T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN-ALBÜMİN-LENFOSİT (CALLY) İNDEKSİ İLE HASTALIK AKTİVASYON İLİŞKİSİ

Dr. Nihan Güner Korkmaz

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN-ALBÜMİN-LENFOSİT (CALLY) İNDEKSİ İLE HASTALIK AKTİVASYON İLİŞKİSİ

Dr. Nihan Güner Korkmaz

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Şule Poturoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşumunda ve ilerlemesinde desteklerini esirgemeyen, tam kırılma noktasına geldiğimde elimden tutan tez danışmanım Prof. Dr. Şule POTUROĞLU'na

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübesi ile yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Zeynep KARAALİ'ye

İyi bir iç hastalıkları uzmanı olmam için emeklerini eksik etmeyen hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çok şey katan, her konuda fikir alabildiğim, her başım sıkıştığında yanımda olan Uzm. Dr. Gizem YILDIRIM'a,

4 yıllık zorlu asistanlık sürecinde birlikte olmaktan mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım Dr. Chanife MOUSTAFA ve Dr. Merve Meryem DELİCE 'ye

Bu noktaya gelmemde emekleri büyük olan, varlıklarıyla huzur bulduğum kıymetli anneme, babama ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitimim de dahil olmak üzere hayatımın her alanında desteğini ve sevgisini hissettiren kıymetli eşim Mehmet Şaban KORKMAZ'a teşekkür ederim.

Dr. Nihan GÜNER KORKMAZ

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ IV
ŞEKİLLER DİZİNİ V
TABLOLAR DİZİNİ VI
ÖZET VII
ABSTRACT IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 ÜLSERATİF KOLİT 3
2.1.1 Tanım 3
2.1.2 Epidemiyoloji 3
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez 4
2.1.4 Klinik 7
2.1.5 Tanı 8
2.1.5.1 Anamnez ve Fizik Muayene 8
2.1.5.2 Laboratuvar 8
2.1.5.3 Görüntüleme Yöntemleri: 9
2.1.5.4 Histopatoloji 11
2.1.5.5 Ayrıcı Tanı 11
2.1.6 Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi 12
2.1.7 Tedavi 17
2.1.7.1 Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolit Tedavisi 17
2.1.7.2 Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolit Tedavisi 17
2.1.7.2 Şiddetli Aktif Ülseratif Kolit Tedavisi 17
2.1.7.3 Cerrahi Tedavi 18
2.1.8 Komplikasyonlar 18
2.1.8.1) Toksik Megakolon 18
2.1.8.2) Striktür 19

2.1.8.3) Kolorektal Kanser (KRK) 19
2.1.8.4) Poşit 20
2.2- CALLY İNDEKSİ 20
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
3.1 Çalışmanın Yeri ve Tipi 21
3.2 Etik Kurul 21
3.3 Çalışmanın Evreni ve Örneklemi 21
3.3.1 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri 21
3.4 Değerlendirilen Değişkenler 22
3.5 Verilerin Analizi 23
4-BULGULAR 24
5-TARTIŞMA 32
6-SONUÇ VE ÖNERİLER 37
7-KAYNAKLAR 38
8-EKLER 50

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADBG: Ayakta Direk Batın Grafisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CH: Crohn Hastalığı

CRP: C-Reaktif Protein

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

İPAA: İleal Poş Anal Anastomoz

KRK: Kolorektal Kanser

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NLR: Nötrofil / Lenfosit Ratio

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

OKS: Oral Kontraseptif

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

USG: Ultrasonografi

ÜK: Ülseratif Kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Endoskopik Tutulum Yerlerinin Dağılımı.....25
Şekil 2. Albümin Değerinin Mayo Sınıflarına Göre Karşılaştırılması.....26
Şekil 3. Mayo Sınıflarına Göre Lenfosit Oranları.....27
Şekil 4. Mayo Sınıflarına Göre CRP Karşılaştırılması 28
Şekil 5. Mayo Skoruna Göre CALLY Skorunun Karşılaştırılması.....29
Şekil 6. Tutulum Yerlerine Göre CALLY Skoru Karşılaştırılması.....30
Şekil 7. Mayo>5'e Göre ROC Analizi 31

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayrımı 12
Tablo 2. Montreal Sınıflaması 13
Tablo 3. Truelove-witts İndeksi 13
Tablo 4. MAYO Skorlaması 14
Tablo 5. Racmilewitz Sınıflaması 15
Tablo 6. UCEIS 15
Tablo 7. SCCAI 16
Tablo 8. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri 24
Tablo 9. Hastaların Biyokimyasal Değerleri 25
Tablo 10. ROC Analizi 31

ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN-ALBÜMİN-LENFOSİT (CALLY) İNDEKSİ İLE HASTALIK AKTİVASYON İLİŞKİSİ

Amaç: Ülseratif kolit aktivasyonu olan hastalarda hastalık aktivasyon indekslerinden olan Mayo skoru ile Cally indeksini karşılaştırarak, Cally indeksinin hastalık aktivasyonu değerlendirmedeki rolünü araştırmak ve bu sonuçla invaziv olduğu için maliyetli ve komplikasyon riski bulunan aktivasyon indeksleri yerine kullanılabilecek noninvaziv bir biyobelirteç bulmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Kasım 2020-Ekim 2024 tarihleri arasında ülseratif kolit atağı nedeniyle interne edilen hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 18 yaş üzerinde, laboratuvar tetkikleri ve hasta dosyalarında çalışmada kullanılacak olan MAYO skoru ve CALLY indekslerinin hesaplanabilmesi için yeterli veri bulunan 113 hasta dahil edildi. Hematolojik hastalıklar, inflamatuar hastalıkları ve malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, komorbit hastalıklar gibi demografik verileri, hastalığın kolondaki yayılım bölgesi, atak anında alınan anamnez ve kolonoskopi sonuçları ile hesaplanan Mayo skoru ve atak anında hesaplanan CALLY indeksi incelendi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 27 (IBM Co. USA) kullanılırken, grafiklerin dizaynında Graphpad Prism 9 kullanıldı. Saptanan verilerden p değeri 0,05'in altında olan bulgular anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 113 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 56'sı (%49,6) kadın iken, katılımcıların yaş ortalaması 35,70±13,96 olarak saptandı. Hastaların 21'inde (%18,6) komorbit hastalık görülürken, 7 hastada hipertansiyon, 6 hastada diyabetes mellitus, 2 hastada benign prostat hiperplazisi görüldü. Yapılan kolonoskopide 56 (%49,56) hastada pankolit, 33(%29,2) hastada ekstansive kolit, 12 (%10,62) hastada sol

tutulumlu kolit, 10 (%8,85) hastada proktosigmoidit, 1 (%0,89) hastada proktit ve 1 (%0,89) hastada normal tutulum görüldü. Hastaların albümin ortalaması 35,19±9,43 g/L, Lenfosit ortalaması 2132,21±766,71 10^9/L iken, CRP (ortanca (IQR)) 27 (63,75) mg/L ve CALLY indeksi ortanca değeri 0,26 (0,74) olarak saptandı.

Hastalığın mayo skoruna göre belirlenen aktivasyon şiddeti ile C reaktif protein (CRP) seviyeleri pozitif olarak korele olduğu görüldü. (F=8,681, p<0,001). Hastalığın mayo skoruna göre belirlenen aktivasyon şiddeti ile albümin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (F=6,502, p=0,004). Mayo skoru ile CALLY indeksi arasında yapılan korelasyon karşılaştırmasında negatif ilişki görüldü (Pearson korelasyon=-0,704, p<0,001). Mayo skoru ile CALLY indeksi arasında yapılan ROC analizinde, Mayo skoru 5 ve üzerinde bulunan hastalar için eğri altında kalan alan (AUC) 0,878 olarak saptandı (p<0,001). Bu değer için sınır değeri olarak 0,833 saptanırken, %100 hassaslık ve %78,8 özgüllük gösterdiği görüldü.

Sonuç: CALLY indeksi ülseratif kolit hastalarında aktivasyon şiddeti belirlemede yardımcı olabilecek noninvaziv bir indekstir. CALLY indeksinin analizi tanıda ve tedavi yanıtı değerlendirmede de yol gösterici olabilir. Daha geniş hasta gruplarıyla prospektif olarak yapılacak araştırmalar bu konuda katkı sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELER: İnflamatuar bağırsak hastalıkları, ülseratif kolit, Cally indeksi, mayo skoru, endoskopik aktivite indeksi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN C-REACTIVE PROTEIN-ALBUMIN-LYMPHOCYTE (CALLY) INDEX AND DISEASE ACTIVATION IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Aim: We aim to investigate the role of the Cally index in the evaluation of disease activation by comparing the Cally index with the Mayo score, one of the disease activation indices, in patients with ulcerative colitis activation and to find a noninvasive biomarker that can be used instead of activation indices, which are invasive, costly and have the risk of complications.

Materials and methods: The study was conducted retrospectively and single-center with 113 patients who were interned in the Gastroenterology Clinic of Istanbul Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between November 2020 and October 2024 due to ulcerative colitis attack. Patients over 18 years of age with sufficient data in their laboratory tests and patient files to calculate the MAYO score and CALLY indices to be used in the study were included. Patients with hematologic diseases, inflammatory diseases and malignancies were excluded. Demographic data such as age, gender, comorbid diseases, the site of spread of the disease in the colon, Mayo score calculated from the anamnesis and colonoscopy results taken at the time of the attack and Cally index calculated at the time of the attack were analyzed. SPSS version 27 (IBM Co. USA) was used to analyze the data and Graphpad Prism 9 was used to design the graphs. Findings with a p value below 0.05 were considered significant.

Results: A total of 113 patients were included in the study. While 56 (49.6%) of the patients were female, the mean age of the participants was 35.70±13.96 years. Comorbid diseases were seen in 21 patients (18.6%), hypertension in 7 patients, diabetes mellitus in 6 patients and benign prostatic hyperplasia in 2 patients. Colonoscopy revealed pancolitis in 56 (49.56%) patients, extensive colitis in 33 (29.2%), left involvement colitis in 12

(10.62%), proctosigmoiditis in 10 (8.85%), proctitis in 1 (0.89%) and normal involvement in 1 (0.89%). The mean albumin and lymphocyte levels were 35.19±9.43 and 2132.21±766.71, respectively. The median CRP and CALLY index values were 27 (63.75) and 0.26 (0.74), respectively.

C reactive protein (CRP) levels were positively correlated with the severity of activation determined according to the mayo score (F=8.681, p<0.001). There was a negative correlation between the severity of activation determined according to the Mayo score and albumin levels (F=6,502, p=0,004). A negative correlation was observed between Mayo score and CALLY index (Pearson correlation=-0,704, p<0,001). In the ROC analysis between the Mayo score and the CALLY index, the area under the curve (AUC) was 0.878 for patients with a Mayo score of 5 and above (p<0.001). The cut-off value for this value was 0.833, with a sensitivity of 100% and a specificity of 78.8%.

Conclusion: The Cally index is a noninvasive index that may be helpful in determining the severity of activation in ulcerative colitis patients. Analysis of the Cally index may also guide diagnosis and evaluation of treatment response. Prospective studies with larger patient groups may contribute to this issue.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Cally index, Mayo score, endoscopic activity index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif Kolit (ÜK), etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış tekrarlayan inflamasyon atakları ve iyileşme dönemleri ile giden kronik inflamatuar bir bağırsak hastalığıdır [1][2]. ÜK'de tutulum rektumdan başlayıp proksimale kadar ilerleyebilmektedir [3]. Hastalık çoğunlukla karın ağrısı, kanlı ishal ve tenesmus ile prezente olmaktadır [2].

Ülseratif Kolit prevalansının, dünya genelinde arttığı bilinmekle beraber net bir prevalansı belirlenememiştir [4][5]. Hastalığın ortaya çıkma yaşına bakıldığında 15-30 yaş aralığında bir pik, 50-70 yaş aralığında ikinci bir pik yaptığı tespit edilmiştir [6]. Dünya genelinde yapılan çalışmalara bakıldığında hastalığın hangi cinsiyette daha fazla görüldüğüne dair farklı bölgelerde farklı sonuçlar mevcuttur [7]. Ülkemizde de ÜK görülme sıklığı artmakta olup 2009'da yapılan bir çalışmada ÜK prevalansı yüz binde 4,4 bulunmuş, erkek cinsiyette daha sık görüldüğü saptanmıştır [8].

Ülseratif kolitin etyolojisi henüz tam olarak açıklanamamış olup ailesinde inflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) bulunanlarda, sigara içmeyenlerde, özellikle hayvansal yağ olmak üzere total yağ alımının yüksek olduğu kişilerde, stresli yaşam biçimi olanlarda, akut gastroenterit tablosundan yeni geçenlerde, sosyal statüsü daha yüksek olanlarda, antibiyotik, nonsteroid anti inflamatuar ilaç (NSAİİ) ve oral kontraseptif (OKS) kullananlarda gelişme riski daha yüksektir [9][5][10][11][12][13].

Hastalığın tanısı için spesifik bir test bulunmamaktadır. Anamnez ve fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri kullanılmakta ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulmaktadır.

Hastalığın şiddetini belirlemek hem prognoz belirlemek hem de tedavi yanıtı değerlendirmek için önemlidir. Hastalık aktivitesi belirlemek için endoskopik veya endoskopik aktivite ile beraber klinik değerlendirme de içeren birçok aktivite indeksi vardır [14]. ÜK, hastalığın şiddeti ve tutulum yerlerine göre sınıflandırılabilir. Hastalık rektumdan proksimal kolona kadar tüm kolonu tutabilmekte ve tutulum yerlerine göre

Montreal sınıflaması ile proktit, sol tutulumlu ülseratif kolit ve ekstansif kolit olarak sınıflandırılmaktadır [14].

Ülseratif kolitte tedavi hedefi endoskopik, klinik ve histolojik olarak tam bir mukozal iyileşme görülmesidir [15]. Tedavi seçiminde hastalığın şiddeti ve tutulum yeri önem arz etmekte olup, 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridin gibi aminosalisilatlar; kortikosteroidler; azatiopürin ve 6-merkaptopürin gibi immünmodülatör ilaçlar; infiliksimab, adalimumab gibi tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri; anti-integrin ankoru olan vedolizumab; IgG1 monoklonal antikoru olan ustekinumab ve janus kinaz inhibitörü olan tofasitinib gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır [16][17].

Ülseratif kolitte tanı koyabilmek, aktivasyon remisyon durumu değerlendirmek veya tedavi yanıtı değerlendirmek için gold standart endoskopi ile görüntüleme ve örnekleme yapmaktır [18]. Ancak bu yöntem invaziv olduğundan komplikasyon riski yüksek ve maliyetlidir. Bu durumlardan kaçınmak için invaziv olmayan ve komplikasyon riski daha düşük olan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada ülseratif kolit atak ile başvuran hastaların hastalık aktivitesi mayo skoru ile hesaplanarak bu skor; CRP, albümin ve lenfosit düzeylerini kullanarak oluşturulan CALLY indeksi ile karşılaştırıldı. Bu çalışma ile CALLY indeksinin hastalarda aktivite değerlendirmede güvenilir olup olmadığını tespit etmeyi ve bu sonuçla literatüre katkı sunmayı amaçlıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ÜLSERATİF KOLİT

2.1.1 Tanım

Ülseratif kolit (ÜK), gastrointestinal sistemin etyolojisi belli olmayan kronik inflamatuar bağırsak hastalıklarından biridir [1][19]. İnflamatuar bağırsak hastalıkları (IBH) temelde ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki grup hastalığı kapsamakla beraber ÜK ve CH dışında kollajenöz kolit, lenfositik kolit gibi bazı mikroskobik kolitler de bu gruba girmektedir [20]. ÜK ve CH patolojik ve klinik olarak farklı hastalıklar olsalar da birbirlerinden ayırt edilemeyen durumlar olabilmektedir. Bu grup hastalar indetermine kolit olarak sınıflandırılmaktadır [19][21].

Ülseratif kolit; idiyopatik, tekrarlayan inflamasyon atakları ve iyileşme dönemleri ile giden kronik inflamatuar bir bağırsak hastalığıdır [22][1]. Tutulum rektumdan başlayıp proksimal kolona kadar ilerleyebilmektedir [3]. Kolonda ülser veya erozyonlar ile karakterize olup bu lezyonlar mukoza tabakası ile sınırlıdır [22]. Hastalar genel olarak karın ağrısı, kanlı ishal ve tenesmus ile hastaneye başvurmaktadır [22]. Bununla beraber %10 kadar hastada başvuru anında artrit, üveit, eritema nodozum gibi ekstraintestinal bulgular da olabilmektedir [19].

2.1.2 Epidemiyoloji

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının prevalansı bölgelere göre değişmekle beraber dünya genelinde artmaktadır [4][5]. Dünya genelinde inflamatuar bağırsak hastalığından etkilenen hasta sayısı 1990 yılında 3.7 milyonken 2017 yılında bu sayı 6,8 milyona yükselmiştir [23]. IBH insidansı ve prevalansı Orta Doğu ve Asya ülkelerinde daha düşükken Güney Amerika ve Asya'nı yeni sanayileşen ülkeleri ve Afrika'da daha yüksektir [24].

Ülseratif kolit yaş olarak bimodal dağılım göstermekte, ilk pikini 15-30 yaş arasında, ikinci pikini 50-80 yaş arasında yapmaktadır [6].

İnflamatuar bağırsak hastalıkları, batı ülkelerinde kadınlarda daha sık görülürken Japonya'da erkeklerde prevalansı daha yüksek saptanmıştır [25]. Yapılan araştırmaların bir kısmında erkeklerde hastalık prevalansı daha yüksek görülse de bölgelere göre cinsiyet prevalansı değiştiğinden anlamlı bir veri elde edilememiştir [26].

Ülkemizde İBH prevalansı Batı Avrupa ve Kuzey Avrupa ülkelerine oranla daha düşük, Orta Doğu ülkelerinin prevalansına yakındır. Ülkemizde de ÜK görülme sıklığı artmakta olup 2009'da yapılan bir çalışmada ÜK prevalansı yüz binde 4,4 bulunmuş, erkek cinsiyette daha sık görüldüğü saptanmıştır [8]. İBH saptanma yaşı 20-40 yaş aralığında tespit edilmiş, 50-70 yaş aralığında ikinci bir pik yaptığı görülmüştür.

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının etyopatogenezi henüz tam aydınlatılamamış olup genetik faktörler, çevresel faktörler, insan mikrobiyatası ve immün sistemin etkileşimi ile geliştiği öne sürülmektedir. Günümüzde tanımlanabilen en güçlü risk faktörü aile öyküsüdür [27] ÜK tanısı olan hastaların %7-11'inde pozitif aile öyküsü mevcut olmakla beraber ÜK'de birinci derece akrabalarda İBH ortaya çıkma olasılığı dört kat daha yüksek bulunmuştur [9]. İBH tanısı olan Yahudilerin akrabalarında İBH saptanma riski Yahudi olamayan popülasyona göre artmıştır [28]. İnsan genom projesi ardından genom çapında ilişkilendirme çalışmaları sayesinde İBH'ye yatkınlık ile ilgili yaklaşık 240 gen lokusu saptanmış bunlardan 30 tanesinin doğrudan İBH ile ilişkisi göstermiştir a yatkın olan kişilerde kolon mukozasının anormal immün yanıtı İBH patogenezinin temelini oluşturmaktadır. Bu anormal yanıta epitel bariyerinde disregülasyon, immün hücrelerde disregülasyon ve salgılanan mediyatörlerdeki disregülasyon neden olmaktadır [29][30]Epitel bariyerindeki sıkı bağlantıların zarar görmesi, mukus üretiminin bozulması ve hücre hasarı patojenlerin geçişine izin vermektedir [29][30]. Zarar gören bu epitel hücreleri bağışıklık hücrelerinde de bulunan bazı reseptörleri eksprese etmekte bu şekilde klasik antijen sunan hücreleri taklit ederek inflamasyonu tetiklemektedir [31]. Yine epitelde bulunan paneth hücrelerinde bu bozulmalar sonucunda hücre içi proteinler hatalı katlanmakta ve endoplazmik retikulum üzerinde strese neden olmaktadır. Bu süreç de İBH ile ilişkilendirilmiştir [32]. Paneth hücrelerindeki anormallikler aynı zamanda

antimikrobiyal protein üretimini de bozmaktadır. B lenfositler, T lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller dahil lamina propriada bulunan immün hücrelerin ekspansiyonu inflamasyonu oluşturmaktadır.

Sigara kullanımı, fiziksel aktivite, obezite, diyet, uyku düzeni ve stres gibi birçok kişisel ve çevresel etmen İBH gelişiminde rol oynamaktadır. Sigara kullanımı tüm bölgelerde ÜK için hastalıktan koruyucu iken batı ülkelerinde CH için bir risk faktörüdür [33]. Cakkins'in yaptığı bir meta-analizde sigara içmeyenlerde ÜK gelişme riskinin sigara içenlere oranla 3 kat fazla olduğu sonucu çıkmıştır [5]. Bununla beraber ülseratif kolit tanısı almış hastalarda sigara içmeyenlerin prognozu daha kötü gitmektedir [5]. Aldhous ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde ÜK tanısı aldıktan sonraki 5 yıl içerisinde hastalığın kolondaki yaygınlığındaki azalmanın oranı, sigarayı bırakanlar ve daha önce sigara kullanmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur [5].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada kadınlardan oluşan iki büyük kohort çalışmasında, fiziksel aktivitenin CH hastalığı gelişimi ile ters orantılı olduğu saptanmış ancak ÜK riski ile ilişkili bulunmamıştır [34].

Özellikle meyvelerden elde edilen yüksek lifli diyet CH riskinde azalmayla ilişkili iken ÜK ile ilişkisi saptanmamıştır [35][36]. Toplam alınan hayvansal yağ miktarı ve doymamış yağ asitlerinin alımının artması hem ÜK hem de CH insidansının artmasıyla aynı zamanda ÜK ataklarında sıklaşma ile ilişkilidir [10]. D vitaminin İBH için koruyucu olabileceği öne sürülmüştür [36].

Yapılan prospektif bir çalışmada uykusuzluk İBH hastalarında hem hastalığın görülme riskiyle hem de alevlenme sıklığıyla ilişkili bulunmuştur [37]. Stresli yaşam biçimi ve İBH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yetersiz olsa da bağırsak-beyin aksı anlaşıldıkça psikolojik stresin gastrointestinal sistemde inflamasyona neden olabileceği konusunda farkındalık artmaktadır [38].

Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olan patojenler (*Salmonella spp, campylobacter spp* ve *Shigella spp* vb.) daha sonra ÜK gelişme riskini arttırmaktadırlar [11].

Strachan tarafından 1989 yılında ‘’Hijyen Hipotezi’’ oluşturulmuş, bu hipoteze göre sosyal statünün artması, düşük enfeksiyon riski, temiz su kaynağına ulaşma kolaylığı da İBH için risk faktörüdür [12].

Antibiyotik, NSAİİ ve OKS kullanımı İBH ile ilişkilendirilmiştir [13] . 24000 İBH hastasıyla yapılan bir çalışmada diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra antibiyotik kullanımı, hiç antibiyotik kullanmayanlara göre İBH için daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir [13].

Yetmiş binden fazla kadın ile yapılan bir kohort çalışmasında ayda en az 15 gün NSAİİ kullanımı olanlarda İBH gelişme riski kullanmayanlara göre yüksek bulunmuş ancak İBH gelişme riskinin çok düşük oranda yükseldiği saptanmıştır [39]. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitörleri ile yapılan çalışmalar henüz yetersiz olmakla beraber NSAİİ olarak COX-2 inhibitörü kullananlarda İBH gelişme riskinde anlamalı bir farklılık görülmemiştir [40].

OKS kullanımı az da olsa hem ÜK hem CH gelişme riskini arttırmaktadır [41]. Hormon replasman tedavisi almak ÜK gelişme riskini arttırmakta ancak CH gelişme riskiyle ilişkili değildir [41].

Apendektominin ülseratif kolit riskini azaltabileceğini öne süren veriler bulunmakta bununla beraber mekanizması henüz bilinmemektedir [42]. Apandisit ve mezenter lenfadenit nedeni ile yapılan apendektomiler sonrasında ÜK gelişme riski düşük bulunurken, nonspesifik karın ağrısı nedeni ile yapılan apendektomiler sonrasında ÜK gelişme riskinde anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır [42]. Ayrıca 20 yaş altında yapılan apendektomiler ÜK riskinde düşüklük ile ilişkili iken daha ileri yaşta yapılanlar ilişkili bulunmamıştır [42].

2.1.4 Klinik

Ülseratif kolit gastrointestinal sistemin etyolojisi belli olmayan, remisyon ve aktivasyon dönemleri ile giden kronik inflamatuar bir hastalığıdır [43]. GİS tutulumu rektumdan başlayıp tüm kolona yayılabilir, nadiren terminal ileumda da tutulum yapabilir ve bu tabloya ‘’bachwash ileitis’’ denir [43][33]. Hastalar ÜK tutulumunun olduğu GİS bölgesine göre değişik klinik tablolarla başvurabilmekle beraber polikliniğe en sık başvuru sebebi kanlı dışkılama ve dışkılama sayısındaki artıştır [33]. Bunun dışında semptomlar arasında gaita kıvamının yumuşaması, gaita ile beraber veya ayrı olarak mukus görülmesi, gece dışkılama olması, acil dışkılama hissi, karın ağrısı da vardır. Yalnızca rektum tutulumu olan hastalar daha çok acil dışkılama hissi ve sürekli dışkılama ihtiyacı ile başvururken, tüm kolon tutulumu olan hastalar daha çok ishal ve kanlı dışkılama ile başvurmaktadır [33]. Hastalığı şiddetli seyreden hastalar ateş ve kilo kaybıyla da başvurabilir [14]. Hastalığı hafif-orta şiddette geçiren hastalarda genel olarak fizik muayene normaldir [14]. Hastalığı orta-şiddetli olarak geçirenlerde palpasyonla karında ağrı, ateş, taşikardi, hipotansiyon, rektal tuşede taze kan görülebilir [14].

Her ne kadar İBH gastrointestinal sistemin kolonla ilişkili bir hastalığı olsa da hastaların yaklaşık %10’unda tanı anında ekstraintestinal bulgular saptanmakta, %25-40 hastada hastalığın ilerleyen dönemlerinde ekstraintestinal bulgular ortaya çıkmaktadır [44][45]. Ekstraintestinal bulguların oluşma şekli henüz tam anlaşılamamış olup hastalığın patogenezinde bulunan anormal inflamatuar yanıta bağlı oluştuğu düşünülmektedir [44]. Tüm İBH hastalarının yaklaşık %20’sinde iki farklı, yaklaşık %10’unda 3 farklı ekstraintestinal bulgu görülmektedir [46].

Periferik artrit, ankilozan spondilit, sakroileit gibi kas iskelet sistemi tutulumları; eritema nodozum, piyoderma gangrenosum, piyoderma vegetans, psöriyazis, sweet sendromu, nekrotizan vaskülit gibi dermatolojik tutulumlar; konjonktivit, anterior üveit, episklerit, keratit, retrobulber nörit gibi oküler tutulumlar; sklerozan kolanjit gibi hepatobiliyer sistem tutulumları; aftöz stomatit, peridontitis gibi oral patolojiler; interstisyel akciğer hastalığı gibi solunum sistemi tutulumları, hem arteriyel hem de venöz tromboembolizm gibi hematopoetik sistem tutulumları rastlanan ekstraintestinal

bulgulardır [44]. Bu bulgular genel olarak hastalık aktivitesiyle ilişkili olmakla beraber sklerozan kolanjit, üveit, poliartriküler periferik artrit, sakroileit, ankilozan spondilit ve piyoderma gangrenozum hastalık aktivitesinden bağımsız olarak görülebilir [46]. Sklerozan kolanjit görülen hastaların %60'ında İBH görülmekte, IBH hastalarının yaklaşık %5'inde sklerozan kolanjit gelişmektedir [46][45][43].

2.1.5 Tanı

Birçok hastalıkta olduğu gibi ÜK'de de tanı koydurabilecek tek bir test bulunmamaktadır. Tanıda anamnez ve fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri kullanılmakta ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir.

2.1.5.1 Anamnez ve Fizik Muayene

İshal, kanlı dışkılama, gaita kıvamının yumuşaması, gaita ile beraber veya ayrı olarak mukus görülmesi, gece dışkılama olması, acil dışkılama hissi, karın ağrısı şikayetleri ile başvuran, ÜK düşünülen hastalarda; seyahat öyküsü, ilaç kullanımı, diyet alışkanlıkları, cinsel tercih, sigara kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş akut gastroenterit öyküsü, aile öyküsü, GİS malignitesi öyküsü, ishalin süresi, nokturnal semptomlar, kilo kaybı, ateş, fekal inkontinans sorgulanmalıdır. Ekstraintestinal bulgular açısından da hastadan anamnez alınmalıdır. Açıklanamayan perianal abse, komplike fistül varlığı açısından hasta değerlendirilmelidir.

2.1.5.2 Laboratuvar

İnflamatuar bağırsak hastalıklarında tüm laboratuvar testleri normal olabilmektedir. Bununla beraber tanıda yol gösterici bazı laboratuvar tetkikleri mevcuttur.

Hemogram parametrelerine bakıldığında anemi görülebilir [47]. Anemiye demir eksikliği, b12 eksikliği, folat eksikliği veya kronik hastalık anemisi neden olmuş olabilir. İnflamasyon nedeniyle artmış lökosit sayısı ve anemiye sekonder reaktif trombositoz görülebilir [2][48].

Nedeni farketmeksizin insan vücudunda sistemik bir inflamasyon gelişmesi durumunda proinflamatuar sitokinlerin etkisiyle çoğunluğu karaciğerden olmak üzere, monositlerden ve makrofajlardan akut faz yanıtı olarak yaklaşık 30 protein

sentezlenir.[49]Akut faz yanıtı her ne kadar ismi akut olsa da enfeksiyon, travma, doku enfarktüsü, inflamatuar artritler, diğer sistemik otoimmün ve inflamatuar hastalıklar ve çeşitli neoplazmalar dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilerde kronik olarak da ortaya çıkar [50] CRP, fibrinojen, ferritin, serum amiloid A, alfa-1-antitripsin, serüloplazmin ve haptoglobülin inflamasyon sonucunda artan pozitif akut faz reaktanlarıdır [50]. Albümin, prealbümin, transferrin ve retinol bağlayıcı protein ise inflamasyon durumda azalır [50]. Bu nedenle negatif akut faz reaktanı olarak adlandırılırlar.

İnflamasyonla giden bir hastalık olan ÜK'de özellikle de hastalığın aktivasyon döneminde CRP, sedimentasyon yüksekliği görülebileceği gibi hastalığın remisyon döneminde bu değerler normal sınırlarda saptanabilir. Hastalığın şiddetinin artması durumunda hipoalbüminemi görülebilir [2][51][52].

Fekal kalprotektin (FK), nötrofil granüllerinden salgılanan bir proteindir ve ÜK ekartasyonu için önemli olan bir belirteçtir. Fekal kalprotektin değeri ÜK tanısı için %89 duyarlı ve %78 spesifik olarak değerlendirilmiştir. Fekal kalprotektin özellikle irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve İBH ayrımında fayda sağlamaktadır. FK'nin düşük olduğu durumlarda İBH saptanma olasılığı çok düşüktür. Ancak intestinal sistemdeki diğer inflamatuar nedenlerle İBH arasında ayrım yapamaz [53][54][55][56].

Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA) rutin kullanım için uygun bir tetkik olmamakla beraber, ÜK'da arttığı gösterilmiştir. Sensivite ve spesifitesi düşüktür [57]. Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies (ASCA) CH'de %39-69 oranında ÜK'de %15-55 arasında pozitif görülebilmekte ancak yine rutinde kullanıma uygun bir tetkik değildir [57].

Tanı aşamasında hastalardan mutlaka Clostridium difficile koliti için PCR, gaita kültürü ve Entamoeba histolytica için de inceleme istenmelidir [57][2].

2.1.5.3 Görüntüleme Yöntemleri:

a) Endoskopi: CH ve ÜK için hiçbir spesifik endoskopik bulgu olmamakla beraber; hastalığın tanısı, şiddetinin belirlenmesi ve histopatolojisinin değerlendirilmesi için endoskopik görüntülemeler kullanılmaktadır. Ülseratif kolitte anorektal bileşkeden

başlayıp tüm kolon boyunca devam eden simetrik ve devamlı inflamasyon tanımlayıcıdır. Hastalığın erken dönemlerinde mukozal eritem ve ödem, normal vasküler paternin azalması ve kaybı görülmekte iken inflamasyonun daha yoğun olduğu ilerleyen dönemlerde mukoza granüler ve kırılgan hale gelir; ülserasyonlarla ilişkili sarı-kahverengi mükopürülan eksudayla kaplı, spontan kanamalı olabilir. Rektosigmoidoskopi, özellikle tedavi yanıtından emin olunamadığı durumlarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için, histopatolojik tanı için ve sitomegalovirus enfeksiyonu açısından değerlendirme için kullanılmaktadır. Şiddetli kolit hali geçtikten sonra CH dışlanması ve terminal ileumun da incelenmesi için kolonoskopi yapılmalıdır [58].

b) Direk Grafi: Hastalar özellikle şiddetli ülseratif kolitte ayakta direk batın grafisi (ADBG) ile toksik megakolon açısından değerlendirilmelidir. Ateş, hipotansiyon, taşikardi gibi sistemik bulgularla beraber görüntülemede transvers kolon veya sağ kolon çapı 6 cm'den büyükse ve haustralarda kayıp varsa toksik megakolon açısından anlamlıdır [59][60] ADBG'de serbest hava görülmesi perforasyon açısından anlamlıdır. Özellikle yüksek doz kortikosteroid alan hastalarda perforasyon bulguları maskelenebileceğinden ADBG ile takip önemlidir. Yine ADBG'de hava-sıvı seviyesi görülmesi ileus açısından anlamlıdır [59][60].

c) Ultrasonagrafi (USG): Radyasyon maruziyeti olmaması, ucuz olması, gerçek zamanlı görüntüleme sağlaması, gastrointestinal sistemdeki gaz miktarını azaltmak amacıyla 6 saatlik açlık dışında hazırlık gerektirmemesi nedeniyle USG avantajlı bir görüntüleme yöntemidir [60]. İBH tanısında USG kullanımı üzerine son zamanlarda sıklıkla çalışılmış olsa da ülseratif kolitte crohn hastalığı kadar yer edinememiştir. Bunun nedeni ÜK'nın rektum ve transvers kolon gibi USG ile görüntülemesi zor kısımlarda tutulum yapması olabileceği düşünülmektedir [61]. Ayrıca ÜK'de tutulumun mukoza ile sınırlı olması da bu durumda rol oynamaktadır [61].

USG ile bağırsak duvar kalınlığı ölçülebilir. Hastalığın remisyonda olduğu durumlarda normal sınırlarda yani <3mm olup hastalığın aktive olması durumunda duvar kalınlığı artmaktadır [61][60]. Kolonda haustra kaybı ve doppler USG ile yapılan

değerlendirmede bağırsak duvarında ve etrafındaki mezenter dokuda artmış kan akımı ÜK'de görülen diğer USG bulgularıdır [62].

d) Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Ülseratif kolitte BT'de bağırsak duvarında kalınlaşma, artmış kontrastlanma, mural tabakalanma ve perikolonik lenf nodları görülebilir [63]. Kolay ulaşılabilir olması BT'nin avantajıyken radyasyon maruziyeti dezavantajıdır [64]. Fistül, abse, lenf nodları gibi ekstralüminal komplikasyonların ve perforasyon, obstrüksiyon gibi acil komplikasyonların görüntülemesinde kullanılabilir [64]

Ülseratif kolitte MRG'de kolonik mural kalınlaşma, ödem, haustra kaybı ve perikolonik lenf nodları görülebilir [65]. Radyasyon maruziyetinin olmaması MRG için avantajken; pahalı, hazırlık gerektiren ve zor ulaşılan bir tetkik olması dezavantajlarıdır [66].

2.1.5.4 Histopatoloji

Ülseratif kolit gastrointestinal sistemde rektumdan proksimal kolona kadar tutulum yapabilmektedir [2]. ÜK tanısı konulabilmesi için rektum, sigmoid kolon, asendan kolon, desendan kolon ve ileumu içeren 5 farklı alandan çoklu biyopsiler alınması önerilmektedir [2]. Kolitte görülen histolojik bulgular; fokal veya yaygın plazmasitoz, yaygın mukozal veya kript distorsiyonu, kript kaybı, kript atrofisi, mukozal atrofi ve düzensiz villöz mukozal yüzey, goblet hücre ve müsin kaybı, Paneth hücre metaplazisi ve pilorik gland metaplazisidir. Aktif dönemde ÜK'nin tipik lezyonu olan nötrofil infiltrasyonu (kript absesi) görülebilir [2][57][67][68].

2.1.5.5 Ayrıcı Tanı

Ayırıcı tanıda diğer kronik ishal yapan nedenler incelenmelidir. Bu nedenler içerisinde radyasyon koliti, enfeksiyöz kolitler, irritabl bağırsak sendromu, diversiyon koliti, soliter rektal ülser sendromu, graft versus host hastalığı, divertiküler kolit, ilaç ilişkili kolit, yaygın değişken immün yetmezlik, kolorektal maligniteler, behçet hastalığı ve Crohn hastalığı bulunmaktadır [69][70][71][72].

Crohn Hastalığı, gastrointestinal sistemde herhangi bir yerde transmural tutulum yapabilen ilerleyici inflamatuar bir bağırsak hastalığıdır. Ülseratif kolit ile ayrımının yapılması önem arz etmektedir [58]. ÜK ve CH arasındaki farklar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayrımı

	Ülseratif Kolit	**Crohn Hastalığı**
Tutulum Yeri	Rektum ve Kolon, nadiren terminal ileum	Tüm gastrointestinal sistem
İnflamasyon	Mukozayla sınırlı, kriptler, kript abseleri, granülom (nadir)	Transmural tutulum, kript abseleri, granülomlar
Ülser	Yüzeyel ülser	Aftöz ve lineer ülser,
İntestinal komplikasyonlar	Striktür (nadir), psödopolip, kolonda kısalma ve daralma, toksik megakolon	Striktür, fistül, abse, obstrüksiyon
Klinik	Ateş, karın ağrısı, kanlı ishal, kilo kaybı	Ateş, karın ağrısı, ishal, kilo kaybı

2.1.6 Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

ÜK'de hastalık aktivitesinin belirlenmesi hem prognoz belirlemek hem de tedavi yanıtı değerlendirmek için önemlidir. Hastalık aktivitesi belirlemek için kullanılabilecek birçok aktivite skoru bulunmaktadır. Bu skorlardan bir kısmı sadece endoskopik olarak aktivite değerlendirmesi için kullanılırken bir kısmı endoskopik aktivite ile beraber klinik değerlendirme de içermektedir. ÜK hastalığın şiddeti ve tutulum yerlerine göre sınıflandırılabilir. Hastalık rektumdan proksimal kolona kadar tüm kolonu tutabilmekte ve tutulum yerlerine göre proktit, proktosigmoidit, sol tutulumlu ülseratif kolit ve ekstansif kolit, pankolit olarak isimlendirilmekte olup Montreal sınıflamasına göre tutulum sadece rektumda ise E1, inen kolondan proksimale geçmiyorsa E2, splenik fleksurda da dahil da da proksimalde tutulum varsa E3 olarak sınıflandırılmaktadır. Montreal sınıflaması hastalığın kolondaki yayılımını değerlendirmek için kullanılır [14]. Tablo 2'de Montreal sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2. Montreal Sınıflaması

E1	Proktit	Rektum
E2	Proktosigmoidit	Rektum, sigmoid kolon
E2	Sol tutulumlu Kolit	Rektum, sigmoid kolon, inen kolon
E3	Ekstansif kolit	Splenik fleksura proksimaline geçen tutulum
E3	Pankolit	Tüm kolonun tutulumu

Ülseratif kolit hastalığın şiddetine göre hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırılabilmekte ancak kullanılan Truelove Witts indeksi, Mayo skoru, Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi, Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi (SCCAI), Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi (UCEIS) gibi çok çeşitli aktivite indeksleri olduğundan literatürde hafif, orta, ağır hastalık tanımları değişebilmektedir.

Klinik aktivite indeksleri içerisinde en eski indeks Truelove Witts indeksidir ve hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalık şiddetini hafif, orta, ağır olarak 3'e ayıran bu indeks yeterli ölçüde dinamik değildir ve kantitatif değerlendirme yapamamaktadır [73]. Bu indekse göre günde 2 ve altında kansız dışkılama, taşikardi ve ateş olmaması, hemoglobin ve ESH'nin normal veya normale dönmekte olması ve kilo alımı remisyon olarak değerlendirilmektedir [73][74]. Truelove Witts İndeksi tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Truelove Witts İndeksi

	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
Dışkılama Sayısı/gün	<4	4-6	>6
Dışkıda Kan	Seyrek	Sıklıkla	Her zaman
Vücut Sıcaklığı C°	<37.5	<37.8	>37.8
Nabız (atım/dk)	<90	<90	>90
Hemoglobin (g/dL)	>11,5	>10.5	<10.5
ESH (mm/s)	<20	<30	>30

Tek başına klinik bulguların veya endoskopik bulguların aktivite değerlendirilmesinde yetersiz kalacağı düşüncesiyle her iki indeksi de kapsayan kombine indeksler geliştirilmiştir. Mayo indeksi bunlardan biridir. Endoskopik subskor günümüzde en yaygın olarak kullanılanı olup 0-3 arasında değer almaktadır. 0-1 puan remisyon, 0 puan endoskopik mukozal iyileşme olarak kabul edilmektedir. Mayo klinik subskoru 0-9 puan arasında değişmekte olup dışkılama sıklığı, rektal kanama ve klinisyenin genel görüşünü içermektedir. Mayo klinik subskoru ve endoskopik subskorunun birleşimiyle total mayo indeksi oluşmakta olup 0-12 arasında puanlama yapılmaktadır. 2 ve altı remisyon, 3-5 hafif, 6-10 orta, 11-12 şiddetli aktivite göstermektedir. Tedavi değerlendirilmesi yapılırken bazal skorda 3 puandan fazla düşüş olması veya rektal kanama subskoru 0-1 olduğunda; ya da rektal kanama subskorunda 1 puan düşüşle beraber total skorda %30 azalma varsa klinik cevap olarak kabul edilir. Klinisyene göre göreceli olması skorlamanın dezavantajıdır [75][57][48]. Mayo skorlaması tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. MAYO Skorlaması

	0	1	2	3
Gaita sıklığı	Normal sıklıkta	Normalden 1-2 fazla	Normalden 3-4 fazla	Normalden >5 daha fazla
Rektal Kanama	Yok	Çizgi şeklinde	Gaita ile beraber belirgin kan	Sadece kan
Endoskopi Bulguları	Normal/inaktif	Hafif aktiviteli	Orta aktiviteli	Ağır aktiviteli
Klinisyenin değerlendirmesi	Normal	Hafif aktiviteli	Orta aktiviteli	Ağır aktiviteli

Racmilewitz indeksi valide edilmemiş bir endoskopik indeks olup 0-12 puan arasında skorlanmaktadır [57][76]. Racmilewitz sınıflaması tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Racmilewitz Sınıflaması

Granülasyon	Yok	0
	Var	2
Vaskülarite	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Frajilite	Yok	0
	Dokunmayla	2
	Spontan	4
Mukozal Hasar	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

UCEIS, Rachmilewitz indeksine benzeyen ancak inflamatuar aktiviteyi gözlemci farkını minimale düşürerek ölçen bir indekstir. Total skor 0-8 arasında değişmekte olup, 1'den küçük olması remisyon olarak kabul edilir [77]. UCEIS, tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. UCEIS

Vasküler patern	Normal, net bir şekilde izlenen vasküler yapılar	0
	Vasküler yapıların yamalı olarak kaybı	1
	Vasküler yapıların tamamen kaybı	2
Kanama	Görünen kan yok	0
	Mukoza yüzeyinde yıkanabilen pıhtılaşmış kan	1
	Lümende bir miktar serbest sıvı kan	2
	Lümende açık kan veya yıkama sonrası sızıntı şeklinde kan	3
Erozyon ve ülser	Normal mukoza	0
	Mukozada <5mm beyaz veya sarı düz kenarlı defektler	1
	Erozyonlarla kıyaslandığında yüzeyel , >5mm üzeri fibrin kaplı mukozal defektler	2
	Kenarları hafifçe kalkık mukozada daha derin defektler	3

SCCAI hastaların daha çok yaşam kalitesini dikkate alan parametrelerin yoğunlukta olduğu bir klinik skorlama indeksidir. [78]. 0-19 arasında değerlendirme yapılmakta olup <2 remisyon olarak değerlendirilmektedir. Total değerde 2 puandan fazla düşüş tedaviye yanıt olarak değerlendirilmektedir [78]. SCCAI, tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. SCCAI

Gaita Sıklığı	1-3	0
	4-6	1
	7-9	2
	>9	3
Gece Dışkılama	1-3	1
	4-6	2
Dışkılama aciliyeti	Sıkışarak	1
	Hemen	2
	İnkontinans	3
Dışkıda Kan	Eser	1
	Arada sırada	2
	Genellikle belirgin	3
Genel İyilik Hali	Çok iyi	0
	Normalin hafif altında	1
	Kötü	2
	Çok kötü	3
	Korkunç	4
Ekstrakolonik Bulgular	Her birisine 1 puan	

2.1.7 Tedavi

Ülseratif kolitte tedavi hedefi endoskopik, klinik ve histolojik remisyonla tam bir mukozal iyileşme görülmesidir. [15]Tedaviye ilk yanıt ortalama 2-4 hafta arasında gözlenirken optimal yanıt için ortalama 12-16 hafta sonra değerlendirme önerilmektedir [15].

Tedavi seçiminde hastalığın şiddeti ve tutulum yeri önem arz eder [17]. Tedavide 5-aminosalisilik asid (5-ASA) ve sülfapiridin gibi aminosalisilatlar, kortikosteroidler, azatiopürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) gibi immünmodülatör ilaçlar ile infiliksimab, adalimumab gibi tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri, anti-integrin ankoru olan vedolizumab, IgG1 monoklonal antikoru olan Ustekinumab ve janus kinaz inhibitörü olan tofasitinib gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır [16].

2.1.7.1 Hafif-Orta Şiddetli Ülseratif Kolit Tedavisi

Remisyon indüksiyonunda oral mesalazin, topikal mesalazin ve topikal steroid, oral mesalazinle beraber topikal steroid, kolonik salınımlı oral steroid, sistemik steroid ve tiopürinler kullanılabilir. AZA'nın etkisi yavaş olduğundan remisyon indüksiyonunda eğer remisyon idamesinde de verilecekse tercih edilmelidir [16]. Remisyon idamesinde oral mesalazin, topikal mesalazin ve tiopürinler kullanılabilir [16].

2.1.7.2 Orta-Ağır Şiddetli Ülseratif Kolit Tedavisi

Remisyon indüksiyonunda sistemik steroidler, Anti-TNF'ler (infiliksimab, adalimumab, golimumab), anti-integrinler (vedolizumab), IL-12/23 hedefli tedaviler (ustekinumab) ve janus kinaz inhibitörleri (tofasitinib, upadasitinib) kullanılabilir. [16]. Remisyon idamesinde sistemik steroidler hariç diğer ajanlarla devam edilebilir [16].

2.1.7.2 Şiddetli Aktif Ülseratif Kolit Tedavisi

Sistemik steroidler, sistemik steroide yanıtsız olgularda infiliksimab veya intravenöz (İv) siklosporin kullanılabilir. İv siklosporine yanıt alınan olgularda oral siklosporine geçilmeli beraberinde tiopürin de başlanmalıdır [79].

2.1.7.3 Cerrahi Tedavi

Hayatı tehdit eden bir veya daha fazla komplikasyon gelişen ülseratif kolitili hastalar cerrahi tedavi gerektirir [80]. Bu komplikasyonlar arasında kolon perforasyonu, hayatı tehdit eden gastrointestinal hemoraji ve toksik megakolon yer almaktadır [80] . Akut fulminan kolitin ilk basamak tedavisi iv glukokortikoidler olmakla beraber medikal tedaviye dirençli akut fulminan kolit gelişmesi durumunda acil cerrahi tedavi yapılması gerekmektedir [81]. İlerlemiş ülseratif koliti olan hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 30'unun sonunda bir cerrahi rezeksiyon ihtiyacı olacağı tahmin edilmektedir. [82]. Kolektomi ÜK için küratiftir [83]. 10 yılın üzerinde ülseratif kolit tanısı olan hastalar kolorektal malignite için yüksek risklidir [84]. Bu nedenle 10 yıldan uzun süredir ÜK tanısı olan hastalarda malignite gelişmesini önlemek amacıyla elektif cerrahi uygulanabilir. [84]. Yine displazi içeren poliplerin varlığı kolorektal malignite riskini arttırdığından elektif cerrahi önerilmektedir [84]. Maksimum medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden veya medikal tedaviye yan etkiler nedeniyle devam edemeyen hastalara da cerrahi tedavi önerilebilir. En fazla kabul gören cerrahi şekli restoratif total proktokolektomi ve ileal poş anal anastomoz operasyonudur [85]. Bazı hastalarda rektum koruyucu total kolektomi de planlanabilir [85].

2.1.8 Komplikasyonlar

2.1.8.1) Toksik Megakolon

Toksik megakolon, kolonun total veya segmental nonobstrüktif dilatasyonudur. işkilendirilen bu tablo aslında kolonun hemen hemen her inflamatuar veya enfeksiyöz durumunda oluşabilmektedir [86]. Tanı için radyolojik olarak kolon dilatasyonu (diameter >6cm) olmasıyla beraber; ateş, taşikardi, nötrofilik lökositoz ve anemiden en az üçü ve dehidratasyon, elektrolit imbalansı, hipotansiyon ve sensorial bozukluklardan birisinin olması gerekmektedir [87].

Toksik megakolon gelişen hastalarda hipokalemi, metabolik alkoloz, hipoalbüminemi, CRP ve sedimentasyon yüksekliği, nötrofilik lökositoz görülebilir [88].

Kolonik inflamasyon makrofaj ve düz kas hücrelerinden nitrik oksit (NO) sentezini arttırmaktadır. NO düz kas tonusu inhibe etmekte bu durumda kolonik

dilatasyona sebep olmaktadır [89]. Bunun dışında ÜK'de yalnızca kolon mukozası inflame olurken toksik megakolonda düz kas tabakası da inflame ve paralizedir ve bu durumun miyenterik pleksusa da zarar verdiği öngörülmektedir.[90] Hipokalemi, motilite azaltan ajanlar, opioidler, antikolinerjikler, antidepresanlar, glukokortikoidlerin ani kesilmesi, baryumlu enemalar ve kolonoskopi hazırlığı toksik megakolonu presipite edebilecek risk faktörleridir [90]. Sülfasalazin ve 5-ASA bileşikleri toksik megakolona neden olabilir ve tedavide yerleri yoktur. Bu nedenle ÜK hastalarında toksik megakolon tablosu düzeldikten sonra başlatılmalı veya devam edilmelidir [90].

Tedavide glukokortikoidler, risk faktörü olabilecek elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, hidrasyon ve antibiyoterapi kullanılmaktadır. 48-72 saat içerisinde yanıt beklenmekte, yanıtsızlık ve perforasyon durumunda cerrahi tedavi uygulanmaktadır [88].

2.1.8.2) Striktür

Ülseratif kolit vakalarının yaklaşık %10'unda tekrarlayan inflamasyon ve kas hipertrofisi nedeniyle benign striktürler oluşabilir [91]. Striktürler en sık rektosigmoid bölgede görülmekte ve obstrüksiyonlara yol açabilmektedirler. ÜK'de görülen striktürler biyopsi ile aksi kanıtlanıncaya kadar malign kabul edilmelidir. Malignite dışlanamıyor veya obstrüksiyon semptomları devamlılık gösteriyorsa cerrahi tedavi gerekmektedir [92].

2.1.8.3) Kolorektal Kanser (KRK)

ÜK tanısı almış hastalar kolorektal kanserler için artmış risk altındadırlar. Hastalığın süresi ve yaygınlığı KRK için en önemli risk faktörleridir [93].

ÜK varlığı KRK prognozunu kötüleştirir [94]. ÜK'nin kolondaki tutulum yerine göre riski değişmekte; proktit ve rektosigmoiditi olan hastalar KRK için daha düşük riskli iken ekstansif kolit ve pankoliti olanlar daha yüksek risk altındadır [33][94]. ÜK varlığı dışında, ÜK komplikasyonlarından olan striktürlerin, psödopoliplerin (iki kat artmış risk) ve back-wash ileitin varlığı, aile öyküsü (iki kat artmış risk), erkek cinsiyet, primer sklerozan kolanjit varlığı (dört kat artmış risk) ve erken tanı almış olmak da risk faktörüdür [33][94].

Pankolit hastalarında semptomların başlamasından 8-10 yıl sonra KRK riski artmaya başlar [95]. Prospektif bir çalışmada KRK'nin kümülatif insidansı 20 yıl sonra %2,5 ve 30 yıl hastalıktan sonra %7,6 saptanmıştır [95][96][97].

2.1.8.4) Poşit

İleal poş anal anastomoz (İPAA) yapılan ÜK'li hastalarda operasyon esnasında oluşturulan poşun inflame olmasına poşit denilmektedir. İşlem sonrası ilk 6 ayda daha sık görülmekte olup İPAA'nın uzun dönem komplikasyonudur. IL-1 reseptör antagonisti kullanmak, NOD2/CARD15 genetik polimorfizmi olması, ekstansif ÜK, Back-Wash ileitis, trombositozis, preoperatif kortikosteroid kullanımı, ekstraintestinal bulgular (özellikle PSK), pANCA pozitifliği, sigara içmemek, NSAİİ kullanımı ve artralji poşit için risk faktörüdür [98].

2.2- CALLY İNDEKSİ

CRP-albümin-lenfosit indeksi, serum C-reaktif protein (CRP), serum albümini ve lenfosit sayısına dayanan geliştirilmiş bir immünonütritif skorlama sistemidir [99]. Literatüre yakın zamanda girmiş ve güncel olarak farklı hastalıklar için çalışmaları yapılmaktadır. 2021 yılında Müller ve arkadaşları beslenme durumunu yansıtan albümin düzeyi ve bağışıklık durumunu yansıtan lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan prognostik nutrisyonel indeksinin (PNI), birçok kanserde sağkalım ve prognozla ilişkili nutrisyonel ve immünolojik durumu göstermede yararlı olması ve CRP'nin hepatosellüler karsinomlu (HCC) hastalar için prognostik bir faktör olarak tanımlanmasından yola çıkarak transarteriyel kemoembolizasyon uygulanan hepatoselüler karsinomlu hastalar için immünonütritif bir skorlama olarak hem PNI hem CRP'yi içeren CALLY indeksini oluşturulmuşlardır [100][101][102][99].

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışmanın Yeri ve Tipi

Çalışma için, İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Kasım 2020-Ekim 2024 tarihleri arasında ülseratif kolit atağı nedeniyle interne edilen hastaların dosyaları taranmış, çalışma şartlarına uyan 113 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmıştır.

3.2 Etik Kurul

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.10.2024 tarih ve 257 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek 2).

3.3 Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Örneklem büyüklüğü hesabı için *G*Power 3.1.9.4 paket* programı kullanılmıştır. Bu çalışmada, ülseratif kolit hastalarının atak anında mayo skorları ile cally indeksi değerleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını test etmek için *Korelasyon Analizi Testi* çözümlenmesi kullanılarak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında yaygın bir şekilde kullanılan etki büyüklüğü hesaplanması gerekmektedir. Etki büyüklüğünün hesaplanması için Cohen (1988) tarafından ρ değeri referans aralıkları önerilmiştir. Ayrıca, ρ değeri 0.10, 0.30 ve 0.50 olmak üzere sırasıyla küçük, orta ve yüksek düzeyde etki büyüklüğü olarak yorumlanmaktadır. [103]. Bu nedenle örneklem hesabı için korelasyon katsayısı 0.30 (Pearson korelasyon katsayısı: ρ), yanılma olasılığının 0.05 ve çalışmanın gücünün %90 olarak kabul edildiğinde en az 112 kronik ülseratif kolit hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiği görülmüştür.

3.3.1 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş üzerinde, ülseratif kolit atak ile interne edilip laboratuvar tetkikleri ve hasta dosyalarında çalışmada kullanılacak olan Mayo skoru ve CALLY indekslerinin hesaplanabilmesi için yeterli veri bulunan hastalar dahil edilmiştir.

Dosyalarında yeterli bilgi bulunmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hematolojik hastalıkları, inflamatuar hastalıkları ve malignitesi olan hastalar çalışmanın bir değişkeni olan CALLY indeksi hesaplanmasında kullanılan CRP, albümin ve lenfosit değerlerinin değişmesine neden olabileceğinden çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4 Değerlendirilen Değişkenler

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ve komorbit hastalıkları dosyalarından temin edildi.

Hastaların kolonoskopi raporları incelenerek tutulum yerleri tespit edildi. Montreal sınıflamasına göre; sadece rektumda tutulumu olan hastalar (proktit) E1, rektum ve sigmoid kolonda tutulumu olanlar (proktosigmoidit) ile rektum, sigmoid kolon ve inen kolonda tutulumu olanlar (sol tutulumlu) E2, splenik fleksura proksimaline geçen tutulumu olanlar (ekstansif kolit) ve tüm kolonun tutulduğu hastalar (pankolit) E3 olarak sınıflandırıldı.

CRP, albümin ve lenfosit değerlerine Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarında bakılmış; CRP değerleri Cobas 8000 c702 cihazında CRP4 kitiyle immünotürbidimetrik olarak, albümin değerleri Cobas 8000 c702 cihazında ALB2 kitiyle kolorimetrik olarak ölçülmüştü.

Hasta dosyalarında bulunan anamnez bilgileri ve hastanemiz gastroenteroloji kliniği endoskopi ünitesinde gastroenterologlar tarafından yapılan kolonoskopi raporları temin edilerek Mayo skoru hesaplandı. Mayo skoru 0-3 arasında puanlanan 4 ayrı subskor ile hesaplanmaktadır. (Tablo 3) Bu 4 subskor sonucu toplanmakta 0-12 arasında mayo skoru belirlenmektedir. <2 remisyon olarak değerlendirilmekte, Mayo skorunun artışı hastalık aktivitesi ile korele olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda mayo skoru <2 olan hastalar 1.grup, mayo skoru 2-3-4 olanlar 2.grup, mayo skoru 5-6-7 olanlar 3.grup, mayo skoru 8-9-10-11-12 olanlar 4.grup olarak değerlendirilmiştir.

CALLY indeksi CRP, lenfosit ve albümin değerleri kullanılarak (Albümin (g/L) × Lenfosit 10^9/L) / (CRP g/L × 10^4) formülüyle hesaplanmaktadır [104].

Hastaların CALLY indeksleri ÜK atak ile hastaneye başvuru anında alınan laboratuvar değerleri ile hesaplanmış, Mayo skorları ise atak anında alınan anamnez ve kolonoskopi bulguları ile hesaplanmıştır.

3.5 Verilerin Analizi

Çalışmada toplanan veriler ile bir veri formu oluşturuldu. Verilerin analizinde SPSS versiyon 27 (IBM Co. USA) kullanılırken, grafiklerin dizaynında Graphpad Prism 9 kullanıldı. Verilerin sınıflaması yapıldı. Kategorik verilerin tanımlamasında yüzde ve frekans değeri kullanılırken, aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ki kare testi kullanıldı. Numerik veriler için dağılım analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler için ortalama ±Standart deviasyon kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin tanımlanmasında ortanca ve çeyrekler arası mesafe (IQR) kullanıldı. Normal dağılıma uyan numerik değerlerin analizinde t-test ve ANOVA kullanılırken posthoc test olarak Tukey analizi yapıldı, normal dağılıma uymayan numerik verilerin analizinde non-paramterik testler kullanıldı. Bağımsız değişken için sınır değeri ve güç analizinde Alıcı Operatör Karakterizasyonu (ROC) analizi yapıldı. Numerik skorlar arasındaki korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi yapıldı. Saptanan verilerden p değeri 0,05'in altında olan bulgular anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Çalışma için ÜK atak ile interne edilmiş 126 hastanın dosyası tarandı. 2 hasta kronik myeloproliferatif hastalığı olması, 4 hasta romatolojik inflamatuar hastalığı olması, 2 hasta malignitesi olması ve 5 hasta da atak anında kolonoskopisi olmaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 113 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 56'sı (%49,6) kadın iken, 57'si (%50,4) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 35,70±13,96 olarak saptandı. Hastaların 21'inde (%18,6) komorbit hastalık mevcut olup, 7 hastada hipertansiyon, 6 hastada diyabetes mellitus, 2 hastada benign prostat hiperplazisi görüldü. Tablo 8'de hastaların demografik verileri ve ek hastalıklar mevcuttur.

Tablo 8. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Hasta (n=113)
Yaş (yıl, ortalama±SD)	35,70±13,96
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	56 (%49,6)
Erkek (n, %)	57 (%50,4)
Komorbit Hastalık	
Hipertansiyon (n, %)	7 (%33,3)
Diyabetes mellitus (n, %)	6 (%28,57)
Benign prostat hiperplazisi (n, %)	2 (%9,52)
Astım (n, %)	1 (%4,76)
Osteoporoz (n, %)	1 (%4,76)
Serebral palsi (n, %)	1 (%4,76)
Migren (n, %)	1 (%4,76)
Gastrit (n, %)	1 (%4,76)
Hepatosteatoz (n, %)	1 (%4,76)

SD: Standart Deviasyon

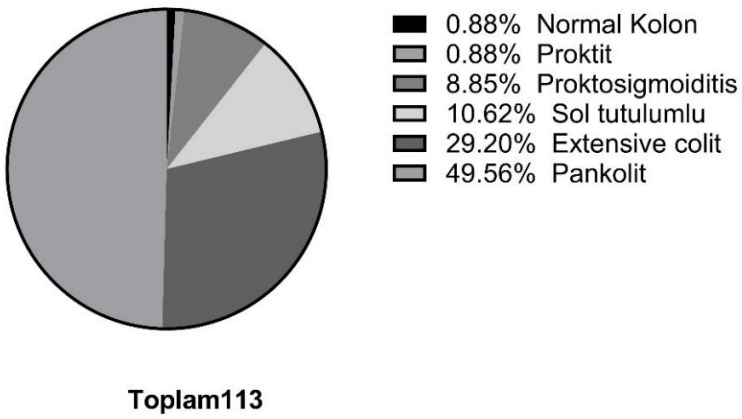
Hastaların albümin ortalaması 35,19±9,43 g/L, Lenfosit ortalaması 2132,21±766,71 10^9/L iken, CRP ortanca değeri 27 (63,75) mg/L ve CALLY ortanca değeri 0,26 (0,74) olarak saptandı. Tablo 9'da hastaların biyokimyasal değerleri yer almaktadır.

Tablo 9. Hastaların Biyokimyasal Değerleri

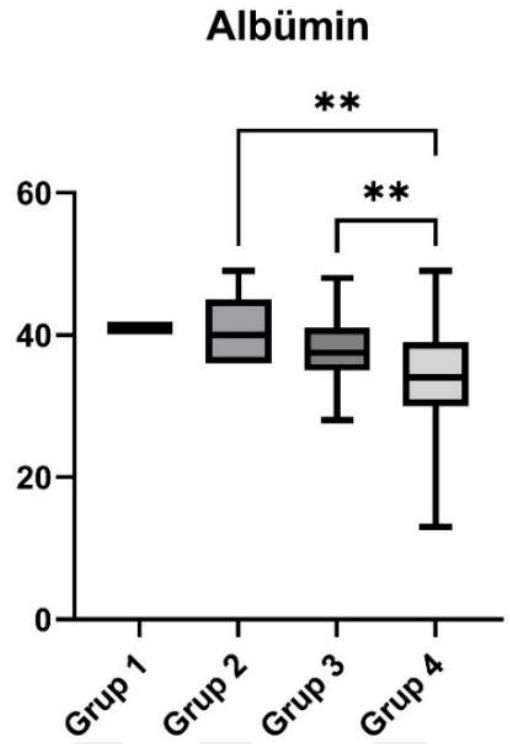
Değişken	
Albümin (ortalama±SD)	35,19±9,43 g/L
Lenfosit (ortalama±SD)	2132,21±766,71 10^9/L
CRP (ortanca (IQR))	27 (63,75) mg/L
CALLY (ortanca (IQR))	0,26 (0,74)

SD: Standart Deviasyon, IQR: (25-75 persentil)

Yapılan endoskopi sonrasında 56 (%49,56) pankolit, 33 (%29,2) ektansif kolit, 12 (%10,62) sol tutulumlu kolit, 10 (%8,85) proktosigmoidit, 1 (%0,89) proktit ve 1 (%0,89) normal tutulum görüldü (Şekil 1).

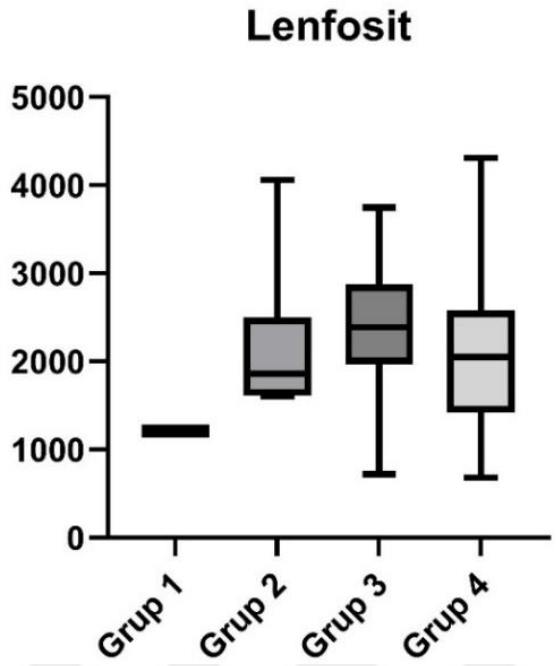


Şekil 1. Endoskopik Tutulum Yerlerinin Dağılımı



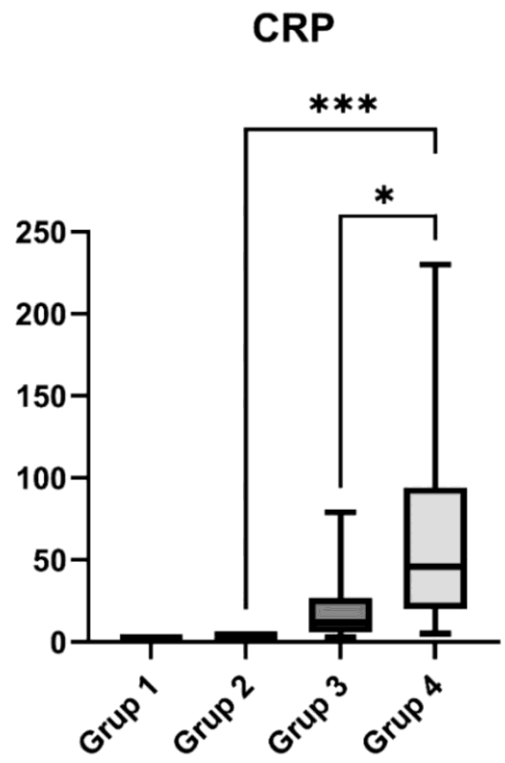
Şekil 2. Albümin Değerinin Mayo Sınıflarına Göre Karşılaştırılması

Albümin değerinin Mayo sınıflarına göre karşılaştırılmasında, Grup 1 için 41 g/L, Grup 2 için ortalama 41 g/L, 14±4,98 g/L, Grup 3 için 37,83±5,26 g/L ve Grup 4 için 33,51±6,34 g/L olarak saptandı (F=6,502, p=0,004). Yapılan karşılaştırmada skorlar arasında anlamlı farklılık görüldü (Şekil 2)



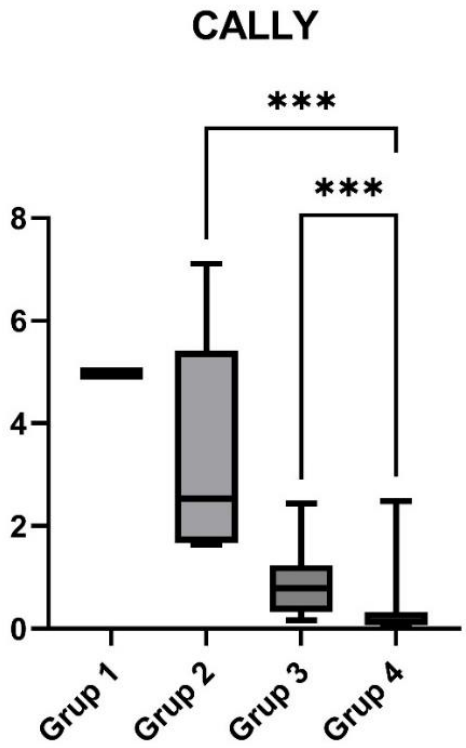
Şekil 3. Mayo Sınıflarına Göre Lenfosit Oranları

Lenfosit değerleri arasında yapılan karşılaştırmada, Grup 1 için lenfosit değeri 1210 10^9/L, Grup 2 için 2236±866,9 10^9/L, Grup 3 için 2362±663,1 10^9/L ve Grup 4 için ortalama 2043±783,9 10^9/L olarak saptandı. Sınıflar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,151). (Şekil 3)



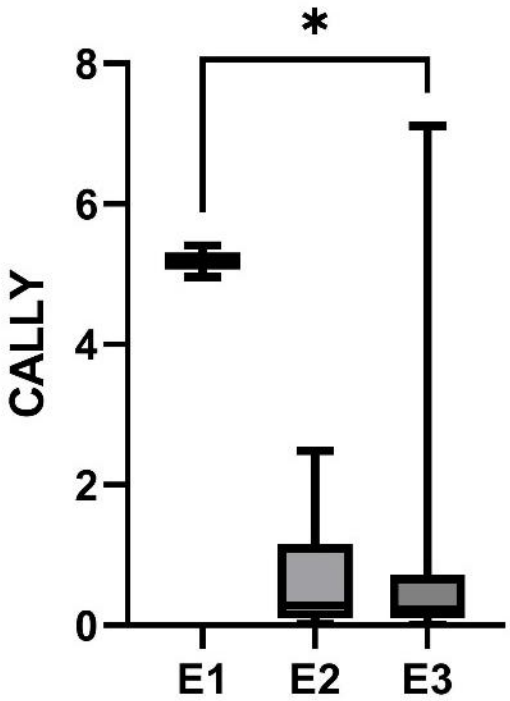
Şekil 4. Mayo Sınıflarına Göre CRP Karşılaştırılması

CRP değerine göre yapılan karşılaştırmada, Grup 1 için 1, Grup 2 için ortalama 3,13±1,46 mg/L, Grup 3 için ortalama 19,57±18,95 mg/L ve Grup 4 için ortalama 68,15±61,83 mg/L olarak saptandı. Mayo sınıfları arasında anlamlı farklılık görüldü ($F=8,681$, $p<0,001$). (Şekil 4)



Şekil 5. Mayo Skoruna Göre CALLY Skorunun Karşılaştırılması

CALLY skoru için yapılan karşılaştırmada Grup 2 ortanca değeri 2,53 (3,74), Grup 3 ortanca değeri 0,78 (0,91) ve Grup 4 ortanca değeri 0,139 (0,25) olarak saptandı. Yapılan karşılaştırmada Mayo sınıflarına göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). (Şekil 5)



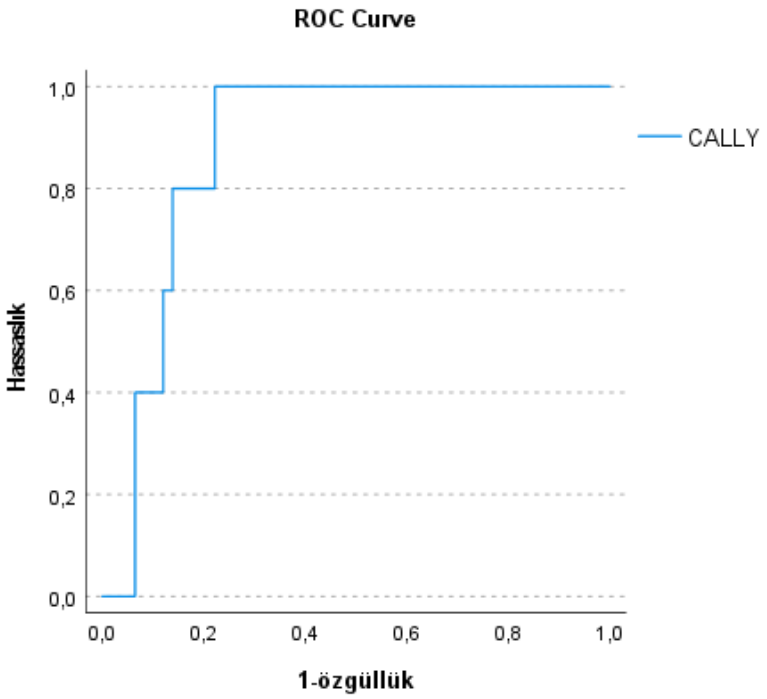
Şekil 6. Tutulum Yerlerine Göre CALLY Skoru Karşılaştırılması

Tutulum yerlerine göre yapılan karşılaştırmada, E1 için ortanca CALLY 5,18 (0,5), E2 için ortanca CALLY 0,28 (1,04) ve E3 için ortanca CALLY değeri 0,22 (0,61) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülürken (Kruskal-Waills=6,48, p=0,039), E1 grubu E3 grubundan anlamlı ölçüde yüksek gözlendi.

Mayo skorundan saptanan puan ile CALLY skoru arasında yapılan korelasyon karşılaştırmasında negatif ilişki görüldü (Pearson korelasyon=-0,704, p<0,001). Mayo skoru ile CALLY skoru arasında yapılan ROC analizinde, Mayo Skoru 5 ve üzerinde bulunan hastalar için eğri altında kalan alan (AUC) 0,878 olarak saptandı (p<0,001). Bu değer için sınır değeri olarak 0,833 saptanırken, %100 hassaslık ve %78,8 özgüllük gösterdiği görüldü. Tablo 10 ve Şekil 7'de ROC analizi bulguları yer almaktadır.

Tablo 10. ROC Analizi

	AUC	p-Değeri	Sınır değer	Hassaslık	Özgüllük
Mayo>5	0,878	<0,001	0,833	%100	%78,8



Şekil 7. Mayo>5'e Göre ROC Analizi

5-TARTIŞMA

Ülseratif Kolit, etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış tekrarlayan inflamasyon atakları ve iyileşme dönemleri ile giden kronik inflamatuar bir bağırsak hastalığıdır [1][2]. Hastalar en çok kanlı ishal, tenezm ve urgency ile hastaneye başvurmaktadır. Hastalığın aktivite şiddetlini saptamak hem prognoz belirlemek hem de tedavi yanıtı değerlendirmek için önemlidir. Hastalık aktivitesi belirlemek için endoskopik veya endoskopik aktivite ile beraber klinik değerlendirme de içeren birçok aktivite indeksi vardır. Biz çalışmamızda aktivasyon şiddetini belirlemek için hem endoskopik ve hem klinik değerlendirme içeren Mayo skorunu kullandık.

Çalışmamızda ülseratif kolit atağı nedeniyle interne edilen 113 hasta demografik olarak incelendi. Literatürde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda ülseratif kolitin cinsiyet baskınlığı açısından değişik sonuçlar mevcuttur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ülseratif kolit insidansı erkeklerde daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda ülseratif kolit atak ile interne edilen hastaların 56'sı (%49,6) kadın hasta iken yüzde 57'si (%50,4) erkek hasta olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ÜK yaş olarak bimodal dağılım göstermekte, ilk pikini 15-30 yaş arasında yapmakta, ikinci pikini 50-80 yaş arasında yapmaktadır [6] . Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 35,70±13,96 olarak saptandı. Retrospektif olarak yapılan çalışmaya veri yetersizliği nedeni ile hastaların tanı alma yaşları eklenmedi.

Tek başına klinik bulguların veya endoskopik bulguların aktivite değerlendirilmesinde yetersiz kalacağı düşüncesiyle her iki indeksi de kapsayan kombine indeksler geliştirilmiştir. Mayo indeksi bunlardan biri olup; total mayo indeksi, mayo klinik subskoru ve mayo endoskopik subskorundan oluşmaktadır. Endoskopik subskor günümüzde en yaygın olarak kullanılanı olup 0-3 arasında değer almaktadır. 0-1 puan remisyon, 0 puan endoskopik mukozal iyileşme olarak kabul edilmektedir. Mayo klinik subskoru 0-9 puan arasında değişmekte olup dışkılama sıklığı, rektal kanama ve klinisyenin genel görüşünü içermektedir. Mayo klinik subskoru ve endoskopik subskorunun birleşimiyle total Mayo skoru oluşmakta olup 0-12 arasında

puanlanmaktadır. Tedavi değerlendirilmesi yapılırken bazal skorda 3 puandan fazla düşüş olması veya rektal kanama subskoru 0-1 olduğunda; ya da rektal kanama subskorunda 1 puan düşüşle beraber total skorda %30 azalma varsa klinik cevap olarak kabul edilir [75][57][48].

CRP insan serumunda 0.5 ng/dl gibi çok düşük değerlerde bulunan pentamerik bir akut faz proteinidir. CRP esas olarak dolaşımdaki interlökin-6'ya daha az oranda interlökin-1β ve Tümor Nekrozis Faktör-α'ya yanıt olarak hepatositler tarafından üretilir.[105] Hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkinlik gösterir. Patojenlerin tanınması ve eliminasyonunu, apoptotik ve nekrotik hücrelerin temizlenmesini sağlar. Bu bağlamda hem doğal hem kazanılmış immünitede rol oynar. İnflamasyonun ortaya çıkışından 3-6 saat sonra yükselmeye başlayıp 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Yarı ömrü yaklaşık 18-19 saattir [106].

CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları ülseratif kolitte yükselir bu yükseliş şiddetli ülseratif kolitte daha fazla iken veya hafif ila orta şiddette hastalıkta daha az olabilir [2]. CRP konsantrasyonu endoskopik hastalık aktivitesi ile zayıf bir korelasyon gösterdiği için ÜK şiddeti belirlemede daha az faydalı bulunmuştur [107]. Aktif ÜK'li bazı hastalarda CRP seviyesi normal olabilir [107]. Ülkemizde 149 ÜK hastası ile yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesinin C-reaktif protein seviyesi ile pozitif bir korelasyonu olduğu gösterilmiştir [108] . Çalışmamıza alınan 113 ÜK hastasının CRP ortanca değeri 27(63.75) olarak saptandı. CRP değerine göre yapılan karşılaştırmada, Grup 1 için 1, Grup 2 için ortalama 3,13±1,46, Grup 3 için ortalama 19,57±18,95 ve Grup 4 için ortalama 68,15±61,83 olarak saptandı. Mayo sınıfları arasında anlamlı farklılık görüldü ($F=8,681$, $p<0,001$). Bu verilerle literatüre benzer şekilde hastalık şiddeti ile CRP düzeyinin pozitif korelasyonu olduğu görüldü.

Ülseratif kolit hastalarında lenfositler, sitokinler ve bağırsak proteazları salgılayarak mukozal tabaka hasarına neden olur. Bu bağışıklık hücreleri lamina proprianın inflamasyon olan bölgesinde birikme eğilimindedir [109]. Aktif inflamatuar bağırsak hastalığı olan bireylerde, inflamasyona yanıt olarak nötrofil sayısı artarken; lenfositler periferik dolaşımdan inflamasyonlu bağırsak dokularına geçerek periferik

lenfopeniye neden olur [110]. Literatürde tek başına ÜK ve lenfosit seviyelerini karşılaştıran çok fazla çalışma olmamakla beraber Zhang ve arkadaşlarının 174 ÜK hastası ve kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada lenfosit düzeyinin ÜK hastalarında kontrol gurubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.[52] Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve ÜK ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. NLR ile klinik hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların birçoğu hem CH hem de ÜK hastalarında daha yüksek NLR değerlerinin daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu bulmuştur [111].

Çalışmamıza alınan 113 ÜK hastasının lenfosit değerleri arasında yapılan karşılaştırmada, Grup 1 için lenfosit değeri 1210, Grup 2 için 2236±866,9, Grup 3 için 2362±663,1 ve Grup 4 için ortalama 2043±783,9 olarak saptandı. Sınıflar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,151). Bu sonuç ile lenfosit düzeyinin hastalık aktivasyon derecesi göstermede yeterli olmadığı ortaya çıkmaktadır. Literatürde lenfosit seviyesi sağlıklı insanlara oranla ÜK hastalarında anlamlı olarak düşük görülmüş olup çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmadığından bu konuda bilgi sunmamaktadır.

Albümin, altta yatan inflamatuar sürecin varlığı da dahil olmak üzere birçok faktörden etkilendiği bilinen bir akut faz reaktanıdır [112]. Enflamasyonun, hastanın beslenme durumundan bağımsız olarak albümin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir ve bu nedenle albümin negatif bir akut faz reaktanı olarak kabul edilmiştir [113]. Literatürde CRP/albümin oranı ve ÜK ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde Sayar ve arkadaşları tarafından 149 ÜK hastası ile yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi remisyondan şiddetli aktiviteye doğru arttıkça albümin düzeyi anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir [108]. Chen ve arkadaşlarının 275 ÜK ve 601 CH hastası ile yaptığı bir çalışmada aktif hastalığı olanlar hasta grubunda albümin seviyesinin remisyonda olan hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür [114].

Albümin değerinin Mayo sınıflarına göre karşılaştırılmasında, Grup 1 için 41, Grup 2 için ortalama 41,14±4,98, Grup 3 için 37,83±5,26 ve Grup 4 için 33,51±6,34 olarak saptandı (F=6,502, p=0,004). Yapılan karşılaştırmada skorlar arasında anlamlı farklılık

görüldü. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastalık aktivitesi arttıkça albümin değerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştüğü görüldü.

CRP-albümin-lenfosit indeksi, serum C-reaktif protein, serum albümini ve lenfosit sayısına dayanan geliştirilmiş bir immünonutritif skorlama sistemidir. [99] Literatüre yakın zamanda girmiş ve güncel olarak farklı hastalıklar için çalışmaları yapılmaktadır. 2021 yılında Müller ve arkadaşları beslenme durumunu yansıtan albümin düzeyi ve bağışıklık durumunu yansıtan lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan prognostik nutrisyonel indeksinin (PNI), birçok kanserde sağkalım ve prognozla ilişkili nutrisyonel ve immünolojik durumu göstermede yararlı olması ve CRP'nin HCC hastaları için prognostik bir faktör olarak tanımlanmasından yola çıkarak transarteriyel kemoembolizasyon uygulanan hepatoselüler karsinomlu hastalar için immünonutritif bir skorlama olarak hem PNI hem CRP'yi içeren CALLY indeksini oluşturulmuşlardır [100][101][102][99]. Daha sonra bu indeks oral kavite, over, mide, özofagus, akciğer gibi birçok organ malignitesinde çalışılmış ve değerli bir prognostik biyobelirteç olabileceği ve sağkalım öngörmede anlamlı olduğu saptanmıştır [115][116][117][118][119].

Mutlucan ve arkadaşlarının 190 hasta ile yaptığı bir çalışmada CALLY indeksinin anevrizmal subaraknoid kanama hastalarında mortalite öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olduğu saptanmıştır [120]. Ozdemir ve arkadaşlarının yaptığı 170 hastayı içeren bir çalışmada CALLY indeksi, hastanede yatan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar arasında hastane içi mortalitenin bir belirteci olduğu ve aynı zamanda hastane içi mortalite için tek başına CRP, albümin veya lenfosit sayısından daha üstün olduğu saptanmıştır [121].

Ülseratif kolit tanısı koymak, tedavi yanıtı değerlendirmek, aktivasyon remisyon durumunu belirlemek ve hastalığın aktivasyon seviyesini anlamak için endoskopik görüntüleme kullanılmakta olup bu işlem invaziv ve maliyetli olduğundan noninvaziv belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızda inflamatuar bir bağırsak hastalığı olan ÜK'de immünonutritif skorlama sistemi olan CALLY indeksi ile hastalık aktivitesi gösteren Mayo skorunu karşılaştırılarak CALLY indeksinin hastalık aktivasyon şiddetini göstermede yararını araştırdık. Mayo skoru ile CALLY indeksi arasında yapılan korelasyon karşılaştırmasında negatif ilişki görüldü (Pearson korelasyon=-0,704,

p<0,001). Mayo skoru ile CALLY indeksi arasında yapılan ROC analizinde, Mayo Skoru 5 ve üzerinde bulunan hastalar için eğri altında kalan alan (AUC) 0,878 olarak saptandı (p<0,001). Bu değer için sınır değeri olarak 0,833 saptanırken, %100 hassaslık ve %78,8 özgüllük gösterdiği görüldü. Bu istatistiksel analize göre CALLY skoru 0.833'ün altında olan hastaların mayo skoru %100 hassasiyet ve %78,8 özgüllükle 5 üzerindedir.

2021'de Çin'de yapılan bir çalışmada ülseratif kolit hastalarında sistemik aktivite indeksi, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı Montreal sınıflarına göre sınıflandıran hasta gruplarıyla karşılaştırılmış, her üç indeksin de pozitif korelasyonu olduğu görülmüştür. [122] Birleşik Krallık'ta 269 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaneye yatış oranları yaygın koliti olanlarda (%70) proktosigmoidit (%25) veya proktite (%13) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. [123] 2005 Montreal Dünya Gastroenteroji Kongresinin 4 kohort çalışmasını içeren çalışma raporunda proktiti olan hastalarda kolektomi riski beş yıl sonra %2 ile %9 iken pankoliti olan hastalarda %30 ile %44 arasında olduğu belirtilmiştir. [124]

Ülseratif kolit hastalığın şiddeti ve tutulum yerlerine göre sınıflandırılabilir. Hastalık rektumdan proksimal kolona kadar tüm kolonu tutabilmekte ve tutulum yerlerine göre Montreal sınıflamasına göre E1, E2 ve E3 olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızda tutulum yerlerine göre yapılan karşılaştırmada, E1 için ortanca CALLY 5,18 (0,5), E2 için ortanca CALLY 0,28 (1,04) ve E3 için ortanca CALLY değeri 0,22 (0,61) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülürken (Kruskal-Waills=6,48, p=0,039), E1 grubu E3 grubundan anlamlı ölçüde yüksek gözlendi. Literatürde konolondaki tutulum oranındaki artış mortalite, kolektomi ve inflamasyon oranı ile ilişkili bulunmuştur. CALLY indeksi de kolondaki tutulum oranıyla negatif korelasyon göstermektedir.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastalığı aktif olan 113 ÜK hastası ile hastalık aktivasyonu ve CALLY indeksi arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmanın sonucunda;

1) Hasta popülasyonunun cinsiyet dağılımı literatüre benzer şekilde anlamlı farklılık göstermemektedir.
2) Hastalığın Mayo skoruna göre belirlenen aktivasyon şiddeti ile CRP seviyeleri pozitif olarak koreledir. ($F=8,681$, $p<0,001$).
3) Hastalığın Mayo skoruna göre belirlenen aktivasyon şiddeti ile lenfosit seviyesi arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,151$). Bu sonuç ile lenfosit düzeyinin hastalık aktivasyon derecesi göstermede yeterli olmadığı ortaya çıkmaktadır.
4) Hastalığın Mayo skoruna göre belirlenen aktivasyon şiddeti ile albümin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($F=6,502$, $p=0,004$). Negatif bir akut faz proteini olan albüminin değeri düştükçe hastalık aktivasyon şiddeti artmaktadır.
5) Mayo skoru ile CALLY indeksi arasında yapılan korelasyon karşılaştırmasında negatif ilişki görüldü (Pearson korelasyon=-0,704, $p<0,001$). ÜK atak ile başvuran hastalarda CALLY skoru azaldıkça hastalık şiddetinin arttığı görüldü.
6) Mayo skoru ile CALLY indeksi arasında yapılan ROC analizinde, Mayo skoru 5 ve üzerinde bulunan hastalar için eğri altında kalan alan (AUC) 0,878 olarak saptandı ($p<0,001$). Bu değer için sınır değeri olarak 0,833 saptanırken, %100 hassaslık ve %78,8 özgüllük gösterdiği görüldü. Bu istatistiksel analize göre CALLY indeksi 0.833'ün altında olan hastaların Mayo skoru %100 hassasiyet ve %78,8 özgüllükle 5 üzerindedir.

Çalışmamıza sadece hastalığı aktif durumda olan hastalar alındığından remisyondaki hastalardaki Cally indeksi seviyesi görülememesi, retrospektif olarak yapıldığından tedavi öncesi ve sonrası Cally indeksindeki değişimin görülememiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak çalışmamız ülseratif kolit tanısında, aktivasyon remisyon durumu ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde noninvaziv bir biyobelirteç olarak Cally indeksinin kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak daha fazla sayıda hasta, çok merkezli prospektif çalışmalar yapılması bu indeksin klinik kullanıma girmesine yardımcı olacaktır.

7-KAYNAKLAR

[1] S. M. Adams, "Ulcerative Colitis," 2013. [Online]. Available: www.aafp.org/afp.

[2] R. Ungaro, S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet, and J. F. Colombel, "Ulcerative colitis," *Lancet*, vol. 389, no. 10080, pp. 1756–1770, Apr. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.

[3] I. OrdaÌ□s, L. Eckmann, M. Talamini, D. C. Baumgart, and W. J. Sandborn, "Ulcerative colitis," in *The Lancet*, Elsevier B.V., 2012, pp. 1606–1619. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0.

[4] M. Agrawal, H. S. Christensen, M. Bøgsted, J. F. Colombel, T. Jess, and K. H. Allin, "The rising burden of inflammatory bowel disease in Denmark over two decades: a nationwide cohort study," *Gastroenterology*, vol. 163, no. 6, p. 1547, Dec. 2022, doi: 10.1053/J.GASTRO.2022.07.062.

[5] B. C. Da Silva, A. C. Lyra, R. Rocha, and G. O. Santana, "Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis," Jul. 28, 2014, *WJG Press*. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9458.

[6] C. N. Bernstein *et al.*, "The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study," *Am J Gastroenterol*, vol. 101, no. 7, pp. 1559–1568, Jul. 2006, doi: 10.1111/J.1572-0241.2006.00603.X.

[7] S. C. Ng *et al.*, "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies," *The Lancet*, vol. 390, no. 10114, pp. 2769–2778, Dec. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

[8] N. Tozun *et al.*, "Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey," *J Clin Gastroenterol*, vol. 43, no. 1, pp. 51–57, Jan. 2009, doi: 10.1097/MCG.0B013E3181574636.

[9] F. T. Moller, V. Andersen, J. Wohlfahrt, and T. Jess, "Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, no. 4, pp. 564–571, Apr. 2015, doi: 10.1038/ajg.2015.50.

[10] S. L. Jowett *et al.*, “Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study,” *Gut*, vol. 53, no. 10, p. 1479, Oct. 2004, doi: 10.1136/GUT.2003.024828.

[11] C. K. Porter, D. R. Tribble, P. A. Aliaga, H. A. Halvorson, and M. S. Riddle, “Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease,” *Gastroenterology*, vol. 135, no. 3, pp. 781–786, 2008, doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.081.

[12] N. A. Molodecky and G. G. Kaplan, “Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease,” 2010.

[13] S. Y. Shaw, J. F. Blanchard, and C. N. Bernstein, “Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn’s disease and ulcerative colitis,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 12, pp. 2133–2142, Dec. 2011, doi: 10.1038/AJG.2011.304.

[14] M. S. Silverberg FRCPC *et al.*, “Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology,” 2005.

[15] D. Turner *et al.*, “STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD,” *Gastroenterology*, vol. 160, no. 5, pp. 1570–1583, Apr. 2021, doi: 10.1053/J.GASTRO.2020.12.031/ATTACHMENT/F1BB64EB-27CC-4F26-9FE8-91734BCE443B/MMC3.PDF.

[16] C. W. Ko *et al.*, “AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis,” *Gastroenterology*, vol. 156, no. 3, pp. 748–764, Feb. 2019, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.12.009.

[17] J. Panés and I. Alfaro, “New treatment strategies for ulcerative colitis,” *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 13, no. 10, pp. 963–973, Oct. 2017, doi: 10.1080/1744666X.2017.1343668.

[18] Y. Xie *et al.*, “Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients,” *Clin Chim Acta*, vol. 517, pp. 122–126, Jun. 2021, doi: 10.1016/J.CCA.2021.02.016.

[19] K. Geboes and G. De Hertogh, “Indeterminate colitis,” *Inflamm Bowel Dis*, vol. 9, no. 5, pp. 324–331, Sep. 2003, doi: 10.1097/00054725-200309000-00007.

[20] L. Yuan, T. T. Wu, and L. Zhang, “Microscopic colitis: lymphocytic colitis, collagenous colitis, and beyond,” *Hum Pathol*, vol. 132, pp. 89–101, Feb. 2023, doi: 10.1016/J.HUMPATH.2022.06.027.

[21] T. Sairenji, K. L. Collins, and D. V. Evans, “An Update on Inflammatory Bowel Disease,” Dec. 01, 2017, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010.

[22] R. Ungaro, S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet, and J. F. Colombel, “Ulcerative colitis,” Apr. 29, 2017, *Lancet Publishing Group*. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.

[23] S. Alatab *et al.*, “The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017,” *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 5, no. 1, pp. 17–30, Jan. 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.

[24] S. C. Ng *et al.*, “Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn’s and colitis epidemiology study,” *Gastroenterology*, vol. 145, no. 1, pp. 158-165.e2, 2013, doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.007.

[25] M. Yoshida, Y. Kinoshita, M. Watanabe, and K. Sugano, “JSGE Clinical Practice Guidelines 2014: standards, methods, and process of developing the guidelines,” Jan. 01, 2015, *Springer Japan*. doi: 10.1007/s00535-014-1016-1.

[26] S. C. Shah *et al.*, “Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries,” *Gastroenterology*, vol. 155, no. 4, pp. 1079-1089.e3, Oct. 2018, doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.043.

[27] M. P. C. Santos, C. Gomes, and J. Torres, “Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease,” *Ann Gastroenterol*, vol. 31, no. 1, pp. 14–23, 2018, doi: 10.20524/AOG.2017.0208.

[28] H. Yang, C. McElree, M. P. Roth, F. Shanahan, S. R. Targan, and J. I. Rotter, “Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews,” *Gut*, vol. 34, no. 4, p. 517, 1993, doi: 10.1136/GUT.34.4.517.

[29] L. Su *et al.*, “Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis,” *Gastroenterology*, vol. 136, no. 2, p. 551, 2008, doi: 10.1053/J.GASTRO.2008.10.081.

[30] J. R. Turner, “Molecular Basis of Epithelial Barrier Regulation: From Basic Mechanisms to Clinical Application,” *Am J Pathol*, vol. 169, no. 6, p. 1901, 2006, doi: 10.2353/AJPATH.2006.060681.

[31] E. Forbes *et al.*, “Immunopathogenesis of Experimental Ulcerative Colitis Is Mediated by Eosinophil Peroxidase,” *The Journal of Immunology*, vol. 172, no. 9, pp. 5664–5675, May 2004, doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5664.

[32] A. Kaser, E. Martínez-Naves, and R. S. Blumberg, “Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis,” *Curr Opin Gastroenterol*, vol. 26, no. 4, p. 318, Jul. 2010, doi: 10.1097/MOG.0B013E32833A9FF1.

[33] J. D. Feuerstein and A. S. Cheifetz, “Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management,” *Mayo Clin Proc*, vol. 89, no. 11, pp. 1553–1563, Nov. 2014, doi: 10.1016/J.MAYOCP.2014.07.002.

[34] H. Khalili *et al.*, “Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses’ Health Study cohorts,” *BMJ*, vol. 347, Nov. 2013, doi: 10.1136/BMJ.F6633.

[35] A. N. Ananthakrishnan *et al.*, “A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis,” *Gastroenterology*, vol. 145, no. 5, p. 970, 2013, doi: 10.1053/J.GASTRO.2013.07.050.

[36] A. Sood *et al.*, “Diet and inflammatory bowel disease: The Asian Working Group guidelines,” *Indian Journal of Gastroenterology*, vol. 38, no. 3, pp. 220–246, Jun. 2019, doi: 10.1007/s12664-019-00976-1.

[37] A. N. Ananthakrishnan *et al.*, “Sleep Duration Affects Risk for Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 12, no. 11, pp. 1879–1886, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.021.

[38] J. E. Mawdsley and D. S. Rampton, “The role of psychological stress in inflammatory bowel disease,” Aug. 2007. doi: 10.1159/000104861.

[39] A. N. Ananthakrishnan *et al.*, “Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: A Cohort Study,” 2012, doi: 10.1059/0003-4819-156-5-201203060-00007.

[40] W. J. Sandborn *et al.*, “Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: A randomized, placebo-controlled, pilot study,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 4, no. 2, pp. 203–211, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.002.

[41] H. Khalili *et al.*, “Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn’s Disease,” *Gastroenterology*, vol. 143, no. 5, p. 1199, 2012, doi: 10.1053/J.GASTRO.2012.07.096.

[42] M. Agrawal, K. H. Allin, S. Mehandru, J. Faith, T. Jess, and J. F. Colombel, “The appendix and ulcerative colitis — an unsolved connection,” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 20, no. 9, pp. 615–624, Sep. 2023, doi: 10.1038/s41575-023-00774-3.

[43] J. Torres, V. Billioud, D. B. Sachar, L. Peyrin-Biroulet, and J. F. Colombel, “Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence,” Jul. 2012. doi: 10.1002/ibd.22839.

[44] A. Garber and M. Regueiro, “Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management,” Jul. 01, 2019, *Current Medicine Group LLC 1*. doi: 10.1007/s11894-019-0698-1.

[45] S. Fine, “Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.”

[46] S. R. Vavricka, A. Schoepfer, M. Scharl, P. L. Lakatos, A. Navarini, and G. Rogler, “Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease,” *Inflamm Bowel Dis*, vol. 21, no. 8, p. 1982, Apr. 2015, doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.

[47] G. Rogler and S. Vavricka, “Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An Under-Estimated Problem?,” *Front Med (Lausanne)*, vol. 1, no. JAN, p. 58, 2015, doi: 10.3389/FMED.2014.00058.

[48] F. Magro *et al.*, “Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders,” *J Crohns Colitis*, vol. 11, no. 6, pp. 649–670, Jun. 2017, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJX008.

[49] N. R. Sproston and J. J. Ashworth, “Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection,” *Front Immunol*, vol. 9, no. APR, p. 754, Apr. 2018, doi: 10.3389/FIMMU.2018.00754.

[50] C. Gabay, M. F. Smith, D. Eidlen, and W. P. Arend, “Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein,” *J Clin Invest*, vol. 99, no. 12, pp. 2930–2940, Jun. 1997, doi: 10.1172/JCI119488.

[51] D. T. Rubin, A. N. Ananthakrishnan, C. A. Siegel, B. G. Sauer, and M. D. Long, “ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 114, no. 3, pp. 384–413, Mar. 2019, doi: 10.14309/ajg.0000000000000152.

[52] J. Cui, X. Li, Z. Zhang, H. Gao, and J. Li, “Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity,” *BMC Gastroenterol*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S12876-022-02634-X.

[53] T. Suttichaimongkol, N. Coelho-Prabhu, D. H. Bruining, R. Tariq, M. R. Snyder, and E. V Loftus, “Diagnostic Performance of a Fecal Calprotectin Assay as a Biomarker for Mayo Endoscopic Subscore in Ulcerative Colitis: Result From a Tertiary Referral Center,” *Inflamm Bowel Dis*, Feb. 2024, doi: 10.1093/IBD/IZAE005.

[54] C. Maaser *et al.*, “ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications,” *J Crohns Colitis*, vol. 13, no. 2, pp. 144–164, Feb. 2019, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJY113.

[55] M. Papp, I. Altorjay, G. L. Norman, and P. L. Lakatos, “Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic?,” *World J Gastroenterol*, vol. 13, no. 14, pp. 2028–2036, Apr. 2007, doi: 10.3748/WJG.V13.I14.2028.

[56] S. R. Vavricka *et al.*, “The Vampire Study: Significant elevation of faecal calprotectin in healthy volunteers after 300 ml blood ingestion mimicking upper gastrointestinal bleeding,” *United European Gastroenterol J*, vol. 6, no. 7, pp. 1007–1014, Aug. 2018, doi: 10.1177/2050640618774416.

[57] H. Nakase *et al.*, “Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020,” *J Gastroenterol*, vol. 56, no. 6, p. 489, Jun. 2021, doi: 10.1007/S00535-021-01784-1.

[58] “Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn’s and Colitis Foundation of America,” *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 44, no. 5, pp. 653–674, May 2007, doi: 10.1097/MPG.0b013e31805563f3.

[59] P. Collins and J. Rhodes, “Ulcerative colitis: diagnosis and management,” *BMJ*, vol. 333, no. 7563, pp. 340–343, Aug. 2006, doi: 10.1136/BMJ.333.7563.340.

[60] P. Deepak and D. H. Bruining, “Radiographical evaluation of ulcerative colitis,” *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 2, no. 3, pp. 169–177, Aug. 2014, doi: 10.1093/GASTRO/GOU026.

[61] D. Strobel, R. S. Goertz, and T. Bernatik, “Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound,” *World J Gastroenterol*, vol. 17, no. 27, pp. 3192–3197, 2011, doi: 10.3748/WJG.V17.I27.3192.

[62] G. Kunze, K. Seitz, M. Mauch, and F. Petersen, “Clinical Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease,” *Ultraschall Med*, vol. 40, no. 2, pp. 132–162, 2019, doi: 10.1055/A-0869-8799.

[63] R. F. Thoeni and J. P. Cello, “CT imaging of colitis,” *Radiology*, vol. 240, no. 3, pp. 623–638, Sep. 2006, doi: 10.1148/RADIOL.2403050818.

[64] L. E. Philpotts, J. P. Heiken, M. A. Westcott, and R. M. Gore, “Colitis: use of CT findings in differential diagnosis,” *Radiology*, vol. 190, no. 2, pp. 445–449, 1994, doi: 10.1148/RADIOLOGY.190.2.8284397.

[65] A. R. Radmard *et al.*, “MR Enterography in Ulcerative Colitis: Beyond Endoscopy,” *Radiographics*, vol. 44, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.1148/RG.230131/ASSET/IMAGES/LARGE/RG.230131.VA.JPEG.

[66] J. Rimola *et al.*, “Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease,” *Radiographics*, vol. 29, no. 3, pp. 701–719, May 2009, doi: 10.1148/RG.293085115.

[67] L. E. Philpotts, J. P. Heiken, M. A. Westcott, and R. M. Gore, “Colitis: use of CT findings in differential diagnosis.,” *https://doi.org/10.1148/radiology.190.2.8284397*, vol. 190, no. 2, pp. 445–449, Feb. 1994, doi: 10.1148/RADIOLOGY.190.2.8284397.

[68] T. C. DeRoche, S. Y. Xiao, and X. Liu, “Histological evaluation in ulcerative colitis,” *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 2, no. 3, pp. 178–192, Aug. 2014, doi: 10.1093/GASTRO/GOU031.

[69] D. P. Sellu, “Campylobacter enterocolitis: General and surgical aspects,” *Postgrad Med J*, vol. 62, no. 730, pp. 719–726, 1986, doi: 10.1136/pgmj.62.730.719.

[70] S. C. Wei *et al.*, “Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease,” *Intest Res*, vol. 15, no. 3, p. 266, 2017, doi: 10.5217/IR.2017.15.3.266.

[71] X. Bossuyt, “Serologic markers in inflammatory bowel disease,” *Clin Chem*, vol. 52, no. 2, pp. 171–181, Feb. 2006, doi: 10.1373/CLINCHEM.2005.058560.

[72] K. Matsuoka *et al.*, “Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease,” *J Gastroenterol*, vol. 53, no. 3, pp. 305–353, Mar. 2018, doi: 10.1007/S00535-018-1439-1.

[73] B. S. Pabla and D. A. Schwartz, “Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis,” *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 49, no. 4, p. 671, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.GTC.2020.08.003.

[74] S. Jain *et al.*, “Are Truelove and Witts criteria for diagnosing acute severe colitis relevant for the Indian population? A prospective study,” *Intest Res*, vol. 16, no. 1, pp. 69–74, 2018, doi: 10.5217/IR.2018.16.1.69.

[75] K. W. Schroeder, W. J. Tremaine, and D. M. Ilstrup, “Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study,” *N Engl J Med*, vol. 317, no. 26, pp. 1625–1629, Dec. 1987, doi: 10.1056/NEJM198712243172603.

[76] N. Mohammed Vashist *et al.*, “Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis,” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 1, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD011450.PUB2.

[77] S. P. L. Travis *et al.*, “Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS),” *Gut*, vol. 61, no. 4, pp. 535–542, Apr. 2012, doi: 10.1136/gutjnl-2011-300486.

[78] R. S. Walmsley, R. C. S. Ayres, R. E. Pounder, and R. N. Allan, “A simple clinical colitis activity index,” *Gut*, vol. 43, no. 1, pp. 29–32, 1998, doi: 10.1136/GUT.43.1.29.

[79] J. P. Gisbert, M. J. García, and M. Chaparro, “Rescue Therapies for Steroid-refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Review,” *J Crohns Colitis*, vol. 17, no. 6, pp. 972–994, Jun. 2023, doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJAD004.

[80] P. Andersson and J. D. Söderholm, “Surgery in ulcerative colitis: indication and timing,” *Dig Dis*, vol. 27, no. 3, pp. 335–340, 2009, doi: 10.1159/000228570.

[81] G. Järnerot *et al.*, “Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study,” *Gastroenterology*, vol. 128, no. 7, pp. 1805–1811, 2005, doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003.

[82] A. Kornbluth and D. B. Sachar, “Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee,” *Am J Gastroenterol*, vol. 105, no. 3, pp. 501–523, 2010, doi: 10.1038/AJG.2009.727.

[83] A. E. Feinberg and M. A. Valente, “Elective Abdominal Surgery for Inflammatory Bowel Disease,” *Surg Clin North Am*, vol. 99, no. 6, pp. 1123–1140, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.SUC.2019.08.004.

[84] P. L. Lakatos and L. Lakatos, “Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies,” *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 14, no. 25, p. 3937, 2008, doi: 10.3748/WJG.14.3937.

[85] M. Al-Rashedy, T. Mukherjee, A. Askari, and S. Gurjar, “A systematic review of outcomes and quality of life after ileorectal anastomosis for ulcerative colitis,” *Arab Journal of Gastroenterology*, vol. 24, no. 2, pp. 79–84, May 2023, doi: 10.1016/J.AJG.2023.01.007.

[86] C. A. Ausch *et al.*, “Aetiology and surgical management of toxic megacolon,” *Colorectal Dis*, vol. 8, no. 3, pp. 195–201, Mar. 2006, doi: 10.1111/J.1463-1318.2005.00887.X.

[87] A. M. A. AbdelMeguid, E. Whitehead, and S. Sebastian, “Modern practical management of acute severe colitis,” *Indian J Gastroenterol*, vol. 43, no. 1, pp. 78–92, Feb. 2024, doi: 10.1007/S12664-024-01522-4.

[88] W. A. Hartong, C. Arvanitakis, R. M. Skibba, and A. P. Klotz, “Treatment of toxic megacolon. A comparative review of 29 patients,” *Am J Dig Dis*, vol. 22, no. 3, pp. 195–200, 1977, doi: 10.1007/BF01072276.

[89] S. G. Sheth and J. T. LaMont, “Toxic megacolon,” *Lancet*, vol. 351, no. 9101, pp. 509–513, Feb. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(97)10475-5.

[90] S. Tariq, A. Farooq, I. Ali, and H. Wijesinghe, “Toxic colonoscopy--how investigating active inflammatory bowel disease can lead to the serious complication of toxic megacolon,” *BMJ Case Rep*, vol. 2015, Jul. 2015, doi: 10.1136/BCR-2015-209769.

[91] F. T. De Dombal, J. M. K. Watts, G. Watkinson, and J. C. Goligher, “Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum,” *Br Med J*, vol. 1, no. 5501, pp. 1442–1447, Jun. 1966, doi: 10.1136/BMJ.1.5501.1442.

[92] V. Gumaste, D. B. Sachar, and A. J. Greenstein, “Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis,” *Gut*, vol. 33, no. 7, pp. 938–941, 1992, doi: 10.1136/GUT.33.7.938.

[93] M. W. M. D. Lutgens, M. G. H. van Oijen, G. J. M. G. van der Heijden, F. P. Vleggaar, P. D. Siersema, and B. Oldenburg, “Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies,” *Inflamm Bowel Dis*, vol. 19, no. 4, pp. 789–799, 2013, doi: 10.1097/MIB.0B013E31828029C0.

[94] M. Yashiro, “Ulcerative colitis-associated colorectal cancer,” *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 44, pp. 16389–16397, Nov. 2014, doi: 10.3748/WJG.V20.I44.16389.

[95] R. H. Collins, M. Feldman, and J. S. Fordtran, “Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review,” *N Engl J Med*,

vol. 316, no. 26, pp. 1654–1658, Jun. 1987, doi: 10.1056/NEJM198706253162609.

[96] S. N. Gyde *et al.*, “Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres,” *Gut*, vol. 29, no. 2, pp. 206–217, 1988, doi: 10.1136/GUT.29.2.206.

[97] A. Ekbom, C. Helmick, M. Zack, and H. O. Adami, “Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study.,” *N Engl J Med*, vol. 323, no. 18, pp. 1228–33, Nov. 1990, doi: 10.1056/NEJM199011013231802.

[98] W. J. Sandborn, “Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment,” *Gastroenterology*, vol. 107, no. 6, pp. 1856–1860, 1994, doi: 10.1016/0016-5085(94)90832-X.

[99] L. Müller *et al.*, “Immunonutritive scoring for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: Evaluation of the cally index,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 19, Oct. 2021, doi: 10.3390/cancers13195018.

[100] H. I. Ellez, M. Keskinkilic, H. S. Semiz, M. E. Arayici, E. Kısa, and I. Oztop, “The Prognostic Nutritional Index (PNI): A New Biomarker for Determining Prognosis in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Carcinoma,” *J Clin Med*, vol. 12, no. 17, Sep. 2023, doi: 10.3390/jcm12175434.

[101] K. Sun, S. Chen, J. Xu, G. Li, and Y. He, “The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis,” *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 140, no. 9, pp. 1537–1549, 2014, doi: 10.1007/S00432-014-1714-3.

[102] S. Rekik *et al.*, “The CRP level and STATE score predict survival in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial embolization,” *Dig Liver Dis*, vol. 48, no. 9, pp. 1088–1092, Sep. 2016, doi: 10.1016/J.DLD.2016.06.005.

[103] J. Cohen, “Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences,” *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, May 2013, doi: 10.4324/9780203771587.

[104] Y. Te Tsai *et al.*, “Prognostic Value of CRP-Albumin-Lymphocyte (CALLY) Index in Patients Undergoing Surgery for Oral Cavity Cancer,” *J Cancer*, vol. 13, no. 10, pp. 300–3012, 2022, doi: 10.7150/JCA.74930.

[105] G. J. Darlington, D. R. Wilson, and L. B. Lachman, “Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase

response in human hepatoma cells in vitro," *J Cell Biol*, vol. 103, no. 3, p. 787, 1986, doi: 10.1083/JCB.103.3.787.

[106] S. Vermeire, G. Van Assche, and P. Rutgeerts, "The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases," *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, no. 12, pp. 580–586, Dec. 2005, doi: 10.1038/NCPGASTHEP0359.

[107] M. Iborra, B. Beltrán, and P. Nos, "Noninvasive Testing for Mucosal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease," *Gastrointest Endosc Clin N Am*, vol. 26, no. 4, pp. 641–656, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.GIEC.2016.06.005.

[108] S. Sayar *et al.*, "A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio," *North Clin Istanb*, vol. 7, no. 1, p. 49, 2019, doi: 10.14744/NCI.2018.78800.

[109] M. Veldhoen *et al.*, "Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset," *Nat Immunol*, vol. 9, no. 12, pp. 1341–1346, 2008, doi: 10.1038/NI.1659.

[110] S. SEZER, S. DEMIRCI, M. I. KARA, and M. KORKMAZ, "The Serum Biomarkers in Ulcerative Colitis," *Medeni Med J*, Nov. 2024, doi: 10.4274/MMJ.galenos.2024.94884.

[111] B. O. Langley, S. E. Guedry, J. Z. Goldenberg, D. A. Hanes, J. A. Beardsley, and J. J. Ryan, "Inflammatory bowel disease and neutrophil–lymphocyte ratio: A systematic scoping review," *J Clin Med*, vol. 10, no. 18, p. 4219, Sep. 2021, doi: 10.3390/JCM10184219/S1.

[112] M. Mirsaeidi, H. R. Omar, and N. Sweiss, "Hypoalbuminemia is related to inflammation rather than malnutrition in sarcoidosis," *Eur J Intern Med*, vol. 53, pp. e14–e16, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.EJIM.2018.04.016.

[113] S. Ishida, I. Hashimoto, T. Seike, Y. Abe, Y. Nakaya, and H. Nakanishi, "Serum albumin levels correlate with inflammation rather than nutrition supply in burns patients: a retrospective study," *J Med Invest*, vol. 61, no. 3–4, pp. 361–368, Sep. 2014, doi: 10.2152/JMI.61.361.

[114] Y. H. Chen, L. Wang, S. Y. Feng, W. M. Cai, X. F. Chen, and Z. M. Huang, "The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease," *Gastroenterol Res Pract*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/3467419.

[115] Y. Te Tsai *et al.*, "Prognostic Value of CRP-Albumin-Lymphocyte (CALLY) Index in Patients Undergoing Surgery for Oral Cavity Cancer," *J Cancer*, vol. 13, no. 10, p. 3000, 2022, doi: 10.7150/JCA.74930.

[116] W. Wang *et al.*, “Pre-Treatment CRP-Albumin-Lymphocyte Index (CALLY Index) as a Prognostic Biomarker of Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer,” *Cancer Manag Res*, vol. 14, p. 2803, 2022, doi: 10.2147/CMAR.S359968.

[117] J. Feng, L. Wang, X. Yang, and Q. Chen, “Clinical significance of preoperative CALLY index for prognostication in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing surgery,” *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, p. 713, Dec. 2024, doi: 10.1038/S41598-023-51109-W.

[118] H. Zhang *et al.*, “Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index as a prognostic biomarker for patients with gastric cancer,” *Nutrition*, vol. 116, p. 112191, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.NUT.2023.112191.

[119] X. Y. Liu *et al.*, “The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer,” *Supportive Care in Cancer*, vol. 31, no. 9, pp. 1–9, Sep. 2023, doi: 10.1007/S00520-023-07997-9/METRICS.

[120] U. O. Mutlucan, F. Selvi, C. Bedel, Ö. Zortuk, C. Ç. Türk, and M. Korkut, “Use of CALLY index to predict aneurysmal subarachnoid hemorrhage patient outcome,” *Neurol Asia*, vol. 29, no. 1, pp. 53–59, 2024, doi: 10.54029/2024KFI.

[121] S. Özdemir and A. Özkan, “The Importance of the CALLY Index as a Non-Invasive Prognostic Biomarker in SARS-CoV-2 Infected Patients: An Analytical Study,” *Medical Science and Discovery*, vol. 10, no. 7, pp. 443–448, Jul. 2023, doi: 10.36472/msd.v10i7.967.

[122] M. H. Zhang, H. Wang, H. G. Wang, X. Wen, and X. Z. Yang, “Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments,” *World J Clin Cases*, vol. 9, no. 2, p. 334, 2021, doi: 10.12998/WJCC.V9.I2.334.

[123] J. K. Ritchie, T. Powell-Tuck, and J. E. Lennard-Jones, “Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis,” *Lancet*, vol. 1, no. 8074, pp. 1140–1143, May 1978, doi: 10.1016/S0140-6736(78)90312-4.

[124] M. S. Silverberg *et al.*, “Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.,” *Can J Gastroenterol*, vol. 19 Suppl A, 2005, doi: 10.1155/2005/269076.

8-EKLER

1)Tez konusu onay formu

2)Etik kurul onayı

3)Özgeçmiş