T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA NÖTROFİL / LENFOSİT VE PLATELET / LENFOSİT ORANLARININ HASTALIĞIN KLİNİK, LABORATUVAR VE ENDOSKOPİK AKTİVASYONUNU BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

Dr. Melike Özgüven

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2020

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA NÖTROFİL / LENFOSİT VE PLATELET / LENFOSİT ORANLARININ HASTALIĞIN KLİNİK, LABORATUVAR VE ENDOSKOPİK AKTİVASYONUNU BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

Dr. Melike Özgüven

Tez Danışmanı: Dr. Mehmet Bayram

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar, Doç. Dr. Ömür Tabak, Doç. Dr. Nilüfer Bulut hocalarıma,

Tezin her aşamasında yardımlarını, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar ve Uz. Dr. Mehmet Bayram'a,

Eğitimim süresinde bilgi ve becerilerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Dr. İskender Ekinci, Hanişe Özkan, Esra Çokiçli Demir, Ahmet Çınar ve Yedikule Göğüs Hastalıkları rotasyonumda tanıma şansı bulduğum Doç. Dr. Seda Tural Önür hocam olmak üzere birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm yan dal uzmanlarıma, iç hastalıkları uzmanlarıma ve Melda Yalçınkaya ve Hakan Demiröz başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çocukluk hayalim olan doktorluğu sayısız fedakarlıklarla hayal olmaktan çıkaran sevgili annem Nejla Özgüven'e ve babam Atilla Özgüven'e, desteğini hep hissettiğim canım kardeşim Çağhan Kutay Özgüven'e, kendisinden mesleğim boyunca gerekliliğine inandığım sabrı ve şefkati öğrendiğim canım teyzem Hamiyet Kaymakçı'ya, bunca yıldır değişmeyen dostluğuyla Tuğba Şahin'e,

Mutlulukta ve zorlukta hep yanımda olan nişanlım sevgili Eser Aral'a

Sonsuz Teşekkür Ederim…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Tanım 4

2.2. Edipemiyoloji 4

2.3. Etyoloji 5

2.3.1. Genetik Risk Faktörleri 5

2.3.2. İmmünolojik Risk Faktörleri 6

2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri 7

2.4. Histopatoloji 9

2.5. Klinik 10

2.6. Tanı 12

2.6.1. Laboratuvar Bulguları 12

2.6.2. Görüntüleme Bulguları 13

2.7. Ayırıcı Tanı 16

2.8. Tedavi 18

2.8.1. Medikal Tedavi 18

2.8.2. Cerrahi Tedavi 24

2.9. Ekstraintestinal Bulgular 25

2.10. Komplikasyonlar 26
2.10.1. Toksik Megakolon ve Perforasyon (Delinme) 26
2.10.2. Kolorektal Kanser (KRK) 28
2.10.3. Poşit 29
2.10.4. Striktür (Darlık) 29
2.11. İnflamatuar Belirteçler Olarak NLR ve PLR 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKLAR 55

KISALTMALAR DİZİNİ

ARB : Aside dirençli basiller
5-ASA : 5-aminosalisilik asit
ASCA : Saccharomyces cerevisiae antikoru
AZA : Azatiopürin
CARD15 : Caspase recruitment domain-containing protein 15
CCL : C-C motif chemokine ligand
COX : Siklooksijenaz
CRP : C-reaktif protein
CXCL : X-C motif chemokine ligand
DLG-5 : Drosophila Discs Large Humolog 5
EB : Ekstraintestinal bulgular
EBV : Ebstein Barr Virus
ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GWAS : Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmalar
GİS : Gastrointestinal Sistem
Hb : Hemoglobin
HLA : Human Leucocyte Antigen
HPA : Hipotalamo Hipofizer Adrenal
IBD : İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
IFX : İnfliksimab
IgG : İmmunglobulinG
IL : İnterlökin
IPAA : İleal poş-anal anastomoz
JAK : Janus kinaz
KRK : Kolorektal kanser
KS : Kortikosteroid
6-MP : 6-merkaptopürin
MCP : Monosit Kemoatraktan Protein
MDR-1 : Çoklu İlaç Direnci Protein-1
MIF : Makrofaj İnhibitör Faktör
MPV : Ortalama platelet hacmi

NLR **:** Nötrofil/lenfosit oranı

NOD **:** Nükleotid Bağlama Ve Oligomerizasyon Alanı

NSAİİ **:** Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

OCTN **:** Novel Organic Cation Transporter

PLR **:** Trombosit/Lenfosit Oranı

p-ANCA **:** Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor

PCR **:** Polimeraz zincirleme tepkimesi

PSK **:** Primer sklerozan kolanjit

RDW **:** Retikülosit Dağılım Genişliği

S1P1 **:** Sfingozin-1-fosfat Reseptör 1

STAT **:** Transkripsiyonun Sinyal İleticileri ve Aktivatörleri

TLR **:** Toll Benzeri Reseptör

TGF-β1 **:** Transforming growth factor-beta 1

Th **:** T helper

TNF-α **:** Tümör Nekrozis Faktör-alfa

ÜK **:** Ülseratif Kolit

WBC **:** White Blood Cell

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Montreal Sınıflaması-Hastalık Şiddetine Göre 10
Tablo 2.2. Modifiye Mayo Skoru 11
Tablo 2.3. Truelove Witt's Kriterleri 12
Tablo 2.4. Montreal Sınıflaması-Hastalık Yaygınlığına Göre 15
Tablo 2.5. RACHMİLEWİTZ EAİ 15
Tablo 2.6. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayrımı 17
Tablo 2.7. Tedavi algoritması 24
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırma 35
Tablo 4.2. Parametrelerin Mayo Skora Göre Farklılaşma Durumu 37
Tablo 4.3. Parametrelerin Rachmilewitz Skora Göre Farklılaşma Durumu 39
Tablo 4.4. Hasta Grubunda Korelasyon Analizi 42

ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA NÖTROFİL / LENFOSİT VE PLATELET / LENFOSİT ORANLARININ HASTALIĞIN KLİNİK, LABORATUVAR VE ENDOSKOPİK AKTİVASYONUNU BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

Amaç: Çalışmamızda ülseratif kolit tanılı hastalarda, nötrofil / lenfosit ve platelet / lenfosit oranlarını belirleyerek bu değerlerin hastalığın klinik, laboratuvar ve endoskopik aktivasyonunu belirlemedeki rolünü retrospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 2016 -2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran ülseratif kolit tanısı almış 139 hastanın dosyası retrospektif olarak taranarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Mart 2016 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında endoskopik ve histopatolojik olarak ülseratif kolit tanısı konulan, medikal tedavilerine başlanmış 18-70 yaşları arasındaki 139 hasta ve 82 sağlıklı kontrol grubu dahil edilirken, hikayesinde malignite, romatolojik hastalık, bilinen hematolojik hastalık, otoimmun hastalık ve inflamatuar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada; hastalık şiddetine ait kolonoskopik bulgular, kolondaki tutulum yeri, CRP (C-reaktif protein), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), platelet, nötrofil, lenfosit, nötrofil/ lenfosit (NLR), platelet/lenfosit (PLR), hemoglobin (hgb), beyaz küre (wbc) gibi inflamasyon belirteçleri tespit edilmiştir. Hastalar kolonoskopik özellikleri ve klinik bulgularından yararlanılarak hesaplanmış Mayo skorlaması ve Rachmilewitz EAI hastalık aktivitesi göstergeleri kullanılarak remisyon ve orta-ağır hastalık (aktif hastalık) olmak üzere iki farklı gruba ayrılarak gruplar arasında NLR ve PLR değerlerinin hastalık aktivitesi ile değişimi karşılaştırılmıştır. Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t-testi kullanılmıştır. Gruplu değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare

analizi ile test edilmiştir. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya %38,8'i kadın ve %61,2'si erkek olmak toplam 139 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 40,27+-14,82 'dir. Rachmilewitz skorlamasına göre EAI<4 olanlar remisyonda, EAI≥ 4 olanlar aktif hastalık kabul edilirken Mayo skorlamasına göre ise puan ≤5 olanlar remisyonda ve hafif aktivite, puan >5 olanlar orta-ağır aktiviteli hasta kabul edilmiştir ve değerlendirilmiştir. Her iki grupta C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon (ESR), platelet, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), beyaz küre (Wbc), hemoglobin (Hb), retikülosit dağılım genişliği (Rdw) ve ortalama platelet hacmi (Mpv) değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun NLR, PLR, platelet, nötrofil, CRP ve ESR değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,000, p=0,001, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000). Kontrol grubunun lenfosit değeri hasta grubunun lenfosit değerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,000). Mayo skorlamasına göre orta-ağır olanların platelet, nötrofil, NLR, CRP ve ESR değerleri remisyon olanlardan yüksek saptanarak hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (p=0,022, p=0,001, p=0,003, p=0,000, p=0,000). PLR ve lenfosit değerleri ise Mayo skor değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,091, p=0,730). Rachmilewitz skorlamasına göre aktif hastalık olanların platelet, nötrofil, NLR, PLR, CRP ve ESR değeri remisyon olanlardan yüksek saptanarak hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (p=0,011, p=0,002, p=0,002, p=0,027, p=0,000, p=0,000). Lenfosit ortalamaları anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,323). Tüm ülseratif kolit hastaları dikkate alınarak NLR ve PLR değerlerinin diğer inflamatuar belirteçler ve skorlamalar ile olan ilişkisini inceleyen korelasyon analizinde ise NLR ile Mayo skor arasında r=0.335 pozitif (p=0,000<0.05), NLR ile Rachmilewitz skor arasında r=0.358 pozitif (p=0,000<0.05), NLR ile CRP arasında r=0.479 pozitif (p=0,000<0.05), NLR ile Wbc arasında r=0.542 pozitif (p=0,000<0.05) ilişki bulunmuştur. PLR ile Mayo skor arasında r=0.232 pozitif (p=0,006<0.05), PLR ile Rachmilewitz skor arasında r=0.283 pozitif (p=0,001<0.05), PLR ile CRP arasında r=0.413 pozitif (p=0,000<0.05), PLR ile nötrofil değeri arasında r=0.189 pozitif (p=0,026<0.05) ilişki bulunmuştur. PLR ile NLR arasında r=0.533 pozitif (p=0,000<0.05) ilişki bulunmuştur. Diğer belirteçler ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Ülseratif kolit tanılı hastalarda, NLR ve PLR gibi inflamatuar belirteçlerin düzeyi hastalığın klinik, laboratuvar ve endoskopik aktivitesini öngörmede yardımcıdır. Bu belirteçlerin analizi takip ve tedavide yol gösterici olabilir. Konuyla ilgili ileriye dönük ve daha kapsamlı çalışmalar literatüre bilgi sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, endoskopik aktivasyon, nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı

ABSTRACT

THE NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE AND PLATELET / LYMPHOCYTE RATIOS IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS: RELATION WITH THE CLINICAL, LABORATORY AND ENDOSCOPIC DISEASE ACTIVITY

Aim: The aim of our study was to determine the rates of neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) and platelet / lymphocyte ratio (PLR) in patients with ulcerative colitis and to retrospectively investigate the role of these values in determining the clinical, laboratory and endoscopic disease activity.

Materials and methods: The records of 139 patients with ulcerative colitis (UC) who were admitted to Gastroenterology and internal medicine outpatient clinics of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between 2016 and 2019 were retrospectively reviewed. Between March 2016 and August 2019, 139 patients between the ages of 18-70 who were diagnosed as endoscopic and histopathologic ulcerative colitis with medical treatments started and healthy control groups were included in the study, patients with malignancy, rheumatologic disease, hematologic disease, autoimmune disease and inflammatory disease were excluded from the study. Colonoscopic findings, location of the colon, levels of inflammation markers such as erytrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), platelet, neutrophil, lymphocyte, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), hemoglobin (hgb) and white blood cell count (wbc), rdw (red cell distribution), mpv (mean platelet volume) in ulcerative colitis patients were recorded retrospectively. Patients were divided into two groups as remission and moderate-severe disease (active disease) according to their clinical and colonoscopic findings calculated using the Mayo and Rachmilewitz EAI disease activity indices. The change of NLR and PLR values with disease severity between the groups was compared. SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 21, Inc, USA) program for Windows 22.0 were used for data analysis. Number, percentage, average and standard deviation were used as descriptive statistical methods in the evaluation of the data. Independent Sample t Test was used to determine the relationship between independent variables matching normal distribution. The relationship between grouped variables was tested by Pearson chi-square analysis. Correlation analysis was done by Pearson method

considering all ulcerative colitis patients. In the study, p value less than 0,05 was accepted as statistically significant.

Results: A total of 139 patients, 38.8% female and 61.2% male, were included in the study. The average age is 40,27+-14,82. According to Rachmilewitz scoring, those with EAI <4 were in remission, and those with EAI≥ 4 were considered to be patients with active disease. According to Mayo scoring, those with a score of ≤5 were in remission and mild activity, and those with a score> 5 were considered patients with moderate to severe activity. C-reactive protein (CRP), sedimentation (ESR), platelet, neutrophil, lymphocyte, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), white blood cell (Wbc), hemoglobin (Hb), red cell distribution (Rdw), mean platelet volüme (Mpv) were compared between the two groups. NLR, PLR, platelet and neutrophil values in the UC patient group were significantly higher than the control group (p = 0,000, p = 0.001, p = 0,000, p = 0,000). Similarly, CRP and ESR in the UC patient group were significantly higher than the control group (p = 0,000, p = 0,000). Lymphocyte value in the control group was found to be significantly higher than the patient group (p = 0,000). According to Mayo scoring, platelet, neutrophil, NLR, CRP and ESR values of moderate-severe patients were found higher than those with remission and were associated with disease activity (p = 0.022, p = 0.001, p = 0.003, p = 0,000, p = 0,000). PLR and lymphocyte do not differ significantly (p = 0.091, p = 0.730).

According to Rachmilewitz scoring, platelet, neutrophil, NLR, PLR, CRP and ESR values in the active disease were found higher than those with remission and were associated with disease activity (p = 0.011, p = 0.002, p = 0.002, p = 0.027, p = 0,000, p = 0,000). Lymphocyte do not differ significantly (p = 0.323). When the correlation analysis is examined; positive relationship was found between NLR and Mayo score (r=0.335, p = 0,000 <0.05), between NLR and Rachmilewitz score (r=0.358,p = 0,000 <0.05), between NLR and CRP (r=0.479, p = 0,000), and between NLR and Wbc (r=0.542, p = 0,000). There was a positive relationship between PLR and Mayo score (r=0.232, p = 0.006), a positive relationship between PLR and Rachmilewitz score (r=0.283, p = 0.001 <0.05) and a positive relationship between PLR and CRP (r=0.413, p = 0,000).

Conclusion: In ulcerative colitis patients, the level of inflammatory markers such as NLR, PLR helps to predict the clinical, laboratory and endoscopic disease activity. Analysis of these markers can be a guide for follow-up and treatment. More prospective and comprehensive studies will provide information to the literature.

Key words: Ulcerative colitis, inflammatory marker, endoscopic activity, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuar barsak hastalığının (IBD) Crohn hastalığı ile birlikte iki temel klinik şeklinden biri olan ülseratif kolit (ÜK); genetik ve çevresel unsurların etkisiyle immün sistemin verdiği abartılı cevap sonucu oluşan, klinikte kanlı ishal, tenesmus,karın ağrısı gibi bulgularla seyreden kolon ve rektum mukozasının inflamatuar bir kronik hastalığıdır (1, 2, 3, 4).

Dünya genelinde sıklığı son birkaç yıldır artmakta olan ÜK global bir sağlık sorunu olup Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görülme sıklığı Asya, Latin Amerika ve Doğu Avrupa gibi gelişmekte olan ülkelerden daha fazladır (4). Cinsiyetler arası fark gözetmeksizin 15-30 yaşları arasında ve 50-70 yaşları arasında görülen iki pik yapar (5).

Tanı; bütüncül bir yaklaşım esas alınarak, klinik şüphe ve bunu destekleyen laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile beraber klinik şüpheyi doğrulayan endoskopik biyopsi sonucunda konur (1).

Atak ve remisyonlarla seyreden hastalığın tedavisinde amaç öncelikle remisyonun indüksiyonu, devamında ise steroidden bağımsız bir remisyonun idamesini sağlamaktır. Ana tedavi mesalamin, kortikosteroidler, immünsupresifler ve monoklonal antikorlardan oluşur. Tedavi hastalığın şiddetine ve yaygınlığına göre seçilir (5). Ancak hastaların %15'e yakınında tedavi başarısızlığı ya da ülseratif kolitin masif kanama, perforasyon, striktür, neoplazi gibi komplikasyonları nedeniyle kolektomi ihtiyacı olmaktadır (6).

Hastalığın şiddetini belirlemede klinik, endoskopik, laboratuvar bulguları veya bunların kombinasyonlarından yararlanılarak oluşturulan Mayo Skoru, Truelove Witts Kriterleri, Montreal Sınıflaması, Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi gibi uygun tedavinin seçilmesi ve prognoz tayini açısından önemli bazı sınıflamalar kullanılmaktadır (7, 8).

Laboratuvar belirteçlerinden Wbc, ESR, CRP ilk tanı ve takipte kullanılmakla birlikte düşük sensitivite ve spesifiteleri sebebiyle hastalık aktivitesini yansıtmada yetersizdir. Fekal kalprotektin ve laktoferrin, polimorfonükleer nötrofil elastaz, asit glukoprotein ise maliyetli ve zaman alıcı yöntemler olduğu için rutinde sık

kullanılmamaktadır. Hastalığın aktivite izlemi için ideal bağımsız bir serum belirteci henüz geliştirilmemiştir (3, 9, 10, 11, 12, 13).

Endoskopik inceleme; tanı, tedavi takibi, hastalık aktivite izlemi açısından önemli olmakla beraber bu işlemin pahalı, zaman alıcı, hastalar açısından konforsuz olması ve perforasyon gibi önemli riskler barındırması açısından bazı dezavantajları vardır (14).

Noninvaziv belirteçler, kronik inflamasyon zeminindeki hastalıkların aktivitesini belirlemek, tedaviye cevabı değerlendirmek ve takipte yapılacak gereksiz kolonoskopilerin sayısını azaltarak zaman ve maliyet açısından kazanç sağlayabilmek açısından önemlidir (15).

Son yıllarda ÜK patogenezinde önemli yeri olan nötrofil, lenfosit ve trombosit gibi sistemik inflamasyon göstergesi olan hücrelerin ve NLR, PLR gibi noninvaziv belirteçlerin hastalık şiddetini öngörmedeki yerini araştıran çalışmalar önem kazanmıştır (12).

Nötrofiller inflamasyonun devamından sorumlu kan hücrelerdir (13). Sistemik inflamasyonun serum nötrofil artışını uyardığı ve artan nötrofil sayısına relatif lenfosit düşüşünün eşlik ettiği bilinmektedir (16,17). Temelinde lenfoplazmositik infiltasyon olan ÜK'in aktivasyonları nötrofil aracılı epitelyal hasar ile ilişkilidir (12, 13). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), sistemik subklinik inflamasyonu gösteren, tam kan sayımından elde edilebilen noninvaziv bir biyokimyasal belirteçtir. Son yıllarda koroner arter hastalığında, inflamatuar ve neoplastik hastalıklarda prognostik bir gösterge olarak araştırılmaktadır (3,11). ÜK patogenezinde inflamatuar hücrelerin yeri ile ilgili yeterince bilgi olmasına rağmen NLR'nin hastalık şiddetini yansıtabilmekteki rolünü ortaya koyabilecek çok fazla çalışma bulunmamaktadır (3, 11)

İnflamasyonun aktif periyodunda görülen trombosit aktivasyonu sadece koagülasyonda değil inflamatuar süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde de görevlidir (10). Trombosit sayısının akut inflamasyon sırasında oluşan sitokin salınımından etkilenmesi trombositozu inflamasyonların ortak komponenti haline getirmektedir (12). Trombosit/lenfosit oranı (PLR) de NLR'ye benzer şekilde sistemik kronik inflamasyonu tanımlayan yeni bir belirteçtir (12).

ÜK hastalığında; endoskopik, klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilen hastalık aktivasyonunu zamanında saptayabilmek prognostik bir öneme sahiptir. Bu çalışmada ucuz, basit ve noninvaziv inflamatuar belirteçler olan NLR ve PLR'nin hastalık aktivitesi ile gözlemlediğimiz değişimini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ülseratif kolit, bilinmeyen bir etyoloji ile çoğunlukla kolorektumu etkileyen, atak ve iyileşmelerle seyreden gastrointestinal sistemin kronik inflamatuar hastalığıdır (16, 17, 18, 19). Literatürde ilk kez Sir Samuel Wilks tarafından 1800'lerde kullanılmıştır (17, 18, 19).

Aralıksız mukoza tutulumu ile rektumdan başlayarak tüm kolonu etkileyebilen, erozyon ve ülserasyonlarla karakterize bir hastalık olan ülseratif kolitte doku tahribasyonuna yol açan etken mukozal immün hücrelerin kontrol edilemeyen aşırı ve ölçüsüz aktivasyonudur (16, 17, 18, 19). Abartılı intestinal mukozal immün yanıtın nedeni tam bilinmemekle birlikte temelinde genetik ve çevresel etkenler rol oynar (1).

Sıklıkla genç yaşta gelişerek yaşam kalitesine zarar verecek şekilde kanlı dışkılama, ishal, karın ağrısı, tenesmus gibi klinik bulgulara neden olur. Seyri sırasında sık sık tekrar eden nüks ve iyileşme döngülerine başta eklem, göz ve cilt tutulumu olmak üzere barsak dışı komplikasyonlar eşlik edebilir (16).

2.2. Edipemiyoloji

Hastalığın coğrafi dağılımında Kuzey ülkelerinde sıklığının arttığı görülmekte olup, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da 9-20 / 100.000 insidans ve 156-291 / 100.000 prevelans göstermektedir (5). Sıklığı her geçen yıl artmakta olup 2013'te Japonya'da tahmini ÜK tanılı hasta sayısı 160000'in üzerine yani yaklaşık 100/100000 saptanmıştır (16).

ÜK'in görülme sıklığı etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup en yüksek prevelans Kafkaslar arasında görülmektedir. Son yıllarda insidansı artmakla beraber Afro-Amerikanlar ve Asyalılarda daha az görülmektedir. Yahudi toplumlarında ise diğer etnik gruplara kıyasla çalışma döneminden ve coğrafi konumundan bağımsız olarak 2 ile 4 kat daha fazla rastlanıp en yüksek risk ise Aşkenazi Yahudilerinde görülmüştür (20).

Yaş olarak bimodal dağılım gösteren ülseratif kolit, ilk ve ana pikini 15-30 yaşlar arasında, daha hafif olan ikinci pikini 50-70 yaşlar arasında yapar. Son yıllarda

yaşlı popülasyonda görülen ÜK sayısı da artma eğilimindedir. Yapılan çalışmalarda cinsiyet açısından ise bir fark görülmemiştir (5, 16).

2.3. Etyoloji

Ülseratif kolit, etyolojisi net açıklanamamakla beraber kompleks poligenik ve multifaktöryel bir hastalık olup, genetik olarak duyarlı konakta immünolojik değişikliklerin ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi ile meydana gelir (20).

2.3.1. Genetik Risk Faktörleri

Temel risk faktörü aile hikayesidir. Yapılan çalışmalarda ailesel bir agregasyon görülmüş ve inflamatuar barsak hastalığı tanılı hastaların %5,5– 22,5'inin diğer aile üyelerinde de bu hastalık raporlanmıştır. En yüksek risk ise her iki ebeveyninde IBD olan çocuklarda görülmüş olup, 28 yaşındakilerin %30' undan fazlasında IBD saptanmıştır. Monozigotik ikizlerde hastalık konkordansı %10 saptanırken dizigotik ikizlerden (%3) yüksektir (20).

Yaklaşık 10000 ÜK hastası içeren genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) metaanaliz sonucuna göre, IBD ile ilişkili 163 lokus belirlemiş ve bunların 133'ü ÜK ile ilişkili bulunmuştur (16).

Yapılan gen tarama çalışmaları, kromozom 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19 ve X üzerinde duyarlı bölgeler olduğunu gösterdi. Birçok bölge saptanması hastalığın heterojenitesini göstermektedir (20).

Hugo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, 16. kromozomda bulunan CARD15 genini (NOD2, NOD: Nükleotid Bağlama ve Oligomerizasyon Alanı) tanımlamıştır. Stoll ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise IBD tanılı hastalar arasında kromozom 10'da bulunan DLG-5 olarak tanımlanan gende SNP G113A (G: Glutamin, A: Arjinin) ve DLG5-e26 (ekson 26 insersiyonu) olmak üzere iki haplotip tanımlanmıştır (20).

HLA-2 (Human Lökosit Antijen) molekülleri sindirilmiş antijenleri T hücrelerine sunarak immün cevapta ana rol oynar. Japon çalışmalarda HLA-DR2'nin, Avrupa'daki çalışmalarda ise HLA-DR3'ün ÜK ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Amerika'da yapılan bir başka çalışmada ise IBD'nin eklem tutulumlu varyantlarının HLA-B27, HLA-B35, HLA-B44 ile bağlantısı saptanmıştır (20).

Belçika'da yapılan iki bağımsız kohort çalışmasında TLR4 geni (Toll benzeri reseptör) polimorfizmi ile inflamatuar barsak hastalığı arasındaki ilişki tanımlanmıştır (20).

Kolonik mukoza epitelinde yağ asidi oksidasyon inhibisyonunun ÜK gelişimiyle ilişkisi olduğunu gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. OCTN (Novel Organic Cation Transporter) ; lipid ve karnitin metabolizmasında görevli taşıyıcı bir protein olup uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyon için mitokondriye gitmesine aracılık eden karnitinin görevini yapmasını sağlar. Peltekova ve arkadaşları OCTN1 ve 2 proteinlerini kodlayan SCL22 A4 ve SCL22 A5 genlerini tanımlamıştır (20).

Bunların dışında MDR-1 (çoklu ilaç direnci protein-1), JAK-STAT yolu (JAK: Janus kinaz, STAT: Transkipsiyonun sinyal ileticileri ve aktivatörleri) ve kromozom 1 üzerindeki IL-23 reseptörünün de ÜK ile ilişkisi ortaya konulmuştur (21).

2.3.2. İmmünolojik Risk Faktörleri

Barsak mikrobiyotası ile mukozası arasında var olan immünolojik dengenin bozulması durumunda oluşan intestinal mukozal inflamasyonun abartılı yanıtı ve bu yanıtın kontrol mekanizmaları tarafından fizyolojik sınırlar içerisinde tutulamaması etyolojide sorumlu tutulmaktadır (22).

Bu immünolojik disregülasyonda birçok kemokin ve sitokin yer alır. Monosit ve makrofajlardan köken olarak inflamasyonu başlatma ve organize etmede tetikleyici rolü olan IL-1 'in IBD patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1 ailesinin bir üyesi olan IL-33'ün ülseratif kolit hastalarında seviyesinin arttığı ve IL-6'nın ülseratif kolit hastalığında ve kolorektal kanser patogenezinde önemli rolü olduğu saptanmıştır (22).

Son yıllarda özellikle IL-17'nin ve IL-17'nin üretiminden sorumlu olan Th-17'nin IBD progresyonundan sorumlu olduğu üzerinde durulmuş olup çalışmalar Th-17'nin inhibisyonunun akut kolit gelişiminde inflamasyonu baskıladığını göstermiştir. Bir proinflamatuar sitokin olan IL-17, STAT-3 yolunu uyararak güçlü bir kronik inflamatuar cevap oluşturmaktadır. Çalışmalar IBD hastalarının inflame barsak mukozasında masif Th-17 hücre infiltrasyonu olduğunu göstermektedir (22).

TNF-α'nın (Tümör nekrozis faktör) IBD patogenezinde çok önemli yeri vardır. IL33, IL-6, IL-1β'ların ekspresyonları TNF-α ile artar. IBD hastalarının serum TNF-α seviyeleri ile hastalığın klinik şiddeti paraleldir (22).

Bir immünsupresif sitokin olan IL-10'un ise anti-inflamatuar etkisine tutarsız bir şekilde ülseratif kolitte seviyesinin arttığı saptanmıştır (22).

Nötrofillerin periferik dolaşımdan inflamasyon bölgesine göçünü sağlayan kemoatraktan bir sitokin olan IL-8'in de birçok kemokinde olduğu gibi (CCL23, 21, 25, CXCL 5,10,11,13, MCP-1, MIF, MIF: Makrofaj İnhibitör Faktör, MCP: Monosit kemoatraktan protein, CCL: C-C motif kemokin ligand, CXCL: X-C motif kemokin ligandı) seviyesinin arttığı gösterilmiştir (18, 22).

2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri

IBD prevelansında 20.yy'ın son yarısında artış görülmesi bazı çevreler tarafından çevresel faktörler ile ilişkilendirilmiş olup yapılan çalışmalar sigara, ilaçlar, beslenme, hijyen, psikososyal faktörler gibi birçok çevresel faktörün ÜK gelişimindeki etkisini göstermiştir. IBD hastalarının 2/3'ünde tanımlanabilir bir genetik faktör olmaması, barsak mikrobiyotası ve çevresel faktörlerin hastalıktaki etkisini düşündürmüş olup barsak mikrobiyotası sigara, beslenme, antibiyotikler, anne sütü alma gibi çevresel faktörler ile direkt ilişkili bir yapıdır (23).

1989'da Strachan tarafından yapılan "Hijyen Hipotezi" ne göre temiz su kaynaklarına kolay ulaşım, yüksek sosyal statü, düşük enfeksiyon riski ve aşısızlık risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (23).

Yüksek lifli sebze, meyve ağırlıklı beslenmenin antioksidan etki sayesinde reaktif oksijen moleküllerini temizleyerek koruyucu olduğu; kırmızı et ve rafine şekerin ise risk faktörü olduğu gösterilmiştir (23).

Linoleik asit (uzun zincirli yağ asidi omega-6) araşidonik asit metabolitlerine metabolize olarak lökotrien ve prostaglandin gibi inflamatuar mediyatörlerin yapımında görev almaktadır. Omega 3 / Omega 6 oranının yüksekliğinin ise koruyucu olduğu gösterilmiştir (23).

D vitamini, sitokin profilini anti-inflamatuar yöne kaydırarak ve epitel hücre apoptozisini düzenleyerek immünregülatuar etki gösterir (23).

Reaktif oksijen ürünleri ile antioksidan sistem arasındaki bozukluk sonucu oluşan oksidatif stres inflamasyona yol açmaktadır. Zerdeçal gibi bazı fitokimyasalların serbest radikalleri uzaklaştırıcı etkileri sayesinde anti-inflamatuar özellikte oldukları gösterilmiştir (23).

Apendektomin ÜK'te koruyucu olduğu gösterilmekle beraber bu etkisi sadece apandisit ve mezenterik lenfandenit endikasyonu ile apendektomi yapılanlarda saptanmış, nonspesifik karın ağrısı ile yapılıp operasyon sonrası patoloji sonucu normal saptanan hastalarda apendektominin bu koruyucu etkisi saptanmamıştır (24).

İlk kez 1976'da ÜK ile sigara ilişkisinin gösterilmesinden itibaren nikotinin iyileşmeyi indüklediği ve ÜK'te immünsupresif ve steroid ihtiyacını azalttığına dair çok sayıda çalışma yapılmıştır (25). ÜK'in sigara içmeyenlerde daha yaygın görüldüğü ve yakın zamanda sigarayı bırakanlarda ortaya çıkma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. En yüksek risk sigarayı bırakmayı takip eden 2-5 yıl arasında görülmektedir Sigara içen ÜK hastalarında kolektomi oranları, backwash ileit görülme sıklığı ve PSK (primer sklerozan kolanjit) komplikasyonu gelişme riski hiç sigara içmeyenlere kıyasla daha düşük görülmüştür (26).

23 çalışmanın metaanalizinde helicobacter pylori enfeksiyonunun IBD'de koruyucu bir etkisi olduğu göstermiştir. Danimarka'da yapılan bir çalışma ise Salmonella ve Campylobacter enfeksiyon öyküsünün IBD risk faktörü olduğunu göstermiştir (23). Ayrıca Escherichia coli, Mycobacterium avium gibi enterik enfeksiyonların IBD gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (24).

2008'de yapılan bir metaanalizde oral kontraseptif kullanmanın ÜK için göreceli bir risk artışı meydana getirdiği gösterilmiştir (16).

Amerika'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ), inflamasyonu destekleyen prostaglandinlerin üretiminde görevli siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek mevcut IBD'nı kötüleştirdiği ve yeni IBD gelişimini tetikleyici bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur (16).

Hipotalamo–Hipofizer–Adrenal (HPA) aks ve immün sistem ilişkisinden dolayı stres, hemostazisi etkileyen bir faktördür. Stres karşısında immün sistem aktive olarak sitokinler üzerinden HPA aksı aktive eder ve bu da glukokortikoid gibi güçlü anti-inflamatuar ajanların salgılanmasıyla sonuçlanır. Strese karşı gelişen bu anormal cevap nedeniyle HPA döngüsü ve immün sistem, inflamatuar hastalık gelişimine yol açmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda IBD hastaların sağlıklılarla karşılaştırıldığında uyku kalitelerinin daha kötü olduğu görülmüştür (24).

2.4. Histopatoloji

Ülseratif kolit esas olarak rektumdan başlayarak ve aralıksız patern göstererek proksimale doğru devam eden, mukozayla sınırlı bir tutulum gösterir. Endoskopik biyopsi ülseratif kolit tanısı koymak için kesin yöntem olup terminal ileuma kadar kolonoskopik görüntüleme önerilmektedir (6, 16, 27).

Ülseratif kolit'in klasik endoskopik bulguları normal vasküler patern kaybı, eritem, ödem, mukozal granülasyon, erozyon, ülserasyon, frajilite ve kanamalardır (6, 16, 27). Net bir demerkasyon hattı ile normal mukozodan ayrılan inflame mukozal alan görülür. Ülserler ise daima mukozal inflamasyon ile birleşme eğilimi gösterir (Crohn'da ülserler, sağlam mukozal alanla çevrelenmiş olabilir.) (6, 26).

Distal koliti olan hastalarda %75'e kadar çekal yama dediğimiz apandiks orifisinde izole inflamasyon alanı görülebilir. Bu inflamasyonun terminal ileuma ilerlemesi ile oluşan ve Bachwash ileit denilen tutulum kötü prognoz ve güç tedavinin göstergesi olup, primer sklerozan kolanjitin eşlik ettiği ÜK vakalarında ortak olduğu görülmüştür (6, 26, 28). Ülseratif kolit hastalarının kolektomi sonuçlarından yapılan histolojik çalışmalar backwash ileit olgularının çoğunun (%94) pankolitle birlikte görüldüğünü göstermektedir (29).

Barsak incelemesi sırasında 5 farklı alandan (terminal ileum – inen kolon – çıkan kolon – transvers kolon – sigmoid kolon – rektum) normal görünümlü alanları da içerecek şekilde, en az ikişer biyopsi alınmalıdır. Histolojik bulgular; kriptit (nötrofil infiltrasyonu), kript absesi, lamina propriada lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, goblet hücre ve müsin kaybı, kronisiteyi yansıtan kript distorsiyonu ve kript atrofisi, sol kolonda görülebilen Paneth hücre metaplazisi ve herhangi bir kolon bölümünde ve nadiren rastlanan pylorik gland metaplazisidir (6, 16, 26, 27, 29).

2.5. Klinik

Ülseratif kolit tanısı koymanın ilk basamağı klinik şüphedir. İyileşme ve atak dönemlerinde oluşan ÜK'in atak dönemlerinde görülen klinik bulgular hastalığın tutulum yeri, yaygınlığı ve şiddetine göre değişir. Bu özelliklere bağlı olarak hafif bulgulardan cerrahi ihtiyaca varacak geniş bir skala vardır. Sıklıkla kanlı diyare, tenesmus, rektal aciliyet hissi, ateş ve karın ağrısı görülür. Klinik şiddeti belirlemek tedavi seçimi ve prognoz için önemlidir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için çeşitli sınıflamalar kullanılmaktadır. Bunlardan hastanın klinik bulgularını esas alanlar; Montreal Sınıflaması (Hastalık Yaygınlığına ve Şiddetine Göre) sınıflaması, Mayo Skoru ve Truelove Witts Sınıflamasıdır (7, 16, 30).

Tablo 2.1. Montreal Sınıflaması-Hastalık Şiddetine Göre (31)

ŞİDDET		
S0	KLİNİK REMİSYON	ASEMPTOMATİK
S1	HAFİF	< 4 DIŞKILAMA/GÜN SİSTEMİK BULGULAR YOK ESR NORMAL
S2	ORTA	> 4 KANLI DIŞKILAMA/GÜN HAFİF SİSTEMİK BULGULAR
S3	ŞİDDETLİ	≥ 6 KANLI DIŞKILAMA/GÜN VE AŞAĞIDAKİ SİSTEMİK TOKSİSİTE BULGULARINDAN EN AZ BİRİ; ≥ 37.5 °C ATEŞ ≥ 90 NABIZ/DK ≥ 30 ESR < 10.5 Hb

Tablo 2.2. Modifiye Mayo Skoru (32)

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

Mayo skorunda puanlama 0-12 arasında değişir. 0-2 puan: remisyon, 3-5 puan: hafif, 6-10 puan: orta, 11-12 puan: ağır hastalık lehinedir (33).

Truelove Witt's sınıflamasında hastalık hafif, orta, ağır şiddetli olarak üçe ayrılır. Hafif kolitte günde kanlı veya kansız < 4 dışkılama mevcutken sistemik toksisite bulgusu yoktur, sıklıkla kramp tarzında ağrı ve tenesmus eşlik eder. Orta şiddette kolitte günde 4-6 defa olan kanlı dışkılamaya hafif sistemik toksisite bulguları (düşük ateş gibi) eşlik eder. Ağır kolitte günde ≥ 6 kanlı dışkılamayla birlikte en az bir şiddetli sistemik toksisite bulgusu mevcut (7,16, 30). Şiddetli (ağır) ya da akut şiddetli kolit tanımları fulminan kolit tanımına tercih edilmektedir (21).

Tablo 2.3. Truelove Witt's Kriterleri (7,16, 30)

	HAFİF	ORTA	AĞIR
DIŞKILAMA SAYISI	< 4	4 - 6	≥ 6 ve en az 1 * işaretli bulgu
KANLI DIŞKI	az kanlı / kansız	hafif - şiddetli arası kanlı	belirgin kanlı
***ATEŞ (> 37.8 °C)**	-	-	+
***** NABIZ (> 90/dk)**	-	-	+
***ANEMİ (< 10gr/dl)**	-	-	+
***** ESR**	< 30	< 30	> 30

2.6. Tanı

2.6.1. Laboratuvar Bulguları

Ülseratif kolit klinik, laboratuvar, endoskopik ve histolojik bulgularla bir bütün olarak ele alınması ve ayırıcı tanıların dışlanması ile değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır (6, 16, 34).

Laboratuvar incelemesinde anemi, lökositoz, trombositoz görülebilir. Trombosit ve lökosit sayısı inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak artar (6, 16, 34). Trombosit sayısının artması ülseratif kolitin trombojenik doğasını açıklamaktadır (15). Sedimentasyon (ESR) ve CRP hastalık aktivitesiyle bağlantılı olacak şekilde şiddetli hastalıklarda yüksek bulunurken hafif ve orta şiddetli hastalıklarda normal olabilir. Hipoalbüminemi şiddetli hastalıkta görülen, malnütrisyonun dışında kolektomi riski ve biyolojik tedaviye düşük yanıtın bir göstergesidir (6, 16, 34). Şiddetli hastalıkta hipokalemi, hipergamaglobülinemi ve malabsorbsiyona sekonder olarak demir, B12, folik asit eksiklikleri görülebilir (35). Dışkı mikroskobik incelemesinde eritrositler, eozinofiller, inflamatuar hücreler ve lökosit artışı saptanabilir (36). Şüphelenilen her hastada hastalığın üzerine eklenmiş olabilecek olası enfeksiyonları dışlamak amacıyla gaita kültürü ve Clostridium difficile tahlili gönderilmelidir (6). Gerekli görüldüğünde ayırıcı tanı açısından amipli dizanteri, Yesinia, Campylobactere gibi olası enterik enfeksiyon etkenlerine yönelik spesifik kültürler de yapılabilir (16, 21, 36).

Ülseratif kolitte p(ANCA) yüksekliği görülebilmektedir (6). p(ANCA) nötrofil sitoplazmasındaki granüllere karşı salgılanan antikorlarıdır (14). ÜK için sensitivitesi

%65, spesifitesi %85 olan bu serolojik test ayrıca otoimmün hepatit ve PSK'lı olgularda da saptanmıştır (37). Bu otoantikor nonspesifik ve düşük duyarlıklı olduğu için tanı testi olarak kullanılmaz (6). ÜK'te görülen atipik p(ANCA) varlığı tedavi direnci ve erken cerrahi göstergesi olabilir (14).

MPV (Ortalama platelet hacmi) trombosit aktivasyonunun göstergesidir ve IBD aktivitesi ile ters korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bazı çalışmalar çölyak hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı hastalıklar ile ilişkili olduğu kanıtlanan RDW'nin (Retikülosit Dağılım Genişliği) IBD için de aktivite göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (15).

Fekal kalprotektin, dışkıda saptanabilen ve intestinal nötrofil artışı ile korele bir protein olup IBD tanısında yardımcıdır. Düşük fekal kalprotektin (FK) saptanan hastalarda IBD açısından <%1 olasılık görülmüştür (6, 14). Laktoferrin ise nötrofilik sekonder granüllerin ana komponenti olan demir bağlayıcı bir glikoproteindir. Fekal laktoferrin (FL) seviyesi gastrointestinal mukozadaki lökosit infiltrasyonu ile doğru orantılı olarak artar. FL, IBD aktivitesinin tayini için sensitif ve spesifik bir testtir. Ayrıca inflamatuar ve noninflamatuar barsak hastalıklarının ayrımında önemlidir (14, 15). Ancak FK ve FL spesifite ve sensitiviteleri %50-60 arasında olan ESR ve CRP belirteçlerine göre daha duyarlı ve spesifik olmalarına rağmen pahalı yöntemler olmaları nedeniyle klinik pratikte sık tercih edilmemektedir (9).

Bazı çalışmalar NLR ve PLR'nin endoskopik aktif ÜK'te mukozal hasar ile korele olduğunu göstermiştir (12).

2.6.2. Görüntüleme Bulguları

Ülseratif kolit tanısında klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak kolonoskopik, histolojik ve radyolojik değerlendirmeler kombinasyon olarak kullanılmaktadır (38).

Görüntüleme yöntemleri rutin olarak önerilmemekle beraber endoskopinin kontrendike olduğu veya kolondaki darlıklar nedeniyle düzgün bir değerlendirmenin sağlanamayacağı durumlarda kullanışlıdır (16, 39).

a. Direkt Grafi: Kontrast kullanılmadan yapıldığı için akut şiddetli hastalığı değerlendirmede fayda sağlar. İleus, perforasyon, toksik megakolon dışlayıcı tanıların

değerlendirilmesinde önemlidir (38, 40). Hava-sıvı seviyelerinin görülmesi ileus için; sistemik toksisite bulguları (ateş, taşikardi gibi) ile birlikte transvers kolon çapının >6 cm olması toksik megakolon tanısı için anlamlıdır (6, 38, 40).

b. Çift Kontrastlı Baryum Grafi: Akut şiddetli hastalık durumu dışında mukozal değişiklikleri, darlıkları, hastalığın yaygınlığını, yüzeysel erozyonları, yüzeysel ülserleri ve daha derindeki submukozaya ilerlemiş ve yaka düğmesi görünümüne neden olan ülserleri göstermede kullanılabilir (38).

Yüzeysel tutulum ve devamlı patern gösteren, haustrasyon kaybıyla beraber olan inflamatuar yapı ülseratif koliti düşündürür (39).

Kronik inflamasyonun yol açtığı, haustra kaybı olan daha kısa ve dar kolonun oluşturduğu görünüme kurşun boru görünümü denir. Ağır ÜK'te %15-20 arasında sabit ve genişlemiş bir ileoçekal valv ile birlikte ince ve granüler terminal ileum görüntüsünün işaret ettiği Backwash ileit görülebilir (38).

c.Kolonoskopi: Ülseratif kolit klinik şüphesi durumunda kesin tanı için kolonoskopi yapılması önerilmektedir (16, 32). Kesin tanı koymak dışında hastalık şiddetini belirlemek, polipektomi, striktür dilatasyonu gibi tedaviler uygulamak, medikal tedaviye cevabı değerlendirmek ve kanser gelişimini izlemek açısından da kolonoskopi önerilmektedir (27). Kolon mukozasının direkt görüntülenmesini ve patolojik tanı için biyopsi alınmasını sağlar. Akut şiddetli hastalık durumunda perforasyon ve alevlenme riski nedeni ile dikkatli yapılmalıdır (16, 32).

İnflamasyon rektumdan başlayarak proksimale doğru uzanır. Ödematöz mukoza, vasküler yapının kaybı, mikrogranüler görünüm, eritem ve mukozal frajilite görülür. Daha şiddetli olgularda erozyon, ülser, spontan kanama ve mukozal atrofiye yol açan psödopolipler ve luminal daralmalar görülebilir. ÜK'li olguların %5 kadarında klinik seyir ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak çekal yama denilen periapendiküler (apendikal orifis etrafında) inflamasyon alanı izlenmektedir (16, 27, 29, 41).

Ülseratif kolit hastalık aktivitelerini belirlemek için kolonoskopik bulguların kullanıldığı aktivite indeksleri;

1- Modifiye Mayo Skoru: Hastanın klinik semptomlarını ve kolonoskopik bulguları temel alır (Tablo 2.2.).

2- Montreal Sınıflandırması: Klinik, laboratuvar ve endoskopik bulgulardan yararlanılarak oluşturulmuş bir değerlendirmedir (Tablo 2.1 ve Tablo 2.4).

3- Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi: Endoskopik bir değerlendirmedir (Tablo 2.5).

Tablo 2.4. Montreal Sınıflaması-Hastalık Yaygınlığına Göre (31)

YAYGINLIK		
E1	PROKTİT	SADECE REKTUM İLE SINIRLI
E2	SOL KOLON TUTULUMLU KOLİT (DİSTAL KOLİT)	SPLENİK FLEKSURANIN DİSTALİNE KADAR OLAN KOLEREKTAL BÖLGEYİ İÇERİR
E3	YAYGIN KOLİT (PANKOLİT DAHİL)	SPLENİK FLEKSURANIN PROKSİMALİNİ DE İÇERİR

Tablo 2.5. RACHMİLEWİTZ EAİ (8).

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

Rachmilewitz 0-12 arasında bir skorlamadır , ≥4 puan aktif hastalık lehinedir (42).

d. Manyetik rezonans görüntüleme (MR): Çalışmalar MR'ın ÜK'te klinik ve endoskopik bulguları tamamlayıcı olmada elverişli olduğunu göstermiştir. Endoskopinin ciddi akut hastalık, perforasyon riski nedeniyle kontrendike veya darlıklar nedeniyle inkomplet olması durumunda önerilmekte olup hastalığın tipik bulgularını (duvar kalınlığı, haustra kaybı), fibrotik/neoplastik darlık gibi luminal komplikasyonları ve ayrıca ekstraluminal komplikasyonları gösterir (16).

e. Bilgisayarlı tomografi (CT): Perforasyon gibi komplikasyonların dışlanmasında, kolondaki hastalığın yaygınlığının ve ekstraintestinal komplikasyonların saptanmasında kullanılır. Kolonoskopinin yapılamadığı kontrendikasyon durumunda veya pasajı tıkayıcı darlıklar nedeniyle kolonoskopinin tamamlanamadığı durumlarda alternatif bir yöntemdir. CT Enterografi; ÜK'in intramural ve ekstraintestinal bulgularının saptanması ve fistül, selülit, abdominal abse gibi komplikasyonların saptanmasında önemlidir (32, 38).

Lökosit sintigrafisi ve PET, IBD tanısı için araştırılmakta olan yöntemler olup CT- Kolonoskopi ve MR-Kolonoskopi ise gelişmekte olan potansiyel tanı yöntemleridir (38).

2.7. Ayırıcı Tanı

ÜK ayırıcı tanısında enfeksiyon durumlarının ve kronik diyarenin diğer nedenlerini dışlamak için gaita mikroskopisi ve kültürü yapılmalı, Clostridium difficile toksini bakılmalı ve bazı durumlarda dışkıda yumurta ve parazit incelemesi yapılmalıdır (26, 39, 43).

Ayırıcı tanı irritable barsak hastalığını, enfektif (Salmonella, Shigella gibi) nedenleri, iskemi ve radyasyon nedeniyle oluşan inflamasyonları içermelidir (44). Ayrıca Tüberküloz enfeksiyonu (ARB, PCR), amebiyazis, behçet hastalığı, lenfoma ve kolorektumun malignensileri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (45).

Campylobacter jejuni akut diyarenin önemli bir nedeni olup prezentasyonu ÜK ile benzerdir (16, 46). Özellikle tekrarlayan karın ağrısı ve ishal gibi abdominal semptomlar varlığında, amipli dizanteri, Campylobacter ve Enteroinvasive Esherichia coli ile ayırıcı tanı yapılması önemlidir (16).

ÜK hastalarında, özellikle de immünsupresif olanlarda akut ve şiddetli ataklarda sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Klinikte belirgin bir klinik bulgu meydana getirmese de dirençli ve şiddetli nükslere neden olabileceği için CMV-DNA PCR ile ekarte edilmelidir (21).

Ayırıcı tanıda, yaşlı hastalarda mevcut vasküler hastalık varlığında ani gelişen ve ağrı semptomunun baskın olduğu klinikte iskemik kolit, yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü varlığında Psödomembranöz enterokolit (dışkıda Clostridrum difficile toksini A ve B saptanır) akılda tutulması gereken nedenlerdir (39).

ÜK'in Crohn hastalığı ile ayırıcı tanısı önemli bir basamaktır. Uygun tedavi ve olası komplikasyonların farklılık gösterdiği bu iki hastalıkta patolojik tanı çok önemli olmakla birlikte hastaların %10–15'i indetermine kolit tanısı almaktadır (39). ÜK'te diyare baskın klinik semptomdur, karın ağrısı ise değişkendir. Crohn hastalığında karın ağrısı sıklıkla eşlik ederken diyare ÜK'e kıyasla daha az şiddetlidir. ÜK'te tutulum diffüzdür, proksimale doğru yayılır ve rektumu her zaman içerir. Crohn'da segmental tutulum mevcuttur, etkilenen segmentler arasında skip area denilen normal görünümlü barsak alanları bulunur. Chron hastalığı GIS traktının herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte rektal tutulum ÜK'e kıyasla daha azdır (39).

Tablo 2.6. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayrımı (41)

	Ülseratif Kolit	**Crohn**
REKTAL TUTULUM	NEREDEYSE HEP	SIK
İNCE BARSAK TUTULUMU	NADİR	SIK
DEVAMLI PATERN	HER ZAMAN	NADİR
DERİNLİK	MUKOZA	TRANSMURAL
KALDIRIM TAŞI GÖRÜNÜMÜ	HAYIR	EVET
DARALMA (STRİKTÜR)	NADİR	SIK
FİSTÜL	HAYIR	SIK
PERİANAL LEZYON	HAYIR	SIK
P(ANCA)	++	+
ASCA	+	++

2.8. Tedavi

2.8.1. Medikal Tedavi

Ülseratif kolit genellikle hafif-orta şiddette olmakla beraber hastaların yaklaşık %20-25 kadarı hastane yatışı gerektirecek en az bir şiddetli akut atak geçirmektedir. Güncel ÜK tedavisi, akut atak tedavisi ve nüksleri önlemeye yöneliktir (47).

Tedavi hastalığın şiddetine (hafif-orta-ağır), kolondaki tutulumuna (proktit, sol kolon tutulumu, pankolit) ve önceki ilaç geçmişine göre seçilir (5, 6, 48)

Amaç semptomların tedavisini sağlamak, remisyon indüksiyonu, steroid bağımsız bir remisyonun idamesi ve mukozal iyileşme sağlayarak hastaneye yatışı, cerrahiye gitme riskini azaltmak ve hayat kalitesini artırmaktır (5, 39).

ÜK tedavisinde kullanılan ilk sıra ajanlar aminosalisilatlar (sülfasalazin, mesalazin), kortikosteroidler (KS) ve immünsupresiflerden (tiyopürinler) oluşur (5, 47, 48).

5-ASA (5-aminosalisilik asit, mesalazin), KS'ler, tiyopürinler (azatiyopürin, 6-merkaptopürin) gibi konvansiyonel tedavilerin ilaç intoleransı ya da ilaç etkinlik yokluğu nedeniyle başarısız olduğu aktif orta-ağır şiddetteki ülseratif kolit tedavisinde biyolojik tedavi düşünülebilir. Son 10 yıldır orta-ağır şiddetteki ÜK tedavisinde biyolojik ajanlar denenmektedir. Antisitokin özellikteki infliksimab, adalimumab, golimumab etkilerini TNF aktivitesini bloke ederek gösteren immün sistemi baskılayıcı ajanlardır. Son zamanlarda anti TNF'lere ek olarak, α4β7 integrin reseptör antagonisti vedolizumab'ın barsak selektif antiinflamatuar etkisi ortaya konulmuştur (47, 48, 49, 50).

ÜK'te yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlar infliksimab, adalimumab, vedolizumab olarak bilinse de yapılan çalışmalar, sc uygulanan bir human monoklanal immünglobilin G1 antikoru olan golimumab ve bir oral selektif janus kinaz-3 inhibitörü olan tofacinib'in de başarılı remisyon oranı sağladıklarını göstermektedir (51, 52).

1. **Aminosalisilatlar:**

a. **Sülfasalazin:** Yıllarca ana tedavide kullanılmış olup, aktif parçasının 5-aminosalisilik asit (5-ASA) olduğu anlaşıldıktan sonra, yeni ilaçlar potansiyel yan etkili sülfapiridin kısmını içermeyecek şekilde geliştirilmiştir (40). 1940'lardan beri ÜK'in remisyon idame tedavisinde kullanılmakla beraber hastaların 1/3'ünde intolerans ve hipersensitiviteye yol açması kullanımını kısıtlamaktadır (53). Yan etkileri; doz bağımlı olarak baş ağrısı, epigastrik ağrı, diyare ve bulantıdır. İdiyosenkrazik yani doz bağımsız reaksiyon olarak görülebilen potansiyel yan etkileri ise Steven-Johnson sendromu, pankreatit, agranülositoz ve alveolitistir (40).

b. **5-ASA (Meselamin, Mesalazin):** Lökotrien B4, lökotrien C4, platelet aktive edici faktör ve prostanoidleri (prostoglandin, tromboksanlar, prostosiklinler) inhibe ederek inflame kolonik mukozada antiinflamatuar etki göstermektedir (53). Remisyonun hem indüksiyonu ve hem de idamesinde kullanılmaktadır. Hayat boyu koruyucu tedavi olarak önerilir. Etkisi oral kortikosteroidlerden daha az olduğu için hafif atak tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Topikal 5-ASA ise topikal steroidlerden daha etkilidir. Yapılan bir çalışma düzenli mesalamin kullanımının kanser riskini %75'e kadar azalttığını ortaya koymuştur. Olası yan etkileri; nadir olarak diyare, baş ağrısı, bulantı, döküntü, intertisyel nefrit ve nefritik sendromdur (40).

2. **Kortikosteroidler:**

Atak tedavisinde remisyon indüksiyon için kullanılmaktadır. İdame tedavide yeri yoktur. Topikal, oral (prednizon, prednizolon) ve iv (hidrokortizon, metilprednizolon) formlarda kullanılabilir. Remisyon indüksiyonunda oral prednizolon 40-60 mg/gün (veya eşdeğeri) ile başlanarak 8 hafta içinde doz azaltılarak tedavi tamamlanır (40, 54).

(40 → 30 → 20 → 15 → 10 → 5 → 0 mg/gün)

3. **Tiyopürinler:**

Azatiyopürin (AZA) ve onun aktif metaboliti olan 6-merkaptopürini (6MP) içerir. Steroide refrakter veya steroide intoleranslı kolitte kullanılır. Steroid

dozu 10 mg'ın altına düştüğünde ya da steroid kesildikten 3 ay içinde atak oluyorsa kulanımı endikedir. Ayrıca yılda 2 ve daha fazla steroid periyoduna ihtiyaç duyuluyorsa tiyopürin başlanması düşünülmelidir. Yan etkileri; grip benzeri semptomlar (miyalji, baş ağrısı gibi), gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, diyare), lökopeni, hepatit, pankreatit, döküntü ve enfeksiyonlardır. AZA kullanımı mevcut ülseratif kolitli hastalardan yapılan bir metaanalizde lenfoma (özellikle EBV ilişkili B hücreli lenfoma, EBV: Ebstein Barr virüs) riskinin arttığı görülmüştür (40).

4. **Siklosporin:**

   Şiddetli ve dirençli hastalıkta infliksimab ile beraber kurtarma tedavisinde kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Etkilerini T hücre inhibisyonu yaparak gösterir. Kısa dönemde kolektomiye gidişi %50 oranında azalttığı gösterilmiştir ancak yüksek toksisite etkisi nedeniyle uzun dönemde kullanımı tartışmalıdır (%3 ilaç ilişkili mortalite) (40, 55, 56). Sık karşılaşılan yan etkileri; baş ağrısı, hipertansiyon, hipomagnezemi, hipokolesterolemidir. Daha az sıklıkla görülen nörolojik toksik etkiler (nöbet, parestezi, tremor), fırsatçı enfeksiyonlar (aspergillus, pneumocystis carini pnömonisi gibi) ve nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır (57, 58).

5. **Anti TNF tedavi (İnfliksimab, Adalimumab):**

   Orta-ağır şiddetli hastalıkta akut kolitlerde İnfliximab, kurtarma tedavisi olarak kullanılan TNF-alfa' ya karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (40, 52). Antisitokin özellikteki infliksimab, adalimumab etkilerini TNF aktivitesini bloke ederek gösteren immün sistemi baskılayıcı ajanlardır. İnfiximab ıv infüzyon, Adalimumab subkutan olarak kullanılmaktadır. Olası yan etkileri; ateş, artralji, miyalji ve sekonder enfeksiyonlardır (39).

Probiyotik kullanımı ile ilişkili yapılan çalışmalar henüz yeterli değildir (40). Gelecekte kullanılması olası olan diğer yeni ajanlar: IL-12/23 blokörleri (Ustekinumab), SMAD-7 antisens oligonükleotidler, fekal mikrobiyata transplantasyonudur (48,59). Yapılan çalışmalar selektif janus kinaz-3 inhibitörü olan Tofacitinib'in başarılı remisyon oranı sağladığını ortaya koymuştur. Tofacitinib; orta-

ağır şiddetteki aktif ÜK tedavisinde diğer konvansiyonel tedavilere veya biyolojik ajanlara intolerans veya yanıtsızlık durumunda kullanılmaktadır (47). Ubadacinib; henüz yapılan klinik çalışmalar yeterli olmamakla beraber oral JAK-1 inhibitörü olarak araştırılmaktadır (51). Ozanimod; araştırılmakta olan yeni oral selektif S1P1, S1P5 reseptör modülatörüdür. (S1P1: Sfingozin-1-fosfat 1). LTO2; yeni modifiye salınımlı fosfotidilkolin ajanı olup bazı çalışmalar hastalık aktivitesini azalttığını göstermiştir (47).

Hastalık seyrinde kullanılan tanımlamalar;

Dirençli (refrakter) distal kolit: Oral ve topikal steroidlerle birlikte 5-ASA ile yapılan 4-8 haftalık tedaviye rağmen proktit ve sol kolon tutulumuna bağlı semptomların devam etmesidir (21).

Erken relaps (nüks): Remisyon sağlanmasından sonra klinik olarak sakin dönemin 3 aydan kısa sürmesidir (21).

Remisyon (iyileşme): Klinik parametrelerin düzelmesiyle birlikte (≤ 3/gün, kansız dışkılama), endoskopik olarak da normal veya sakin mukoza görünümü olmasıdır (21).

Tedaviye cevap: Aktivite indeksinde %30'dan fazla azalma sağlanmasıdır (21).

Steroid dirençli kolit: 4 haftanın üzerinde verilen 0.75 mg/kg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedaviye rağmen aktif hastalığın devam etmesidir (21).

Steroid bağımlı kolit: Steroid kesilmesini takiben 3 ay içinde relaps olması veya 10 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedavide doz azaltmanın yeni atak gelişimi nedeniyle mümkün olmamasıdır (21).

İmmünmodülatör dirençli kolit: En az 3 aylık tiyopürin tedavisine rağmen aktif hastalığın devam etmesidir (lökopeni yokluğunda, 2-2,5 mg/kg/gün AZA ya da 1-1,5 mg/kg/gün 6MP) (21).

Hastalık Lokalizasyonu ve Aktivitesine Göre Tedavi Yaklaşımları;

Hafif – Orta Şiddetteki Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

İlk basamak tedavi 5-ASA olup bunun enema, supozituvar (supp.) ve oral formülasyonlarıdır. Sülfasalazin de 5-ASA'ya metabolize olan, etkinliği aynı fakat tolere edilebilirliği daha az olan bir ajandır (6, 60)

a. Proktit: Tedavide öncelikle 5-ASA supozituvar düşünülmelidir (6,60) Önerilen doz 1000 mg/gündür (5, 61). Topikal-supp. mesalamin, oral mesalamine göre daha etkili olup 3-4 hafta içinde klinik yanıt alınır (39). Topikal mesalamin ayrıca topikal steroidlerden daha etkilidir (40, 60).

b. Distal kolit: Esas tedavi enema ya da köpük 5-ASA olup gereğinde oral 5-ASA ile kombine edilir (40, 60). Önerilen doz 1gr/gündür (61). Tedaviye klinik cevap alınamazsa oral kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır (40, 60). Ülseratif kolitin ana idame tedavisi meselamindir. Proktit ve distal kolitte rektal 5-ASA ile idame tedavi planlanabilir (5).

c. Sol kolon tutulumu ve yaygın (ekstensif) kolit: Oral 5-ASA ve enema 5-ASA remisyon indüksiyonda önerilen kombinasyondur. Oral 5-ASA'nın efektif dozu ≥2gr/gündür. 2-2.4 gr/gün başlanarak 4.8 gr/güne kadar artırılabilir. Semptomların düzelmesi 2-8 hafta alır. (6, 40, 61).

5-ASA ile remisyon sağlanamıyorsa oral kortikosteroid (KS) tedavisi veya daha az sistemik yan etkisi olan budesonid başlanmalıdır. KS remisyon indüksiyon tedavisinde po. 40-60 mg/ gün olarak başlanır. Cevap 2 hafta sonra görülmeye başlanır, steroid tedavisi daha sonra doz azaltılarak tamamlanır. 20 mg'a ulaşana kadar haftada 5-10 mg azaltılıp daha sonra haftada 2.5-5mg azaltılarak kesilir (5, 6, 40).

Remisyona ulaşıldığında koruyucu tedavi olarak 5-ASA düşünülebilir (5, 6, 40). Uygun doz 5-ASA ile sık relaps görüldüğünde ya da steroid bağımlılığı veya direnci gelişmesi durumlarında idame tedavi olarak tiyopürinler düşünülmelidir. Uygun doz tiyopürinlerle yani 2-2.5 mg/kg/gün AZA veya 1-1.5mg/kg/gün 6-MP ile remisyon sağlanıyorsa idame tedavide tiyopürinler düşünülür. Remisyon sağlanamıyorsa AZA ile beraber veya tek başına anti-TNF tedavisi (infliksimab ya da adalimumab) başlanmalıdır (5). İnfliksimab, iv. 5mg/kg. 0, 2, 6. haftalar ve takip eden

her 8 haftada bir olarak; adalimumab ise sc. 0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg ve devamında her 2 haftada bir 40 mg olacak şekilde uygulanır (5, 52).

Orta - Ağır Şiddetteki Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Tiyopürinler (AZA, 6MP), biyolojik tedaviler veya ikisi birden düşünülmelidir. Tiyopürinler, steroid bağımlı orta-ağır şiddetteki hastalarda remisyonu sürdürmek için kullanılır. Metotreksatın etkinliğine dair çalışmalar yetersizdir. Anti-TNF'ler (adalimumab, infliksimab, golimumab) remisyonun hem indüksiyonu hem de idamesinde kullanılmaktadır (6). Yakın zamanda yapılan iki çalışmada KS'e başarısız cevap alınan hastaların %60'ında infliksimabın remisyon indüksiyonda başarılı olduğu gösterilmiştir (39). Vedolizumab ise standart tedaviye dirençli orta-ağır şiddetli ÜK'te kullanılabilen α4β7 integrin inhibitörüdür (6).

Akut Şiddetli Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Akut şiddetli hastalık; ≥ 6 kanlı dışkılama/gün yanı sıra nabız > 90/dk, ateş > 37,8°C, Hb < 10,5 gr/dl, Sedim > 30 mm/h sistemik toksisite bulgularından en az birinin olması demektir (6, 61, 62).

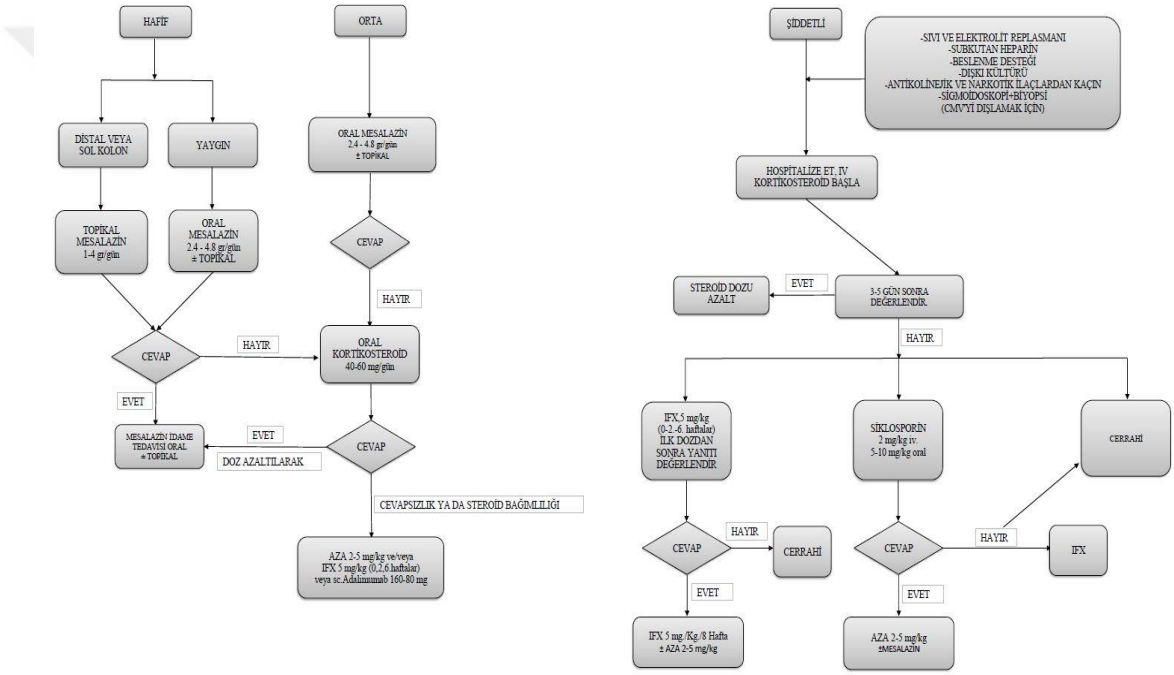
Morbidite ve mortalitesi çok yüksek olduğu için mutlaka hastane yatışı gerekmektedir. İlk olarak iv kortikosteroid tedavisi yapılmaktadır (5, 6, 40, 61). Önerilen doz iv metilprednizolon 60mg/gün veya iv hidrokortizon 400mg/gün olup 24 saat devamlı infüzyonudur (63). KS tedavisinden yaklaşık %65 oranında yanıt alınmaktadır. 72 saat devam eden iv KS tedavisine yanıtsızlık kötü prognoz göstergesidir (5, 6, 40, 61).

Kortikosteroide 3-5 gün içinde cevap alınamayan hastalarda zaman kaybetmeden siklosporin, takrolimus ya da infliksimab ile kurtarma tedavisine geçilmelidir. Bu üç ilaç seçeneğinin akut şiddetli ÜK'te etkinlikleri eşit güçte bulunmuştur (5, 6, 40, 61). Kalsinörin inhibitörü (siklosporin, takrolimus) tedavisi verilecek hastalarda Pnömosistis pnömonisi gelişimini önlemek amacıyla sülfametoksazol-trimetoprim 800/160 mg tedaviye eklenmelidir (61).

Kurtarma tedavisine yanıt alınamaması durumunda kolektomi düşünülmelidir. Çünkü 7. günden sonra cerrahi için geç kalmış olmak postoperatif komplikasyonları ve mortaliteyi artırmaktadır (5, 6, 40, 61).

Şiddetli akut atak sırasında destek tedavisinin önemi büyüktür. Elektrolit düzensizlikleri toksik megakolonu tetikleyebileceği için elektrolit seviyelerinin dengede tutulması, yüksek tromboemboli riski nedeniyle profilaktik heparin verilmesi, gerektiğinde kan transfüzyonu yapılması, beslenme desteği sağlanması, NSAİİ ve opioid gibi belirli ilaçların kullanımının durdurulması komplikasyon riskini azaltacaktır. Yapılan çalışmalar tedaviye antibiyotik eklenmesinin tedavi sonucuna bir etki sağlamadığını göstermiştir (vankomisin, iv metronidazol ve tobramisin). Ancak bakteriyel enfeksiyon varlığında tedaviye antibiyotik eklenmelidir (61).

Tablo 2.7. Tedavi algoritması (5).



2.8.2. Cerrahi Tedavi

Ülseratif kolitte cerrahi küratif tedavidir (64). Acil cerrahi endikasyonlar; kontrol edilemeyen masif kolorektal kanamalar, toksik megakolon, kolon perforasyonu ve medikal tedaviye dirençli akut şiddetli koliti içermektedir (65, 66). Displazi, kolorektal kanser, yan etki gelişimi ya da komplikasyonlar nedeniyle devamlı tedavinin mümkün olmadığı durumlar ise elektif cerrahi endikasyonlardır (66, 67).

Ülseratif kolite kullanılan primer cerrahi prosedür restoratif proktokolektomi + ileal poş-anal anastomoz ya da anal kanal anastomozudur (66, 67). Fikir birliği anal

kanal anastomozunun daha çok yaşlı hastalarda, anal anastomozun ise kanser nedeniyle yapılan cerrahilerde tercih edildiği şeklindedir (67).

2.9. Ekstraintestinal Bulgular

Ülseratif kolit özellikle cilt, eklemler, göz, karaciğer ve safra yollarını etkileyen birçok ekstraintestinal bulgu (EB) ile ilişkili olabilmektedir (19).

İnflamatuar barsak hastalarının %25-40'ında ekstraintestinal bulgu görülmekte olup, IBD'lerin %25'i birden çok ekstraintestinal bulguya sahiptir. Bir EB gelişmesi 2. EB gelişimi için risk faktörüdür (68).

Ekstraintestinal bulguların mevcut olduğu ÜK hastalarında genelde yaygın kolonik tutulum ve pozitif aile hikayesi bulunmaktadır (69).

Eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum en çok görülen iki immünolojik cilt değişiklikleridir. Eritema nodozum 1-5 cm çapında, özellikle anterior tibia gibi ekstremitelerin ekstansör yüzünü etkileyen menekşe rengi subkutan nodüllerdir. Eritema nodozum kolonik hastalık aktivitesiyle ilişkili olup hastalığın şiddetinden bağımsızdır. Pyoderma gangrenozum hastalık aktivitesinden bağımsızdır (19, 69, 70).

Artrit en sık EB olup periferal veya aksiyel olabilir. Periferal artrit Tip 1 ve Tip 2 olarak ikiye ayrılır. Tip 1 artrit akut seyreden pauciartiküler tutulum (< 6 eklem) gösterirken hastalık aktivitesiyle koreledir. Deformite bırakmaz ve tutulum 10 haftadan kısa sürer. Tip 2 artrit daha çok kronik seyir göstererek özellikle metakarpal eklemler olmak üzere > 6 eklem tutulumu yapar. Bu tutulum hastalık aktivitesinden bağımsız bir şekilde aylar, yıllar sürebilen ve gezici özellik gösteren sinovit şeklindedir. Kolitle ilişkili periferik artritler; romatoid artrit, psöriyatik artrit gibi inflamatuar artritlerin aksine seronegatif ve noneroziv özellik göstermektedir (19, 69, 70).

Aksiyel artritler ise ankilozan spondilit ve sakroileit olup sıklıkla spinal fleksiyon kısıtlılığı ile sonuçlanır. Hastalık aktivitesinden bağımsızdır (19, 69, 70).

Primer sklerozan kolanjit (PSK) genellikle immün ilişkili, ekstrahepatik ve intrahepatik safra yollarının inflamasyonu ve fibrozisiyle karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır. %2-5 arasında görülen bir komplikasyon olup yaygın ve orta şiddetli

kolon tutulumu olan erkek hastalarda sık görülür. PSK, kolanjit, kolestaz, kolanjiyoselüler karsinom, kolorektal karsinom, osteoporoz, portal hipertansiyon ve siroz gibi komplikasyonlara yol açabileceği için prognozla yakından ilişkilidir (19, 70, 68). Hastalık aktivitesinden bağımsız bir EB'dur ve kolektomi sonrası düzelmesi beklenmez (19, 69, 70).

Hastalığın göz bulguları olarak episklerit, sklerit, üveit (en sık anterior), vaskülite sekonder damar tıkanıklıkları (santral retinal arter tıkanıklığı gibi), iskemik optik nöropati görülebilmektedir (68, 70). Episklerit hastalık aktivitesi ile paralellik gösterirken üveit hastalık aktivitesinden bağımsızdır (69, 70).

Bunların dışında renal, pulmoner ve hematolojik ekstraintestinal bulgular da görülebilmektedir (68). Astım, bronşit, bronşektazi, trakeal stenoz ve daha nadir olarak bronşiolitis obliterans organize pnömoni, granülomatöz akciğer hastalığı ve pulmoner vaskülit görülebilen bronkopulmoner patolojilerdir (71). Hematolojik sistem ile ilişkili olarak hiperkoagülasyon ve otoimmün hemolitik anemi görülebilmektedir (69).

Ülseratif kolitle ilişkili diğer EB'lar; nefrolitiyazis, vitiligo, osteopeni, osteoporoz, pankreatit, optik nörit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, hepatik amiloidoz, portal ven trombozu, Sweet's Sendromu (febril nötrofilik dermatöz), miyopati ve hastalık aktivasyonu ile paralel görülen aftöz stomatit olarak özetlenebilir (19, 69, 70).

2.10. Komplikasyonlar

2.10.1. Toksik Megakolon ve Perforasyon (Delinme)

Akut şiddetli kolit ile ilişkili olarak myenterik pleksusun etkilenmesi sonucunda gelişen, kolonun paralitik dilatasyonudur (72). Henüz fibrotik kolon hasarı meydana gelmediği için hastalığın erken fazında toksik megakolon gelişme riski en fazladır (73).

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir ancak temelinde mukozal inflamasyonun başlamasıyla açığa çıkan inflamatuar mediyatörlerin, bakteriyel ürünlerin ve artan nitrik oksit seviyesinin yol açtığı kolonik dilatasyon olduğu düşünülmektedir (73).

Karın ağrısı, kusma, distansiyon, şuur değişikliği ile birlikte olan diyare toksik megakolon şüphesini destekleyen klinik bulgulardır (73). Steroid tedavisi almakta olan hastalarda steroidin toksik megakolon kliniğini maskelemesi, antikolinerjik ve opioid gibi bazı ajanların toksik megakolonu agreve etmesi nedeniyle hastanın kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır (73).

Radyolojik görüntülemede kolon çapının > 6 cm olmasıyla beraber olan;

- Dehidratasyon, elektrolit imbalansı, hipotansiyon ve şuur değişikliği bulgularının en az 1'inin olması ve
- > 38 °C ateş, > 120 atım/dk nabız, anemi, nötrofilik lökositoz (>10500 mikro/litre) bulgularından en az 3'ünün olması toksik megakolon tanısını koydurur (6, 73).

Tanıda kolonoskopi yüksek perforasyon riski nedeniyle önerilmez. Bilgisayarlı tomografi ise toksik megakolonun abse, perforasyon gibi olası komplikasyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır (73).

Tedavide, elektolit imbalansının düzeltilmesi, iv hidrasyon gibi destek tedavilerinin yanında ampirik antibiyotik tedavisi (metronidazol veya vankomisin) ve iv kortikosteroid tedavisi (iv hidrokortizon 400 mg/gün veya iv metilprednizolon 60 mg/gün, cevap alınması halinde 5 gün boyunca devam edecek şekilde) yer almaktadır (73).

Nazogastrik tüp mide dekompresyonu için takılabilir ancak kolon dekompresyonu sağlamaz. Düzelme gösteren hastalarda oral beslenmenin açılması barsak iyileşmesini destekleyecektir (73).

48-72 saat süren tedaviye rağmen tedavi başarısızlığı ve klinik bozulma durumunda cerrahi endikasyon vardır. İntestinal perforasyon toksik megakolonun hayatı tehdit eden, mortaliteyi 3-5 kat artıran potansiyel bir komplikasyonudur ve acil cerrahi müdahale kaçınılmazdır (72, 73).

2.10.2. Kolorektal Kanser (KRK)

Ülseratif kolitle ilişkili kolorektal kanserlerin non-neoplastik inflamatuar epitelden displaziye ve sonrasında kansere ilerlediği düşünülmektedir (74).

Kolorektal kanser riski ilk tanıdan itibaren 8-10 yıl sonra artmaya başlar. Eaden ve arkadaşlarının yürüttükleri bir metaanaliz, KRK'in ülseratif kolit tanısından itibaren 10 yıl sonra % 1,6, 20 yıl sonra % 8,3, 30 yıl sonra % 18,4 gelişme riski olduğunu göstermiştir (74).

Ülseratif kolit ile beraber olan KRK'in prognozu, ülseratif kolit olmadan gelişen KRK'den daha kötü seyretmektedir (74).

Erken yaşta tanı almak (<15 yaş), eş zamanlı PSK varlığı, erkek cinsiyet, hastalığın anatomik yaygınlığı ve süresi, ailede KRK hikayesi, Backwash ileit, psödopolipler ve striktür KRK için risk faktörleridir (19, 74). Pankolit yüksek risk, sol kolon tutulumu orta risk, proktit ve proktosigmoidit KRK gelişimi açısından düşük risk grubundadır (19, 74)

5-ASA tedavisi; apoptozisi düzenleme, hücre proliferasyonunu inhibe etme ve oksidatif stresi düşürme özelliği sayesinde KRK insidansını düşürme gücüne sahiptir. Ayrıca düzenli kolonoskopi taraması yapılması, displazi saptandığında erken proktokolektomi şansı sağlayabileceği için ülseratif kolitteki KRK insidansını ve böylece mortaliteyi düşüren diğer bir unsurdur (74).

Proktokolektomi geçirmiş ÜK hastalarında ileal poşta küçük bir displazi gelişme riski devam etmekte olup ileal poş-anal anastomoz sonrası anal transizyonel zon displazisi seyrektir (74).

British Society of Gastroenterology Komisyonu; yaygın hastalık başlangıcından itibaren 8-10 yıl sonra kolonoskopi taramasına başlanmasını, hastalığın 4. dekatına kadar 1-2 yıl ara ile devamı, 4. dekatından sonra ise yıllık tarama önermektedir. Ek olarak diğer konsensuslarda PSK'nın eşlik ettiği ÜK hastalarında tanıyla beraber yıllık tarama programı başlatılması önerilmektedir (74).

Ülseratif kolit ilişkili neoplazilerin yaklaşık % 50-80'i endoskopide görülebilir değildir. Kolon boyunca her 10 cm'de bir 4'er biyopsi alınması önerilir. Düşük

derecede displazi saptandığında kanser riski 9 kat, yüksek derecede displazi riski 12 kat artmaktadır (74).

2.10.3. Poşit

Ülseratif kolitte ileal-poş anastomoz sonrası oluşturulan poşun inflamasyonudur (75).

Patogenezi net olmamakla beraber genetik olarak duyarlı konakta ileal bakteri ortamının kademeli olarak kolonik bakteri ortamına doğru değişmesine verilen anormal immün cevap olduğu düşünülmektedir (76).

Erken yaşta tanı alan yaygın tutulumlu şiddetli kolit, Backwash ileit, eşlik eden PSK varlığı, p(ANCA) pozitifliği, IgG4 yüksekliği poşit gelişimi için potansiyel risk faktörleridir (77).

Uzun dönem bir komplikasyon olan poşitte görülen semptomlar ülseratif kolitle benzer şekilde tenesmus, karın ağrısı, dışkılama sıklığında artma, fekal aciliyet hissi ve fekal inkontinanstır (75). Semptomlar 4 haftadan kısa sürerse akut, 4 haftadan uzun sürerse kronik olarak değerlendirilir (76).

Tedavisinde antibiyotik (siprofloksasin, metronidazol), budesonid enema, probiyotikler, allopürinol ve glutamin desteği kullanılmaktadır (75).

2.10.4. Striktür (Darlık)

Ülseratif kolitte muskularis mukozada kalınlık artışı ve submukozada yoğun ekstraselüler matriks birikimi ile karakterize fibrozis yapısı nadiren striktüre ilerleyebilmektedir (78).

Fibrozis gelişme riski hastalığın şiddeti, yaygınlığı, aktivitesi ile doğru orantılı olup sıklıkla distal kolonda oluşma eğilimi göstermektedir (78).

Darlıklar anorektal fonksiyon bozukluğu, rektal inkontinans ve rektal aciliyet hissi gibi motilite anormalliklerine sebep olabilir. Uzun hastalık süresi ve ülserle ilişkili bu darlıklar malignensi riski taşımaktadır (78).

2.11. İnflamatuar Belirteçler Olarak NLR ve PLR

Son yıllarda yapılan çalışmalar; temelinde kronik inflamasyon olan hastalıklarda mukozal inflamasyonu öngörebilecek, sistemik inflamatuar cevaba dayalı non-invazif ve basit belirteçleri araştırmaya odaklanmaktadır (3, 10, 11, 13, 17).

İnflamasyon göstergesi olan nötrofiller, lenfositler, trombositler gibi hücreler ile nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ve trombosit / lenfosit oranları (PLR) sistemik inflamatuar yanıtı gösteren prognostik faktörlerdir (3, 10, 11, 13, 17).

Trombositler primer hemostatik fonksiyonlarına ek olarak kronik inflamasyonun patogenezinde rol oynamaktadır. İnflamasyonun aktif periyodunda görülen trombosit aktivasyonunun sadece koagülasyonun düzenlenmesinde değil mukozal inflamasyonun düzenlenmesinde de katkısı vardır (10).

Trombositler çok sayıda biyolojik aktif maddelerin (platelet aktive edici faktör (PAF), IL-1, platelet faktör 4, β tromboglobülin, platelet derived growth factor) sekresyonu vasıtasıyla inflamatuar süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde görevlidir (10).

Trombosit sayısının akut inflamasyon sırasında oluşan sitokin salınımından etkilenmesi trombositozu akut inflamasyonların ortak bir komponenti haline getirmektedir (12).

PLR kronik inflamasyon zeminde gelişen hastalıklarda sistemik inflamasyonu tanımlayan yeni bir belirteçtir (12).

Temelinde lenfoplazmositik infiltasyon olan ÜK'in aktivasyonları nötrofil aracılı epitelyal hasar ile ilişkilidir. İntestinal epitelin fizyolojik işlev bozukluğu bakteriyel infiltrasyona zemin hazırlayarak nötrofil göçüne yol açmaktadır. Kriptler ve kript abseleri mukozal nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir (12, 13).

Nötrofiller inflamasyonun devamından sorumludur (13). Sistemik inflamasyonun serum nötrofil artışını uyardığı ve artan nötrofil sayısına relatif lenfosit düşüşünün eşlik ettiği bilinmektedir (17).

Kan nötrofil / lenfosit oranı (NLR) subklinik sistemik inflamasyonu gösteren ve tam kan sayımından elde edilebilen basit bir belirteçtir (3, 11, 13).

Son yapılan çalışmalarda nötrofili ve relatif lenfopeninin akut kalp yetmezliğinde mortaliteyi öngörmede bağımsız bir prediktif değer olduğu gösterilmiştir (3,11). Ayrıca NLR'nin kronik böbrek yetmezliğinde belirgin yükseldiği, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında NLR oranının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3, 11, 13). NLR'nin Non-ST MI'da ve koroner girişim sonrası sağ kalımı öngörebilmede yararlı olabileceğini öne süren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (3, 11). NLR, koroner arter hastalığı, inflamatuar ve neoplastik hastalıklarda (hepatoselüler karsinom, pankreas kanseri, kolorektal karsinom, renal hücreli karsinom gibi) prognostik bir indeks olarak araştırılmaktadır (3, 11, 13, 15, 17, 79).

Ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile NLR arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Japonya'da Yu Nishida ve arkadaşları tarafından 2016'da yapılan bir araştırma, ÜK hastalarında tedavi öncesi NLR bakılmasının İnfliksimaba karşı oluşabilecek yanıt kaybını öngörmede faydalı olabileceğini göstermiştir (80). Bazı çalışmalarda NLR ve PLR'nin endoskopik aktif ÜK'te mukozal hasar ile korele olduğu ortaya konulmuştur (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2016 -2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran ülseratif kolit tanısı almış 139 hastanın dosyası taranarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları etik kurul ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak tarandı.

Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniklerine Mart 2016-Ağustos 2019 yılları arasında başvurmuş patolojik olarak ülseratif kolit tanısı almış ve tedavilerine başlanmış, hasta dosyaları ve laboratuvar tetkiklerinde yeterli veri elde edilmiş, 18-70 yaş arası 139 hasta ve 82 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

Çalışmaya, hikayesinde malignite, romatolojik hastalık, otoimmün hastalık, bilinen hematolojik hastalık, inflamatuar hastalığı olanlar hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmada;

- ✓ Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık gibi demografik özellikleri,
- ✓ Kolondaki tutulum yeri
- ✓ Eritem, erozyon, ülser, spontan kanama gibi hastalık şiddetine ait kolonoskopik özellikler ve klinik bulgulardan yararlanılarak hesaplanmış Mayo skorlaması ve Rachmilewitz EAI hastalık aktivitesi göstergeleri
- ✓ Hgb, Platelet, Nötrofil, Lenfosit, Sedimentasyon, CRP gibi kan değerleri ve NLR, PLR inflamasyon belirteçleri incelenmiştir.
- ✓ Hastalarının orta-ağır şiddette hastalık ve remisyon dönemlerinin ayrımı Mayo skorlamasına göre düzenlenmiş olup >5 puan orta-ağır hastalık grubu, ≤ 5puan ise hafif hastalık ve remisyon dönemi olup Mayo skorlaması'na göre hafif şiddette hastalığı olanlar istatistiksel değerlendirme yapabilmek için remisyon grubuna dahil edilmiştir ve bu grup remisyon grubu olarak değerlendirilmiştir.
- ✓ Hastalarının aktif hastalık ve remisyon dönemlerinin ayrımı ayrıca Rachmilewitz skorlamasına göre de düzenlenmiş olup aktif hastalık (EAI ≥ 4) ve remisyon dönemi (EAI <4) olarak gruplandırılmıştır.

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. Değişkenlerin basıklık çarpıklık değerlerine ilişkin sonuçların +1.5 ile -1.5 (Tabachnick ve Fidell, 2013), +2.0 ile -2.0 (George, ve Mallery, 2010) arasında olması normal dağılım olarak kabul edilmektedir. Veri analizinde parametrik test yöntemleri kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t-testi kullanılmıştır. Gruplu değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare analizi ile test edilmiştir. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.01.2020 tarihinde, 2020-01 karar numarası ile onay alınmıştır (EKLER).

4. BULGULAR

Ülseratif kolit tanılı hastalarda, nötrofil / lenfosit ve platelet / lenfosit oranlarının hastalığın klinik, laboratuvar ve endoskopik aktivasyonunu belirlemedeki prognostik rolünü tanımlamak amacıyla yapılan bu çalışmaya 2016-2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran ülseratif kolit tanısı almış 139 hasta ve 82 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

Çalışmamıza alınan ülseratif kolit hastalarının %38,8'i (n=54) kadın ve %61,2'si (n=85) erkek olmak üzere yaş ortalamaları 40,270±14,829 yıl olup medyan yaş 37, minimum yaş 17, maksimum yaş ise 80 olarak görülmektedir. Hastaların kolonoskopik tutulum yerleri ele alındığında %15,8'i (n=22) rektit, %45,3'ü (n=63) sol kolit, %9,4'ü (n=13) ekstansif tutulum, %29,5'i (n=41) pankolit, olarak tespit edildi. Kontrol grubunun %56,1'i (n=46) kadın ve %43,9'u (n=36) erkek olmak üzere yaş ortalamaları 41,890±10,496 yıl olarak tespit edildi. Yaş ortalamaları hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir($t_{(219)}$=-0,867; p=0,346>0,05).

Hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri incelendiğinde C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ortalamaları, platelet ortalamaları, nötrofil ortalama değeri, lenfosit ortalama değeri, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), Wbc ortalamaları, Hb ortalamaları, Rdw ortalamaları, Mpv ortalamaları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırma

Gruplar	**Hasta (n=139)**	**Kontrol (n=82)**	**p**
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	
Yaş	40,270±14,829	41,890±10,496	0,346
Cinsiyet	**n(%)**	**n(%)**	
Erkek	85(%61,2)	36(%43,9)	0,009
Kadın	54(%38,8)	46(%56,1)	
CRP	22,982±46,755	2,360±4,045	**0,000**
ESR	27,770±22,071	13,950±12,388	**0,000**
Platelet	331,470±138,714	279,160±78,701	**0,000**
Nötrofil	5,775±3,109	4,435±1,541	**0,000**
Lenfosit	2,060±0,723	2,494±0,793	**0,000**
NLR	3,098±2,220	2,058±1,666	**0,000**
PLR	176,309±91,019	131,898±108,714	**0,001**
Wbc	8,933±3,621	7,913±1,919	**0,007**
Hb	12,098±2,308	12,960±2,317	**0,008**
Rdw	14,380±3,038	13,768±3,466	0,172
Mpv	9,719±1,441	9,839±1,674	0,575
Tutulum Yeri	**n(%)**		
Rektit	22(%15,8)		
Sol kolit	63(%45,3)		
Ekstansif	13(%9,4)		
Pankolit	41(%29,5)		

Tablo 4.1’de görüldüğü üzere hasta grubun CRP ortalaması 22,982±46,755mg\dL, kontrol grubunun 2,360±4,045 saptanmıştır. Hasta grubunun CRP değeri ($\bar{x}$=22,982), kontrol grubunun CRP değerinden ($\bar{x}$=2,360) anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur ($t_{(219)}$=3,982; p=0,000<0,05). Hasta grubunun ESR ortalaması 27,770±22,071, kontrol grubunun 13,950±12,388 saptanmıştır. Hasta grubunun ESR değeri ($\bar{x}$=27,770), kontrol grubunun ESR değerinden ($\bar{x}$=13,950) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(219)}$=5,204; p=0,000<0,05).

Hasta grubunun platelet ortalaması 331,470±138,714, kontrol grubunun 279,160±78,701 saptanmış olup hasta grubunun platelet değeri ($\bar{x}$ =331,470), kontrol grubunun platelet değerinden ($\bar{x}$=279,160) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($t_{(219)}$=3,129; p=0,000<0,05). Hasta grubunun nötrofil ortalaması 5,775±3,109, kontrol grubunun 4,435±1,541 saptanmış olup hasta grubunun nötrofil değeri ($\bar{x}$=5,775), kontrol grubunun nötrofil değerinden ($\bar{x}$=4,435) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(219)}$=3,643; p=0,000<0,05). Hasta grubunun lenfosit ortalaması 2,060±0,723, kontrol grubunun 2,494±0,793 saptanmıştır. Kontrol grubunun lenfosit değeri ($\bar{x}$=2,494), hasta grubunun lenfosit değerinden ($\bar{x}$=2,060) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(219)}$=-4,161; p=0,000>0,05). Hasta grubunun n/l değeri 3,098±2,220, kontrol grubunun 2,058±1,666 saptanmış olup hasta grubunun NLR değeri ($\bar{x}$=3,098), kontrol grubunun NLR değerinden ($\bar{x}$=2,058) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($t_{(219)}$=3,675; p=0,000<0,05). Hasta grubunun PLR değeri 176,309±91,019, kontrol grubunun 131,898±108,714 saptanmış olup hasta grubunun PLR değeri ($\bar{x}$=176,309), kontrol grubunun PLR değerinden ($\bar{x}$=131,898) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(219)}$=3,257; p=0,001<0,05).

Hasta grubunun Wbc değeri ($\bar{x}$=8,933), kontrol grubunun Wbc değerinden ($\bar{x}$=7,913) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(219)}$=2,360; p=0,007<0,05). Kontrol grubunun Hb değeri ($\bar{x}$=12,960), hasta grubunun Hb değerinden ($\bar{x}$=12,098) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(219)}$=-2,678; p=0,008>0,05). Rdw ve Mpv ortalamaları grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla $t_{(219)}$=1,371; p=0,172>0,05 ve $t_{(219)}$=-0,561; p=0,575>0,05).

Çalışmaya alınan ülseratif kolit hastalarının orta-ağır şiddette hastalık ve remisyon dönemlerinin ayrımı Mayo skorlamasına göre düzenlenmiş olup >5 puan orta-ağır hastalık grubu, ≤ 5puan ise hafif hastalık ve remisyon dönemi olup bu grup remisyon grubu olarak kabul edildi, hafif hastalık olanlar remisyon grubuna dahil edildi. Orta-ağır ve remisyon dönemindeki hastaların demografik özellikleri, yayılım ve laboratuvar değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 4.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Parametrelerin Mayo Skora Göre Farklılaşma Durumu

Gruplar	Remisyon (n=53)	Orta Ağır (n=86)	p
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	
Yaş	42,700±14,756	38,780±14,760	0,131
Cinsiyet	**n(%)**	**n(%)**	
Erkek	35(%66,0)	50(%58,1)	0,228
Kadın	18(%34,0)	36(%41,9)	
CRP	3,646±4,665	34,898±56,205	**0,000**
ESR	18,940±13,955	33,210±24,356	**0,000**
Platelet	301,850±78,844	349,730±162,947	**0,022**
Nötrofil	4,784±2,109	6,385±3,462	**0,001**
Lenfosit	2,087±0,673	2,043±0,755	0,730
NLR	2,474±1,416	3,483±2,526	**0,003**
PLR	159,674±75,087	186,562±98,600	0,091
Wbc	7,875±2,702	9,584±3,961	**0,003**
Hb	12,770±2,134	11,684±2,325	**0,007**
Rdw	13,951±2,889	14,644±3,114	0,192
Mpv	9,768±1,550	9,690±1,378	0,757
Tutulum yeri	**n(%)**	**n(%)**	
Rektit	15(%28,3)	7(%8,1)	**0,000**
Sol Kolit	29(%54,7)	34(%39,6)	
Ekstansif	2(%3,8)	11(%12,8)	
Pankolit	7(%13,2)	34(%39,5)	

Mayo skorlamasına göre remisyon (≤ 5) kabul edilen 53 olgunun %66,0'sı (n=35) erkek, %34,0'sı (n=18) kadın olmak üzere yaş ortalaması 42,700±14,756 yıl olarak tespit edildi. Remisyon grubu kolonoskopik tutulum açısından incelendiğinde %28,3'ü (n=15) rektit, %54,7'i (n=29) sol kolit, %3,8'i (n=2) ekstansif tutulum,

%13,2'si (n=7) pankolit, olarak tespit edildi. Mayo skorlamasına göre orta-ağır (>5) 86 olgunun kabul edilen 53 olgunun %58,1'i (n=50) erkek, %41,9'u (n=36) kadın olmak üzere yaş ortalaması 38,780±14,760 yıl olarak tespit edildi. Orta-ağır hastalık grubu kolonoskopik tutulum açısından incelendiğinde %8,1'i (n=7) rektit, %39,6'sı (n=34) sol kolit , %12,8'i (n=11) ekstansif tutulum, %39,5'i (n=34) pankolit olarak tespit edildi. Yaş ortalamaları mayo skor değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir($t_{(137)}$=1,521; p=0,131>0,05).

Tablo 4.2'de görüldüğü üzere Mayo skor orta-ağır olanların CRP değeri ($\bar{x}$=34,898), remisyon olanların CRP değerinden ($\bar{x}$=3,646) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-4,034; p=0,000>0,05). Aynı hasta grubunun ESR değeri ($\bar{x}$=33,210), remisyon olanların ESR değerinden ($\bar{x}$=18,940) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-3,886; p=0,000>0,05).

Mayo skor orta-ağır olanların platelet değeri ($\bar{x}$=349,730), remisyon olanların platelet değerinden ($\bar{x}$=301,850) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-1,998; p=0,022>0,05). Aynı hasta grubunun nötrofil değeri ($\bar{x}$=6,385), remisyon olanların nötrofil değerinden ($\bar{x}$=4,784) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-3,036; p=0,001>0,05). Lenfosit ortalamaları mayo skor değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir($t_{(137)}$=0,346; p=0,730>0,05). Mayo skor orta-ağır olanların NLR değeri ($\bar{x}$=3,483), remisyon olanların NLR değerinden ($\bar{x}$=2,474) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-2,659; p=0,003>0,05). PLR ortalamaları mayo skor değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir($t_{(137)}$=-1,703; p=0,091>0,05).

Mayo skor orta-ağır olanların Wbc değeri ($\bar{x}$=9,584), remisyon olanların Wbc değerinden ($\bar{x}$=7,875) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-2,767; p=0,003>0,05). Remisyon olanların Hb değeri ($\bar{x}$=12,770), Mayo skor orta-ağır olanların Hb değerinden ($\bar{x}$=11,684) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=2,759; p=0,007<0,05). Rdw ve Mpv ortalamaları mayo skor değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir(sırasıyla $t_{(137)}$=-1,310; p=0,192>0,05 ve $t_{(137)}$=0,311; p=0,757>0,05).

Çalışmadaki ülseratif kolit hastalarının aktif hastalık ve remisyon dönemlerinin ayrımı ayrıca Rachmilewitz skorlamasına göre de düzenlenmiş olup aktif hastalık (EAI ≥ 4) ve remisyon (EAI <4) dönemindeki hastaların demografik özellikleri, yayılım ve laboratuvar değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 4.3' te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Parametrelerin Rachmilewitz Skora Göre Farklılaşma Durumu

Gruplar	Remisyon (n=41)	Aktif hastalık (n=98)	p
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	
Yaş	41,980±14,982	39,560±14,783	0,383
Cinsiyet	**n(%)**	**n(%)**	
Erkek	28(%68,3)	57(%58,2)	0,177
Kadın	13(%31,7)	41(%41,8)	
CRP	3,092±3,463	31,303±53,553	**0,000**
ESR	18,370±14,143	31,700±23,612	**0,000**
Platelet	295,340±77,743	346,590±155,240	**0,011**
Nötrofil	4,725±2,009	6,214±3,381	**0,002**
Lenfosit	2,154±0,683	2,020±0,739	0,323
NLR	2,355±1,372	3,409±2,430	**0,002**
PLR	149,935±64,868	187,343±98,153	**0,027**
Wbc	7,947±2,788	9,345±3,856	**0,037**
Hb	12,761±2,143	11,820±2,328	**0,028**
Rdw	14,005±3,190	14,537±2,975	0,348
Mpv	9,671±1,688	9,740±1,333	0,798
Tutulum Yeri	**n(%)**	**n(%)**	
Rektit	13(%31,7)	9(%9,2)	**0,002**
Sol Kolit	21(%51,2)	42(%42,9)	
Ekstansif	2(%4,9)	11(%11,2)	
Pankolit	5(%12,2)	36(%36,7)	

Rachmilewitz skorlamasına göre remisyonda (Endoskopik Aktivite İndeksi<4) kabul edilen 41 olgunun %68,3'ü (n=28) erkek, %31,7'si (n=13) kadın olmak üzere yaş ortalaması 41,980±14,982 yıl olarak tespit edildi. Remisyon grubun kolonoskopik tutulum yerlerine göre %31,7'si (n=13) rektit, %51,2'si (n=21) sol kolit ,%4,9'u (n=2)

ekstansif tutulum, %12,2'si (n=5) pankolit olarak tespit edildi. Rachmilewitz skorlamasına göre aktif hastalık (Endoskopik Aktivite İndeksi≥ 4) kabul edilen 98 olgunun %58,2'si (n=57) erkek, %41,8'i (n=41) kadın olmak üzere yaş ortalaması 39,560±14,783 yıl olarak tespit edildi. Aktif hastalık grubu kolonoskopik tutulum açısından incelendiğinde %9,2'si (n=9) rektit, %42,9'u (n=42) sol kolit, %11,2'si (n=11) ekstansif tutulum, %36,7'si (n=36) pankolit, olarak tespit edildi. Yaş ortalamaları Rachmilewitz değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($t_{(137)}$=0,875; p=0,383>0,05).

Tablo 4.3'de görüldüğü üzere Rachmilewitz skoru aktif hastalık olanların CRP değeri ($\bar{x}$=31,303), remisyon olanların CRP değerinden ($\bar{x}$=3,092) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-3,363; p=0,000<0,05). Aynı hasta grubunun ESR değeri ($\bar{x}$=31,700), remisyon olanların ESR değerinden ($\bar{x}$=18,370) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-3,369; p=0,000<0,05).

Rachmilewitz skoru aktif hastalık olanların platelet değeri ($\bar{x}$=346,590), remisyon olanların platelet değerinden ($\bar{x}$=295,340) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-2,008; p=0,011<0,05). Aynı hasta grubunun nötrofil değeri ($\bar{x}$=6,214), remisyon olanların nötrofil değerinden ($\bar{x}$=4,725) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-2,628; p=0,002<0,05). Lenfosit ortalamaları Rachmilewitz değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir($t_{(137)}$=0,991; p=0,323>0,05). Rachmilewitz skoru aktif hastalık olanların NLR değeri ($\bar{x}$=3,409), remisyon olanların NLR değerinden ($\bar{x}$=2,355) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-2,606; p=0,002<0,05). Aynı hasta grubunun PLR değeri ($\bar{x}$=187,343), remisyon olanların PLR değerinden ($\bar{x}$=149,935) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-2,242; p=0,027<0,05).

Rachmilewitz skoru aktif hastalık olanların Wbc değeri ($\bar{x}$=9,345), remisyon olanların Wbc değerinden ($\bar{x}$=7,947) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($t_{(137)}$=-2,101; p=0,037<0,05). Remisyon olanların Hb değeri ($\bar{x}$=12,761), Rachmilewitz skoru aktif hastalık olanların Hb değerinden ($\bar{x}$=11,820) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($t_{(137)}$=2,223; p=0,028<0,05). Rdw ve Mpv ortalamaları Rachmilewitz değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir(sırasıyla $t_{(137)}$=-0,941; p=0,348>0,05 ve $t_{(137)}$=-0,257; p=0,798>0,05).

Özetle; yapılan çalışmanın hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmasında; hasta grubunda CRP, ESR, platelet, nötrofil, NLR, PLR, Wbc ortalama değerleri, bu göstergelerin inflamasyonla artışını doğrular şekilde kontrol grubundan yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,001 , p=0,007). Kontrol grubunun lenfosit ve Hb ortalama değerleri hasta grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,000, p=0,008). Rdw ve Mpv ortalama değerleri ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,172, p=0,575).

Çalışmanın Mayo skorlamasına göre remisyon (≤ 5) ve orta-ağır olgu (>5) kabul edilen iki grubun karşılaştırılmasında; orta- ağır olanların CRP, ESR, platelet, nötrofil, NLR, Wbc ortalama değerleri remisyon olanlardan yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,000, p=0,000 ,p=0,022, p=0,001, p=0,003, p=0,03). Remisyon grubunun Hb ortalama değerleri orta-ağır olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,07). Lenfosit, PLR, Rdw ve Mpv ortalama değerleri ise orta-ağır ve remisyon grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,091, p=0,192, p=0,757).

Çalışmanın Rachmilewitz skorlamasına göre remisyon (EAI<4) ve aktif hastalık (EAI≥4) kabul edilen iki grubun karşılaştırılmasında ise; aktif hastalık döneminde olanların CRP, ESR, platelet, nötrofil, NLR, PLR, Wbc ortalama değerleri remisyon olanlardan yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000 ,p=0,000, p=0,011, p=0,002, p=0,002, p=0,027, p=0,037). Remisyon grubunun Hb ortalama değerleri aktif hastalık döneminde olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,028). Lenfosit, Rdw ve Mpv ortalama değerleri ise aktif hastalık ve remisyon grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,323, p=0,348, p=0,798).

Tablo 4.4. Hasta Grubunda Korelasyon Analizi

		Yaş	Mayo Skor	Rachmilewitz Skor	Crp	Sedim	Hgb	Rdw	Mpv	Plt	Wbc	Nötrofil	Lenfosit	N/l	Pl
Yaş	r	1,000													
	p	0,000													
Mayo Skor	r	-0,074	1,000												
	p	0,388	0,000												
Rachmilewitz Skor	r	-0,090	0,937**	1,000											
	p	0,294	0,000	0,000											
Crp	r	-0,029	0,468**	0,519**	1,000										
	p	0,732	0,000	0,000	0,000										
Sedim	r	0,247**	0,319**	0,355**	0,258**	1,000									
	p	0,003	0,000	0,000	0,002	0,000									
Hgb	r	0,063	-0,255**	-0,271**	-0,247**	-0,311**	1,000								
	p	0,462	0,002	0,001	0,003	0,000	0,000								
Rdw	r	0,019	0,185*	0,178*	0,055	0,128	-0,501**	1,000							
	p	0,827	0,029	0,036	0,521	0,134	0,000	0,000							
Mpv	r	-0,175*	-0,161	-0,132	-0,015	-0,027	-0,067	-0,099	1,000						
	p	0,039	0,058	0,123	0,861	0,753	0,431	0,248	0,000						
Plt	r	0,049	0,272**	0,271**	0,191*	0,136	-0,202*	0,438**	-0,363**	1,000					
	p	0,568	0,001	0,001	0,024	0,110	0,017	0,000	0,000	0,000					
Wbc	r	-0,140	0,356**	0,323**	0,276**	0,153	-0,119	0,069	-0,185*	0,353**	1,000				
	p	0,100	0,000	0,000	0,001	0,072	0,162	0,420	0,029	0,000	0,000				
Nötrofil	r	-0,160	0,380**	0,363**	0,344**	0,187*	-0,078	0,104	-0,171*	0,339**	0,933**	1,000			
	p	0,060	0,000	0,000	0,000	0,027	0,360	0,225	0,044	0,000	0,000	0,000			
Lenfosit	r	-0,023	0,000	-0,066	-0,175*	-0,049	0,080	0,082	-0,174*	0,236**	0,439**	0,214*	1,000		
	p	0,785	0,998	0,439	0,040	0,567	0,351	0,335	0,040	0,005	0,000	0,012	0,000		
NLR	r	-0,176*	0,335**	0,358**	0,479**	0,135	-0,005	-0,031	-0,054	0,145	0,542**	0,731**	-0,381**	1,000	
	p	0,038	0,000	0,000	0,000	0,113	0,958	0,716	0,531	0,090	0,000	0,000	0,000	0,000	
PLR	r	0,001	0,232**	0,283**	0,413**	0,150	-0,198*	0,227**	-0,179*	0,638**	0,043	0,189*	-0,485**	0,533**	1,000
	p	0,987	0,006	0,001	0,000	0,077	0,019	0,007	0,035	0,000	0,614	0,026	0,000	0,000	0,000

*<0,05; **<0,01

Yaş, Mayo skoru, Rachmilewitz skoru, CRP, ESR, platelet, nötrofil, lenfosit, NLR, PLR, Hb, Wbc, Rdw, Mpv arasında bütün ülseratif kolit hastaları dikkate alınarak yapılmış olan korelasyon analizleri incelendiğinde;

NLR ile Mayo skorlamasının arasında r=0.335 pozitif (p=0,000<0.05), NLR ile Rachmilewitz skorlamasının arasında r=0.358 pozitif (p=0,000<0.05), NLR ile CRP değeri arasında r=0.479 pozitif (p=0,000<0.05) ve NLR ile Wbc değeri arasında r=0.542 pozitif (p=0,000<0.05) ilişki bulunmuştur.

PLR ile Mayo skorlamasının arasında r=0.232 pozitif (p=0,006<0.05), PLR ile Rachmilewitz skorlamasının arasında r=0.283 pozitif (p=0,001<0.05), PLR ile CRP değeri arasında r=0.413 pozitif (p=0,000<0.05), PLR ile nötrofil değeri arasında r=0.189 pozitif (p=0,026<0.05) ilişki bulunmuştur.

Ayrıca PLR ile NLR değerleri arasında r=0.533 pozitif (p=0,000<0.05) ilişki bulunmuştur. NLR ve PLR değerlerinin diğer değişkenler ile arasındaki ilişkiler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05)

5. TARTIŞMA

ÜK, genetik ve çevresel unsurların etkisi ile immün sistemin verdiği abartılı cevap sonucu oluşan, atak ve iyilik dönemlerinden oluşan kolorektal mukozanın kronik inflamatuar bir hastalığıdır (1, 2, 3, 4). Dünya genelinde sıklığı son birkaç yıldır artmakta olan ÜK global bir sağlık problemidir (4). Tanı, klinik bulguları destekleyen laboratuvar testleri, görüntüleme tetkikleri ve endoskopik biyopsi ile elde edilen histolojik bulguların bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesiyle konmaktadır (1). Tedavi hedefi öncelikle remisyon indüksiyonu sağlamak, devamında ise hastane yatışını ve cerrahi gereksinimi en düşük düzeyde tutmayı amaçlayan, steroidden bağımsız bir mukozal remisyonu idame etmektir (5).

Noninvaziv belirteçler; hastalık aktivite tayini, tedaviye cevabı değerlendirme ve hastalık takibinde zaman ve maliyet açısından kazanç sağlayabilmek, ayrıca gereksiz invaziv işlem sayısını azaltmak açısından oldukça önem taşımaktadır (15). Son zamanlarda tam kan sayımından elde edilebilen biyokimyasal belirteçler olan NLR ve PLR, inflamasyonun yeni bir tanımlayıcısı olarak önem kazanmıştır (12, 80).

Sistemik inflamasyonun serum nötrofil artışını uyardığı ve artan nötrofil sayısına relatif lenfosit düşüşünün eşlik ettiği bilinmektedir (17). Temelinde lenfoplazmositik infiltasyon olan ÜK'in aktivasyonları nötrofil aracılı epitelyal hasar ile ilişkilidir (12,13). Sistemik inflamasyonu gösteren bu iki alt grubun birbirine oranı olan nötrofil/lenfosit oranının (NLR), inflamatuar hastalık şiddetini yansıtabilmekteki rolünü araştıran çalışmalar yapılmaktadır (3,11). İnflamasyonun aktif periyodunda görülen trombosit aktivasyonu sadece koagülasyonda değil inflamatuar süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde de görevlidir (10). Trombositler çok sayıda biyolojik aktif maddelerin (platelet aktive edici faktör, IL-1, platelet faktör 4, β tromboglobülin, platelet derived growth factor) sekresyonu vasıtasıyla inflamatuar süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde görevlidir (10). Trombosit sayısının akut inflamasyon sırasında oluşan sitokin salınımından etkilenmesi trombositozu inflamasyonların ortak komponenti haline getirmektedir (12). Trombosit/lenfosit oranı (PLR) da NLR'ye benzer şekilde sistemik kronik inflamasyonu tanımlayan yeni bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır (12).

Bu gerekçelerle Mart 2016- Ağustos 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran ülseratif kolit tanısı konulan hastalarda nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit oranlarını belirleyerek bu değerlerin hastalığın klinik, laboratuvar ve endoskopik aktivasyonunu belirlemedeki rolünü araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmaya 139 hasta ve 82 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların %61,2'si erkek, %38,8'i kadındır. Hastaların yaş ortalamaları 40,270±14,829 yıl olarak tespit edildi. Hastaların kolonoskopik tutulum yerlerine göre %15,8'i rektit, %45,3'ü sol kolit, %9,4'ü ekstansif tutulum, %29,5'i pankolit olarak tespit edildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve endoskopik bulguları hastalık aktivitesiyle bağıntılı olarak incelendi.

Hastalık aktivitesi tayininde inflamasyon göstergesi olarak kullanılan bazı laboratuvar bulguları; eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), nötrofil, platelet, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), lökosit (Wbc), hemoglobin (Hb), retikülosit dağılım genişliği (Rdw) ve ortalama platelet hacmi (Mpv) gibi değerler hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Orta-ağır hastalık (Aktif hastalık) -Remisyon gruplarının ayrılmasında klinik ve endoskopik özellikler göz önünde bulunduruldu. Ülseratif kolitte aktif dönem endoskopi bulguları; mukoza granülasyonu, vasküler paternde silinme, mukozal frajilite (dokunmayla veya kendiliğinden kanama), mukozal hasar (fibrin, eksuda, erozyon, ülser gibi) olarak özetlenebilir. Hastalar bu endoskopik bulgularına ve klinik şiddetine göre Mayo skorlaması ve Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi kullanılarak remisyondaki hasta grubu ve aktif hastalık/orta-ağır aktiviteli hasta grubu olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Aynı inflamatuar belirteçler bu iki ayrı gruplarda değerlendirildi.

Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında; hasta grubunda ESR, CRP, platelet, nötrofil, NLR, PLR ve lökosit değerleri, bu göstergelerin inflamasyonla artışını doğrular şekilde kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Kontrol grubunun lenfosit ve Hb ortalama değerleri hasta grubundan anlamlı olarak yüksek idi. Rdw ve Mpv ortalama değerleri ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir.

Mayo skorlamasına göre remisyon (≤5) kabul edilen ve orta-ağır aktiviteli (>5) kabul edilen hasta grupları karşılaştırıldığında CRP, ESR değerleri, platelet sayısı, nötrofil sayısı, NLR ve lökosit sayısı hastalık aktivitesi ile ilişkili bulundu. Remisyon grubunun Hb ortalama değerleri orta-ağır olanlardan anlamlı olarak yüksek idi. Lenfosit, PLR, Rdw, Mpv ortalamaları Mayo skorlamasına göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Rachmilewitz skorlamasına göre remisyon (EAI<4) ve aktif hastalık (EAI≥4) kabul edilen hasta grupları karşılaştırıldığında CRP, ESR değerleri, platelet sayısı, nötrofil sayısı, NLR, PLR ve lökosit değerleri hastalık aktivitesi ile ilişkili bulundu. Remisyon grubunun Hb ortalama değerleri aktif hastalık olanlardan anlamlı olarak yüksek idi. Lenfosit, Rdw, Mpv ortalamaları Rachmilewitz skorlamasına göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Ülseratif kolit genel olarak cinsiyetler arası fark gözetmeksizin 15-30 yaşları arasında ve 50-70 yaşları arasında görülen iki pik yapmaktadır (5). Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda yaş ortalamaları 40,270±14,829 yıl olup; medyan yaş 37, minimum yaş 17, maksimum yaş ise 80 olarak görülmektedir. Çalışma grubunun %38,8'i kadın ve %61,2'si erkek hastalardan oluşmaktadır.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar; ÜK gibi temelinde kronik inflamasyon olan hastalıklarda mukozal inflamasyonu öngörebilecek, sistemik inflamatuar cevaba dayalı NLR ve PLR gibi non-invazif belirteçleri araştırmaya odaklanmaktadır (3, 10, 11, 13, 17, 80).

Literatüre baktığımızda, Japonya'da Yu Nishida ve arkadaşlarının 2017'de yayınlanan çalışmasına göre, ÜK hastalarında tedavi öncesi NLR bakılmasının İnfliksimaba (IFX) karşı oluşabilecek yanıt kaybını öngörmede faydalı olabileceği gösterilmiştir. Çalışmada 59 orta-ağır şiddetli olguda tedaviye başlamadan bir hafta önce baseline NLR bakılmış ve bu hastalar IFX tedavisi başlanarak izlenmiştir. Takiplerinde IFX'e yanıt kaybı izlenen 14 hastanın baseline NLR değeri, tedavi cevabı alınmaya devam edenlere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. NLR 4,488 cut off değerini yanıt kaybı için prediktif değer olarak belirlemiştir. Ayrıca çalışmada IFX başlanan orta-ağır aktiviteli hastaların tedavi öncesi ve sonrası NLR değerleri kıyaslanmış ve tedavi öncesi NLR oranının tedavi sonrasına göre yüksek olduğu

saptanarak NLR ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğu ortaya konmuştur (80).

Akpınar ve arkadaşları tarafından 2018'de 208 hasta ve 105 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışma ÜK hastalarında NLR ve PLR değerlerinin klinik ve laboratuvar olarak aktif hastalıkta ve EAİ ile değerlendirilen endoskopik olarak aktif hastalıkta mukozal hasarla korele bir şekilde arttığını ve ek olarak NLR ve PLR kombinasyonunun endoskopik aktif ÜK hastalarında mukozal hasarı öngörmede bağımsız prediktör olduğunu göstermiştir. ÜK aktivitesini değerlendirmede inflamasyonu tanımlayan yeni bir belirteç olarak PLR'yi kullanan ilk çalışmadır. Çelikbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olarak ise NLR değerinin barsaktaki yayılımı öngörmede prediktif olmadığını belirtmiştir. Akpınar ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma herhangi bir nedenden dolayı kolonoskopi yapmadan da endoskopik hastalık aktivitesini belirlemede NLR ve PLR kullanılarak indirekt bir değerlendirme sağlanabileceğini belirtmektedir(12). Akpınar ve arkadaşlarının bu çalışması; kriptit ve kript abselerinin doğasının mukozal nötrofil infiltrasyonuna dayanmasına dikkat çekerek, dominant olarak barsakta nötrofil infiltrasyonu ile seyreden aktif hastalığın periferdeki yansımasının serum nötrofil artışı şeklinde olduğu sonucuna varmaktadır (12).

Demir ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı 71 ÜK hastasından oluşan bir başka çalışma, NLR oranı klinik olarak aktif olan ÜK hastalarında, remisyon ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptansa da klinik olarak aktif ve inaktif hastalık ayırt etmede CRP değerinin tek bağımsız belirleyici olduğunu göstermiştir (17).

Acartürk ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı, 63 IBD hastası ile yaptığı çalışma Truelove Witt's sınıflamasına göre klinik olarak aktif ÜK hastalarının NLR değerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu ve aktif hasta grubunun remisyona girdikten sonra bakılan NLR değerinin anlamlı olarak düştüğünü göstermiştir. Bu çalışma, ÜK hastalarında optimal tedaviyi en hızlı şekilde başlama ihtiyacından ötürü yüksek NLR seviyesinin bize hastalık şiddetini tahmin etmede hızlı ve önemli bir ipucu vereceğini belirtmektedir (10).

Çelikbilek ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan 26 ÜK hastası ile yaptığı çalışmada, Truelove Witt's ve Montreal sınıflamaları kullanılarak hastalar klinik ve

endoskopik olarak gruplandırılmış olup aktif hastaların NLR değeri inaktif ve kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır, çalışmada aktif ÜK tanımlamada NLR cut off değeri 2.47 olarak belirlenmiştir. Hastalık yayılımı ile inflamasyon parametreleri arasında ise ilişki saptanmamıştır. Çelikbilek ve arkadaşlarının bu çalışması, ağır ÜK olgularında cerrahi oranını ve mortaliteyi düşürmek için hastalık aktivitesini erken belirlemenin önemine dikkat çekerek ESR, CRP, Wbc gibi inflamatuar belirteçlerin ilk tanı ve takipte önemli olmakla birlikte optimum belirteçler olmadığını, NLR değerinin ise iki farklı immun yolaktan (inflamasyonun devamından sorumlu nötrofili ve düzenleyici yolakta görevli relatif lenfopeni) bilgi sağlaması açısından önemini belirtmektedir. Çalışma NLR değerini ÜK hastalık şiddetini belirleyen yeni bir noninvaziv belirteç olarak tanımlamaktadır (13).

Torun ve arkadaşlarının 2012'de yayınlanan çalışmasında, Truelove Witt's sınıflamasına göre gruplandırılan 119 aktif ve 77 inaktif ÜK olgularında NLR değerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu ve intestinal inflamasyonu öngörmede kullanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada NLR değeri, CRP ve Wbc belirteçleri ile de korele bulunmuştur (81).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, nötrofil sayısı ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmuş, nötrofil sayısı ÜK hastalarında kontrol grubu nötrofil değerinden yüksek bulunmuştur (p=0,000). Mayo skorlamasına göre değerlendirilen orta-ağır hastalık grubu nötrofil değeri, remisyon grubu nötrofil değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,001). Rachmilewitz skorlamasına göre değerlendirilen aktif hastalık grubu nötrofil değeri remisyon grubu nötrofil değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,002).

NLR ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda hasta grubunun NLR değeri, kontrol grubunun NLR değerinden yüksek bulunmuştur (p=0,000). Mayo skorlamasına göre değerlendirilen orta-ağır hastalık grubu NLR değeri remisyon grubu NLR değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,003). Rachmilewitz skorlamasına göre değerlendirilen aktif hastalık grubu NLR değeri remisyon grubu NLR değerinden yüksek bulunmuştur (p=0,002). NLR değeri, hastalık endoskopik ve klinik şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda literatürle benzer şekilde NLR değeri; Mayo skorlaması, Rachmilewitz skorlaması, CRP ve Wbc değeri ile korele bulunmuştur ($p<0.05$).

Literatürde ülseratif kolit tanılı hastalar ile platelet/lenfosit oranı ilişkisini değerlendiren yeteri kadar çalışma bulunmaması ve gelecekteki tanı ve tedavi basamaklarına yön verebileceği fikriyle çalışmamızda PLR değerinin hastalık aktivasyonundaki rolünü araştırmanın literatüre katkı sağlayabileceğini düşündük.

Literatürdeki az sayıdaki çalışmadan biri olan Bertani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hem NLR hem PLR inflamatuar belirteçlerinin klinik remisyon ve mukozal iyileşme ile ilişkili olduğu ve her iki belirtecin de hastaların Anti-TNF tedavisine yanıtını erken predikte ettirmede etkin olduğu gösterilmiştir (11). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Mpv (ortalama platelet hacmi), Pdw (trombosit dağılım genişliği), Pct (plateletcrit) gibi platelet indekslerinin IBD hastalık şiddetini belirlemedeki yeri araştırılmış ve tüm belirteçler endoskopik ve klinik hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (10).

Çalışmamızda öncelikle platelet değerleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiye baktığımızda, hasta grubunun platelet değeri kontrol grubunun platelet değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,000). Mayo skorlamasına göre değerlendirilen orta-ağır hastalık grubu platelet değeri remisyon grubu platelet değerinden yüksek bulunmuştur (p=0,022). Rachmilewitz skorlamasına göre değerlendirilen aktif hastalık grubu platelet değeri remisyon grubu platelet değerinden yüksek bulunmuştur (p=0,011).

PLR ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde ise, çalışmamızda hasta grubunun PLR değeri kontrol grubunun PLR değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,001). Rachmilewitz skorlamasına göre değerlendirilen aktif hastalık grubu PLR değeri remisyon grubu PLR değerinden yüksek bulunmuştur (p=0,027). Ancak PLR ortalamaları Mayo skorlamasına göre anlamlı farklılık göstermemektedir(p=0,091). PLR değeri; Mayo skorlaması, Rachmilewitz skorlaması, crp ve nötrofil değeri ile korele bulunmuştur ($p<0.05$).

Diğer inflamatuar belirteçlerin (CRP, ESR, Wbc, Hgb, Mpv, Rdw gibi) hastalık aktivitesi ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. ÜK hastalarında NLR ve PLR oranlarının klinik, laboratuvar ve endoskopik aktivasyonunu belirlemedeki rolünü araştırdığımız bu çalışmada, hastalığın laboratuvar aktivitesini belirleme gücünü değerlendirmek amacıyla NLR, PLR değerlerinin bu inflamatuar belirteçler

(CRP, ESR gibi) ile arasındaki ilişkiyi araştırdık. Literatürde hastalık aktivitesinin belirlenmesine ilişkin başta en sık kullanılan belirteçler olan CRP, ESR olmak üzere birçok inflamatuar belirtecin etkinlikleri değerlendirilmiş olup bunların bir kısmında ilişki saptanırken yeterince etkin bulunmadığına dair bazı çalışmalar da mevcuttur (82, 83, 84).

2016 yılında yayınlanmış, yüzde 47'si ÜK hastalarından oluşan 80 IBD hastasından oluşan bir çalışmada Mayo skorlamasına göre hafif, orta, şiddetli olarak ayrılan üç hasta grubunda CRP, ESR, platelet, lökosit, nötrofil ve hemoglobin değerleri karşılaştırılmış ve çalışmada CRP dahil hiçbir belirteç endoskopik ve klinik aktivite ile ilişkili bulunmamıştır (83). Arık ve arkadaşlarının 2017 yılında yapılan, 135 IBD hastalarından oluşan ve ESR, CRP değerleri ile aktivite ilişkisini araştıran bir başka çalışmada, CRP ve ESR değerleri ile ÜK hastalarının klinik, endoskopik ve histolojik aktivitesi arasında ilişkili bulunmamıştır (82). Lok ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı, yeni tanılı veya nüks gelişmesi nedeniyle başvuran endoskopik ve histolojik olarak aktif 49 ÜK hastasından oluşan bir çalışmada CRP, ESR, Wbc ,Hb ve platelet değerlerinin hastalık şiddeti ve kolonoskopik yaygınlığı arasındaki ilişki araştırılmış ve tüm belirteçler ile hastalığın endoskopik ve klinik şiddeti arasında ilişki görülmüş. Ayrıca proktit ve sol kolon tutulumunda ilişki bulunmaz iken ekstansif tutulum ile inflamatuar belirteçler arasında ilişki bulunmuştur (84).

Bizim çalışmamızda CRP ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, hasta grubunun CRP değeri kontrol grubunun CRP değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,000). Mayo skorlamasına göre değerlendirilen orta-ağır hastalık grubu CRP değeri remisyon grubu CRP değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,000). Rachmilewitz skorlamasına göre değerlendirilen aktif hastalık grubunun CRP değeri remisyon grubun CRP değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,000). ESR ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, hasta grubunun ESR değeri, kontrol grubunun ESR değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,000). Mayo skor orta-ağır olanların ESR değeri remisyon olanların ESR değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,000). Rachmilewitz skoru aktif hastalık olanların ESR değeri remisyon olanların ESR değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,000). Çalışmamızda Wbc ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde hasta grubunun Wbc değeri kontrol grubunun Wbc değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,007). Mayo skor orta-ağır

olanların Wbc değeri remisyon olanların Wbc değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,003). Rachmilewitz skoru aktif hastalık olanların Wbc değeri remisyon olanların Wbc değerinden yüksek bulunmuştur (p=0,037). Bütün ülseratif kolit hastaları dikkate alınarak yapılan korelasyon analizinde; NLR ile CRP değeri arasında r=0.479 pozitif (p=0,000<0.05) ve NLR ile Wbc değeri arasında r=0.542 pozitif (p=0,000<0.05) ilişki bulunmuştur. PLR ile CRP değeri arasında r=0.413 pozitif (p=0,000<0.05), PLR ile nötrofil değeri arasında r=0.189 pozitif (p=0,026<0.05) ilişki bulunmuştur.

Laboratuvar incelemesinde şiddetli hastalıkta malabsabsiyona sekonder olarak demir, B12, folik asit eksikliklerine sekonder anemi görülebilmektedir (6, 16, 34, 35). Son yıllarda; anizositozun göstergesi ve demir eksikliği için yüksek duyarlılığı olduğu bilinen Rdw değerinin ve inflamasyondan etkilendiği düşünülen Mpv değerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştıran ve ÜK aktivitesi ile ilişkisi olduğunu gösteren birkaç çalışma yapılmıştır (85, 86).

2017 yılında yapılan, Mayo skorlamasına göre hafif hastalık grubuna dahil olan 64 ÜK hastasını içeren bir çalışmada hemogram parametreleri değerlendirilmiş ve hastaların yüzde %53'ünde anemi saptanırken en sık neden demir eksikliği anemisi ve ikinci en sık neden demir eksikliği anemisi ile kombine kronik hastalık anemisi olarak değerlendirilmiştir(87).

2009 yılında Türkiye'de yapılan 74 ÜK hastasından oluşan bir araştırmada, Truelove Witt's sınıflamasına göre orta ve şiddetli olarak iki gruba ayrılan hasta gruplarında CRP, ESR, Rdw, platelet, Wbc değerleri karşılaştırılmış ve çalışmanın sonucunda aktif hastalık göstergesi açısından en duyarlı ve özgül parametre Rdw olarak saptanmıştır (85).

Yüksel ve arkadaşları tarafından yapılan 61 ÜK ve 27 sağlıklı kontrol grubundan oluşan diğer bir çalışmada ESR, CRP, Wbc, Mpv parametreleri incelenmiş ve aktif hastalık grubunda kontrol grubu ve inaktif hastalık grubuna göre Mpv daha düşük görülmüş

Son olarak çalışmamızda Hb, Rdw ve Mpv değerlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirdik. Çalışmamızda Hb değeri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak kontrol grubunun Hb değeri hasta

grubunun Hb değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,008). Mayo skorlamasına göre remisyon olarak tanımlanan grubun Hb değeri orta-ağır olanların Hb değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,007). Rachmilewitz skorlamasına göre remisyon grubun Hb değeri, Rachmilewitz skorlamasına göre aktif hastalık olanların Hb değerinden yüksek bulunmuştur(p=0,028).

Bizim çalışmamızda Rdw değeri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, Rdw ortalamaları hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında(p=0,172), Mayo skorlamasına (p=0,192) ve Rachmilewitz skorlamasına göre aktif hastalık ve remisyon grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,348). Benzer şekilde Mpv değeri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde de, Mpv ortalamaları hasta ve kontrol grubu arasında(p=0,575), Mayo skorlamasına göre (p=0,757) ve Rachmilewitz skorlamasına göre anlamlı farklılık göstermemektedir(p=0,798).

Sonuç olarak çalışmamızda; NLR değeri ÜK hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. NLR değeri ile Mayo ve Rachmilewitz skorlamaları arasında pozitif korelasyon saptanmasıyla beraber NLR değerinin hem Mayo hem de Rachmilewitz skorlamasına göre belirlenen aktif hastalarda remisyondaki hastalara göre yüksek saptanarak hastalık aktivitesi ile arasında anlamlı ilişki bulunması çalışmamızda elde edilen önemli sonuçlarındandır. Bu sonuç NLR değerinin ÜK hastalığının endoskopik ve klinik aktivitesini öngörmede inflamatuar bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ek olarak PLR değeri ÜK hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandığı gibi Rachmilewitz skorlamasına göre aktif hastalarda remisyondaki hastalara göre yüksek bulunmuştur. Bununla beraber korelasyon analizinde PLR değeri ile Mayo ve Rachmilewitz skorlamaları arasında pozitif ilişki saptanmasına rağmen Mayo skorlamasına göre orta-ağır hastalar ve remisyondaki hastalar arasında PLR ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. PLR değerinin ÜK hastalık aktivitesini predikte ettirmekte uygun bir inflamatuvar belirteç olabileceği yönünde yeterli kanıt bulunamamıştır.

6. SONUÇ

Ülseratif kolit tanılı hastalarda, nötrofil / lenfosit ve platelet / lenfosit oranlarını belirleyerek bu değerlerin hastalığın klinik, laboratuvar ve endoskopik aktivasyonunu belirlemedeki rolünü araştıran, 139 hastanın dahil edildiği bu çalışmanın sonucunda;

- Çalışmamızda hasta popülasyonun yaş ortalaması 40,27±14,82 ve medyan yaş 37 olup %38,8'i kadın ve %61,2'si erkek olmak üzere erkek popülasyonda fazla görülmüştür.

- Hastalar kinik ve endoskopik bulgularına göre iki ayrı skorlama sistemiyle aktif hastalık ve remisyon dönemi hasta grubu olarak ayrılmıştır. NLR değeri, hem ÜK hastalarında kontrol grubuna göre hem de Mayo ve Rachmilewitz skorlamasına göre belirlenen aktif hastalık grubunda remisyondaki hastalara göre yüksek saptanmıştır. NLR değerinin endoskopik ve klinik hastalık aktivitesi ile arasındaki anlamlı ilişki, aktiviteyi öngörücü bir belirteç olabileceğini göstermektedir. PLR değeri ÜK hastalarında kontrol grubundan ve Rachmilewitz skorlamasına göre aktif hastalarda remisyondaki hastalardan yüksek bulunmuştur. PLR ile Mayo skorlamasına göre orta-ağır hastalar ve remisyondaki hastalar arasında ilişki saptanmamıştır. PLR değerinin hastalık aktivitesini predikte ettirmekte uygun bir inflamatuvar belirteç olabileceği yönünde yeterli kanıt bulunamamıştır.

- Hastalığın laboratuvar aktivitesi açısından bakıldığında, NLR ile CRP değeri arasında pozitif ($p=0,000<0.05$) ve NLR ile Wbc değeri arasında pozitif ($p=0,000<0.05$) ilişki bulunmuştur. PLR ile CRP değeri arasında pozitif ($p=0,000<0.05$), PLR ile nötrofil değeri arasında pozitif ($p=0,026<0.05$) ilişki bulunurken diğer inflamatuar belirteçler ile arasında anlamlı ilişki saptanmadığı($p>0.05$) sonucuna varılmıştır.

- Çalışmadaki kısıtlılıklarımız: sayısal olarak kısıtlı hasta grubu içermesi, kesitsel çalışma olmasıdır. Hasta sayısı kısıtlılığı nedeniyle Mayo skorlaması'na göre hafif şiddette hastalığı olanları istatistiksel değerlendirme de yapabilmek için remisyon grubuna dahil ettik. Ayrıca kortikosteroid dozları ve immünsupresif ajanlar gibi bizim değerlendirmediğimiz faktörler inflamatuar belirteçleri etkilemiş olabilir.

- NLR ve PLR değerlerinin hastalık aktivitesiyle bağlantı kurmada ilgi çekici bir seçenek olmaya devam edeceğini düşünüyoruz. Bu inflamatuar belirteçlerin hastalık şiddetini öngörme gücünün belirlenmesi ve klinik kullanıma girebilmesine ilişkin daha geniş hasta ve kontrol grubu ile yapılacak ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Adams M. Stephen, Bornemann H. Paul, Ulcerative Colitis. Am Fam Physician. 2013;87(10):699-705.
2. Kaser Arthur, Zeissig Sebastian, Blumberg S. Richard. Inflammatory Bowel Disease. Annu Rev Immunol. 2010; 28: 573–621.
3. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S, Neutrophil-to-lymphocyte ratio in infl ammatory bowel disease– As a new predictor of disease severity. Bratisl Lek Listy 2015; 116 (4) 213 – 217
4. Silva C Bruno, Lyra C Andre, Rocha Raquel, Santana O Genoile. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. World J Gastroenterol .2014 July 28; 20(28): 9458-9467
5. Ordas Ingrid, Eckmann Lars , Talamini Mark, Baugmart C Daniel, Sandborn J William. Ulcerative colitis. Lancet 2012; 380: 1606–19
6. Ungaro Ryan, Mehandru Saurabh, Allen B Patrick, Peyrin-Biroulet Laurent, Colombel F Jean, Ulcerative colitis. Lancet. 2017 April 29; 389(10080): 1756–1770.
7. Tripathi Kartikeya, Feuerstein D Joseph. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. Drugs in Context 2019; 8: 212572.
8. Simsek D Hulya, Basyigit Sabahat, Aktas Bora, Simsek G Guler, Vargol Erdem, Kucukazman Metin et al. Assessment of the Correlation between Endoscopic Activity and Histological Activity in Ulcerative Colitis Patients. Med Princ Pract 2016;25:378–384
9. Cherfane E Cynthia, Gessel Luke, Cirillo D Zimmerman, Bridget Miriam, Polyak Steven. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte ratio are effective Biomarkers of Ulcerative Colitis disease activity. Inflamm Bowel Dis. 2015 August ; 21(8): 1769–1775.
10. Öztürk A. Z, Dag S M, Kuyumcu E. M, Cam H, Yesil Y, Yılmaz N.et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 334-341
11. Bertani L, Rossari F, Barberio B, at al. Novel Prognostic Biomarkers of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients Treated With Anti-TNF: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. Inflamm Bowel Dis. 2020 Mar 31. doi: 10.1093/ibd/izaa062
12. Akpinar Y Muhammed, Ozin O Yasemin, Mustafa Kaplan Mustafa, Ates Ihsan, Kalkan H Ismail, Kilic M Y Zeki et al. Platelet-To-Lymphocyte Ratio And Neutrophil-To-Lymhocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity In Uıcerative Colitis. J Med Biochem 2018; 37 (2) : 155 –162.
13. Celikbilek Mehmet, Dogan Serkan, Ozbakır Omer, Zararsız Gökmen, Küçük Hamit, Gürsoy Sebnem, et al. Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity in Ulcerative Colitis. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2013; 27: 72–76

14. Soubières A Anet, Poullis Andrew. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016 February 6; 7(1): 41-50
15. Hanafy S Amr, Monir H Mohamed, Malak A Hany, Aiad D Mohamed. A Simple Noninvasive Score Predicts Disease Activity and Deep Remission in Ulcerative Colitis. Inflamm Intest Dis 2018;3: 16–24
16. Matsuoka Katsuyoshi, Kobayashi Taku, Ueno Fumiaki, Matsui Toshiyuki, Hirai Fumihito, Inoue Nagamu et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatorybowel disease. J Gastroenterol (2018) 53: 305–353.
17. Demir K Ayse, Demirtas Ahmet, Kaya U Suheyla, Tastan Ibrahim, Butun Ilknur, Sagcan Mustafa et al. The relationship between the neutrophilelymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis, Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2015) 31, 585e590.
18. Singh P Udai, Singh P Narendra, Murphy Angela E, Price L Robert, Fayad Raja, Nagarkatti Mitzi et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. Cytokine. 2016 January; 77: 44–49.
19. Feuerstein D Joseph, Cheifetz S Adam. Ulcerative Colitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2014;89(11):1553-1563
20. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. Genes and Immunity (2005) 6, 637–645.
21. Dignass Axel, Eliakim Rami, Magro Fernando, Maaser Christian, Chowers Yehuda, Geboes Karel et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis (2012) 6, 965–990
22. Lee Hoon Seung, Kwon eun Jeong, Cho Mi-La. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intest Res 2018;16(1):26-42
23. Dutta Kumar Amit, Chacko Ashok. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease,World J Gastroenterol 2016 January 21;22(3):1088-1100
24. Abegunde T Ayokunle, Muhammad H Bashir, Bhatti Owais, Ali Tauseef. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. World J Gastroenterol 2016 July 21; 22(27): 6296-6317.
25. Lunney C P, Leong L W R. Review article: ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 997–1008
26. Lamb Andrew Christopher, Kennedy A Nicholas, Raine Tim, Hendy Anthony Philip, Smith J Philip, Limdi K Jimmy et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019;68:s1–s106
27. Spiceland M Clayton, Lodhia Nilesh. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. World J Gastroenterol 2018 September 21; 24(35): 4014-4020

28. 28- Paine R Elizabeth. Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. Gastroenterology Report 2 (2014) 161–168.
29. DeRoche C Tom, Xiao Shu-Yuan, Liu Xiuli. Histological evaluation in ulcerative colitis. Gastroenterology Report 2 (2014) 178–192
30. Ahuja V, Kumar A, Kochhar R. Algorithm for managing severe ulcerative colitis. Trop Gastroenterol. 2014 Aug;35 Suppl 1:S40-4.
31. Satsangi J, Silverberg S M, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55: 749–753.
32. Jia Yingmei, Li Chang, Yang Xiaoyan, Dong Zhi, Huang Kun, Luo Yanji, et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. BMC Gastroenterology (2018) 18: 173.
33. Ref.:Schroeder KW.et al. Coated oral 5-aminosalicylic acide therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis.N Engl JMed.1987;317:1625-1629.
34. Cioffi Michele, Rosa De Antonella, Serao Rosalba, Picone Ilaria, Vietri T Maria. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances, World J Gastrointest Pathophysiol 2015 February 15; 6(1): 13-22.
35. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA, Cellai P, Ilari I, Prisco D, et al. Persistance of hemotatic alterations in patients affected by Crohn's disease after bowel surgery. Thromb Res. 1997;87(6):539-46.
36. Jewel DP, Feldman M, Scharschmidt BF, Sleinsenger MH et al. Ulcerative Colitis. Gastrointestinal and Liver Disease. Vol 2. 6 th. 1998; 1765-61.
37. Dolar ME. Ülseratif Kolit Tanı ve Ayırıcı Tanısı. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Special Topics 2009; 2(1): 22-9.
38. Deepak Parakkal, Bruining H David. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. Gastroenterology Report 2 (2014) 169–177.
39. Langan C. Robert, Gotsch B. Patricia, Krafczyk A Michael, Skillinge D. David. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician 2007;76: 1323-30, 1331.
40. Collins Paul, Rhodes Jonathan. Ulcerative colitis: diagnosis and management. BMJ 2006;333:340–3.
41. Lee Min Ji, Lee Moon Kang. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. Clin Endosc 2016;49:370-375
42. Stange FE, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J Crohn's&Colitis 2008; 2: 1-23.
43. Choi Hwan Chang, Jung Ae Sung, Lee In Boo, Lee Moon Kang, Kim Sung Joo, Han Soo Dong. Diagnostic Guideline of Ulcerative Colitis. Korean J Gastroenterol 2009;53: 145-160.

44. Bossuyt Xavier. Serologic Markers in Inflammatory Bowel Disease. Clinical Chemistry 2006; 52: 2, 171–181
45. Wei Chen Shu, Chang An Ting, Chao Hsin Te, Chen Shiun Jinn, Chou Wei Jen, Chou Hwei Yenn et all. Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. Intest Res 2017;15(3):266-284.
46. Chandra Lokesh, Barrowmann A James, Kutty P Karunakaran, Bowmer M Ian, Fardy Paul. Campylobacter infection mimicking a relapse of ulcerative colitis. CMA JOURNAL, 1982/VOL. 126: 389- 392.
47. Antonelli Elisabetta, Villanacci Vincenzo, Bassotti Gabrio. Novel oral-targeted therapies for mucosal healing in ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2018 December 21; 24(47): 5322-5330.
48. Panés Julian, Alfaro Ignacio. New treatment strategies for ulcerative colitis. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Oct;13(10):963-973.
49. Null D Kyle, Xu Yihua, Pasquale K Margaret, Su Chinyu, Marren Amy, Harnett James et al. Ulcerative Colitis Treatment Patterns and Cost of Care. VALUE IN HEALTH (2017) 20; 752 – 761.
50. Vickers D Adrian, Ainsworth Claire, Mody Reema, Bergman Annika, Ling S Caroline, Medjedovic Jasmina et al. Systematic Review with Network MetaAnalysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 2016, 11(10): e0165435.
51. Seo Seog Geom, Chae Cheon Soo. Biological therapy for ulcerative colitis: An update. World J Gastroenterol 2014 October 7; 20(37): 13234-13238
52. Furfaro Federica, Bezzio Cristina, Ardizzone Sandro, Massari Alessandro, Franchis de Roberto, Maconi Giovanni. Overview of Biological Therapy in Ulcerative Colitis: Current and Future Directions. J Gastrointestin Liver Dis, 2015 Vol. 24 No 2: 203-213.
53. Rachmilewitz D et al. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BrMedJ 1989;298: 82-6.
54. Camacho Dubois Karen, Ottum A Payton, Muñoz Franco Daniel, Fuente De la Marjorie, Riquelme Torres Alejandro, Jiménez Díaz Davidet al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. World J Gastroenterol 2017 September 28; 23(36): 6628-6638.
55. Weisshof Roni. Jurdi El Katia, Zmeter Nada, Rubin T David. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. Adv Ther (2018) 35: 1746–1762.
56. Feuerstein D Joseph, Akbari Mona, Tapper B Elliot, Cheifetz S Adam. Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with infl iximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. Annals of Gastroenterology (2016) 29, 341-347.
57. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American gastroenterological association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006; 130: 940-987.

58. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. Arch Surg 2005 Mar; 140: 300-310.
59. Chao Y Sheng, Loshak Hannah. Biologics versus Immunomodulators for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Apr 17.
60. Seyedian Saeid Seyed, Nokhostin Forogh, Malamir Dargahi Mehrdad. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. Journal of Medicine and Life Vol. 12, Issue 2, April-June 2019, 113–122.
61. Bürger Martin, Schmidt Carsten, Teich Niels, Stallmach Andreas. Medical Therapy of Active Ulcerative Colitis. Viszeralmedizin 2015;31: 236–245
62. SOBRADO Walter Carlos, SOBRADO Faraco Lucas. Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update. ABCD Arq Bras Cir Dig 2016;29(3):201-205.
63. Seah D, Cruz De P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 482–513.
64. Feinberg E Adina,Valente A Michael. Elective Abdominal Surgery for Inflammatory Bowel Disease. Surg Clin North Am. 2019 Dec;99(6):1123-1140.
65. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C et al. Comprehensive review and update on ulcerative colitis. Dis Mon. 2019 Dec;65(12):100851.
66. Choi Hwan Chang, Moon Won, Kim Sun You , Kim Soo Eun, Lee In Bo, Jung Yunho et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. Intest Res 2017;15(1):7-37.
67. Seifarth C, Börner L, Siegmund B, Buhr HJ, Ritz JP, Gröne J. Impact of staged surgery on quality of life in refractory ulcerative colitis. Surg Endosc. 2017 Feb;31(2):643-649
68. Levine S Jonathan, Burakoff Robert. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology April 2011; 7(4): 235- 241
69. Vavricka R Stephan, Rogler Gerhard, Gantenbein Claudine, Spoerri Muriel, Vavricka Prinz Mareike, Navarini A Alexander et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis 2015;21: 1794–1800.
70. Annese Vito. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. Saudi J Med Med Sci 2019;7: 66-73.
71. Raj A.A, Birring S.S, Green R, Grant A, Caestecker de J, Pavord D I. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with airways disease. Respiratory Medicine (2008) 102, 780–785.
72. Arnell D Tracey. Surgical Management of Acute Colitis and Toxic Megacolon. Clinics in Colon and Rectal Surgery, , 2004;17(1): 71-74
73. Ewelina Skomorochow, Jose Pico. Toxic Megacolon. NCBI Bookshelf. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.

74. Yashiro Masakazu. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. World J Gastroenterol 2014 November 28; 20(44): 16389-16397.
75. Singh Siddharth, Stroud M Andrea, Holubar D Stefan, Sandborn J William, Pardi S Darrell. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev.; (11): CD001176. doi:10.1002/14651858.CD001176.pub3. PMC 2016 June 22
76. Nitzan Orna, Elias Mazen, Peretz Avi, Saliba Walid. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2016 January 21; 22(3): 1078-1087.
77. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. Gastroenterology.1994;107(6):1856-60.
78. Magro F, Sousa T H. Editorial: ulcerative colitis submucosal fibrosis and inflammation: more than just strictures. Aliment Pharmacol Ther, 2018 Apr;47(7):1033-1034.
79. Nishida Yu, Hosomi Shuhei, Yamagami Hirokazu, Sugita Naoko, Itani Shigehiro, Yukawa Tomomi, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts clinical relapse of ulcerative colitis after tacrolimus induction. PLoS ONE 2019, 14(3): e0213505.
80. Nishida Yu, Hosomi Shuhei, Yamagami Hirokazu, Yukawa Tomomi, Otani Koji, Nagami Yasuaki, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Loss of Response to Infliximab in Ulcerative Colitis. PLoS ONE 2017, 12(1): e0169845.
81. Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil lymphocyte ratio in ulcerative colitis: A promising marker in predicting disease severity. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36(5):491– 497.
82. Arik A, Lucy Z, Dinesh P, et al. Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein With Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;65(2):e25–e27.
83. Miranda-García P, Chaparro M, Gisbert JP. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol. 2016 Oct;39(8):508-15.
84. Lok KH, Ng CH, Hung HG, et al. Correlation of serum biomarkers with clinical severity and mucosal inflammation in Chinese ulcerative colitis patients. J Dig Dis. 2008 Nov;9(4):219-24.
85. Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, et al. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2009 Apr;54(4):842-7.
86. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. Platelets. 2009 Jun;20(4):277-81.
87. Chaubal A, Pandey V, Choksi D, Poddar P, et al. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. Indian J Gastroenterol. 2017 Sep;36(5):361-365.
88. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2001;7:460–465.