliteye sahip fenotiplerin dahil edilmesi, daha genç başlangıç yaşları ve yaşlanan hasta grubunda hastalık için mevcut tanımlanabilir bir küratif tedavi olmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir(17).

2.3. Etiyoloji

Ülseratif kolitin etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın bireylerde belirli çevresel faktörlerin meydana gelmesi ile barsak lümenindeki antijenlere karşı gelişen uygunsuz immün cevap aracılığı ile ortaya çıkan bir hastalık olduğu düşünülmektedir(18).

2.3.1. Genetik faktörler

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit patogenezi, genetik olarak yatkın bireylerde kommensal mikrobiyotaya karşı düzensiz bir bağışıklık yanıtını içermektedir. Birinci derece akrabalarda ömür boyunca İBH riski Aşkenaz Yahudilerinde Yahudi olmayanlara göre en az 2 kat daha yüksektir. İkiz çalışmaları Crohn hastalığı ve ülseratif kolitteki kalıtsal etkiyi desteklemektedir. Crohn hastalığı monozygotik

ikizlerde %20-%50 ve dizigotik ikizlerde %10 konkordansa sahipken; ülseratif kolit için konkordans değerlerinin sırasıyla %15 ve %5 ile daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bu gözlem ülseratif kolitte daha zayıf bir kalıtsal bileşene delalet etmektedir(19).

Genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), 10000 ÜK hastasının dahil edildiği bir meta-analize göre, İBH ile ilişkili tespit edilen 163 lokusun 133'ünün ÜK ile ilişkisi olduğunu gösterilmiştir(1)

ÜK ilişkili lokuslarda yapılan araştırmalarda hastalığın oluşumu ile ilgili en güçlü sinyaller 6. kromozomda bulunan insan lökosit antijeni (HLA) bölgesi ile ilişkilendirilmiştir. Genetik analizler bir çoğu sınıf II olmak üzere 16 adet HLA alelinin ÜK ile ilişkisi olduğunu tespit edilmiştir (20).

Ülseratif kolit ile en çok ilişkilendirilen gen ise HLA- 5 DRB1*0103 olup bunun dışında DR2 ve DR9'un da ÜK eğilimi ile ilişkisi tespit edilmiştir(16,21). HLA-DRB1*0103 aleli özellikle ekstansif ve şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA-DRB1*04 aleli ise ÜK'den koruyucu bir etki göstermektedir (22). Bunun dışında bariyer bütünlüğünün hasara uğraması ve bağırsak duvarı geçirgenliğinin artması ile ilgili ECM1, CDH1, HNF4 α ve LAMB1 genleri suçlu olarak gösterilmiştir (21).

2.3.2. Çevresel faktörler

Crohn hastalığı ve ülseratif koliti bünyesinde bulunduran inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), genetik, çevre ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karmaşık etkileşimlerin kesişimi ile meydana gelen kronik, immün aracılı bir hastalıktır. Doğum şekli ve yaşamın erken safhalarındaki maruziyetlerden (emzirme ve bebeklikte antibiyotik kullanımı dahil) yetişkinlik dönemindeki faktörlere (sigara,

yaşam stresleri, diyet ve yaşam tarzı gibi) kadar uzanan çevresel etkiler bu hastalık için potansiyel olarak önemlidir(23).

Strachan ve arkadaşları tarafından gelişmiş ülkelerdeki artan otoimmün hastalık insidansını anlayabilmek amacıyla ilk kez Hijyen Hipotezi öne sürüldü. Kardeş sayısı, daha büyük aile yapısı, pastörize edilmemiş süt tüketimi, çiftlikte yaşama ve evcil hayvanlarla temas (özellikle çocuklukta) Crohn hastalığı veya ülseratif kolit riskini azaltan etmenler olarak ters yönde ilişkilendirilmiştir (23).

Antibiyotikler, İBH'de disbiyoz ve düzensiz bağışıklık cevabına katkıda bulunabilmektedir. Dar spektrumlu penisilinler hariç tüm antibiyotiklerin İBH riskini artırdığı söylenmekle birlikte metronidazol, florokinolonlar ile maruziyetin yeni İBH gelişimiyle çok güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir. Ayrıca çocukluk çağında antibiyotik kullanımının, daha erken yaşlarda İBH'nin başlamasıyla güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır (24).

Oral kontraseptif (OKS) kullanımı, İBH riskini %30 artırdığı gösterilmiştir. OKS ile daha uzun süre maruziyet, her ek OKS kullanma ayı ile CH riskini %6.4 ve ÜK riskini %3.3 artırdığı tespit edilmiştir(24).

Nonsteroid antiinflatuvar ilaç maruziyetinin ülseratif kolit gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir(22)

2012'de yapılan ve sadece kadınlardan oluşan bir kohort çalışmasında ayda en az 15 gün NSAİİ (aspirin dışı) kullanımının ülseratif kolit ve Crohn hastalığı riskinin arttığı görülmüştür (25).

Sigara ile ÜK ilişkisi literatürde geniş bir yer tutmaktadır. Ülseratif kolitte, sigara içmeyi bırakmak, genellikle bir yıl içinde hastalık alevlenmelerine neden olur. Mevcut sigara içenler daha hafif bir hastalık aktivite seyrine, daha az cerrahiye ve daha az immünsüpresif tedavi gereksinimine sahiptirler (23). Sigara içme ile İBH arasındaki bağlantıyı anlayabilmek için çeşitli hipotezler öne sürülmüş, ancak hiçbirisi, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit üzerindeki farklı etkilerin ardındaki nedeni ikna edici bir şekilde açıklayamamıştır (26) Nikotin tetikleyici bir rol üstleniyor olabileceği uzun süre düşünülmüştür; ancak, nikotin replasman tedavisi ile yapılan ülseratif kolit çalışmalarından net bir sonuç elde edilememiştir bu da tütün dumanının diğer bileşenlerinin önemli olabileceğini düşündürmektedir(24,27).

Sigara içmenin aynı zamanda mikrobiyota üzerinde de etkisi vardır. Sigara içmeyi bırakmak, mikrobiyomda hızlı bir değişime sebebiyet verir ve bu değişim, sigara içmeyi bırakmanın ülseratif kolit üzerindeki etkisini açıklayabilir(28).

Beslenme ve beslenmenin ÜK üzerine etkileri ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Çalışmalarda sebze ve meyve ağırlıklı beslenmenin ÜK üzerine koruyucu bir etkisinin olduğu öne sürülmüştür. Bu koruyucu etkilerin, sebzeler ve meyvelerin yüksek miktarda lif, mikronutrient (C ve E vitamini, folat) ve fitokimyasal içermesinden kaynaklanabileceği ve içerdikleri bu maddelerin mukozal hasarı azalttığı ve bağırsak bariyerini koruduğu düşünülmektedir(24,29)

D vitamini de ÜK koruyucu yönde etkilidir (30)

Emzirme süresinin 3 aydan fazla olması durumunun ÜK üzerine koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir (31)

Avrupa'da 95.000 yetişkin üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, iş stresi ile ÜK gelişimi arasında önemli bir risk faktörü olmadığını tespit edilmiş(32) ancak Manitoba'dan yapılan iki farklı çalışma, İBH tanısı konulmadan en az 5 yıl öncesinde bu kişilerde psikiyatrik bozuklukların anlamlı derecede artmış olduğunu bildirmiştir (33). Veriler ışığında duygu durum bozukluklarının İBH için ortak risk faktörleri olabileceğini ya da duygu durum bozukluklarının sistemik bağışıklık yanıtını veya bağırsak mikrobiyomunu değiştirebileceğini düşündürmektedir (24)

2.3.3. İmmünolojik Faktörler

Ülseratif kolitte birçok farklı faktör patogeneizde rol üstlenir. Yapılan araştırmalar ülseratif kolitte immünolojik bir altyapı olduğunu göstermektedir. Sağlıklı kişilerin bağırsağında fizyolojik olarak devamlı ve düşük düzeyde bir inflamasyon vardır. ÜK'de bu inflamasyon kontrolden çıkmış ve kronik bir şekil alır(34).

Ülseratif koliti olan kişilerin mikrobiyal antijenlere karşı anormal doğuştan ve edinilmiş bağışıklık cevabı iyi bilinen bir durumdur (15). ÜK hastalarında nötrofillerin aktivasyonu sonrası granülositlerden salgılanan miyeloperoksidaz

(MPO) hastalarda sağlıklı kişilere göre çok daha yüksek tespit edilmiştir. Dışkıda MPO seviyesinin aktivasyon ile ilgisini belirten çalışmalar mevcuttur (35).Nötrofillerin kolonik mukozal hasar bölgelerinde birikimiyle birlikte buradan kromatin bazlı ekstraselüler tuzakların salınımı artar; akabinde, TNF ve interleukin-1 β (IL-1 β) üretimini artırarak iltihabın devamına sebebiyet verir (36).

Anormal efektör T-helper (Th) hücre yanıtı ve T-regülatör hücre dengesizliği, bir dizi temel sitokinin düzensiz üretimine neden olur ve bu durum ülseratif kolitte tedavi odaklarını antisitokin ilaçlara kaydırmıştır. Bu sitokinler arasında TNF, interferon gamma (Th1), IL-5, IL-6, IL-13 (Th2), IL-17, IL-21 ve IL-22 (Th17) bulunur ve bunlar ülseratif kolitin patofizyolojisinde çok farklı roller üstlenmiştir (37).Ayrıca ülseratif kolitli hastaların kolonik biyopsilerinde IL-22 ile düzenlenen transkriptlerin artışı, anti-p40 (hem IL-12 hem de IL-23 için ortak) hedefleyen tedavilere dirençle bağdaştırılmıştır (37).

IL-23, IL-22'yi düzenleyen bir sitokin olarak, ülseratif kolit ve diğer bağışıklık aracılı hastalıkların patogenezindeki belirgin bir rolü olması nedeni klinik geliştirme aşamasındaki pek çok ilacın özellikle hedefidir (38).

Hümmoral bağışıklık yanıtı ise çok daha az anlaşılmıştır. Bağırsak ve dolaşımdaki B hücrelerinin moleküler ve fenotipik özelliklerini incelemiş olan 2022 yılında yapılan bir çalışmada hücrelerde çeşitlilik ve olgunlaşma düzeylerinde belirgin bozulmalar olduğu tespit edilmiştir(39).

2.4. Histopatoloji

Ülseratif kolit (ÜK) rezeksiyon örneğinin makroskopik incelemesi genellikle yaygın ve sürekli kronik inflamasyon gösterir, bu inflamasyon rektumu etkiler ve proksimale doğru ilerler. Proksimale ilerledikçe inflamasyon şiddeti azalır. ÜK'de etkilenmiş mukoza ve korunmuş mukoza arası geçiş keskindir. Mukoza granüler ve kırılgan bir görünüme sahiptir ve yüzeysel ülserasyonlar görülebilir (40).

Bağırsak duvarı normal kalınlığını korur; bu durum transmural (tüm katmanları etkileyen) inflamasyon olmadığını gösterir. Ayrıca yağ sargısı, striktürler veya fistül yolları bulunmaz. Hafif ancak yaygın bir daralma ve "kaldırım taşı" görünümü uzun

süredir devam eden ve şiddetli vakalarda, distal kolonda görülebilir. Ayrıca uzun süreli hastalıklarda, sesil, pedinküllü veya filiform yapıda mukozal polipler görülebilir (41); bu durum sigmoid ve inen kolonda yaygındır, ancak rektumda nadirdir (40).

ÜK hastalığında gerekli tanısal incelemenin yapılabilmesi için rektum, sigmoid kolon, çıkan kolon, inen kolon ve terminal ileumu içeren 5 farklı alandan çoklu biyopsiler (her alandan en az iki adet) endoskopi esnasında alınması gerekir (42).

Tedavi edilmeyen hastalıkta, ÜK genellikle kronik aktif kolit histolojik paterni görülür; bu, aktif inflamasyona eşlik eden kronik mukozal hasarı ifade eder. Aktivite, nötrofil aracılı epitel hasarı ile tanımlanır; bu hasar, nötrofillerin kript epiteline infiltre olmasıyla (kriptit), kript lümenlerinde nötrofillerin birikmesiyle (kript apseleri) veya yüzey epitelinin nötrofiller tarafından infiltre edilmesiyle, mukozal ülserasyon varlığı ya da yokluğuna bağlı olarak gelişebilir. Kroniklik, kript mimarisindeki bozulma, bazal lenfoplazmasitik infiltrasyon veya sol kolonda Paneth hücresi metaplazisi ile tanımlanır (41).

Hafif vakalar, lamina proprianın lenfositler ve plazma hücreleri aracılığı ile genişlemesiyle, yüzey/kript epitelinin nötrofillerle infiltre edilmesi ve/veya kript apselerinin kriptlerin %50'sinden azında mevcut olmasıyla tespit edilir. Orta derecede aktif vakalarda, kriptit ve kript apseleri, kriptlerin %50'sinden fazlasını etkiler. Şiddetli aktif vakalar, erozyon veya ülserasyon olarak tanımlanır (41)

2.5. Klinik

Kronik bir hastalık olan ülseratif kolit, kolon mukozasını etkiler, en sık dışkıda kan ve ishal ile kendini gösterir. Semptomlar arasında acil dışkılama isteği, dışkı inkontinansı, yorgunluk, bağırsak hareketlerinin sıklığında artış, mukus akıntısı, gece dışkılamaları ve karın rahatsızlığı (kramplar) yer alabilir, ancak karın ağrısı Crohn hastalığından daha az belirleyici bir özellik olma eğilimindedir. Şiddetli hastalık durumunda ateş ve kilo kaybı olabilir. %15 kadar hastanın başlangıcı şiddetli hastalıkla şeklinde olabilir (3).

Semptomlar hastaların %90'ından fazlasında rektal kanama ile kendini gösterir. Genellikle belirtiler mukozal hastalığın şiddetini yansıtır ve hastalığın yayılımına göre farklılık gösterebilir. Özellikle hastalık rektumun ötesine geçtiğinde dışkılama sayısında artma ve dışkı kıvamında azalma daha fazla görülür (15).

İnflamasyon rektumdan başlayarak proksimal kolon mukozasına doğru kesintisiz ilerler. Daima rektal tutulum mevcuttur. Hastaların yaklaşık %40'ında proktit, %30'unda distal kolit ve %30'unda pankolit tespit edilir (43).

Ülseratif kolit, kolonik tutulumun derecesine göre sınıflandırılır (15).

Mevcut klinikler hastalığın yaygınlığına göre değişiklik gösterebilir. Proktitli hastalarda daha çok acil dışkılama isteği ve tenesmus (tam olmayan boşaltım hissi) olabilirken, pankolitte kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin olabilir. Proktit veya sol taraflı koliti olan hastaların yaklaşık %10'unda paradoksal kabızlık görülebilir (3).

Hastalarda kronik kanama, kronik inflamasyon ve demir eksikliğine bağlı olan ve yaşamı etkileyecek seviyelerde anemi görülebilir(44)

Özellikler hafif hastalığı olanlarda fizik muayene genellikle normaldir. Orta ila şiddetli ülseratif kolitli hastalarda ise palpasyonla birlikte abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk olabilir. Rektal muayenede kan görülebilir. Uzun zamandır sürekli ishal şikayeti olan hastalarda kilo kaybı ve yetersiz beslenme nedeniyle kas kaybı, cilt altı yağ dokusu azalması ve periferik ödem gözlenebilir (45).

Karın şişliği ve perküsyonda timpanik ses kolonik dilatasyona işaret edebilir ve hastaların derhal radyolojik görüntülemeler ile değerlendirilmesi gerekebilir.

Ülseratif koliti olan hastalarda ishalden kaynaklanan tahriş nedeniyle anal fissürler olabilir ancak anal veya perianal fistüllerin varlığı ilk aşamada Crohn hastalığı açısından şüphe uyandırır (15).

2.6. Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) klinik belirtileri yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı kalmaz. Hastaların önemli bir kısmında diğer organlar da etkilenebilir. Kas-iskelet sistemi ekstra intestinal bulgular (EİB) en yaygın olanıdır;

bunu sırasıyla mukoza-deri, göz, hepatobilier ve damar sistemi takip eder. Bununla beraber, dermatolojik, akciğer, böbrek ve endokrin sistemler dahil hemen her organ etkilenebilir. İBH hastalarının yaklaşık %6 ila %40'ında, altta yatan hastalıktan daha yıpratıcı olabilecek seviyelere çıkan bir veya daha fazla EİB bulunabilir. EİB, hastalık ortaya çıkmadan ya da aşkar olmadan ortaya çıkabileceği gibi hastalık remisyondayken bile aktif olabilir. Sklerozan kolanjit ve bazı spondiloartrit türleri dışında, EİB hastalığın klinik seyri ile birlikte hareket eder. Üveit gibi bazı EİB, bağırsaktaki inflamatuvar aktiviteden bağımsız olarak meydana gelebilir (46).

Ülseratif kolitin (ÜK) ekstraintestinal bulgularla (EİB) olan ilişkisi genetik, çevresel ve otoimmün faktörleri içeren çok faktörlü bir yapıyla anlaşılmaya çalışılmıştır (47). Ayrıca EİB'nin mikrobiyata, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, interlökin-17 (IL-17) ekseni sitokinler ve mekanik stres gibi faktörlerin karmaşık etkileşimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (46).

İBH'de EİB prevalansı, ÜK'de %15 ila %35, CH'de ise %36 ila %55 arasında değişmektedir. EİB gelişimi için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, şiddetli hastalık ve pozitif aile öyküsü gösterilmektedir (46)

2.6.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

Periferik veya aksiyel olmak üzere inflamatuvar artropatiler ÜK'de en sık görülen EİB dir (48). Periferik büyük ve küçük eklemleri veya aksiyel eklemleri etkileyen bu bulgular, İBH hastalarında %40'a kadar görülebilmektedir (49). Genellikle ülseratif kolit atağı ile beraber artrit başlar, hastalığın kendi tedavisi ile kaybolabilir ya da başka bir tedavi eklenmesine ihtiyaç duyulur (50). Kas-iskelet sistemi EİB'leri, İBH tanısından önce, tanı ile birlikte veya tanıdan sonra, hatta bazen 10 yıl kadar sonra gelişebilir (51). ÜK ilişkili artropatiler erezyona neden olmayıp seronegatiflerdir (49).

Periferik artrit, migratuvardır ve eklem deformitesi genellikle yoktur; ancak birkaç hafta sürebilen inflamasyon olabilir. Periferik eklem hastalığı iki tipe ayrılır: Tip 1 ve Tip 2.

- Tip 1: Pauciartiküler (genellikle 5'ten az eklem tutulumlu) seronegatif, asimetrik olup, sıklıkla hastalık aktivitesiyle birlikte. Dizler (en yaygın),

omuzlar, kalçalar, bilekler, ayak bilekleri ve dirsekler etkilenebilecek eklemler arasındadır.

- Tip 2: Poliartriküler (5 veya daha fazla eklem tutulumlu), simetrik, bağırsak hastalığından bağımsız olup, genellikle metakarpofalangeal eklemi etkiler. Üveit birlikteliği ile ilişkili olabilir.

Tanı kliniğe dayanır, çünkü eklem yıkımı olmadığı için görüntüleme yöntemleri çoğunlukla açıklayıcı değildir. Tip 1 bağırsak hastalığının tedavisi ile düzelme gösterirken, Tip 2 daha çok semptomların tedavisine dayanır.

İstirahat, intraartiküler steroid enjeksiyonları, fizyoterapi veya sülfasalazin gibi tedavi yöntemleri kullanılabilir. Seçici COX-2 inhibitörü selekoksib, potansiyel bir tedavi seçeneği olarak gösterilmiştir (51).

Aksiyel artropatiler AS (Ankilozan spondilit) ve sakroileiti içerir. İBH hastalarının %5 ila %10'unda görülür (49,52). Genç yetişkinlerde sabah tutukluğu, istirahat ile kötüleşen bel ağrısı ve görüntülemelerde omurga anormallikleri ile görülür. İlerleyici bir seyir gösterir ve etkilenen bireylerde HLA-B27 ile ilişkilidir. Sakroileit, İBH hastalarının %25'inde görülür (53). Periferik artropatilerden daha az sıklıkta görülen aksiyal artropatiler İBH aktivitesinden bağımsız olarak görülür. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. İBH'nin kas-iskelet sistemi belirtilerinin tedavisi, fizyoterapi, kortikosteroidler (eklem içi/sistemik), antiinflamatuvar ve anti-tümör nekroz faktörü ilaçlarının bir kombinasyonunu içerir (52).

Metabolik kemik hastalığı: ÜK ve CH'de yaygındır. İBH'li hastaların kırık yaşama olasılığı İBH'siz kontrollerle karşılaştırıldığında %40 daha fazladır (53). Glukokortikoid kullanımı ana risk faktörüdür. Düşük VKİ, kalsiyum ve D vitamini emilim bozukluğu, düşük fiziksel aktivite, sigara ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkileri bu duruma katkıda bulunur. 1 ile 2 yıllık aralıklarla yüksek dozlarda veya uzun süre glukokortikoid alan hastalara DEXA çekilmesi önerilir (54).

2.6.2 Cilt Bulguları

İBH hastalarının %15 kadarında kutanöz EİB'ler görülebilir. Tedaviyi doğrulamak ve tanıya yardımcı olmak için dermatolojik değerlendirme önerilir (55). İBH'de en sık görülen iki deri bulgusundan biri eritema nodozum (EN) diğeri piyoderma gangrenozumdur (PG). EN genelde alt ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde, ön tibial bölgede görülür ve yaklaşık 1-5 cm çapında kırmızı kabarık hassas nodüllerle karakterizedir.

Tanı koymak için deri biyopsileri gerekli değildir tanı klinik ile koyulabilir ancak biyopsi alınmışsa yapılan biyopsi deri altı yağ iltihabını (pannikülit) ortaya çıkaracaktır (51).

EN kadınlarda daha sık izlenir, göz ve eklem tutulumu ile ilişkilidir ve CH'de ÜK'ye göre daha yüksek prevalansa sahiptir(56).

Lezyonların oluşumu hastalık aktivitesiyle birliktelik gösterir bu nedenle tedavide aktif bağırsak inflamasyonu ele alınır(51). Retrospektif bir çalışmada EN ile başvuran hastaların 3 yıl içinde İBH gelişme riskinin 6 kat olduğu gösterilmiştir, bu nedenle bu fizik muayene bulgusu klinisyenleri İBH açısından şüpheye sürüklemelidir (57).

PG, İBH hastalarının yaklaşık %5'inde görülür. Nekrotik zemine sahip ayrı bir ülser, düzensiz viyolöz kenarlar, kültürde steril olan pürülan materyal ile karakterize, yıkıcı bir cilt lezyonudur. PG genellikle alt ekstremitelerde görülür ancak vücudun herhangi bir bölgesinde, özellikle de karın duvarındaki cerrahi sonrası stomaya bitişik ortaya çıkabilir. Bu ülserlerin boyutları birkaç santimetreden ekstremitayı kapsayan boyutlara kadar değişebilir. Küçük travma veya yaralanmalara karşı önemli bir fizyolojik cevap olan paterji PG'de mevcuttur. Bu nedenle tanı klinik olarak konulmalı lezyona biyopsi yapmaktan kaçınılmalıdır. Kadınlarda daha sıktır. PG'nin klinik bağırsak hastalığı aktivitesi ile bir ilişkisi olup olmadığı belirsizdir, ancak bazı durumlarda İBH tedavisi ile düzelebilir(51).

Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) ve Hallopeau'nun piyoderma vegetansı İBH'nın daha az yaygın cilt belirtileridir. İkincisi kolon tutulumu ile birlikte oral mukoza ve cildi tutan püstüler dermatit olarak kendini gösterir. ÜK'li

hastaların en az %10'unda ve CH'de daha sık oranda oral aftöz ülser gelişir. Bu lezyonlar genellikle bağırsak inflamasyonunun alevlenmesi ile ortaya çıkar ve hastalık kontrolü ile düzelir. İBH'de ender görülen başka bir oral lezyon, pyoderma gangrenosumun mukozal karşılığı olarak sayılan, pyostomatit vejetansdır. Püstüler bir erüpsiyon olarak oral mukozada ortaya çıkar ve parke taşı görünümü ile sonlanır (58).

2.6.3. Göz Bulguları

İBH'li hastaların yaklaşık %2 ila %5'i, özellikle eşlik eden kas-iskelet sistemi bulguları ile ilişkili olarak, oküler bulgular görülebilir. CH olan hastalarda ÜK hastalarına kıyasla daha sık oküler bulgular tespit edilmiştir. Bu belirtiler arasında episklerit ve üveit bulunur. 40 yaşından büyük hastalarda, 40 yaş altındakilere kıyasla irit/üveit görülme olasılığı daha fazadır(49).

Episklerit, genelde hastalık aktivitesiyle ilişkili olup basit veya komplike olabilir (59). Üveit, episkleritten daha az sıklıktadır ve İBH'li hastaların %0,5 ila %3'ünde görülür. ÜK ile ilişkili olduğunda, sıklıkla iki taraflı, sinsi başlangıçlı ve uzun sürelidir (49).

2.6.4. Hepatopankreatobilier Sistem Bulguları

İBH'li hastaların %50 kadarı, safra taşı, portal ven trombozu, otoimmün hepatit, otoimmün pankreatit (Tip 2) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) gibi hepatopankreatobilier belirtiler ve komplikasyonlar yaşayabilirler (51).

PSK intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının fibrozisiyle karakterize kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. Yükselmiş alkalen fosfataz veya gamma-glutamil transferaz, serum seviyeleri olan İBH hastalarında PSK araştırılmalıdır. Görüntüleme: Çok odaklı safra kanalı darlıkları ve segmental genişlemeler görülür. Bu görünüm klasik olarak "dizi boncukları" (beads on a string) şeklinde tanımlanır. PSK, en çok ÜK ile ilişkilidir. PSK hastalarının en az %75'inde eşzamanlı ÜK bulunur. PSK prevalansı ÜK hastalarının %5'i Crohn hastalarının %2'si (özellikle kolonik formda) (51).

Pankolit, apendektomi öyküsü, erkek cinsiyet PSK için risk faktörleridir(60).

Kolorektal displazi ve/veya kanser gelişme riski PSK hastalarında 10 kat daha yüksektir. İlk kolonoskopi PSK tanısı sırasında yapılmalı. Ve sonrasında yılda 1 kere tekrar edilmelidir. PSK olan hastalarda safra kesesi poliplerinin malign potansiyelleri yüksektir bu nedenle yıllık ultrasonografi yapılmalıdır. Hastalarda polipler saptanırsa kolesistektomi önerilir (51).

Bu hastalarda akut kolanjit atakları, kolanjiokarsinom karaciğer fibrozisi/sirozu karaciğer transplantasyonu gerektiren akut dekompanzasyon gibi komplikasyonlarda görülebilir (61). PSK'nin ilerlemesini durduran spesifik bir tedavi mevcut değildir. Bağırsak inflamasyonunun tedavisi PSK progresyonunu etkilemez. PSK hastalarının yönetimi multidisipliner bir ekip gerektirir (51).

2.6.5 Renal Bulgular

Nefrolitiazis, genel popülasyona kıyasla İBH'li hastalarda daha yüksek oranda görülür ve İBH'nin ekstraintestinal bir komplikasyonunu temsil eder (62).

Böbrek taşı oluşumu, nihayetinde tekrarlayan karın ağrısı, kronik interstisyel nefrit ve sonuç olarak kronik böbrek hastalığına yol açabilir (51,62).

Kalsiyum okzalat taşları özellikle CH'de daha fazladır (62). İnflame veya rezeke edilmiş ileum nedeniyle safra asidi tuzlarının azalması, yağ emiliminde bozulmaya sebebiyet verir. Yeterli safra asidi olmadığında, kalsiyum yağ ile bağlanır ve oksalat serbest kalır. Serbest oksalat, kolon tarafından rahatça emilir ve üriner sisteme geçerek taş oluşumuna neden olur (51,62). Nadiren membranöz nefropati, glomerülonefrit ve renal amiloidoz gözlenebilir. İnterstisyel nefrit, mesalamin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir, ancak ilaç kaynaklı mı hastalık ilişkilimi net kanıya varılamamıştır.

2.6.6 Hematolojik Bulgular

İBH hastalarında derin ven trombozu (DVT), portal ven trombozu ve pulmoner emboli gibi VTE riskinde artış vardır. İBH hastalarında VTE riski genel popülasyondan 3 kat daha yüksektir. Etiyoloji, aktif inflamasyon durumu, beslenme yetersizlikleri ve hareketsizliğe yol açan hastane yatışları ya da hastalık ilişkili

ameliyatlardan kaynaklanan multifaktöriyel bir yapıya sahiptir. Fistülize hastalık, CH'de kolonik tutulum ve ÜK'li hastalarda yaygın hastalığı içeren çeşitli İBH-fenotip risk faktörlerinin VTE için bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. En yüksek risk akut ciddi kolit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mevcuttur (63,64).

Anemi diğer bir yaygın hematolojik komplikasyondur. Akut veya kronik gastrointestinal kan kaybı, kronik hastalık, sülfasalazin tedavisinden kaynaklanan folat eksikliği veya otoimmün hemoliz İBH'li hastalarda anemi, sebepleri içinde sayılabilir. Demir eksiliği intravenöz ya da oral yolla verilebilir oral demir sıklıkla aktif inflamasyonu olanlarda iyi tolere edilmez bunun dışında her iki tedavi de etkindir (65).

2.7. Tanı

2.7.1 Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar değerlendirmesi başlangıçta, tam kan sayımı, elektrolitler, kan üre azotu, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, demir çalışmaları, D vitamini düzeyi, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, albümin ve özellikle *Clostridioides difficile* gibi mikrobiyal enfeksiyonlar için dışkı testlerini içermelidir (66).

ÜK'lı hastalarda sık laboratuvar bozuklukları arasında demir eksikliği anemisi, trombositoz ve hipoalbüminemi bulunur (67). ÜK tanısı sırasında hipoalbüminemi (albüm düzeyi ≤ 3.5 g/dL) tespit edilen hastaları, kortikosteroidler, tiopürinler veya anti-tümör nekroz faktörü ajanlarının kullanım olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (68). Hipoalbüminemi, şiddetli hastalığın bir göstergesidir ve kolektomi ile biyolojik ilaçlara kötü yanıt öngörüsünde bulunabilir (47).

Ayrıca, serum albümin düzeyi ile birlikte demir çalışmaları ve B12 vitamini seviyeleri, beslenme durumunu değerlendirmek ve beslenme eksikliklerini taramak için kullanılır (47).

Hastalık aktivitesi ve şiddetini değerlendirmek için laboratuvar belirteçleri araştırılmıştır. Şiddetli ÜK'de serum CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı genellikle artar, hafif ve orta düzeydeki hastalıklarda normal olabilir. Genel popülasyondaki hastaların yaklaşık %15'i bir CRP cevabı oluşturmaz ve ÜK hastalığının yaygınlığı, bu belirtecin duyarlılığını etkileyebilir. Aynı zamanda CRP, akut faz reaktanı olup, sadece bağırsak inflamasyonuna özgü değildir; sistemik inflamatuvar hastalıklar da bu açıdan değerlendirilmelidir. ÜK'de CRP'nin duyarlılığı %49 (95% güven aralığı: %34–%64) ve özgüllüğü %92 (95% güven aralığı: %44–%71) olarak gösterilmiştir (42).

Fekal çalışmalar, fekal kalprotektin (FK) ve dışkı laktoferrin gibi spesifik bağırsak inflamasyonu belirteçlerini de incelemiştir. FL ve laktoferrin, lökositlerin bağırsaklara göç etmesi sonucunda bağırsak lümenine salınan proteinlerdir ve endoskopide görülen mukozal inflamasyonla iyi bir korelasyon göstermiştir. Enzimatik yıkıma karşı dirençli olan FK oda sıcaklığında 7 güne kadar stabil kalabilir, bu da onu tanı amaçlı ideal kılar. Ayrıca FK yükselmesi çeşitli inflamatuvar, enfeksiyöz, neoplastik durumlarla ve obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bazı ilaçlar, örneğin nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), FK düzeylerini artırabilir (42).

En yaygın ölçülen iki antikor, perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (p-ANCA) ve anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorlarıdır (ASCA). Bu antikorlar, ÜK ve CH ayrımı için birlikte kullanılır. CH'de genellikle ASCA+/p-ANCA– görülürken, ÜK'de ASCA–/p-ANCA+ görülür. Şiddetli ve dirençli hastalığı olan hastalar, seroloji, histopatoloji, kültür veya DNA PCR testi ile sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu şüphelenilip bu açıdan da incelenmelidir (69).

Dışkı mikroskopisinde eritrositler, eozinofiller ve lökosit artışı görülebilir. Hastalığın üzerine eklenmiş olası enfeksiyöz nedenleri dışlamak için gaita kültürü ve *Clostridium difficile* toksini, ayırıcı tanı açısından gerekli görüldüğünde amipli dizanteri, *Campylobacter*, *Yersinia enterik* enfeksiyon yapabilen diğer ajanlara yönelik spesifik kültürler gönderilebilir (70).

2.7.2 Görüntüleme Bulguları

2.7.2.1. Direkt Grafi

Düz karın radyografileri, ÜK'de toksik megakolon veya perforasyonu dışlamak için kullanılabilir (71). İnflamasyon nedeniyle bağırsak duvarının kalınlaşmasından kaynaklanan "başparmak izi" görünümü ÜK hastalarında düz karın radyografilerinde saptanabilir. Fulminan koliti olan hastalarda toksik megakolonun tespit edilebilmesi için seri grafiler alınmalıdır.

Toksik megakolon, mid-transvers kolonda >5.5 cm dilatasyon ile tanımlanır ve acil cerrahi müdahale gerektirir (3). Kronik ÜK hastalarında ise haustral işaretlerin silinmesi nedeniyle kolonda "kurşun boru" görünümü ortaya çıkar ve bu direkt grafilerde görülebilir (47).

2.7.2.2. Baryum Kontrastlı Grafi

Klinik olarak şüpheli durumlarda tanıyı doğrulamak için baryumlu grafi kullanılabilir. Baryumlu grafide ÜK açısından en erken bulgu mukozada ödem ve hipereminin sebep olduğu ince granüler görünümdür. İleri evrelerde ise yaygın ülserler, haustralarda silinme, kolonda rektumdan çekuma doğru daralma ve kısılma, psödopolip oluşumlar tespit edilebilir (72). Perforasyon şüphesi varsa kontrendikedir. Duyarlılığın düşük olması, yüksek radyasyon maruziyeti gibi durumlardan ötürü Avrupa CH ve ÜK topluluğu (ECCO) yönergelerinde geleneksel baryum serileri yerine kesitsel tetkikler önerilmektedir (66).

2.7.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Hastalığın kolondaki yaygınlığının değerlendirilmesinde perforasyon gibi komplikasyonların tanısında ekstraintestinal komplikasyonların tespit edilmesinde BT kullanılabilir. Hastada kolonoskopi kontrendikeyse, kolonoskopi tamamlanamadıysa ya da kolonu tıkayan darlık varsa BT alternatif bir yöntem olabilir. Selülit, abdominal apse ve fistül gibi komplikasyonların tespit edilmesinde de BT'nin önemli bir yeri vardır (72,73)

2.7.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, ÜK hastalarında kullanılan başka bir non-invaziv görüntüleme seçeneğidir. Karın ve pelvis MRI'si, MR enterografi (MRE), MR kolonografi (MRC) veya MR enterokolonografi (MREC) şeklinde yapılabilir. MRI'nın ÜK'deki uygulama alanları ve endikasyonları, kemik yoğunluğu değerlendirmeleri hariç olmak üzere, BT ile benzerdir.

MR tekniğine, inflamasyonun şiddetine ve hastalığın kronikliğine göre aktif intestinal inflamasyon için çeşitli bulgular rapor edilmiştir. Hafif aktif kolonik hastalık durumunda kolon duvarında hafif kalınlaşma ve azalmış distansibilite tespit edilebilir. Orta-şiddetli hastalık durumunda bağırsak duvarında belirgin kalınlaşma, mural ödem, ülserasyonlar, haustraların kaybı, mural hiperparlaklık, vasa recta dolgunluğu (tarak işareti) ve genişlemiş perikolonik lenf düğümleri görülebilir (72,74).

Artan hastalık kronikliğinin haustra kaybı, pürüzsüz konturlar, tübüler daralma, rijit ve genişlemiş bir perirektal alanla sınırlı yağlı proliferasyonla sonuçlandığı tanımlanmıştır(74).

2.7.2.5. Transabdominal Ultrasonografi

Transabdominal ultrasonografi, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında non-invaziv, daha az maliyetli ve iyi tolere edilebilen bir görüntüleme yöntemi olması ile önem kazanmıştır. ÜK'de kullanımı da giderek artmaktadır (75).

ÜK'de bağırsak duvar kalınlığının 4 mm'nin üzerinde artış göstermektedir (76). Endoskopi ile karşılaştırıldığında, renkli doppler görüntüleme ile kombine edilen ultrason, %95 doğruluk oranına sahiptir (77). Hastalığın tanımlanmasında duyarlılık, ileum ve sigmoid/inen kolon için yüksek, rektum için düşüktür (78). Lenf nodu büyümesi ve apseler gibi ekstraintestinal bulguları tanımlamak için de kullanılabilir. Kişi bağımlı olması, yüzeysel mukoza hastalıkları gibi durumlarda İBH'yi tespit etmekte zayıf olması dezavantajı olarak sayılabilir (79).

2.7.2.6. Endoskopik Bulgular

Kolonoskopi, ÜK tanısında temel yöntem olarak kabul edilir. Ancak yalnızca endoskopiye dayanarak inflamatuvar bağırsak hastalığını non-İBH kolitlerden ayırmak zor olabilir. Bundan dolayı tanı koymak için ek klinik ve histolojik detaylara gereksinim duyulur (42). Hastalığın belirtileriyle başvuran hastalarda, başlangıç endoskopik değerlendirmesi doğru tanıyı koymak ve hastalığın yayılımını ve şiddetini değerlendirmek için vazgeçilmez bir araçtır (80). Hastalığın yayılımının belirlenmesi, tedavi seçeneklerini (lokal veya sistemik tedavi) ve prognozu (proksimal yayılma olasılığı) etkiler (34)

İleokolonoskopi, her inflamatuvar alandan en az 2 biyopsi alınarak yapılmalıdır. İnflamasyon olmayan alanlardan ek biyopsiler alınması faydalı olabilir, çünkü makroskopik bulgular olmasa da mikroskopik inflamasyon bu alanlarda mevcudiyetini koruyabilir (81). İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) düşündürülen klinik belirtilere sahip tüm hastalarda ileum intübasyonu ile birlikte tam kolonoskopi yapılması birçok kılavuz tarafından önerilmektedir. Ancak, şiddetli kolit veya toksik megakolon varlığında, bağırsak perforasyonu riski nedeniyle tam kolonoskopi kontrendikedir (82). Perforasyon riski durumunda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bağırsak ultrasonografisi makul alternatiflerdir (82).

Erken dönemde kolonik mukozal yüzeyde kan akışında artış olur bu da eritem, vasküler konjesyon ve ödemle sonuçlanır ve görüntülemeye "ıslak zımpara" görünümü oluşturabilir (83).

Klasik olarak anüs kenarından başlayarak proksimale doğru uzanan sürekli inflamasyon, eritem, ödem ve ülserasyonla kendini gösterir. İnflamasyon her zaman olmamakla birlikte genellikle proksimalden distale doğru şiddetlenir (84). Hastalık keskin bir sınırla normal mukozadan ayrılır (85)

2.8. Ayırıcı Tanı

CH: Crohn ÜK ile benzer kliniğe sahip olabilir. Crohn hastalığını düşündürülen özellikler arasında masif kanamanın olmaması, perianal hastalığın varlığı (örn. anal fissürler, anorektal apse) ve fistüller bulunur. Rektal tutulum olmaması ve

endoskopi ve biyopsi ile, fokal inflamasyon ve granülomların varlığı da Crohn hastalığına yönlendirilmemizi sağlar.

Ülseratif kolitte ileal inflamasyon ("back wash" ileitisi) ara sıra görülebilir de, bu hastalarda aktif sağ taraflı colitis vardır. ÜK'da olan back wash ileit difüzdür Crohn tutulumundaki gibi yamalı değildir.

Tedavi ve olası komplikasyonların değişkenlik göstermesinde dolayı ÜK ve CH ayrımı önemlidir. Histopatolojinin önemi ayırıcıda büyük olmasına rağmen bazen bu ayrım yapılamamaktadır. Bu nedenle yaklaşık %10-15 kadar hastaya indeterminate kolit tanısı konulmaktadır(86-88)

Enfeksiyöz kolitler: ÜK ile benzer klinik ve endoskopik görünüm sergileyebilir. Ayırıcı tanıları içinde olmakla birlikte dışkı ve doku kültürleri, dışkı çalışmaları ve kolon biyopsileri ile dışlanmalıdır. Aktif Salmonella, Shigella, Escherichia coli, Yersinia, Campylobacter veya C. difficile enfeksiyonu dışkı incelemeleri kullanılarak ekarte edilmelidir. Uygun seyahat veya maruziyet öyküsü varsa amebik dizanteri, bağışıklık sistemi baskılanması veya sitomegalo virüs enfeksiyonları dışlanmalıdır (89).

Radyasyon koliti: Abdominal veya pelvik ışınlamadan haftalar veya yıllar sonra görülme olasılığı vardır. ÜK ile endoskopik benzerlik barındırabilir. Eozinofilik infiltratlar, epitel atipi, fibrozis ve kılcak telenjektazileri spesifik olmasa da radyasyon kolitinde görülebilir (90).

Soliter rektal ülser sendromu: Kanama, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlığında bozulmalar olabilir. Endoskopide ÜK gibi mukozal ülserasyon görülebilir, ancak soliter rektal ülser sendromunun histolojide kalınlaşmış bir mukozal tabaka ve kript mimarisinin bozulmasıyla karakteristik bir görünümü vardır (91).

Kolonun greft versus host hastalığı (GVHD), kemik iliği nakli öyküsü olan hastalarda kronik ishale neden olabilir. GVHD'deki histolojik inceleme, ölü kriptlerde dejeneratif materyalin birikmesiyle kript hücre nekrozunun varlığıyla karakterizedir (92).

İlaçlar: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ÜK benzeri kronik ishal ve kanma ile giden bir tablo meydana getirebilir (93). Retinoik asit, kontrol noktası inhibitörleri, mikofenolat ve altın benzer tabloya neden olabilir (94).

2.9. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

Klinik yönetimi biçimlendirmek ve hastaların uzun vadeli sonuçlarını tahmin etmek için ÜK'nin şiddetini objektif olarak değerlendirmek büyük önem taşımaktadır. Baron ve arkadaşları tarafından ilk skorlama sisteminin geliştirilmesinden sonra ÜK'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için en az on skorlama sistemi formüle edilmiştir (47,95).

Değerlendirilecek 3 ana alan; ÜK klinik aktivitesi/şiddeti, endoskopik hastalık dağılımı ve gross endoskopik şiddettir. Histolojik şiddetin etkisi giderek daha fazla dikkat çekmektedir(42).

Tablo 2.1: Montreal Sınıflaması Hastalık Yaygınlığına Göre(45)

Yaygınlık		Anatomi
E1	Ülseratif Proktit	Rektumla sınırlı tutulum (yani, inflamasyonun proksimal boyutu rektosigmoid bileşkenin distalindedir)
E2	Sol Taraflı ÜK (Distal ÜK)	Splenik fleksura distalinde kalan kolorektumun bir kısmını etkileyen tutulum
E3	Yaygın ÜK (Pankolit)	Tutulum dalak fleksurasının proksimaline uzanır

2.9.1. Klinik Aktivitenin Belirlenmesi

American College of Gastroenterology (ACG), European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) ve Japanese Society of Gastroenterology, ülseratif koliti (ÜK) Truelove–Witts kriterlerine dayalı olarak hafif, orta ve şiddetli şeklinde sınıflandırmaktadır. Hafif Ülseratif Kolit: Günde 4'ten az kanlı ya da kanlı olmayan dışkılama, kanlı olabilir veya olmayabilir. Sistemik toksisite yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) normaldir. Hafif derecede kramplar karın

ağrıları tenesmus,nadiren kabızlık olabilir. Orta Şiddette Ülseratif Kolit: Günde ≥ 4 gevşek ve kanlı dışkılama.Şiddetli olmayan karın ağrısı vardır.Hafif anemi ve hafif ateş olabilir. Beslenme korunur kilo kaybı genelde yoktur. Şiddetli Ülseratif Kolit: Günde ≥ 6 sık ve kanlı dışkılama vardır. Şiddetli karın krampları mevcuttur. Sistemik bulgular (Ateş (≥ 37.5 °C),taşikardi (nabız ≥ 90 /dk),anemi (hemoglobin <10.5 g/dL) yükselmiş ESR (≥ 30 mm/saat),kısa sürede ciddi kilo kaybı gözlenir.

ACG ayrıca fulminan ÜK'yi günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli rektal kanama, karın ağrısı, karın şişkinliği, ateş ve iştahsızlık gibi akut, şiddetli toksik semptomları olan hastalar olarak tanımlar. Hastaların ayrıca düz karın filmlerinde kolon genişlemesi vardır ve sıklıkla kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Bu hastalar toksik megakolon ve bağırsak perforasyonuna ilerleme açısından yüksek risk altındadır (47,96–98).

Tablo 2.2: Montreal Sınıflaması ÜK Şiddetine Göre(45)		
Şiddet		Tanımı
S0	Klinik Remisyon	Aseptomatik
S1	Hafif ÜK	Günde dört veya daha az sayıda dışkılama (kanlı veya kansız), herhangi bir sistemik hastalığın olmaması ve normal inflamatuvar belirteçler (ESR).
S2	Orta Derecede ÜK	Günde dörtten fazla dışkı geçişi ancak sistemik toksisite belirtilerinin minimum düzeyde olması.
S3	Şiddetli ÜK	Günde en az altı kanlı dışkılama, dakikada en az 90 atımlık nabız, en az 37,5°C ateş, 10,5 g/ml'den az hemoglobin ve en az 30 mm/saat ESR.

Mayo skoru semptomları endoskopik bulgular ve doktorun global değerlendirmesi ile harmanlar(42).

Tablo 2.3: ÜK Aktivitesinde Mayo Skoru (89)

Parametreler	Subskor (0-3)
Dışkı Sıklığı	0=normal dışkı sayısı 1=1-2 dışkı normalden fazla 2=3-4 dışkı normalden fazla 3=5 veya daha fazla normalden fazla dışkı
Rektal Kanama	0=kan görülmedi 1=Yarıdan daha az sıklıkta dışkıda kan izi 2=Çoğu zaman dışkıda belirgin kan 3=Dışkı olmadan tek başına kan
Endoskopi Bulguları	0=normal veya inaktif hastalık 1=hafif hastalık (eritem, azalmış vasküler desen ve hafif frajilite) 2=Orta derecede hastalık (belirgin eritem, vasküler patern eksikliği, frajilite ve erozyonlar) 3=şiddetli hastalık (spontan kanama ve ülserasyonlar)
Hekimin Global Değerlendirmesi	0=Normal 1=hafif hastalık 2=orta derecede hastalık 3=ciddi hastalıklar

0-12 puan arası bir puanlama yapılarak 0-2 puan remisyon, 3-5 puan hafif hastalık, 6-10 puan orta şiddetli hastalık ve 11-12 puan ağır şiddetli hastalık olarak değerlendirilir (41).

2.9.2. Endoskopik Aktivitenin Belirlenmesi

Hastalığın dağılımını sınıflandırmanın ötesinde, endoskopik hastalık aktivitesinin de eşit derecede önemli bir şekilde sınıflandırılması gerekmektedir. Mayo endoskopik skoru, klinik denemelerde yaygın olarak kullanılan bir skordır. Son zamanlarda, daha ayrıntılı ve geçerliliği kanıtlanmış ÜK Endoskopik Şiddet İndeksi tanımlanmış ve hastalık aktivitesi ile mükemmel bir korelasyon göstermiştir (99). Amerikan Gastroenteroloji Koleji Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi ise, semptomlar, laboratuvar markerları ve detaylı endoskopik skorları içeren kapsamlı bir indeks olarak yakın zamanda önerilmiştir (89).

Tablo 2.4: Mayo Endoskopik Skoru(100)	
Mayo Skoru	Endoskopik Görünüm
0	Normal Mukoza
1	Hafif kırılgnlık, eritem, azalmış damarsal yapı
2	Önemli eritem, kırılgnlık, erozyonlar, damarsal yapının tamamen kaybı
3	Açık ülserasyon ve/veya kendiliğinden kanama

UCEIS vasküler desen (0–2 arasında puanlanır); kanama (0–3 arasında puanlanır); ve erozyonlar ve ülserler (0–3 arasında puanlanır). Bu nedenle, UCEIS puanlarının aralığı 0–8'dir. UCEIS puanlarını dört grup olarak sınıflandırılır: remisyon (UCEIS 0–1); hafif (UCEIS 2–4); orta (UCEIS 5–6); ve şiddetli (UCEIS 7–8) şeklindedir (101).

2.9.3 Histolojik Aktivitenin Belirlenmesi

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için histolojik aktivitenin belirlenmesi giderek daha önemli hale gelmiştir. Bunun nedeni normal endoskopik ve histolojik bulgularla tanımlanan derin remisyonun daha iyi sonuçlara yol açabileceği düşüncesi idi. 1966'dan beri rektal biyopsiler ÜK'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Aktif hastalık genellikle lamina propria ve kript bölgelerinde ilgili nötrofilik infiltrat, yüzey ve kript epitelinin dejenerasyonu ile tanımlanır, bu son durum kriptit olarak adlandırılır.

Endoskopik aktivitenin olmadığı hastalarda histolojik remisyonu neyin tanımladığı bir tartışma konusu olmuştur çünkü ÜK hastalık aktivitesini skorlamak için geliştirilmiş çeşitli histolojik skorlama sistemleri ve ÜK tedavisi için ilaçların etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalarda kullanılan çeşitli histolojik aktivite tanımları mevcuttur (102).

ÜK'de en az 30 histolojik skorlama sistemi geliştirilmiştir ve bu sistemlerden 11'i bir şekilde doğrulanmıştır. Doğrulanmış skorlar arasında Gomes Endeksi, Riley Skoru, Geboes Skoru, Harpaz/Mount Sinai Endeksi, Truelove ve Richards Endeksi, Modifiye Riley Skoru, Chicago/Rubin/Histolojik İnflamasyon Aktivite Ölçeği, Modifiye Harpaz İndeksi, Basitleştirilmiş Geboes Hastalık Şiddetini Değerlendirme Skoru, Nancy İndeksi ve Robarts Histopatoloji Skoru mevcut olsa da bu skorların hiçbirisi tam olarak doğrulanmamıştır (102).

Geboes İndeksi altı histolojik aktivite derecesinden oluşur ve derece < 3 histolojik remisyon olarak kabul edilir (Tablo 5). Nancy İndeksi akut inflamatuvar hücreler, kronik inflamatuvar hücreler ve ülserasyon olarak üç farklı histolojik parametreden oluşur ve skoru 0 ile 9 arasında değişirken, derecesi 0 ile 4 arasında değişmektedir. Derece 0 veya 1, akut inflamatuvar hücrelerin yokluğunu ve histolojik remisyonu temsil ederken, derece 4 ciddi inflamasyonu göstermektedir. Roberts Histolojik İndeksi, dört histolojik parametreden meydana gelir: epiteliyal nötrofiller, lamina propria nötrofilleri, kronik inflamatuvar hücreler ve erozyonlar,

ülserasyon Skor 0 ile 33 arasında değişir ve ≤ 3 skoru histolojik remisyonu gösterir
(103)

Tablo 2.5: Geboes İndeksi	
Grade 0 Subgrade 0.0 0.1 0.2 0.3	Yapısal (mimari değişim) Anormallik yok Hafif Anormallik Hafif veya orta şiddette diffüz veya multifokal anormallikler Şiddetli diffüz veya multifokal anormallikler
Grade 1 Subgrade 1.0 1.1 1.2 1.3	Kronik inflamatuvar infiltrat Artış yok Hafif ama kesin artış Orta artış Belirgin artış
Grade 2 2A Eozinofiller 2A.0 2A.1 2A.2 2A.3 2B Nötrofiller 2B.0 2B.1 2B.2 2B.3	Lamina propria nötrofiller ve eozinofiller Artış yok Hafif ama kesin artış Orta artış Belirgin artış Yok Hafif ama kesin artış Orta artış Belirgin artış
Grade 3 3.0 3.1 3.2 3.3	Epiteldeki nötrofiller Yok < %5 kript etkilenmiş < %50 kript etkilenmiş > %50 kript etkilenmiş
Grade 4 4.0 4.1 4.2 4.3	Kript yıkımı Yok Muhtemel—kript bölümünde fokal nötrofil fazlalığı Muhtemel—belirgin zayıflama Kesin kript yıkımı
Grade 5 5.0 5.1 5.2 5.3 5.4	Erozyon veya ülserasyon Erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusu yok İyileşen epitel + bitişik inflamasyon Muhtemel erozyon – fokal soyulmalar Kesin erozyon Ülser veya granülasyon dokusu

2.10. Hastalık İle İlgili Tanımlar

2.10.1. Remisyon (İyileşme)

Klinik remisyon: Hastadaki semptomların tamamen kaybolması ve hastanın normal dışkılama sıklığına sahip olması, rektal kanama veya aciliyetin olmaması. Klinik pratikte kullanılır.

Tam remisyon: Normal dışkılama sıklığı, rektal kanama veya aciliyetin olmaması ile birlikte kolonik mukozanın endoskopik olarak normal veya durgun, sakın bir görünüme sahip olması olarak tanımlanır. Klinik denemelerde kullanılır (104).

2.10.2. Tedaviye Yanıt:

Klinik ve endoskopik iyileşme olarak tanımlanır ve (klinik araştırmalar için) kullanılan aktivite indeksine bağlıdır. Rektal kanama ve endoskopi alt skorlarında bir azalmayla birlikte genel olarak, kullanılan aktivite indeksinde %30'dan fazla bir azalma anlamına gelir (98).

2.10.3. Nüks (Relaps)

Klinik remisyonunda olan bir hastada semptomların yeniden alevlenirse bu durum nüks olarak tanımlanır. Bu hastalarda genellikle rektal kanama, dışkılama sıklığında artış ve sigmoidoskopide anormal mukoza görülür. Nüks, önceki mevcut tedaviyle remisyon sağlandıktan sonraki 3 ay içerisinde gözlenirse erken nüks olarak kabul edilir. Seyrek (yılda 2 veya daha az epizod), sık (yılda 2'den fazla epizod) veya sürekli (aktif ülseratif kolit semptomlarının remisyon dönemi olmaksızın devam etmesi) şeklinde olabilen nüks paternleri mevcuttur.

"Kronik aktif hastalık" terimi belirsizdir ve kullanılmamalıdır. Bunun yerine, "steroid-refrakter" veya "steroid-bağımlı hastalık" gibi daha net tanımlar tercih edilmelidir (47).

2.10.4. Dirençli (refrakter) Distal Kolit

5- ASA yanına oral ve topikal steroid verilmesi ile yapılan 4-8 haftalık tedaviye rağmen proktit ve sol kolon tutulumuna bağlı semptomların devam etmesi durumudur (98).

2.10.5. Steroid Dirençli Kolit:

Hastalara, günlük 40 mg prednizonun oral olarak en az 2 hafta veya intravenöz steroidlerin en az 1 hafta uygulanmasına rağmen semptomlarının iyileşmediği durum olarak kabul edilir (47)

2.10.6. Steroid Bağımlı Kolit:

Steroid kesilmesi ile birlikte takip eden 3 ay içinde hastalığın nüksü veya 10 mg/gün prednizon (veya eşdeğeri) tedavide doz azaltmanın yeni atak gelişimi nedeniyle mümkün olmaması olarak tanımlanabilir (98).

2.10.7. İmmünomodülatör Dirençli Kolit

Hastalarda en az 3 ay boyunca tiyopürin (örn. azatioprin 2-2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 1-1,5 mg/kg/gün) kullanılmasına rağmen aktif hastalık veya nüks olması olarak tanımlanır (47,98).

2.11. Tedavi

2.11.1 Medikal Tedavi

Tıbbi tedavide ana amaç remisyonu indüklemek ve sürdürmek; uzun vadede morbidite, kolektomi ve kolorektal kanseri önleyebilmektir. Remisyonda amaç, klinik semptomları ortadan kaldırabilmek (rektal kanamanın durması ve bağırsak

alışkanlıklarının iyileşmesi) ve endoskopik Mayo skoru sıfır veya bir olarak tanımlanan endoskopik iyileşmeyi yakalayabilmektir (3,105).

Ülseratif kolitin endoskopik aktivitesiyle hastanın semptomları ve doktor değerlendirmesi, her zaman uyum içinde olmayabilir(106). Endoskopik iyileşmenin uzun vadeli klinik remisyon sağladığı, kolektomi riskini azalttığı ve kortikosteroid alımını sınırladığı gösterilmiş olup kolonoskopi ile mukozal ve histolojik inflamasyonun doğrudan değerlendirilmesi bu nedenle önemlidir (107).

Ayrıca hastanın şikâyeti olmayıp endoskopik iyileşme görülse bile histolojik olarak hastalığın aktif olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumun da prognoza etkisi olduğu bildirilmiştir (108).

İlaç seçimi, hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre yapılır. Bağırsak inflamasyonu yakından takip edilip hızlı aşamalı tedavi yaklaşımı önerilir (3).

ÜK tedavisinin ilk basamak ajanları aminosalisilatlar (mesalazin, sülfasalazin), steroidler ve immünsüpresiflerdir (109).

Hastaneye akut şiddetli ülseratif kolit nedeniyle yatırılmış olan hastalar ve steroide dirençli ülseratif koliti olan hastalar için biyolojik ilaçların erken kullanımı gündeme gelebilir. Remisyon sağlandıktan sonra, ilaçlar remisyonu sürdürmek için devam ettirilebilir veya remisyonu idame ettirmek için yanına ilaç eklenebilir.

Hastalığın yaygınlığı, tedavi seçimine yardımcı olabilir. Proktitli hastalar sadece topikal tedavi (örneğin fitiller) gerektirebilirken, daha yaygın hastalığı olan hastalar sistemik tedaviden fayda görebilir (3).

2.11.1.1. Hafif-Orta Şiddetli Hastalıkta Tedavi

Fitil, lavman veya oral şekilde uygulanabilen 5-ASA hafif ve orta dereceli hastalıkta birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlardır. Farklı 5-ASA formülasyonlarında etkinlik veya güvenlik anlamında fark görülmemiştir. Sülfasalazin 5-ASA'ya metabolize olur ve 5-ASA ilaçlarına benzer etkilere sahiptir, ancak hastalar tarafında tolere edilebilirlikleri daha azdır (3). Hafif ila orta dereceli aktif ülseratif proktitli hastalarda, remisyon indüksiyonu için 1 g günlük dozda rektal 5-aminosalisilat (5-ASA) ile tedavi edilmesi önerilir (105). Proktitli

hastalarda başlangıçta 5-ASA fitiller tercih edilir çünkü fitil doğrudan inflamasyon bölgesini hedef alır ve bu açıdan oral 5-ASA'dan daha etkilidir. 5-ASA, splenik fleksuraya ulaşmak için supozitivar yerine lavman olarak sol taraflı kolitte kullanılmalıdır (3).

Aktif ÜK hastalığı olan ve en az rektosigmoid bölgeyi kapsayacak şekilde tutulumu olan hastalarda remisyon indüksiyonu için oral 5-ASA [≥ 2 g/gün] ile topikal (rektal) 5-ASA kombinasyonunun, oral 5-ASA monoterapisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (110).

Hafif ila orta şiddetteki çoğu ÜK hastasının remisyonunun indüksiyonunda günde 2-3 g oral 5-ASA dozu yeterli görülmüştür. Ancak, daha yüksek dozajın (günde ≥ 4 g) klinik remisyona ulaşmada daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. 5-ASA'lar güzel tolere edilir; Böbrek yetmezliği nadiren öngörülemeyecek şekilde ortaya çıkabileceğinden dolayı, 5-ASA başlandıktan sonra böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak kontrolü elzemdir (111).

5-ASA'nın günde bir kez dozlanması, bölünmüş dozlara benzer etkinliğe sahiptir ve uyumu artırabilir (3,105).

Hastaların 4 ila 8 hafta içinde oral/rektal 5-ASA indüksiyon tedavisine semptomatik cevap alınıp alınmadığı değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi değiştirilmelidir. Burada amaç etkisiz tedaviyi devam ettirmekten kaçınmak ve tedaviyi mümkün olan en kısa sürede optimize etmektir. Hafif ila orta şiddette aktif sol taraflı ülseratif kolit veya proktitin oral veya rektal 5-ASA ile tam remisyonu sağlandıktan sonra, tam remisyonu devam ettirmek için aynı tedavinin sürdürülmesi önerilir. Oral 5-ASA ile herhangi bir hastalık yayılımında hafif ila orta şiddette aktif ülseratif kolitte tam remisyon sağlandıysa bunu sürdürmek için en az 2 g/gün oral tedavinin devam ettirilmesi önerilmektedir (105).

Hafif ila orta şiddette aktif ÜK hastalarında, 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen remisyonda olmayan hastalar ikinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler ile tedavi edilebilir (3,105). Hafif ila orta şiddette aktif sol taraflı ÜK veya proktitliler, rektal 5-ASA tedavisine yanıt vermezse ikinci basamak tedavi olarak rektal kortikosteroidler kullanılmalıdır. Topikal mesalazin tek başına topikal steroidlerden daha etkili olmasına karşın, tekli mesalazin tedavisi ile remisyona ulaşmayan

proktit veya sol taraflı ülseratif kolitlilerde topikal mesalazin (2 g/gün) ve beklometazon dipropiyonat (3 mg/gün) kombinasyonu, tek başına her iki ajandan daha iyi klinik, endoskopik ve histolojik iyileşmeler meydana getirir. Mesalazin tedavisine yanıt vermeyen hafif-orta şiddette ülseratif kolitli hastalarda remisyonu indüklemek için oral kortikosteroidler gereklidir (3,15,105).

Oral kortikosteroidlerden minimal sistemik aktiviteye sahip (yüksek ilk geçiş karaciğer metabolizması sebebi) olan budesonid-multimatrix ve uzun salınımlı beklometazon dipropiyonat, remisyona sağlamada etkilidir(112,113). Düşük sistemik yan etki riski nedeniyle, bu ilaçlar, 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen hafif ila orta dereceli ülseratif kolit hastaları için alternatif birinci basamak indüksiyon ilaçları olarak gündeme gelmektedir (105,112,113).

Prednizon genellikle 10–14 gün içinde etkisini gösterir ve ardından doz kademeli olarak azaltılır. Genellikle başlangıç dozu günlük 40 mg'dır ve haftada 5–10 mg azaltılır. Bazı durumlarda bu azaltma hızı hastaya göre ayarlanarak bu şekilde devam ettirilirken, diğer durumlarda 20 mg'a ulaşıldığında doz azaltımı haftada 2.5–5 mg ile devam eder (47,97,98).

Kortikosteroidler, uzun vadede yan etki riski nedeniyle idame tedavide kullanılmamalıdır. Kortikosteroidlerle remisyon sağlanmışsa, yakın zamanda teşhis edilmiş veya 5-ASA'ya naif olan hastalarda takipler ile idame amaçlı 5-ASA tedavide göz önünde tutulabilir. Ancak, kötü prognostik faktörlere sahip hastalar (hastalığın genç yaşta başlaması, yaygın kolit, derin ülserasyonlar), yılda iki veya daha fazla kortikosteroid tedavisi gerektiren veya steroidi etkin bir şekilde azaltamayan hastalar, orta-şiddetli hastalığı olan hastalar olarak değerlendirilmelidir ve buna göre tedavi edilmelidir (3,15,105).

2.11.1.2. Orta-Ağır Şiddetli Hastalıkta Tedavi

Orta-şiddetli kolit hastalarını, remisyona sokmak için oral kortikosteroidlerle (günde 40 mg prednizon) veya intravenöz steroidlerle (300 mg hidrokortizon veya 60 mg metilprednizolon) tedavi edilmeleri gerekir (47). Eğer bu tedaviden fayda

sağlanamazsa, bir sonraki seçenek olarak biyolojik tedavi ile indüksiyon (anti-TNF- α veya anti-integrin) denenebilir (47,110). Anti-TNF- α ilaçları, örneğin infliksimab, adalimumab ve golimumab, orta-şiddetli ÜK hastalarında remisyon indüksiyonunda etkili bir yapıya sahiplerdir (114,115). Infliximab, şiddetli ÜK hastalarının hastaneye yatışlarında remisyon indüklemek için en yaygın kullanılan biyolojik ajandır (114). Azatiopürin ve infliksimab kombinasyon tedavisi, azatiopürin veya infliksimab tek ajan şeklinde verilen tedaviye göre hem klinik remisyonu hem de endoskopik iyileşmeyi elde etmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (47,116).

Ülseratif kolit hastalarının, anti-TNF indüksiyon tedavisine yanıt verip vermediği 8 ila 12 hafta içinde değerlendirilmeli ve tedavi yanıtı yoksa gereklilik halinde tedavi değişikliği gündeme getirilmelidir. İdame tedaviye yanıt kaybı yaşanması durumunda tam remisyonu yeniden sağlamak için dozun optimize edilmesini önerilmektedir (105).

Anti-integrinler lökosit integrinlerini bloke ederek yapışmalarını ve ardından dolaşımdan bağırsağa hareketini engelleyerek etkilerini gösterirler. Bunlar içinden 2013 yılında onay almış olan vedolizumab, bağırsağa yerleşen $\alpha 4\beta 7$ integrini bloke ederek etki eder (15,117). Orta ila şiddetli aktif ÜK hastası konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veriyor veya tolerans gösteremiyorsa remisyonu sağlamak için vedolizumaba geçilebilir (110)

Anti-TNF tedavisine karşı sekonder başarısızlık gelişen hastalarda, remisyonu sağlamak amacıyla başka bir anti-TNF tedavisine veya vedolizumaba geçiş yapılması, primer başarısızlık gösteren hastalarda, ise başka bir anti-TNF tedaviye geçmek yerine vedolizumab tedavisine geçilmesi önerilmektedir (105).

Ayrıca vedolizumabın remisyonun indüksiyonunda adalimumaba üstünlüğü gösterilmiş olup adalimumabdan önce tercih edilmesi önerilmektedir (15,110,118).

Orta-şiddetli hastalığı olan hastaların idame tedavisi, immünosupresanlar (tiyopurinler), biyolojikler (örn. anti-TNF, anti-integrinler, anti-IL-12 ve anti-IL-23) ve küçük moleküllerin (örn. Janus kinaz inhibitörleri ve sfingozin-1-reseptör modülatörleri) ile yapılabilir. Tiyopurinler (azatioprin veya merkaptopurin),

steroidle bağımlı orta-şiddetli hastalığı olan hasta grubunda remisyon idamesinde kullanılır (110,119). Metotreksatın, remisyonun idamesi için plaseboya göre etkinliğinin olmadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcut olduğunda dolayı önerilmemektedir (120).

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini bloke eden bir anti-sitokindir. Orta-şiddetli aktif ülseratif kolitli hastalar için ilk intravenöz infüzyon ve ardından subkutan idame ile 2019 yılında onaylanmıştır.

IL-23'e karşı p19'a yönelik bir antikör olan mirikizumab, ülseratif kolitli hastaların tedavisi için Avrupa'da intravenöz infüzyon ve ardından subkutan idame ile 2023 yılında onaylanmıştır(15).

Oral tofasitinib, 2018 yılında onaylanan ilk oral küçük moleküldür; günde iki kez uygulanır. Hastanın daha önce antiTNF tedavisi alıp almamasından bağımsız olarak etkilidir(121).

Tofasitinib, Janus kinaz 1, 2 ve 3'ün inhibitörüdür olup orta veya şiddetli aktif ülseratif kolit hastalarında kullanılabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur. Tofasitinib 6 hafta içinde ilk etkisini gösterir. Artmış enfeksiyon riski, Herpes zoster sıklığında doza bağlı bir artış, melanom dışı cilt kanseri oranlarında artış ve kan lipid konsantrasyonlarında artış sayılabilecek yan etkileri arasındadır (121).

Filgotinib ve upadasitinib tercihen JAK1'i inhibe eden ve günde bir kez uygulanan diğer iki Janus kinaz inhibitörü olarak ÜK tedavisinde onay almışlardır (122,123).

Avrupa İlaç Ajansı'nın farmakovijilans risk değerlendirme komitesi, Janus kinaz inhibitörlerinin 65 yaş ve üzeri hastalarda, sigara içenlerde veya geçmişte uzun süre içmiş olanlarda, majör kardiyovasküler sorun riski yüksek olanlarda ve kanser gelişme ihtimali yüksek olanlarda yalnızca uygun tedavi alternatifleri yoksa kullanılmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca venöz tromboembolizm için risk faktörleri olan hastalarda dikkatli bir şekilde doz azaltılarak kullanılmasını önermektedir (15).

Ozanimod, oral bir sphingosine-1-fosfat reseptör modülatörüdür ve sphingosine-1-fosfat reseptörleri 1 ve 5'e selektif olarak bağlanarak, lenfositlerin lenf

düğümlelerinden çıkışını sınırlar. Hastalarda tedavi başlangıcında ilk birkaç saat içinde bradikardi olduğu rapor edilmesinden dolayı günde bir kez alınır ve bradikardi riskini azaltmak için tedaviye başlama sırasında 7 günlük bir doz arttırma süreci uygulanır. Tedavi gören hastalar, plesebo ile karşılaştırıldığında 10. haftada ve 52. haftada daha yüksek klinik remisyon oranlarına ulaşmışlardır (124,125).

2.11.1.3 Akut-Şiddetli-Hastalıkta-Tedavi

Akut şiddetli ülseratif kolit, günde altı veya daha fazla kanlı dışkılama ve aşağıdakilerden en az birini içeren bir durum şeklinde tanımlanır: nabız hızı >90 atım/dakika, vücut sıcaklığı >37.8°C, hemoglobin seviyesi <10.5 g/dL veya ESR >30 mm/saat. Bu hastalar, tercihen üçüncü basamak sağlık merkezine yatırılmalıdır (3,47,97,98). Yaklaşık %1 oranında bu hastalarda önemli morbidite ve mortalite gelişebilir (126)

Hastalar, ilk etapta intravenöz kortikosteroidlerle tedavi edilir ve hastaların yaklaşık %65'i bu tedaviye cevap verir (127). Başlangıçta günlük 40-60 mg intravenöz metilprednizolon dozuyla veya günde üç ila dört kez 100 mg intravenöz hidrokortizon ile tedavi edilmelidir. İntravenöz kortikosteroidlere yanıt, üçüncü gün itibariyle değerlendirilmelidir. Cevap alınamayan hastalara siklosporin veya infliksimab tedavisi verilebilir ve her ikisi de eşit derecede etkilidir (3,15,128–130).

Postoperatif komplikasyonlar cerrahi müdahalede gecikmeler sebepli artabilir ve 7 günden sonra mortalite önemli ölçüde artar. Eğer tedaviye rağmen bu ilaçlardan birine yanıt alınmazsa, kolektomi yapılmalıdır (15,131,132)

Bu hastalarda diğer önemli tedbirler arasında intravenöz sıvı tedavisi, elektrolit yerine koyma, derin ven trombozu profilaksisi için enoksaparin kullanımı, hemoglobinin 8 g/dL'nin üzerinde tutulması ve antikolinergikler, opiatlar ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınılması sitomegalovirüs enfeksiyonunu dışlamak için fleksibl sigmoidoskopi, dışkı kültürlerinin ve Clostridium difficile toksininin kontrol edilmesi, beslenme desteği, yer alır (3,15,47,133–135).

2.11.2. Cerrahi Tedavi

Toksik megakolon, perforasyon, kolorektal karsinom ve endoskopik olarak çıkartılamayan displastik lezyonlar kontrol edilemeyen kanama, medikal tedaviye yanıtızsız hastalık ÜK’de cerrahi endikasyonlarıdır (50). ÜK hastalarının %10’u tanı aldıktan sonraki ilk yıl içinde ve %30’a kadarı yaşamları boyunca cerrahi müdahaleye gereksinim duyacaktır (136). Yapılan tipik cerrahi tedavi, end ileostomi veya ileal poş anal anastomoz (İPAA) ile birlikte total proktokolektomidir (137).Uygulanan en yaygın cerrahi tekniği, ileal poş-anal anastomozlu restoratif proktokolektomidir (İPAA)(136).

2.12. Komplikasyonlar

2.12.1 Toksik Megakolon

İBH’nın nadir ancak tedavisi oldukça zor komplikasyonlarından biri olan toksik megakolon istemik inflamasyonun toksik belirtileriyle birlikte inflame kalın bağırsağın, tıkanıklık olmaksızın >6 cm çapında genişlemesi şeklinde tanımlanabilir. Klasik mukozal ÜK tutulumundan farklı olarak, toksik megakolonda genellikle mukozanın ötesine, özellikle bağırsak kas tabakasına kadar ulaşan transmural inflamasyon ve peritonit görülür.

Obstrüktif olmayan kolon genişlemesi ve peristaltik bozukluğun kesin patomekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (138). Akut inflamasyonun myenterik plexusu etkilemesi sonrası geliştiği tahmin edilmektedir (139) .

Sağ kolonun genişlemeye yatkın olması tipiktir. Toksik megakolonda muhtemelen bağırsak kas tabakasına yönelik inflamatuvar infiltrasyon aracılıklı direkt kas hasarı belirleyicidir (140).

Perforasyon için risk teşkil etmesi nedeniyle ciddi bir komplikasyondur. Başlıca tedavi intravenöz glukokortikoid ve ampirik antibiyotik tedavisidir(141). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin rolü üzerine yapılan çalışmalarda ek antibiyotiklerin kullanılması cerrahi gereksinimi veya tıbbi tedavinin başarısızlığını etkilememiştir.

Bundan dolayı, IV antibiyotikler yalnızca ekstraluminal komplikasyonlardan şüphelenilen veya sistemik toksisite belirtileri tespit edilen hastalarda kullanılmalıdır (142). 3 gün içinde tedaviye cevap veren hastalarda infliksimab veya siklosporin denenebilir (3,15,141).

Oxford indeksi tedaviye cevap vermeyen hastaların belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Kortikosteroid tedavisinin 3. gününde günlük sekizden fazla bağırsak hareketi veya üç ila sekiz bağırsak hareketiyle birlikte C-reaktif protein (CRP) seviyesinin 45 mg/L'nin üzerinde olması, bu hastaların %85'inde kolektomi gereksinimini öngörmektedir (142). Medikal tedaviye yanıtız hastalarda ve perforasyonda cerrahi endikedir (50,141).

2.12.2 Striktür

Yaklaşık %10 ÜK hastasında tekrarlayan inflamasyon ve kas hipertrofisi atakları sebepli benign darlıklar meydana gelebilir. Darlıklar tıkanıklık semptomlarına neden olabilir ve en sık rektosigmoid kolonda görülür. Biyopsi ve endoskopik değerlendirme ile aksi kanıtlanana kadar bu darlıklar malign kabul edilmelidir. Devam eden tıkanıklık semptomları veya malign olup olmadığını dışlamak için tam olarak değerlendirilemeyen darlıklarda cerrahi endikedir (50,143).

2.12.3. Displazi Ve Kolorektal Kanser (KRK)

Uzun süre takipli ÜK hastalarında KRK riski genel popülasyona kıyasla artmıştır. Tanı sonrası kümülatif risk, 10 yıl sonunda %2, 20 yıl sonunda %8 ve 30 yıl sonunda %18'dir (144). KRK kronik inflamasyon bölgelerinde, tek odaklı veya çok odaklı displastik mukozadan köken alır. Bütün ÜK hastaları hastalığın başlangıcından 8 yıl sonra, gerçek mikroskopik yayılımını değerlendirmek için tüm kolon boyunca birkaç yerden ayrı ayrı biyopsi alınarak yapılan bir tarama kolonoskopisi yapılması önerilmektedir (145). İzleme programları ideal olarak hasta remisyondayken yapılmalıdır, çünkü aktif inflamasyon durumunda reaktif atipi, displazi ile karışabilir(14).

ÜK hastalarında KRK riskini arttıran birkaç faktör belirlenmiştir. Bunlar içinden hastalık süresi ve yaygın hastalık, en önemli iki faktördür. Pankolit, genel popülasyona göre kıyaslandığında KRK için 14.8 kat daha yüksek bir risk teşkil

etmektedir. Sol taraflı kolit, orta düzeyde bir risk taşıırken, proktit ve proktosigmoidit riski çok az veya hiç arttırmaz (146).

Endoskopik ve histolojik olarak inflamasyonun şiddeti, sporadik KRK pozitif aile öyküsü (iki kat artmış risk), birden fazla postinflamatuvar psödopolip (iki kat artmış risk) striktürler, KRK'i arttıran diğer risk faktörlerindendir (14). Primer sklerozan kolanjit olan hastalarda KRK riski PSK olmayan hastalara kıyasla dört kat daha yüksektir. Bu hastalarda endoskopik izleme, PSK tanısı konulduğundan itibaren başlamalı ve sonrasında yıllık olarak devam etmelidir (147).

2.12.4. Poşit

İleal poş-anal anastomozu sonrasında ÜK hastalarında gelişen poş inflamasyonudur. ÜK nedenli opere hasta artan dışkılama, mukus ve/veya kanlı akıntılar, karın krampları ve ateş gibi poşit bulguları ile hastaneye başvurduğunda poşit ön tanısı nedenli endoskopi gereklidir(148). Poşitin bildirilmiş insidansı %14 ile %59 arasında değişmektedir(149).

Antibiyotik tedavisi, akut poşit için birincil tedavi yöntemidir. Poşit antibiyotik tedavisi ile 2–4 hafta içinde iyileşirse akut poşit; eğer iyileşme olmazsa, kronik poşit olarak sınıflandırılır. Kronik poşit, antibiyotiklere bağımlı ve antibiyotiklere dirençli poşit olarak iki sınıfa ayrılır. Antibiyotiklere dirençli poşit tedavi için anti-TNF veya steroide ihtiyaç duyabilir(148).

Ekstraintestinal bulguların varlığı, PSK, sigara içmeme ve postoperatif nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı poşit oluşumu için bildirilen risk faktörleri arasında gösterilmektedir (148,149).

2.13. C-Reaktif Protein Albümin Oranı

1930 yılında Tillet ve Francis tarafından keşfedilen C-reaktif protein (CRP), bir akut faz proteinidir ve karaciğerden, interlökin 6 (IL-6), IL-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamatuvar sitokinler salgılanınca üretilir (150).

CRP, Streptococcus pneumoniae enfeksiyonu olan hastalarda yapılan klinik incelemelerde keşfedilmiştir. Pnömonokokal hücre duvarından türetilen "C"

polisakkaritini çöktürebilen bir protein hastaların serum örneklerinde bulunmuştur. Kırk yıl sonra, Volanakis ve Kaplan, CRP için pnömokokal C polisakkaritindeki özgül ligandı fosfokolin olarak tanımlamışlardır, bu molekül pnömokokal hücre duvarının teikoik asidinin bir parçasıdır (151).

Kalsiyum bağımlı ligand bağlayan plazma proteinleri ailesi olan pentraxinler ailesi üyeleri arasında CRP de bulunur. Her biri 206 amino asit kalıntısı içeren, beş özdeş nonglikozile edilmiş polipeptid alt birimini bünyesinde bulundurmakta olup tanımlanan ilk akut faz proteinidir (152).

CRP için ilk tanımlanan ligand fosfokolin olsa da o zamandan beri pek çok farklı ligand da tanımlanmıştır. CRP, çeşitli ligandlarla etkileşime girmenin yanı sıra, klasik kompleman yolunu aktive edebilir, fagositozu uyarabilir ve immünoglobulin reseptörlerine bağlanabilir. İnsanlarda, CRP'nin plazma seviyeleri, akut bir inflamatuvar uyaran sonrası hızla ve belirgin şekilde 1000 kat veya daha fazla artabilir (153).

Agregatlandığında veya makromoleküler ligandlara bağlandığında, CRP, kompleman bileşeni 1q (C1q) tarafından tanınır ve klasik kompleman yolunu güçlü bir şekilde aktive eder, C3'ü, kompleman sisteminin ana yapışma molekülünü ve terminal membran saldırı kompleksini, C5-C9'u harekete geçirir (152).

Akut enfeksiyonlar, maligniteler, akut miyokard enfarktüsü, romatolojik hastalıklar gibi doku hasarı ile giden pek çok hastalık durumunda CRP seviyeleri artış göstermektedir. İnflamasyonu takiben 4-6 saat içerisinde CRP düzeyi yükselişe geçer. En yüksek seviyelere 24-48 saat sonra ulaşır. İnflamasyonun bitimiyle 3-7 gün içinde normale döner. Klinik kullanımındaki avantajı diğer akut faz reaktanlarına kıyasla daha az faktörden etkilenmesidir (154).

Albümin, 585 amino asit içerir ve moleküler ağırlığı 66 kDa'dır (155). Bu yüksek çözünürlüklü protein, insan plazmasında normalde 35 ile 50 g/l arasında değişen konsantrasyonlarda seyrederek (156). Albüminin birçok önemli fizyolojik ve farmakolojik işlevi vardır. İlaçların, yağ asitlerinin, kolesterolün, safra pigmentlerinin ve metallerin taşınmasında rol oynar. Osmotik basıncın düzenlenmesi ve sıvıların farklı bölmeler arasında dağılımında önemli rol üstlenir.

Normal koşullarda, yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve plazma konsantrasyonu, sadece karaciğerdeki sentezi ve katabolizması arasındaki dengeyi değil, aynı zamanda transkapiller kaçışı da yansıtır (155).

Hastaneye yatan hastalarda sıkça görölen bir durum olan hipoalbumineminin morbidite ve mortalite ile ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. Sentezin azalması, katabolizmanın hızlanması, vücut dağılımının değişmesi ve/veya böbrek, deri veya bağırsak yoluyla albumin kaybının artması sonucu serum albumini birkaç gün içinde önemli ölçüde azalabilir. Enfeksiyon, inflamasyon, travma veya majör cerrahi gibi akut durumlarda bu patojenik mekanizmalar ortaya çıkabilir ve bu durumlarda düşük serum albumini malnütrisyon belirteci olmaktan ziyade negatif bir akut faz proteini olarak kabul edilir.

Malign hastalıklar, kalp yetmezliği, diyabet, malabsorpsiyon, beslenme yetersizlikleri ve karaciğer yetmezliği gibi çeşitli bozukluklarda da hipoalbuminemi meydana gelebilir ya da mevcut hipoalbuminem ağırlaşabilir (157).

C-reaktif protein/albumin oranı inflamatuvar bir gösterge olarak bulunmuştur. Basit ve ucuzdur. Kanser hastalarında, pankreas kanseri, kolorektal kanser ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıklarda prognostik bir rolü vardır. Kanıtlar, CRP albumin oranının, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve akut kolesistitte hastalık aktiviteleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (158–160).

CRP/Albumin oranı ayrıca sepsiste ve akut pankreatitte prognostik değeri olduğu düşünölmekte olan inflamatuvar bir belirteçtir (10,11). Son zamanlarda bu oran ile ülseratif kolit arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12,13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Antalya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji servisi ve kliniğinde Ocak 2020 ve Aralık 2023 tarihleri arasında takipleri yapılan 18 yaş üstü toplamda 455 hastanın hastane veri tabanında kayıtlı bilgileri taranıp retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Malignitesi olan ya da malign süreç araştırılan, kronik karaciğer hastalığı olan, kronik böbrek hastalığı olan, takiplerde crohn/ülseratif kolit ayrımı yapılamamış olan, steroid tedavisi kesilemeyen ya da takiplerinde steroid kullanmakta olan, organ nakili geçmiş olan, bağ dokusu hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dışlama kriterlerini karşılayan 63 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak endoskopik, klinik ve patolojik bulgular dayanarak ÜK tanısı konulmuş olan klinik aktif 142, klinik remisyonda 58, hem klinik aktif hem klinik remisyonu tespit edilmiş 192 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik remisyonda olan hiçbir hastanın dışkı sayısında artış ya da kanlı dışkılama şikayeti yoktu. Klinik aktif olan bütün hastaların dışkılama sayısında artış kanlı dışkılama şikayeti mevcuttu ancak hastaların tamamının aktif oldukları dönemde nabız, ateş, dışkı sayısı gibi parametreleri klinik notlarda görülemediği için hastaların hastalık aktivite şiddeti belirlenememiştir.

Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları, ülseratif kolit için kullandığı ilaçları(steroid harici), klinik aktif ve remisyonda oldukları dönemde, hemogram-parametreleri(hemoglobin,nötrofil,lenfosit,monosit,trombosit)C-Reaktif Protein, albümin, sedimentasyon hızı, kolonoskopide ülseratif kolit tutulum yaygınlığı, endoskopik mayo skorları, biyopsi sonuçları incelenmiştir.

Endoskopik aktivite hastanemizin deneyimli gastroenteroloji hekimleri tarafından değerlendirilmiştir. Endoskopik Mayo skoruna göre normal mukoza Mayo:0 ,hafif eritem ,kırılgnalık azalmış damarsal yapı Mayo:1 , belirgin eritem ,erezyonlar ve damarsal yapının kaybı Mayo:2, açık ülser ve/veya kendiliğinden kanama Mayo:3 olarak belirlenmiştir (100). Mayo skoru 0 ve 1 olanlar endoskopik olarak remisyonda kabul edilmiştir. Kolonoskopi sonuçlarına göre hastalık

yaygınlığı Montreal sınıflamasına göre belirlenmiş olup E1:Ülseratif proktit, E2:Sol taraflı ÜK (Distal ÜK), E3:Yaygın ÜK(Pankolit) olarak değerlendirilmiştir (45)

Histolojik aktivite Geboes İndeksine göre belirlenmiş olup <3 olan değerler histolojik remisyon olarak kabul edilmiştir (103)

Çalışmada saptanan bulgular kayıt altına alındıktan sonra SPSS versiyon 27 (IBM Co. USA) kullanılarak analiz edildi ve grafiklerin oluşturulmasında Graphpad Prism Versiyon 9 kullanıldı. Verilerin sınıflandırılması gerçekleştirildi. Kategorik veriler belirlenerek tanımlanmasında yüzdelik ve frekans değerleri kullanıldı. Kategorik veriler arasında yapılan karşılaştırmada ki kare testi kullanıldı. Numerik veriler belirlendi ve dağılım analizi gerçekleştirildi. Normal dağılıma uyan numerik verilerin gösteriminde ortalama $\pm$ standart sapma (SD) kullanılırken, normal dağılıma uymayan verilerin gösteriminde ortanca ve çeyrekler arası mesafe (IQR) belirlendi. Normal dağılıma uyan numerik veriler arasında t-test ve ANOVA uygulanırken, iki durumun takipli analizinde paired t-test uygulandı. Normal dağılıma uymayan numerik değerlerin karşılaştırılmasında nonparametrik testler kullanıldı. Numerik değerler arasındaki korelasyonun analizinde Pearson korelasyon analizi uygulandı. Saptanan verilerden p değeri 0,05'in altında olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 209 (%53,3) erkek ve 183 (%46,7) kadın hasta dahil olurken hastaların ortalama yaşı $46,65 \pm 15,17$ olarak saptandı.

Tablo 4.1: Tanımlayıcı bilgiler

Değişken	
Cinsiyet (n %)	
Erkek	209 (%53,3)
Kadın	183 (%46,7)
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	$46,65 \pm 15,17$

Çalışmada takip ettiğimiz atak hastalarının 55'si kadın ve 87'i erkekti. Remisyon döneminde çalışmaya dahil edilen hastaların 32'i kadın ve 26'ü erkekti. Atak ve remisyon dönemleri takip edilen hastalarının 96'i kadın ve 96'ü erkekti. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,277$). Klinik aktif hastaların ortalama yaşları $47,33 \pm 15,56$, klinik remisyon dönemi hastalarının ortalama yaşları $48,33 \pm 15,33$ olarak saptanırken, takip gerçekleştirilen klinik aktif ve remisyon dönemi hastalarının ortalama yaşları $44,27 \pm 14,41$ olarak saptandı. Gruplara göre yaş ortalamaları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,107$).

Hastaların klinik aktif dönemde yapılan değerlendirmesinde ortalama hemoglobin değerleri $12,64 \pm 2,01$ olarak saptanırken, ortalama albümin değerleri $4,18 \pm 0,56$ olarak saptandı. Hastaların atak dönemi tam kan ve biyokimyasal bulguları tablo 4.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.2: Klinik aktif dönem tam kan ve biyokimyasal bulgular

	N	Değer
Hemoglobin (ortalama±SD)	317	12,64±2,01
Lökosit (ortalama±SD)	317	9,11±3,21
Nötrofil (ortalama±SD)	317	5,76±2,75
Lenfosit (ortalama±SD)	317	2,24±0,85
Monosit (ortalama±SD)	317	749,04±376,39
Trombosit (ortalama±SD)	317	342,39±121,75
Sedim (ortalama±SD)	267	20,40±15,47
CRP (ortanca, IQR)	306	6,85 (19,96)
Albümin (ortalama±SD)	285	4,18±0,56

Klinik aktif dönemde değerlendirilen hastalarda kolonoskopi sonucuna göre hastaların 34'ünde(%8,7) proktit 132'sinde (%33,7) distal kolit/sol taraflı ÜK, 147'sinde(%37,5) pankolit/ekstansif kolit saptandı. Mayo skoruna göre 2 (%0,5) hastanın Mayo 0, 28 (%7,1) hastanın Mayo 1, 97 (%24,7) hastanın Mayo 2, 189 (%48,2) hastanın Mayo 3 olduğu gözlemlendi. Hastaların 111'i (%28,3) bu dönemde ilaçsız olduğu 134 (%34,2) hastanın ASA, 37 (%9,4) hastanın ASA+ azatiopürin 17 (%4,3) hastanın biyolojik ajan, 34 (%8,7) hastanın biyolojik ajan +oral tedavi aldığı görülmüştür.

Tablo 4.3: Klinik aktif dönemde kolonoskopi sonucu,mayo skoru ve ilaç kullanımı

	N (%)
Kolonoskopi Sonucu	
Proktit	34 (%8,7)
Distal kolit /sol taraflı ÜK	132 (%33,7)
Pankolit ve ekstansif kolit	147 (%37,5)
Mayo skoru	
Remisyon	2 (%0,5)
1	28 (%7,1)
2	97 (%24,7)
3	189 (%48,2)
İlaçlar	
İlaçsız	111 (%28,3)
ASA	134 (%34,2)
ASA+azatiopürin	37 (%9,4)
Biyolojik Ajanlar	17 (%4,3)
Biyolojik ajanlar ve oral tedaviler	34 (%8,7)

Klinik remisyon döneminde yapılan tam kan ve biyokimyasal incelemede ortalama hemoglobin değeri 13,60±1,55 olarak saptanırken, ortalama albümin değeri 4,53±0,32 olarak bulundu. Tablo 4.4'te remisyon dönemi tam kan ve biyokimyasal bulguları yer almaktadır.

Tablo 4.4: Klinik remisyon dönemi tam kan ve biyokimyasal bulgular

	N	Ortalama±SD
Hemoglobin (Ortalama±SD)	243	13,60±1,55
Lökosit (Ortalama±SD)	243	7,27±2,07
Nötrofil (Ortalama±SD)	243	4,28±1,54
Lenfosit (Ortalama±SD)	243	2,24±0,72
Monosit (Ortalama±SD)	243	0,56±0,19
Trombosit (Ortalama±SD)	243	265,15±71,62
Sedim (Ortalama±SD)	208	9,56±7,54
CRP (ortanca, IQR)	234	1,34 (2,00)
Albumin (Ortalama±SD)	215	4,53±0,32

Klinik remisyon döneminde yapılan değerlendirmede, 151 (%38,4) hastanın kolonoskopi sonucu normal çıkarken, 18 (%4,4) hasta proktit, 7 (%1,4) hasta distal kolit/sol taraflı ÜK, 2 (%0,4) hasta pankolit/ekstansif kolit olarak değerlendirildi. 155 (%39,4) hastanın mayo skoru remisyon, 26 (%6,4) hastanın Mayo 1, 1 (%0,4) hastanın Mayo 2 olduğu gözlemlendi. Klinik remisyonunda takip edilen hastaların 23'ünün (%5,4) ilaçsız olduğu, 125'inin (%31,4) ASA, 41'inin(%10,4) ASA+azatiopürin, 27'sinin(%6,4) biyolojik ajan, 30'unun (%7,4) biyolojik ajan+oral tedavi ile takip edildiği görüldü. Tablo 4.5'te klinik remisyon döneminde kolonoskopi sonucu, mayo skoru ve ilaç kullanım durumları yer almaktadır.

Tablo 4.5: Remisyon döneminde kolonoskopi sonucu, Mayo skoru ve ilaç kullanımı

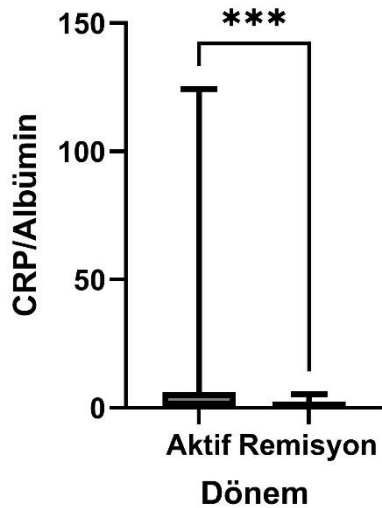
Kolonoskopi	n (%)
Normal	151 (%38,4)
Proktit	18 (%4,4)
Distal kolit /sol taraflı ÜK	7 (%1,4)
Pankolit ve ekstansif kolit	2 (%0,4)
Mayo Skoru	
Remisyon	155 (%39,4)
Mayo 1	26 (%6,4)
Mayo 2	1 (%0,4)
İlaç	
İlaçsız	23 (%5,4)
ASA	125 (%31,4)
ASA+azatiopürin	41 (%10,4)
Biyolojik Ajanlar	27 (%6,4)
Biyolojik ajanlar ve oral tedaviler	30 (%7,4)

Hastaların yapılan patolojik değerlendirmelerinde klinik aktif 165 (%42,1) hasta Geboes 5 iken, remisyon döneminde 9 (%2,3) Geboes 5 olduğu görüldü. Atak ve remisyon dönemi arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 4.6: Klinik aktif ve klinik remisyon dönemlerinde Geboes skorları ve karşılaştırması

	Atak	Remisyon
Geboes 1	0	5 (%1,3)
Geboes 2	2 (%0,5)	15 (%3,8)
Geboes 3	23 (%5,9)	15 (%3,8)
Geboes 4	14 (%3,6)	2 (%0,5)
Geboes 5	165 (%42,1)	9 (%2,3)
p-Değeri	<0,001	

Klinik aktif dönem hastaların ortalama CRP/Albümin oranı 6,92 iken ortanca değeri 1,6 (5,41) olarak saptandı. Klinik remisyon dönemi hastalarının ortalama CRP/Albümin oranı 0,49 iken ortanca değeri 0,30 (0,41) olarak saptandı. Klinik aktif dönemdeki hastalarda CRP/Albümin oranı anlamlı ölçüde yüksek gözlendi ($p<0,001$). Şekil 4.1’de klinik aktif ve klinik remisyon dönemi CRP/Albümin oranı karşılaştırması yer almaktadır.



Şekil 4.1:Atak ve remisyon dönemi CRP/Albümin oranı

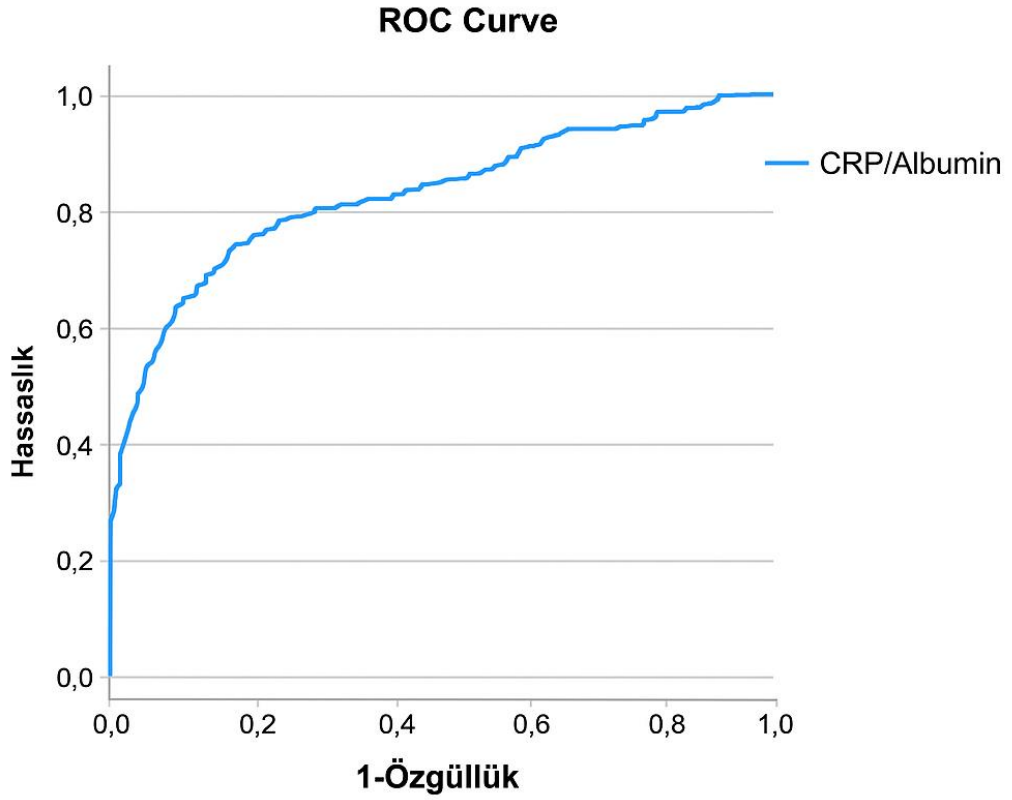
Hem klinik aktif hem de klinik remisyon dönemi de takip edilen 192 hasta kendi arasında karşılaştırıldı. Klinik aktif dönemdeki hastaların ortalama CRP/Albümin

oranı 5,9 iken ortalanca 1,6 (4,5) olarak saptandı ve klinik remisyon döneminde hastaların ortalama CRP/Albümin oranı 0,54 iken ortalanca değeri 0,28 (0,52) olarak saptandı. Klinik remisyondaki hastaların CRP/Albümin oranı anlamlı ölçüde düşük gözlendi ($p<0,001$). Hem klinik aktif hem de klinik remisyon dönemi de takip edilen hastaların tam kan ve biyokimyasal bulguların karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmektedir.

Tablo 4.7: Hem klinik aktif hem de klinik remisyon dönemi de takip edilen hastaların bulgularının karşılaştırılması

	Aktif	Remisyon	p-Değeri
Hemoglobin (Ortalama $\pm$ SD)	12,76 $\pm$ 1,89	13,57 $\pm$ 1,54	<0,001
Lökosit (Ortalama $\pm$ SD)	9,18 $\pm$ 3,19	7,12 $\pm$ 1,93	<0,001
Nötrofil (Ortalama $\pm$ SD)	5,92 $\pm$ 2,75	4,18 $\pm$ 1,46	<0,001
CRP (Ortalama $\pm$ SD)	20,80 $\pm$ 34,30	2,42 $\pm$ 3,33	<0,001
Sedim (Ortalama $\pm$ SD)	18,87 $\pm$ 15,65	10,60 $\pm$ 8,31	<0,001
Trombosit (Ortalama $\pm$ SD)	339,47 $\pm$ 130,60	262,31 $\pm$ 75,25	<0,001
Albümin (Ortalama $\pm$ SD)	4,22 $\pm$ 0,53	4,55 $\pm$ 0,32	<0,001
CRP/Albümin (Ortanca, IQR)	1,6 (4,5)	0,28 (0,52)	<0,001

	AUC	p-Değeri	Sınır değer	Hassaslık	Özgüllük
CRP/Albümin	0,816	<0,001	0,934	%65,6	%87,8



Şekil 4.2: Klinik aktivitenin belirlenmesi için CRP/Albümin ROC eğrisi

Tablo 4.8: Klinik aktivitenin belirlenmesinde CRP/Albümin

Klinik aktivitenin belirlenmesinde 0,93 kesme değeri için hassasiyet %65,6 özgüllük %87,8 olarak belirlenmiştir.

Klinik aktif dönemdeki hastaların yapılan kolonoskopilerinde, 34'ünde proktit saptanırken, bunların 7'si (%20,6) Mayo 1, 16'sı (%47,1) Mayo 2 ve 11'i (%32,4) Mayo 3 olarak tanımlandı. 130 distal kolit/sol taraflı ÜK olan hastanın 12'si (%9,2) Mayo 1, 41'i (%31,5) Mayo 2, 77'si Mayo 3 olarak tanımlandı. 146 hastada ise pankolit/ekstansif kolit mevcuttu ve bunların 6'sı (%4,1) Mayo 1, 40'ı (%27,4) Mayo 2, 100'ü Mayo 3 olarak tespit edildi. Hastaların kolonoskopi sonuçları ve Mayo skorları arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$). Tablo 4.9'de atak dönemindeki hastaların kolonoskopi sonuçları ve Mayo skorları karşılaştırmaları mevcuttur.

Tablo 4.9: Klinik aktif dönemdeki hastaların kolonoskopi sonuçları ve Mayo skorları karşılaştırması

	Proktit		Distal kolit/sol taraflı ÜK		Pankolit/ekstansif kolit	
	N	%	N	%	N	%
Mayo 1	7	20,6%	12	9,2%	6	4,1%
Mayo 2	16	47,1%	41	31,5%	40	27,4%
Mayo 3	11	32,4%	77	59,2%	100	68,5%
	34	100,0%	130	100,0%	146	100,0%

Klinik remisyon dönemindeki hastalarının Mayo skorları ile kolonoskopi bulguları arasında yapılan karşılaştırmada, kolonoskopi bulgusu normal olan hastaların tamamı remisyonda olarak saptanırken, distal kolit ve sol tutulum olan hastaların tamamı Mayo 1 olarak tanımlandı. Hastaların dağılımı arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$, Tablo 4.10).,

Tablo 4.10: Remisyon dönemindeki hastaların kolonoskopi bulguları ve Mayo skorları karşılaştırması

	Normal		Proktit		Distal kolit ve sol tutulum		Pankolit ve ekstansif kolit	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Remisyon	151	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Mayo 1	0	0,0%	17	94,4%	7	100,0%	2	100,0%
Mayo 2	0	0,0%	1	5,6%	0	0,0%	0	0,0%
	151	100,0%	18	100,0%	7	100,0%	2	100,0%

Mayo skoruna göre CRP/Albümin oranı arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif korelasyon saptanırken Pearson korelasyon katsayısı 0,287 olarak saptandı ($p<0,001$). Tablo 4.11’de Mayo skoru ile CRP/Albümin arasındaki korelasyon gösterilmektedir.

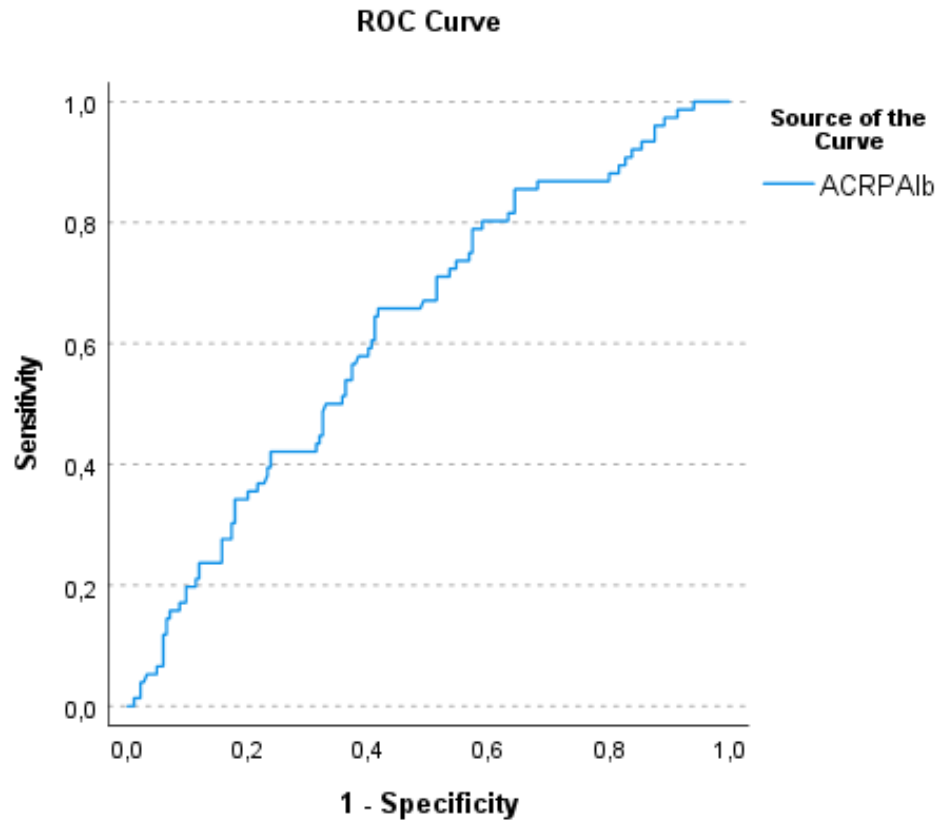
Tablo 4.11: Mayo skoru CRP/Albümin korelasyonu

	Pearson r	R2	p-Değeri
CRP/Albümin	0,287 (0,196 - 0,373)	0,08267	<0,001
Sedimentasyon	0,401 (0,315 - 0,481)	0,1614	<0,001
CRP	0,305 (0,219 - 0,386)	0,09314	<0,001

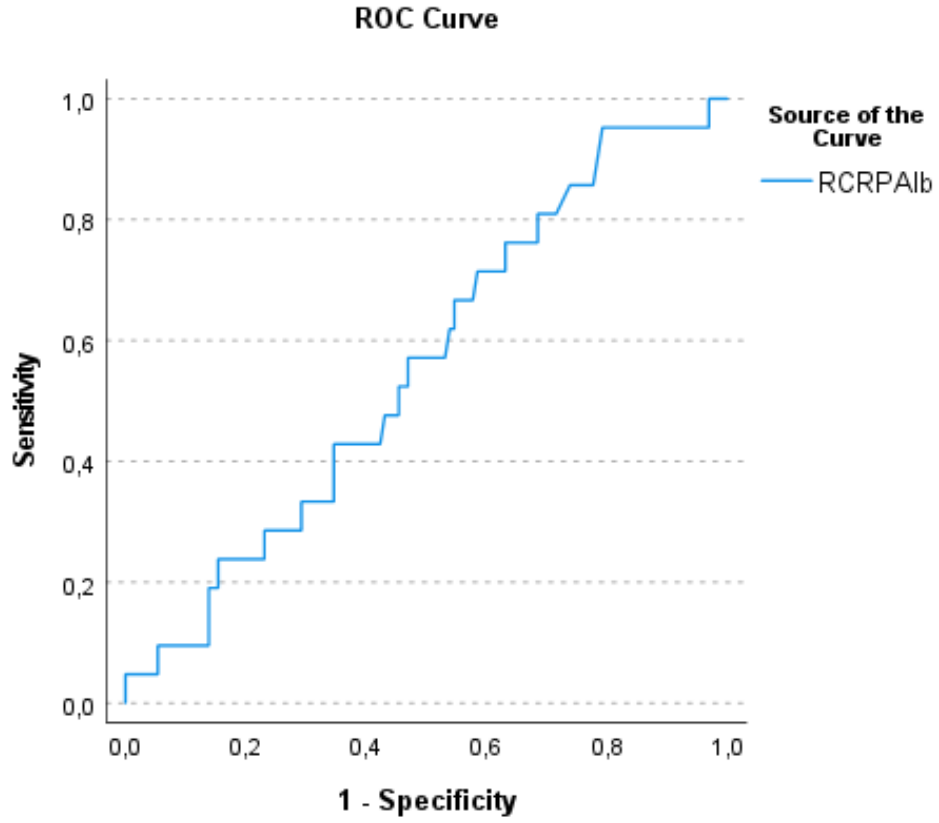
Klinik aktif ve klinik remisyon döneminde CRP/Albümin oranı üzerine ROC analizi gerçekleştirildi. Klinik aktif dönemde Mayo skoru 2 olan hastalar için eğri altında kalan alan 0,627 olarak saptanırken sınır değeri 1,55 için hassaslık %65,8 ve özgüllük %58,4 olarak saptandı. Her üç dönem için ROC analizinde saptanan verilerde CRP/Albümin için orta kuvvette test olduğu görülmektedir. Tablo 4.12, Şekil 4.2 ve 4.3’te ROC analizi sonuçları yer almaktadır.

Tablo 4.12: Klinik aktif ve klinik remisyon döneminde CRP/Albümin oranı üzerine ROC analizi

	AUC	p-Değeri	Cut-off	Hassaslık	Özgüllük
Aktif Mayo-1	0,610	0,129	0,58	%47,6	%77,1
Aktif, Mayo-2	0,627	0,001	1,55	%65,8	%58,4
Remisyon, Mayo-1	0,558	0,364	0,129	%95,2	%20,8



Şekil 4.3: Atak dönemi Mayo skoru 1 için ROC eğrisi



Şekil 4.4: Resmîyon dönemi Mayo-1 için ROC eğrisi

Kolonoskopi sonuçlarına göre sedimentasyon, CRP ve CRP/Albümin oranları arasında karşılaştırma yapıldı. CRP/Albümin oranı distal kolit/sol taraflı ÜK ortalama 6,99 iken, normal hastalarda 0,44 olarak saptandı. Tutulum şekilleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Tablo 4.13’de kolonoskopi tutulum yerlerine göre sedimentasyon, CRP ve CRP/Albümin oranları yer almaktadır.

Tablo 4.13: Kolonoskopi tutulum yerlerine göre sedimentasyon, CRP ve CRP/Albümin oranları

		n	Ortalama	SD	F Değeri	P-Değeri
Sedim	Normal	119	9,71	7,77	31,159	<0,001
	Proktit	41	10,37	12,24		
	Distal kolit ve sol tutulum	106	16,55	12,27		
	Pankolit ve ekstansif kolit	120	24,46	16,08		
CRP	Normal	137	1,88	2,31	22,208	<0,001
	Proktit	49	9,47	31,41		
	Distal kolit ve sol tutulum	120	14,21	31,06		
	Pankolit ve ekstansif kolit	138	31,68	43,28		
CRP/Albümin	Normal	127	0,44	0,56	8,435	<0,001
	Proktit	42	5,91	12,16		
	Distal kolit ve sol tutulum	104	6,99	13,55		
	Pankolit ve ekstansif kolit	133	6,23	14,08		

Kolonoskopi sonuçlarına göre CRP/Albümin, sedimentasyon ve CRP değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Tutulum oranındaki artışa bağlı olarak CRP/Albümin değerinde pozitif korelasyon görülürken Pearson korelasyon katsayısı 0,210 olarak saptandı ($p<0,001$). Tablo 4.14’de Kolonoskopi sonuçlarına göre CRP/albümin, sedimentasyon ve CRP değerlerinin korelasyon analizi yer almaktadır.

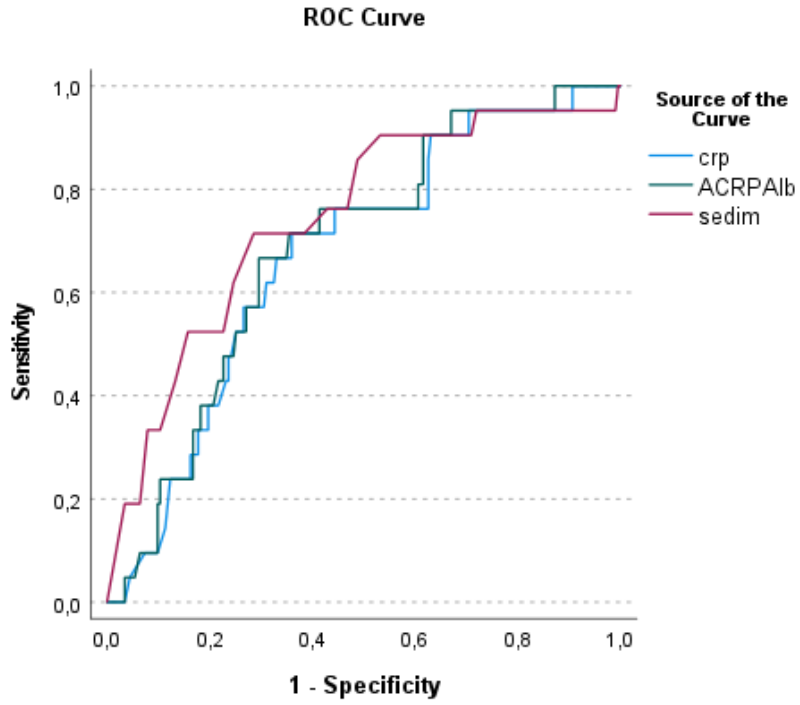
Tablo 4.14: Kolonoskopi tutulum sonuçlarına göre CRP/albumin, sedimentasyon ve CRP değerlerinin korelasyon analizi

	Pearson r	R2	p-Değeri
CRP/Albumin	0,210	0,044	<0,001
Sedimentasyon	0,427	0,182	<0,001
CRP	0,349	0,122	<0,001

Kolonoskopi bulgularına göre, tutulum ayırt etmede sedimentasyon, CRP, CRP/Albumin değerleri karşılaştırıldı. CRP/Albumin değeri için eğri altında kalan alan 0,685 olarak saptanırken, 0,85 sınır değerinin altında saptanan hassaslık %66,7, özgüllük ise %60,4 olarak gözlendi. Tablo 4.15 ve şekil 4.5’de gösterilmektedir.

Tablo 4.15: Kolonoskopi tutulum bulgularına göre CRP/Albumin ROC analizi

	AUC	p-Değeri	Cut-off	Hassaslık	Özgüllük
Sedimentasyon	0,743	<0,001	11,50	71,4	71,4
CRP	0,672	0,002	4,65	71,4	74
CRP/Albumin	0,685	0,001	0,85	66,7	60,4



Şekil 4.5: Kolonoskopi bulgularına göre ROC analizi

Mayo skorlarına göre CRP/Albümin sonuçları arasında yapılan karşılaştırmada atak ve remisyon dönemleri için anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 4.16: Mayo skorlarına göre CRP/Albümin sonuçları

	n	Ortalama	SD	F-Değeri	P-Değeri
Remisyon	2	2,1510	0,71859	2,317	0,076
Mayo 1	21	6,2077	12,72478		
Mayo 2	76	3,5153	6,62509		
Mayo 3	162	8,4219	16,03801		
Remisyon	130	0,4864	0,61932	1,296	0,257
Mayo 1	21	0,6763	1,12889		

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları etiyoloji ve patogenezi tamamiyle aydınlatılamamış, alevlenmeler ve remisyon dönemlerinin birbirini takip ettiği bir kronik hastalık grubudur (1)

Crohn hastalığı ile inflamatuvar bağırsak hastalığının temel klinik formlarından bir tanesi olan ülseratif kolit, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle bağışıklık sisteminin verdiği aşırı tepki nedeniyle meydana gelen rektum ve kolonun kronik, tekrarlayan, kontrolsüz inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır (2) .

Ülseratif kolitin kesin tanısı tek bir yöntemle konulamaz (4) Klinik belirtilerin, laboratuvar testlerinin, endoskopik bulguların, histolojik bulguların ve radyolojik bulguların genel bir değerlendirmesine dayanarak tanı konulur (4) .

Endoskopi, ülseratif kolit hastalarında tanı ve hastalık aktivitesinin incelenmesinde altın standart olarak kabul edilir fakat ülseratif kolit aktivitesinin alevlenme riskini arttırabilmesi, perforasyon riski gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmesi, invaziv ve yüksek maliyetli bir prosedür olması gibi dezavantajları vardır (5).

Bu çalışmamızda ülseratif kolitli hastaların klinik aktif ve klinik remisyonda oldukları dönemde CRP/Albümin oranlarının endoskopi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi ve bunlar arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza ilk olarak klinik aktif, klinik remisyon, hem klinik aktif hem de klinik remisyonda takip ettiğimiz toplam 392 hastanın yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerini inceleyerek başladık. Çeşitli çalışmalarda ÜK tanısı olan hastaların demografik özellikleri incelenmiştir.

Shah ve arkadaşları 2018 yılında yayınlanan bir meta-analizde 16 farklı bölgeden elde ettikleri 17 nüfus tabanlı kohort verilerini kullanarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarının görülme sıklığındaki cinsiyete bağlı farklılıklarını incelemiştir. 112.004 ÜK vakası (61.672 erkek, 50.332 kadın) çalışmaya dahil edilmiş olup

çalışma neticesinde 45 yaşında kadar ÜK insidansının kadınlar ve erkekler arasında önemli ölçüde bir farklılık göstermediği ancak 45 yaşından sonra erkeklerde ÜK insidansının kadınlara göre önemli ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir (161).

Özin ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan 507 ÜK hastasını içeren Türkiye'deki İBH'lı hastaların klinik özelliklerinin incelendiği başka bir çalışmada ise erkek/kadın oranı 1,2 olarak belirtilmiş ve hafif bir erkek baskınlığı bulunmuştur(162). Bizim çalışmamıza ise toplamda 392 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 209'u (%53,3) erkek 183'ü (%46,7) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu.

Hastalığın en sık başlangıç yaşı, yaşamın ikinci ve dördüncü dekatları arasında olmaktadır (15).

304 ÜK hastasının analiz edildiği Loftus Jr. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalığın insidansının 20-29 yaş grubunda en yüksek olduğu tespit edilmiştir (163).

Bizim çalışmamızda hastaların hastalık başlangıç yaşları verilerde tespit edilmediği için hastaların güncel yaşları verilere dahil edilmiştir. Klinik aktif hastaların ortalama yaşları $47,33 \pm 15,56$, klinik remisyon dönemi hastalarının ortalama yaşları $48,33 \pm 15,33$ olarak saptanırken, takip gerçekleştirilen klinik aktif ve remisyon dönemi hastalarının ortalama yaşları $44,27 \pm 14,41$ olarak saptandı. Gruplara göre yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Ülseratif kolit hastalarının düzenli takiplerinde, aktif hastalığın erken dönem belirtilerini belirlemek ve gerekli tedavileri başlatmak amacıyla, C-reaktif protein (CRP) seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), albümin seviyesi ve hemoglobin seviyesi gibi invazif olmayan tetkikler yaygın olarak kontrol edilir.(8) İnvaziv olmayan belirteçler, hastalık aktivitesini belirlemede, tedaviye cevabı belirlemede ve hastaların takibinde yapılacak kolonoskopilerin sayısının azaltılmasında ve bu sayede zaman ve maliyet açısından kazanç sağlayabilmesi açısından önemlidir (9).

Karoui ve arkadaşlarının 64'ü aktif hastalıklı ve 34'ü remisyonda takip edilen toplamda 110 hasta üzerinde yapılmış olan çalışmalarında aktif hastalık dönemindeki CRP değerinin remisyondaki döneme göre anlamı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir (164).

Vucelic ve arkadaşlarının 61 ÜK hastasını (19 aktif 42 remisyon) içeren ÜK ve Crohn hastalığında aktivitenin CRP ile değerlendirildiği çalışmada aktif hastalığı olan hastaların remisyondaki hastalara kıyasla CRP değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (165). Bizim çalışmamızda da hem klinik hem remisyon dönemi olan 192 hasta değerlendirildiğinde klinik olarak aktif olan hastaların remisyondaki hastalarla kıyasla CRP değerleri anlamlı düzeyde yüksekti. Yeniçeri ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları 69 ÜK (32 aktif 37 remisyon) hastasını ve 36 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada aktif hastalarda CRP ve ESR değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ve remisyondaki hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (166).

Biz de çalışmamızda hem aktif hem remisyon dönemi değerlendirilmiş olan hastalarda ESR değeri klinik aktif dönemdeki hastalarda klinik remisyondaki hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik.

C-reaktif protein/albumin oranı inflamatuvar bir gösterge olarak bulunmuştur. Basit ve ucuzdur. Kanseri hastalarında, pankreas kanseri, kolorektal kanser ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıklarda prognostik bir rolü vardır. Kanıtlar, CRP albumin oranının, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve akut kolesistitte hastalık aktiviteleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (158–160).

CRP/Albumin oranı ayrıca sepsiste ve akut pankreatitte prognostik değeri olduğu düşünülmekte olan inflamatuvar bir belirteçtir (10,11). Son zamanlarda bu oran ile ülseratif kolit arasında bir ilişkili olduğunu bildirmiştir (12,13).

Feng ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınlan 130 ÜK (78 aktif 52 remisyon) hastası ve 65 kontrol grubunu içeren çalışmada ortalama CRP/Albumin değeri ÜK hastalarında 0,133 (IQR, 0,042-0,29) iken sağlıklı kontrollerde 0,038 (IQR, 0,03-0,058) olarak tespit edildi ($p < 0,001$). Hastalık aktivitesi için Truelove ve Witts'in kriterleri kullanılmış olup orta ve şiddetli ÜK'li hastalar aktif hastalık grubuna dahil edilirken hafif şiddetli hastalar remisyon grubuna dahil edilmiştir. Aktif ve remisyon ÜK'li hastalarda medyan CRP/Albumin sırasıyla 0,24 (IQR, 0,12-0,55) ve 0,042 (IQR 0,03-0,07) idi ($p < 0,001$). Aktif hastalığı remisyondan ayırt etmede 0,083 (albumin g/L cinsinden) optimum kesme değeri için duyarlılık %83,6 ve özgüllük %76,6 olarak hesaplanırken eğri altında kalan alan 0,823'tü.

CRP/Albümin düzeyleri aktif ÜK hastalarında remisyondakilere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (158).

Sayar ve arkadaşlarının yapmış oldukları 118 klinik aktif (39 hasta hafif aktivite, 33 hasta orta düzeyde aktivite, 46 hasta şiddetli aktivite olan hastalardı) ve 31 remisyon hastasını içeren bir çalışmada remisyon ve Truelove-Witts kriterlerine göre oluşturulan düşük, orta ve şiddetli aktivite gruplarında CRP, CAR, albümin ve ESR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (13)

Chen ve arkadaşlarının yaptığı 275 ÜK hastasını içeren İBH'lı hastaların CRP/Albümin oranının hastalık aktivitesi ile ilişkisini inceledikleri çalışmada aktif ÜK hastalarının remisyonda ÜK hastalarına kıyasla CRP/Albümin oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdi. Çalışmaya 177 aktif 98 remisyonda ÜK hastası dahil edilmiş olup aktif ÜK hastalarında CRP/Albümin oranının %67,8 duyarlılık ve %86,7 özgüllük için optimum kesme değeri 0,18 (çalışmada albümin değeri g/L cinsinden yazılmıştır) olarak belirlenmiştir (167).

Header ve arkadaşları akut şiddetli ülseratif kolit hastalarını belirlemede CRP/Albümin oranını Mısırlı hastalar üzerinde inceledi. Çalışmaya 200 ÜK hastası dahil edilmiş olup Truelove-Witts şiddet indeksine göre hastalar hafif, orta ve şiddetli aktivite gruplarına ayrılmıştır. Çalışma neticesinde CRP, ESR ve CRP/Albümin ile hastalık aktiviteleri arasında anlamlı fark vardı. Şiddetli hastalığı tanımlamada CRP/Albümin oranı için belirlenen 0,6 kesme değerinde eğri altındaki alan 0,985, duyarlılık %98, özgüllük %100, pozitif prediktif değer (PPV) %100 ve negatif prediktif değer (NPV) %97 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$) (168).

Bizim çalışmada ise tüm klinik aktif dönem hastalarının ortalama CRP/Albümin oranı 6,92 iken ortanca değeri 1,6 (5,41) tüm klinik remisyon dönemi hastalarının ortalama CRP/Albümin oranı 0,49 iken ortanca değeri 0,30 (0,41) olarak saptandı. Klinik aktif dönemdeki hastalarda CRP/Albümin oranı anlamlı ölçüde yüksek görüldü ($p < 0,001$). Ayrıca hem klinik aktif hem de klinik remisyon dönemi de takip edilen 192 hasta kendi arasında karşılaştırıldı. Klinik aktif dönemdeki hastaların ortalama CRP/Albümin oranı 5,9 iken ortanca 1,6 (4,5) olarak saptandı ve klinik aktif hastaların CRP/Albümin oranı anlamlı ölçüde yüksek görüldü ($p < 0,001$). Ayrıca klinik aktivitenin belirlenmesinde 0,93 kesme değeri için hassasiyet %65,6

özgüllük %87,8 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar neticesinde bulgularımız literatür ile uyumlu gelmiştir.

Endoskopik Mayo skoru endoskopik aktivitenin belirlenmesinde kullanılan önemli bir skorlama sistemidir. Literatürde endoskopik aktiviteyle inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma mevcuttur.

Karoui ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada CRP artışının endoskopik aktiviteyle ilişkili olduğu CRP arttıkça endoskopik aktivite skorunun da arttığı tespit edilmiştir (164).

Sayar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada CRP, ESR ve CRP/ Albümin ile endoskopik aktivite arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup CRP/Albümin oranının korelasyon katsayısı ESR ve CRP'den yüksek tespit edilmiştir (13).

Nguyen ve arkadaşları da İBH'da CRP/Albümin oranının klinik faydalarını inceledikleri bir çalışma yapmışlardır. 2024 yılında yayınlanan bu çalışmada toplam 65 ÜK hastası mevcuttu. Çalışmaya dahil olan hastaların Mayo endoskopi skoru 1 ve 1 den büyük olanlar aktif hastalık olarak değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmada 9 inaktif 56 aktif hasta bulunmaktaydı. Çalışmanın sonuçlarına göre albümin oranı Mayo skoru arttıkça azalırken CRP ve CRP/Albümin Mayo skoru arttıkça artmaktaydı. Mayo skoru ile albümin arasında negatif korelasyon saptanıp CRP ve CRP/Albümin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca aktif olmayan Mayo 0 hastalar ile şiddetli aktif Mayo 3 hastaları karşılaştırıldığında 0,15'lik(Albümin g/L cinsinden) bir kesme değeriyle (AUC 0,83, duyarlılık %81, özgüllük %89) CRP/Albümin oranı CRP ve albümine göre şiddetli hastalık aktivitesini belirlemede en iyi öngörücüydü (169).

Başka bir çalışmada Mohamed ve arkadaşları İBH'lı hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde CRP/Albümin oranını incelemişlerdir. Çalışmaya 21 aktif 18 remisyonda hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre CRP/Albümin oranı ile aktivite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Mayo skoru ile CRP/Albümin ve ESR arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon görülmüştür (170).

Bizim çalışmamızda da endoskopik Mayo skoruna göre CRP/Albümin, CRP ve ESR için korelasyon analizi yapılmış olup Mayo skoru ile CRP/Albümin, ESR ve

CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Bunlar arasında CRP/Albüminin Pearson korelasyon katsayısı 0,287 olarak bulunurken ESR'nin korelasyon katsayısı 0,401'di.

Klinik aktif ve klinik remisyon döneminde Mayo skoru ile CRP/Albümin için ROC analizi gerçekleştirildi. Aktif dönemde Mayo skoru 2 olan hastalar için eğri altında kalan alan 0,627 olarak saptanırken kesme değeri 1,55 için hassasiyet %65,8 ve özgüllük %58,4 olarak saptandı.

Ülseratif kolitli hastalarda endoskopik yayılımın değerlendirilmesinde Montreal sınıflaması kullanılan yöntemlerdendir. Montreal endoskopik yayılım sınıflamasına göre E1:Ülseratif proktit E2:Sol taraflı ÜK(Distal ÜK) E3:Yaygın ÜK (Pankolit) olarak tanımlanmıştır (45).

ÜK hastalarında endoskopik tutulum yaygınlığı ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar mevcuttur.

İpek ve arkadaşları 2015 yılında ÜK hastalarının endoskopik yayılım ve akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışmaya endoskopik aktiviteye sahip 206 ÜK hastası dahil edilmiş olup 206 hastadan 88'inde (%42,7) yaygın kolit, 89'unda (%43,2) sol taraflı kolit ve 29'unda (%14) proktit vardı. Hastaların ESR, CRP, WBC, PLT sayıları ve albümin düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmişti. Bunların neticesinde laboratuvar bulguları hastalığın yerleşim yerine (tutulum bölgesine) göre incelendiğinde, üç farklı tutulum bölgesinin ortalamaları arasında anlamlı fark görülmüştür. Hastalık distalden proksimale doğru yayıldıkça CRP, ESR, WBC ve PLT sayılarında anlamlı bir artış, albümin düzeylerinde ise anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (171).

Lok ve arkadaşları ÜK hastalarında serum biyobelirteçlerinin klinik şiddet ve mukozal inflamasyonla korelasyonunu incelemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ESR, CRP, WBC, PLT ve albümin düzeylerinin yaygın kolit varlığına göre anlamlı biçimde farklılık gösterdiğini bildirmiştir (172).

Çalışmamızda kolonoskopi tutulum yaygınlığına göre ESR, CRP, CRP/Albümin arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Bu parametreler için yapılan korelasyon analizinde tutulum oranındaki artışa bağlı olarak CRP/Albümin, CRP ve ESR değerlerinde pozitif korelasyon gördük.

CRP/Albümin için Pearson katsayısı 0,210 saptanırken ESR için Pearson katsayısı 0,427 olarak tespit edildi. Kolonoskopi tutulum yaygınlığına göre tutulum ayırt etmede ESR, CRP ve CRP/Albümin karşılaştırıldı. CRP/Albümin'in 0,85 sınır değeri ile eğri altında kalan alan 0,685 olup bu değer için hassasiyet%66,7 özgüllük %60,4 olarak saptandı. ESR'de ise 11,50 sınır değeri için eğri altında kalan alan 0,743 olup hassasiyet %71,4 özgüllük %71,4 olarak saptandı.

Çalışmamızda ayrıca Mayo endoskopik aktivite skoru ile kolonoskopik tutulum yaygınlığı arasındaki ilişkiyi de inceledik.

Literatürde endoskopik aktivite skorunu endoskopik tutulum yaygınlığı ile harmanlandığı skorlama sistemleri mevcuttur.

Balint ve arkadaşları endoskopik aktivite skorlaması ile endoskopik tutulum yaygınlığını kombine ettikleri panMayo skorunu geliştirmişlerdir.2018 yılında yayınlanan bu çalışmaya 104 ÜK hastası dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarında panMayo skoru ile endoskopik Mayo arasında korelasyon saptanmıştır (173)

Zhang ve arkadaşlarının 2021 yılında 178 ÜK hastasını içeren bir çalışmasında endoskopik Mayo skoru ile endoskopik Mayo skoru ve Montreal endoskopik tutulum yaygınlığının kombine edildiği ülseratif kolit lüminal enflamasyon yükü skoru (DUBLIN skoru) arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada DUBLIN skoru ile endoskopik Mayo skoru arasında korelasyon izlenirken DUBLIN skorunun ÜK hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirme, tedaviye cevap ve klinik sonuçları tahmin etmede endoskopik Mayo skorlamasından daha iyi bir performansa sahip olduğu tespit edilmiştir (174).

Çalışmamızda endoskopik Mayo skoru ile endoskopik tutulum yaygınlığı arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Mayo skoru arttıkça tutulum yaygınlığının da arttığı görülmüştür.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda endoskopik, klinik ve patolojik bulgular dayanarak ÜK tanısı konulmuş olan 18 yaş üstü klinik aktif 142, klinik remisyonda 58, hem klinik aktif hem klinik remisyonu tespit edilmiş 192 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 209'u (%53,3) erkek 183'ü (%46,7)kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu.
2. Hem klinik aktif hem klinik remisyon dönemleri bulunan hastalar değerlendirildiğinde klinik aktif hastalarda lökosit($p<0,001$), nötrofil($p<0,001$),CRP($p<0,001$),ESR($p<0,001$),trombosit($p<0,001$),CRP/ Albümin($p<0,001$) klinik remisyondakilere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanırken hemoglobinin($p<0,001$) ve albümin anlamlı derecede düşüktü.
3. Çalışmamızda klinik aktivitenin belirlenmesinde CRP/Albümin'in 0,93 kesme değeri için hassasiyet %65,6 özgüllük %87,8 olarak belirlenmiştir.
4. Endoskopik Mayo skoruna göre CRP, ESR, CRP/Albümin değerleri arasından yapılan korelasyon analizinde pozitif korelasyon saptadık.
5. CRP/Albümin'in klinik aktif dönemde Mayo skoru 2 olan hastalar için eğri altında kalan alan 0,627 olarak saptanırken kesme değeri 1,55 için hassasiyet %65,8 ve özgüllük %58,4 olarak saptandı.
6. Kolonoskopi tutulum yaygınlığı ile inflamatuvar parametreler arasında yaptığımız korelasyon analizinde CRP($p<0,001$), ESR($p<0,001$) ve CRP/Albümin ($p<0,001$) için pozitif korelasyon saptadık.
7. Kolonoskopi tutulum yaygınlığına göre tutulum ayırt etmede CRP/Albümin'in 0,85 kesme değeri ile eğri altında kalan alan 0,685 olup bu değer için hassasiyet %66,7 özgüllük %60,4 olarak saptandı.
8. Montreal endoskopik tutulum yaygınlığı ve endoskopik Mayo skoru arasında anlamlı fark gözlemlendi.

Çalışmanın kesitsel olması, tek merkezli olması, retrospektif tasarımından dolayı bazı verilerin bulunamaması ve ayrıca eksik verilerden dolayı klinik aktif hastaların aktivite şiddetlerinin belirlenememiş olması çalışmamızın bazı kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak CRP/Albümin oranı ile klinik aktivite, endoskopik aktivite ve endoskopik tutulum yaygınlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. CRP/Albümin oranı ÜK hastalarında kullanılabilecek basit, ucuz ve kolay hesaplanabilir bir parametredir. Bu parametrenin klinikte daha yaygın kullanılabilmesi için çok merkezli prospektif tasarımlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Ülseratif Kolitli Hastalarda C-Reaktif Protein/Albümin Oranının Endoskopi Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda ülseratif kolit tanılı hastaların klinik aktif ve remisyon dönemlerindeki C-Reaktif Protein albümin oranlarının endoskopi sonuçları ile birlikte değerlendirip bu oranın endoskopik aktivite ve klinik aktiviteyi belirlemedeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Antalya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji servisi ve kliniğinde Ocak 2020 ve Aralık 2023 tarihleri arasında takipleri yapılan 18 yaş üstü toplamda 455 hastanın hastane veri tabanında kayıtlı bilgileri taranıp retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Dışlama kriterlerini karşılayan 63 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak endoskopik, klinik ve patolojik bulgular dayanarak ÜK tanısı konulmuş olan klinik aktif 142, klinik remisyonda 58, hem klinik aktif hem klinik remisyonu tespit edilmiş 192 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları, ülseratif kolit için kullandığı ilaçları(steroid harici), klinik aktif ve remisyonda oldukları dönemde, hemogram-parametreleri(hemoglobin,nötrofil,lenfosit,monosit,trombosit)C-Reaktif Protein, albümin, sedimentasyon hızı, kolonoskopide ülseratif kolit tutulum yaygınlığı ,endoskopik mayo skorları, biyopsi sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 209 (%53,3) erkek ve 183 (%46,7) kadın hasta dahil olurken hastaların ortalama yaşı $46,65 \pm 15,17$ olarak saptandı. Tüm klinik aktif dönem hastalarının ortalama CRP/Albümin oranı 6,92 iken ortanca değeri 1,6 (5,41) tüm klinik remisyon dönemi hastalarının ortalama CRP/Albümin oranı 0,49 iken ortanca değeri 0,30 (0,41) olarak saptandı.Klinik aktif dönemindeki hastalarda CRP/Albümin oranı anlamlı ölçüde yüksek gözlemlendi ($p < 0,001$). Ayrıca hem klinik

aktif hem de klinik remisyon dönemi de takip edilen 192 hasta kendi arasında karşılaştırıldı. Klinik aktif dönemdeki hastaların ortalama CRP/Albümin oranı 5,9 iken ortanca 1,6 (4,5) olarak saptandı ve klinik aktif hastaların CRP/Albümin oranı anlamlı ölçüde yüksek gözlemlendi ($p<0,001$). Ayrıca klinik aktivitenin belirlenmesinde 0,93 kesme değeri için hassasiyet %65,6 özgüllük %87,8 olarak belirlenmiştir. Endoskopik Mayo skoruna göre CRP, ESR, CRP/Albümin değerleri arasından yapılan korelasyon analizinde pozitif korelasyon saptadık. CRP/Albümin'in klinik aktif dönemde Mayo skoru 2 olan hastalar için eğri altında kalan alan 0,627 olarak saptanırken kesme değeri 1,55 için hassasiyet %65,8 ve özgüllük %58,4 olarak saptandı. Kolonoskopi tutulum yaygınlığı ile inflamatuvar parametreler arasında yaptığımız korelasyon analizinde CRP($p<0,001$), ESR($p<0,001$) ve CRP/Albümin ($p<0,001$) için pozitif korelasyon saptadık. Kolonoskopi tutulum yaygınlığına göre tutulum ayırt etmede CRP/Albümin'in 0,85 kesme değeri ile eğri altında kalan alan 0,685 olup bu değer için hassasiyet %66,7 özgüllük %60,4 olarak saptandı. Montreal endoskopik tutulum yaygınlığı ve endoskopik Mayo skoru arasında anlamlı fark gözlemlendi.

Sonuç: CRP/Albümin oranı ile klinik aktivite, endoskopik aktivite ve endoskopik tutulum yaygınlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. CRP/Albümin oranı ÜK hastalarında kullanılabilecek basit, ucuz ve kolay hesaplanabilir bir parametredir. Bu parametrenin klinikte daha yaygın kullanılabilmesi için çok merkezli prospektif tasarımlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, CRP, Albümin, CRP/Albümin oranı, Hastalık aktivitesi, Endoskopik aktivite

8. ABSTRACT

Evaluation of the C-Reactive Protein/Albumin Ratio Together with Endoscopic Findings in Patients with Ulcerative Colitis

Objective: In our study, we aimed to evaluate the C-reactive protein to albumin ratios of patients diagnosed with ulcerative colitis during their clinically active and remission phases together with endoscopic findings, and to investigate the role of this ratio in determining endoscopic and clinical activity.

Materials and Methods: In our study, the hospital database records of a total of 455 patients over the age of 18 who were followed up between January 2020 and December 2023 at the Gastroenterology Department and Clinic of Antalya Akdeniz University Hospital were retrospectively reviewed.

A total of 63 patients who met the exclusion criteria were excluded from the study. As a result, 392 patients diagnosed with ulcerative colitis based on endoscopic, clinical, and pathological findings were included in the study: 142 patients in the clinically active phase, 58 in clinical remission, and 192 patients who had both active and remission phases documented.

The study analyzed patients' age, sex, chronic diseases, medications used for ulcerative colitis (excluding steroids), complete blood count parameters (hemoglobin, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets), C-reactive protein, albumin, erythrocyte sedimentation rate, extent of ulcerative colitis involvement in colonoscopy, endoscopic Mayo scores, and biopsy results.

Results: A total of 209 male patients (53.3%) and 183 female patients (46.7%) were included in the study, with a mean age of 46.65 ± 15.17 years. The mean CRP/Albumin ratio of all patients in the clinically active phase was 6.92, with a median value of 1.6 (IQR: 5.41), whereas in patients in the clinical remission phase, the mean CRP/Albumin ratio was 0.49, with a median value of 0.30 (IQR: 0.41).

The CRP/Albumin ratio was found to be significantly higher in patients during the clinically active phase ($p < 0.001$). Additionally, 192 patients who had been followed during both the clinically active and remission phases were compared within themselves. The mean CRP/Albumin ratio in patients during the clinically active phase was 5.9, with a median value of 1.6 (IQR: 4.5), and this ratio was found to be significantly higher in clinically active patients ($p < 0.001$). In addition, for identifying clinical activity, a cutoff value of 0.93 was determined, with a sensitivity of 65.6% and a specificity of 87.8%. A positive correlation was found in the correlation analysis conducted between CRP, ESR, and CRP/Albumin values according to the endoscopic Mayo score. In patients with a Mayo score of 2 during the clinically active phase, the area under the curve (AUC) for CRP/Albumin was calculated as 0.627, with a sensitivity of 65.8% and a specificity of 58.4% at a cutoff value of 1.55. In the correlation analysis between the extent of colonic involvement on colonoscopy and inflammatory parameters, a positive correlation was observed for CRP ($p < 0.001$), ESR ($p < 0.001$), and CRP/Albumin ($p < 0.001$). For distinguishing the extent of colonic involvement based on colonoscopy, the AUC for CRP/Albumin at a cutoff value of 0.85 was found to be 0.685, with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 60.4%. A statistically significant difference was also observed between the Montreal classification of endoscopic extent and the endoscopic Mayo score.

Conclusion: A positive correlation was found between the CRP/Albumin ratio and clinical activity, endoscopic activity, and the extent of endoscopic involvement. The CRP/Albumin ratio is a simple, inexpensive, and easily calculable parameter that can be used in patients with ulcerative colitis. However, further multicenter, prospectively designed studies are needed to support its broader use in clinical practice.

Keywords: Ulcerative colitis, CRP, Albumin, CRP/Albumin ratio, Disease activity, Endoscopic activity

9.KAYNAKLAR

1. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar 10;53(3):305–53.
2. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Genes and Environment: How Will Our Concepts on the Pathophysiology of IBD Develop in the Future? *Digestive Diseases*. 2010;28(3):395–405.
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1756–70.
4. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignaß A. Ulcerative Colitis—Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Aug 17;
5. Xie Y, Zhuang T, Ping Y, Zhang Y, Wang X, Yu P, et al. Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients. *Clinica Chimica Acta*. 2021 Jun;517:122–6.
6. Huang J, Lu J, Jiang F, Song T. Platelet/Albumin ratio and plateletcrit levels are potential new biomarkers for assessing endoscopic inflammatory bowel disease severity. *BMC Gastroenterol*. 2023 Nov 14;23(1):393.
7. Krzystek-Korpacka M, Kempieński R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics*. 2020 Jun 2;10(6):367.
8. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim T II, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive Protein Levels and Erythrocyte Sedimentation Rates with Endoscopic Activity Indices in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr 19;59(4):829–37.
9. Hanafy AS, Monir MH, Abdel Malak H, Desoky Aiad M. A Simple Noninvasive Score Predicts Disease Activity and Deep Remission in Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis*. 2018;3(1):16–24.
10. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017 Aug;16(4):424–30.
11. Xu H jun, Ma Y, Deng F, Ju W bo, Sun X yi, Wang H. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017 Jun;Volume 10:3059–70.
12. Con D, Andrew B, Nicolaides S, van Langenberg DR, Vasudevan A. Biomarker dynamics during infliximab salvage for acute severe ulcerative colitis: C-reactive

protein (CRP)-lymphocyte ratio and CRP-albumin ratio are useful in predicting colectomy. *Intest Res.* 2022 Jan 30;20(1):101–13.

13. Sayar S. A Practical Marker to Determining Acute Severe Ulcerative Colitis: CRP / Albumin Ratio. *North Clin Istanbul.* 2018;
14. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 2012 Nov;380(9853):1606–19.
15. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 2023 Aug;402(10401):571–84.
16. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. 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.* 2005;19(suppl a):5A-36A.
17. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):643–54.
18. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):313–23.
19. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017 Jan;152(2):313-321.e2.
20. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res.* 2020 Apr 24;9:294.
21. Sarlos P, Kovesdi E, Magyari L, Banfai Z, Szabo A, Javorhazy A, et al. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):304.
22. Ahmad T, Armuzzi A, Neville M, Bunce M, Ling K, Welsh KI, et al. The contribution of human leucocyte antigen complex genes to disease phenotype in ulcerative colitis. *Tissue Antigens.* 2003 Dec 11;62(6):527–35.
23. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr 3;12(4):205–17.
24. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2022 Dec 19;10(10):1047–53.
25. Ananthakrishnan AN. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 6;156(5):350.
26. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6134.
27. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory Bowel Disease and Smoking. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Nov;10(6):848–59.

28. Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking Cessation Alters Intestinal Microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Sep;20(9):1496–501.
29. Li F, Liu X, Wang W, Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;27(6):623–30.
30. Sood A, Ahuja V, Kedia S, Midha V, Mahajan R, Mehta V, et al. Diet and inflammatory bowel disease: The Asian Working Group guidelines. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2019 Jun 1;38(3):220–46.
31. Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Nov;80(5):1342–52.
32. Heikkilä K, Madsen IEH, Nyberg ST, Fransson EI, Ahola K, Alfredsson L, et al. Job Strain and the Risk of Inflammatory Bowel Diseases: Individual-Participant Meta-Analysis of 95 000 Men and Women. *PLoS One*. 2014 Feb 18;9(2):e88711.
33. Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfeld JM, Clara I, Lix L, et al. The Manitoba IBD Cohort Study: A Population-Based Study of the Prevalence of Lifetime and 12-Month Anxiety and Mood Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2008 Aug;103(8):1989–97.
34. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 10;6(1):74.
35. Masoodi I, Tijjani BM, Wani H, Hassan NS, Khan AB, Hussain S. Biomarkers in the management of ulcerative colitis: a brief review. *Ger Med Sci*. 2011 Feb 16;9:Doc03.
36. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The Role of Polymorphonuclear Leukocyte Trafficking in the Perpetuation of Inflammation During Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jun;19(7):1556–65.
37. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan 2;13(1):13–27.
38. Parigi TL, Iacucci M, Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? *J Crohns Colitis*. 2022 May 11;16(Supplement_2):ii64–72.
39. Uzzan M, Martin JC, Mesin L, Livanos AE, Castro-Dopico T, Huang R, et al. Ulcerative colitis is characterized by a plasmablast-skewed humoral response associated with disease activity. *Nat Med*. 2022 Apr 21;28(4):766–79.
40. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827–51.
41. DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug 1;2(3):178–92.

42. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):655–69.
43. D’Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*. 1997 Aug;92(8):1275–9.
44. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(3):62.
45. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun 1;55(6):749–53.
46. Rawal KK, Shukla VP, Chikani S, Thakkar M, Ruparelia M, Chudasama RK. Prevalence of extraintestinal manifestations in ulcerative colitis and associated risk factors. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2021 Oct 27;40(5):477–82.
47. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Disease-a-Month*. 2019 Dec;65(12):100851.
48. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016 Nov 4;jjw199.
49. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug 1;21(8):1982–92.
50. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jul;94(7):1357–73.
51. Fine S. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *R I Med J* (2013). 2022 Nov 1;105(9):13–9.
52. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2024.
53. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The Prevalence of Extraintestinal Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2001 Apr;96(4):1116–22.
54. NOBLE CL, MCCULLOUGH J, HO W, LEES CW, NIMMO E, DRUMMOND H, et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Apr 10;27(7):588–96.
55. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Diseases. *Medicine*. 2008 Sep;87(5):281–93.

56. GREENSTEIN AJ, JANOWITZ HD, SACHAR DB. THE EXTRA-INTESTINAL COMPLICATIONS OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS: A STUDY OF 700 PATIENTS. *Medicine*. 1976 Sep;55(5):401–12.
57. King D, Chandan JS, Thomas T, Nirantharakumar K, Reulen RC, Adderley NJ, et al. The Risk of Later Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Dermatological Disorders Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Oct 20;27(11):1731–9.
58. VanHale HM. Pyostomatitis vegetans. A reactive mucosal marker for inflammatory disease of the gut. *Arch Dermatol*. 1985 Jan 1;121(1):94–8.
59. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar 1;10(3):239–54.
60. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, Pittet V, Godat S, Straumann A, et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;29(1):91–7.
61. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, Outcome, and Prognosis in 273 Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A Single Center Study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):107–14.
62. Bianchi L, Gaiani F, Bizzarri B, Minelli R, Cortegoso Valdivia P, Leandro G, et al. Renal lithiasis and inflammatory bowel diseases, an update on pediatric population. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):76–80.
63. Nguyen GC, Sam J. Rising Prevalence of Venous Thromboembolism and Its Impact on Mortality Among Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2272–80.
64. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001 Mar;85(3):430–4.
65. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2012 Apr;6(3):267–75.
66. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. 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. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649–70.
67. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr;13(4–5):463–6.

68. Khan N, Patel D, Shah Y, Trivedi C, Yang YX. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 7;23(45):8008–16.
69. Sandborn WJ, Loftus E V., Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. Evaluation of Serologic Disease Markers in a Population-Based Cohort of Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Aug;7(3):192–201.
70. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A National Survey of the Prevalence and Impact of Clostridium difficile Infection Among Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1443–50.
71. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug 1;7(7):556–85.
72. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug 1;2(3):169–77.
73. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, Huang K, Luo Y, et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Dec 9;18(1):173.
74. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ricart E, Pagès M, Pellisé M, et al. Role of 3.0-T MR Colonography in the Evaluation of Inflammatory Bowel Disease. *RadioGraphics*. 2009 May;29(3):701–19.
75. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
76. Smith RL, Taylor KM, Friedman AB, Gibson RN, Gibson PR. Systematic Review: Clinical Utility of Gastrointestinal Ultrasound in the Diagnosis, Assessment and Management of Patients With Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2020 May 21;14(4):465–79.
77. Pascu M, Roznowski AB, Müller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical Relevance of Transabdominal Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in Patients With Inflammatory Bowel Disease of the Terminal Ileum and Large Bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Jul;10(4):373–82.
78. Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov 14;18(10):1009–16.
79. Faure C, Belarbi N, Mougnot JF, Besnard M, Hugot JP, Cézard JP, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: Comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr*. 1997 Jan;130(1):147–51.

80. Fausel RA, Kornbluth A, Dubinsky MC. The First Endoscopy in Suspected Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2016 Oct;26(4):593–610.
81. Cohen SA, Gralnek IM, Ephrath H, Saripkin L, Meyers W, Sherrod O, et al. Capsule Endoscopy May Reclassify Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Historical Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jul;47(1):31–6.
82. Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, et al. Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res*. 2017;15(3):266.
83. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002 Jul;12(3):463–83.
84. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015 May;81(5):1101-1121.e13.
85. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2017 Dec;44(4):673–92.
86. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007 Nov 1;76(9):1323–30.
87. Carter MJ. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004 Sep 1;53(suppl_5):v1–16.
88. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Nov;94(11):3258–62.
89. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Mar 27;114(3):384–413.
90. Whiteford MH, Kilkenny J, Hyman N, Buie DW, Cohen J, Orsay C, et al. Practice Parameters for the Treatment of Perianal Abscess and Fistula-in-Ano (Revised). *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1337–42.
91. Martin CJ, Parks TG, Biggart JD. Solitary rectal ulcer syndrome in Northern Ireland, 1971–1980. *Journal of British Surgery*. 1981 Oct 1;68(10):744–7.
92. Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, Santos GW, Slavin RE. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. *Transplant Proc*. 1976 Dec;8(4):675–84.
93. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1311–21.
94. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2019 Feb 26;7(4):405–18.

95. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation Between Observers in Describing Mucosal Appearances in Proctocolitis. *BMJ*. 1964 Jan 11;1(5375):89–92.
96. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Mar;14(3):348-354.e17.
97. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Mar;105(3):501–23.
98. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965–90.
99. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1670–89.
100. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012 Apr;61(4):535–42.
101. Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, Osawa S, Kawasaki S, Iida T, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):286–95.
102. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):671–88.
103. Shah J, Dutta U, Das A, Sharma V, Mandavdhare H, Sharma P, et al. Relationship between Mayo endoscopic score and histological scores in ulcerative colitis: A prospective study. *JGH Open*. 2020 Jun 2;4(3):382–6.
104. Higgins PDR. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*. 2005 Jun 1;54(6):782–8.
105. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035-1058.e3.
106. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, D’Haens G, Robinson AM, Wang W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov 3;42(9):1082–92.

107. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Sep;14(9):1245-1255.e8.
108. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, et al. Disease Activity Assessment in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):824–31.
109. Antonelli E, Villanacci V, Bassotti G. Novel oral-targeted therapies for mucosal healing in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec 21;24(47):5322–30.
110. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2–17.
111. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine*. 2021 Mar;21(2):135–9.
112. Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May 19;39(10):1095–103.
113. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, Nuño JLC, Goldis A, Tkachenko E, et al. Oral Prolonged Release Beclomethasone Dipropionate and Prednisone in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: Results From a Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 May;110(5):708–15.
114. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805–11.
115. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85–95.
116. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):392-400.e3.
117. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 22;369(8):699–710.
118. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019 Sep 26;381(13):1215–26.

119. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450–61.
120. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*. 1996 May;110(5):1416–21.
121. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1723–36.
122. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. 2022 Jun;399(10341):2113–28.
123. Feagan BG, Danese S, Loftus E V, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10292):2372–84.
124. Sandborn WJ, Feagan BG, D’Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 30;385(14):1280–91.
125. Chang S, Murphy M, Malter L. A Review of Available Medical Therapies to Treat Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2024 Jan;119(1):55–80.
126. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott IDR. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(8):935–45.
127. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Jan;5(1):103–10.
128. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9857):1909–15.
129. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;1(1):15–24.
130. Duijvis NW, ten Hove AS, Ponsioen CIJ, van den Brink GR, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Ciclosporin and

Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2016 Jul;10(7):821–7.

131. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *British Journal of Surgery*. 2010 Feb 5;97(3):404–9.
132. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of Hospital Volume on Postoperative Morbidity and Mortality Following a Colectomy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2008 Mar;134(3):680-687.e1.
133. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):584–91.
134. Gan S. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov;98(11):2363–71.
135. Papadakis K. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2137–42.
136. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in Ulcerative Colitis: Indication and Timing. *Digestive Diseases*. 2009;27(3):335–40.
137. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surgical Clinics of North America*. 2015 Dec;95(6):1211–32.
138. Leppkes M, Ganslmayer M, Strauß R, Neurath MF. Das toxische Megakolon. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2015 Oct 14;110(7):500–5.
139. Arnell T. Surgical Management of Acute Colitis and Toxic Megacolon. *Clin Colon Rectal Surg*. 2004 Apr 13;17(01):71–4.
140. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *The Lancet*. 1998 Feb;351(9101):509–13.
141. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. <p>Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions</p>. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020 May;Volume 13:203–10.
142. Liggett MR, Alam HB. Management of Severe Colitis and Toxic Megacolon. *Clin Colon Rectal Surg*. 2024 Nov 29;37(06):404–10.
143. de Dombal FT, Watts JMck, Watkinson G, Goligher JC. Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolyposis, and Carcinoma of Colon and Rectum. *BMJ*. 1966 Jun 11;1(5501):1442–7.
144. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr 1;48(4):526–35.
145. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):746-774.e4.

146. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1990 Nov;323(18):1228–33.
147. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut*. 1997 Oct 1;41(4):522–5.
148. Hata K, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka T, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis: Diagnosis, management, risk factors, and incidence. *Digestive Endoscopy*. 2017 Jan 7;29(1):26–34.
149. Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996 Feb 1;38(2):234–9.
150. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *Journal of Experimental Medicine*. 1930 Oct 1;52(4):561–71.
151. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-Reactive Protein for Choline Phosphate Residues of Pneumococcal C-Polysaccharide. *Exp Biol Med*. 1971 Feb 1;136(2):612–4.
152. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023 Aug 28;61(9):1540–5.
153. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Nov;279(47):48487–90.
154. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002 Mar 6;28(3):235–43.
155. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008 Jun 11;582(13):1783–7.
156. Peters, T. J. (1996). *All About Albumin*. Academic Press, San Diego.
157. Barchel D, Almozni-Sarafian D, Shteinshnaider M, Tzur I, Cohen N, Gorelik O. Clinical characteristics and prognostic significance of serum albumin changes in an internal medicine ward. *Eur J Intern Med*. 2013 Dec;24(8):772–8.
158. Feng W, Zhu L, Liu Y, Xu L, Shen H. C-reactive protein/albumin ratio and <scp>IL</scp>-6 are associated with disease activity in patients with ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2023 Feb;37(3).
159. Wu M, Guo J, Guo L, Zuo Q. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Tumor Biology*. 2016 Sep 25;37(9):12525–33.

160. Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z, Fang W, Qin T, et al. Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 2015 Jun 18;5(1):10481.
161. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1079-1089.e3.
162. Ozin Y, Kilic MZY, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, Arhan M, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Jun;18(2):157–62.
163. Loftus E V. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000 Mar 1;46(3):336–43.
164. Karoui S, Laz S, Serghini M, Bibani N, Boubaker J, Filali A. Correlation of C-Reactive Protein with Clinical and Endoscopic Activity in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2011 Jun 3;56(6):1801–5.
165. Vucelić B, Krznarić Z, Sentić M, Milicić D, Korać B, Cvorisćec D, et al. [Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease]. *Lijec Vjesn*. 1990;112(9–10):281–4.
166. YENİÇERİ M, ÇAKIR GÜNEY B, KÜÇÜK İ, KARA M, YAZGAN Y, KAPLAN M. Ülseratif kolitte hastalığın şiddetini öngörmede non-invaziv belirteçler olarak hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi. *Journal of Medicine and Palliative Care*. 2020 Sep 21;1(3):53–7.
167. Chen YH, Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huang ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Jun 22;2020:1–8.
168. Header DA, Aboelwafa RA, Elkeleny MR, Bedewy ES, Ellakany AI. C-reactive protein/albumin ratio (CAR) as a marker for detecting acute severe ulcerative colitis in Egyptian patients. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2022 Oct;87(4):447–54.
169. Nguyen AL, Brick C, Liu D, Gibson DJ, Gibson PR, Sparrow MP. Clinical utility of C-reactive protein-to-albumin ratio in the management of patients with inflammatory bowel disease. *JGH Open*. 2024 Apr 15;8(4).
170. Mohamed FAKA, Youness ER, Hassan MM, Ashour NHH. CRP/Albumin Ratio as Potential Indicator for Assessment of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2024 Dec 30;17(4):2683–92.
171. Ipek S, Cekic C, Alper E, Yalcin H, Toprak B, Aslan F, et al. How does disease location affect acute phase reactants in ulcerative colitis? *Int J Res Med Sci*. 2015;1589–93.

172. LOK KH, NG CH, HUNG HG, LI KF, LI KK, SZETO ML. Correlation of serum biomarkers with clinical severity and mucosal inflammation in Chinese ulcerative colitis patients. *J Dig Dis*. 2008 Nov 24;9(4):219–24.
173. Bálint A, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Tiszlavicz L, et al. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system. *BMC Gastroenterol*. 2018 Dec 8;18(1):7.
174. Zhang XF, Li P, Ding XL, Chen H, Wang SJ, Jin SB, et al. Comparing the clinical application values of the Degree of Ulcerative Colitis Burden of Luminal Inflammation (DUBLIN) score and Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021 Dec 16;9(6):533–42.



10. AKADEMİK BEYAN

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “Ülseratif Kolitli Hastalarda C-Reaktif Protein/Albümin Oranının Endoskopi Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi” adlı bu çalışmanın, kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar dizinine aldığımı beyan ederim.

04/03/2025

Dr. Cemil KOCAR

11. EKLER

**Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Onayı**

