



Ülseratif kolit aktivitesi ve şiddetinin invaziv olmayan biyobelirteçler ile değerlendirilmesi

Evaluation of ulcerative colitis activity and severity with non-invasive biomarkers

İlyas TENLİK¹, Orhan ÇOŞKUN¹, Mustafa ÇAPRAZ²,
Volkan GÖKBULUT¹, Ömer ÖZTÜRK¹

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi ²İç Hastalıkları Bölümü, Amasya

Giriş ve Amaç: Bu çalışmamızda, ülseratif kolit hastalık aktivitesinin belirlenmesinde nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranının rolünü değerlendirdik. **Gereç ve Yöntem:** Ülseratif kolit tanısı ile takip ettiğimiz 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar açısından farklılığı ortadan kaldırmak için aynı hastaların endoskopik remisyon ve aktivasyon dönemlerindeki laboratuvar ve tedavi verileri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışma kriterlerine uygun olan 87 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %69'u erkek, %31'i kadındı. En sık sol tip (%48.3) tutulum saptandı ve aktif dönemde median endoskopik aktivite indeksi 8'di (6-12). Endoskopik olarak aktif hastalık döneminde istatistiksel açıdan lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, sedimentasyon, C-reaktif protein düzeyi anlamlı olarak yükseldi, hemoglobin ve albumin düzeyleri anlamlı olarak düştü ($p < 0.05$). Median platelet/lenfosit oranı [152.4 (70.1 - 422.7) ve 137.5 (36 - 1212), $p = 0.009$], monosit/lenfosit oranı [(0.06 (0.01 - 1.54) ve 0.04 (0.01 - 0.9), $p = 0.03$], nötrofil/lenfosit oranı [2.47 (0.73 - 9.92) ve 2.08 (0.55 - 6.54), $p = 0.007$] ve C-reaktif protein/albumin oranının [2.3 (0.1-80) ve 0.51 (0.04 - 8.48), $p < 0.001$] değerleri aktif hastalık döneminde hastalığın inaktif olduğu döneme göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yapılan ROC analizde nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranının endoskopik aktif hastalığı tahmin etmede yararlı olduğu, platelet/lenfosit oranı ve monosit/lenfosit oranının ise aktif hastalığı göstermede faydalı olmadığı tespit edildi. Nötrofil/lenfosit oranı için eşik değer 2.35 alındığında aktif hastalık için sensitivite %59.8, spesifite %66.7, eğri altında kalan alan 0.619 saptandı ($p = 0.007$). C-reaktif protein/albumin oranı için eşik değer 0.87 alındığında aktif hastalık için sensitivite %74.7, spesifite %72.4, eğri altında kalan alan 0.806 saptandı ($p < 0.001$). **Sonuç:** Ülseratif kolit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein/albumin oranı değerleri aktif hastalıkta anlamlı olarak yükselmekle birlikte, endoskopik aktif hastalığın tahmininde sadece nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranı yeterli sensitivite ve spesifiteye sahiptir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, endoskopik aktivite, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein/albumin oranı

Background and Aims: In this study, we evaluated the role of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio and C-reactive protein/albumin ratio in determining ulcerative colitis endoscopic activity. **Materials and Methods:** Patients over the age of 18 who were followed up with the diagnosis of ulcerative colitis were retrospectively screened. In order to eliminate the difference in terms of age, gender, and comorbid diseases, the data of the patients in the endoscopic remission periods compared with their own data in the activation periods. **Results:** Eighty-seven patients who met the study criteria were included in the study, of which 69% were male and 31% were female. The most common localization was left-side (48.3%) and the median endoscopic activity index was 8 (6 - 12) in the active period. During the endoscopically active disease period, leukocyte, neutrophil, monocytes, thrombocyte, sedimentation, and C-reactive protein levels were significantly higher, while hemoglobin and albumin levels were significantly lower ($p < 0.05$). Median platelet/lymphocyte ratio [152.4 (70.1 - 422.7) and 137.5 (36 - 1212), $p = 0.009$], monocyte/lymphocyte ratio [(0.06 (0.01 - 1.54) and 0.04 (0.01 - 0.9), $p = 0.03$], neutrophil/lymphocyte ratio [2.47 (0.73 - 9.92) and 2.08 (0.55 - 6.54), $p = 0.007$] and C-reactive protein/albumin ratio [2.3 (0.1 - 80) and 0.51 (0.04 - 8.48), $p < 0.001$] values were higher in the endoscopically active period compared to the inactive period. In the ROC analysis, only neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein/albumin ratio were sensitive and specific enough to predict endoscopic active disease. When the cutoff value of neutrophil/lymphocyte ratio was taken as 2.35, sensitivity for active disease was 59.8%, specificity was 66.7%, and area under the curve was 0.619 ($p = 0.007$). And, when the cutoff value of C-reactive protein/albumin ratio was taken as 0.87, the sensitivity for active disease was 74.7%, the specificity was 72.4%, and the area under the curve was 0.806 ($p < 0.001$). **Conclusions:** Although neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and C-reactive protein/albumin ratio values increase significantly in active disease in ulcerative colitis, only neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein/albumin ratio are useful in the estimation of endoscopic active disease and have sufficient sensitivity and specificity.

Key words: Ulcerative colitis, endoscopic activity, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, C-reactive protein/albumin ratio

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), gastrointestinal kanalın idiyopatik, remisyon ve relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Rektumdan başlayarak proksimale doğru diffüz olarak kolonun değişik bölümlerini etkileyebilir (1). Kolonoskopi, ÜK'de hastalık aktivitesinin izlenmesinde halen altın standart olarak rol oynar. Bununla birlikte, endoskopi yoluyla mukozal aktivitenin değerlendirilmesi invaziv ve maliyetlidir ve şiddetli ÜK'li hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir (2). Ancak ÜK'deki mukozal aktiviteyi değerlendirmek için ideal bir biyobelirteç tanımlanmamıştır ve hastalık aktivitesini öngören bazı belirteçlerle daha önce yapılan klinik çalışmalarda %50-60 aralığında değişen spesifite ve sensitivite oranları bildirilmiştir (3,4). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO) ve C-reaktif protein (CRP)/albumin oranının (CAO) birçok aktif inflamatuvar hastalıkta hastalığın şiddeti ile korele bir şekilde biyobelirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (5-10). ÜK'de de mukozal aktiviteyi değerlendirmek için invaziv olamayan bu belirteçler kullanılabilir (11-14). Ancak, gerek önceki çalışmalardaki hasta sayılarının kısıtlı olması, gerekse bu dört parametreyi aynı anda değerlendiren az sayıda çalışma olması nedeni ile bu parametrelerin ÜK aktivasyonunu belirlemedeki rolleri açısından ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmamızda ÜK'da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde NLO, PLO, CAO ve MLO'nun rolünü değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Mayıs 2017 - Haziran 2021 tarihleri arasında ÜK tanısı ile takip ettiğimiz 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, komorbid hasta-

lıklar açısından farklılığı ortadan kaldırmak için aynı hastaların endoskopik remisyon ve aktivasyon dönemlerindeki verileri birbiri ile karşılaştırıldı. Hemogram ve biyokimya parametreleri üzerine ilaç etkisini ortadan kaldırmak için, daha önceki kolonoskopisinde endoskopik remisyonunda olan ve remisyondaki döneme göre azatioprin veya anti-(tümör nekrozis faktör) TNF ilaç modifikasyonu yapılmadan takipteki kolonoskopilerinde endoskopik aktivasyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hem remisyon hem de aktivasyon dönemlerinde endoskopi ve laboratuvar verileri olmayan, bu dönemler arasında ilaç modifikasyonu yapılan ve tetkikler sırasında aktif olarak steroid kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aktivasyon olan tüm hastalarda gayta mikroskopik incelemesi, gayta kültürü ve *Entamoeba histolytica* için spesifik testler yapıldı, ilave olarak immünsüpresif tedavi alan hastalarda olası sitomegalovirüs enfeksiyonu açısından doku incelemesi ve immünohistokimyasal testler uygulandı, enfeksiyöz neden saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, tam kan sayımı ve serum biyokimya parametrelerini etkileyebilecek hematolojik hastalığı, romatolojik hastalığı, malignitesi, kronik karaciğer hastalığı, çölyak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve son 1 ay içinde geçirilmiş sistemik enfeksiyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Kolonoskopik Değerlendirme

Kolonun ülseratif kolit açısından tutulum bölgesi, Montreal sınıflandırma sistemi kullanılarak belirlendi; E1 = Proktit, E2 = Sol kolon, E3 = Ekstansif kolit (pankolit dahil) (15). Endoskopik aktivite, Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) kullanılarak belirlendi. Rachmilewitz EAI ≥ 4 olanlar aktif, < 4 olanlar remisyon olarak kabul edildi (16).

Laboratuvar Değerlendirme

Hastaların kolonoskopi işlem tarihinde yapılmış olan sabah açlık laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastaların CRP ve fibrinojen düzeyleri immünotürbidimetrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 (California, USA) cihazında, albümin düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 (California, USA) cihazında, tam kan sayımı parametreleri floresan akış sitometrisi yöntemi ile Sysmex XN 1000 (Sysmex, Kobe, Japan) cihazında ve sedimentasyon düzeyi kıvılcık bariyer yöntemi ile Sistat ESR 20 (Sistat, Ankara, Turkey) cihazında çalışıldı. Hastaların kan testlerinde saptanan mutlak nötrofil sayısı mutlak lenfosit sayısı ile bölünerek NLO, mutlak platelet sayısı mutlak lenfosit sayısı ile bölünerek PLO, mutlak monosit sayısı mutlak lenfosit sayısı ile bölünerek MLO, ve serum CRP düzeyi serum albümin düzeyi ile bölünerek CAO saptandı.

İstatistik

İstatistiksel analizi gerçekleştirmek için Windows için IBM SPSS Statistics, Sürüm 25.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile analiz edildi. Grup karşılaştırmalarında normal dağılan sürekli değişkenler için parametrik test (Student t-testi), normal dağılmayan değişkenler için parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis) kullanıldı. Farklı gruplardaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. PLO, NLO, MLO ve CAO değerlerinin hastalık aktivitesinin tahminindeki rolleri için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğri analizi ve eğri altındaki alan (AUC) incelendi. İstatistiksel analizde %95 güven aralığı

ve %5 hata payı ile $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik

Bu çalışma Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/06/2020 ve No: 15386878-044 karar ile onaylanmış ve Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Bildirgesi etik ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

BULGULAR

Takip edilen toplam 110 ülseratif kolit hastası içinden çalışma kriterlerini karşılayan 87 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 60'ı (%69) erkek, 27'si (%31) kadındı. Ortalama yaş 46.6 ± 1.5 olarak saptandı. En sık sol tip (%48.3) tutulum saptandı ve aktif dönemde median EAI 8'di (6-12). Hastaların 30'u (%34.5) azatioprin, 7'si (%6.5) anti-TNF tedavi alıyordu (Tablo 1).

Endoskopik olarak aktif hastalık döneminde istatistiksel açıdan lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, sedimentasyon, CRP düzeyi anlamlı olarak yüksekken, hemoglobin ve albümin düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Median PLO [152.4 (70.1 - 422.7) ve 137.5 (36 - 1212), $p = 0.009$], MLO [(0.06 (0.01 - 1.54) ve 0.04 (0.01 - 0.9), $p = 0.03$], NLO [2.47 (0.73 - 9.92) ve 2.08 (0.55 - 6.54), $p = 0.007$] ve CAO [2.3 (0.1 - 80) ve 0.51 (0.04 - 8.48), $p < 0.001$] değerleri aktif hastalık döneminde hastalığın inaktif olduğu döneme göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Yapılan ROC analizde sadece NLO ve CAO'nun endoskopik aktif hastalığı tahmin etmede yararlı olduğu, PLO ve MLO'nun aktif hastalığı göstermede faydalı olmadığı görüldü (Şekil 1). ROC eğrisinde aktif hastalığı tahmin etmek için NLO'nun eşik değeri 2.35 olarak saptandı (Sensitivite: 59.8, spesifite: 66.7, AUC: 0.619, $p = 0.007$) (Tablo 3). CAO için ise aktif hastalığı tahmin etmedeki eşik değeri 0.87 olarak saptandı (Sensitivite: 74.7, spesifite: 72.4, AUC: 0.806, $p < 0.001$) (Tablo 3).

Tablo 1 Ülseratif kolitli hastaların demografik verileri

		n	%
Yaş (yıl)	Min - Maks	18 - 71	
	Mean ± SD	46.6 ± 1.5	
Cinsiyet	Kadın	27	31
	Erkek	60	69
Hastalık tutulum bölgesi	Proktit	10	11.5
	Sol kolon tutulumu	42	48.3
	Extansif tutulum	35	40.2
Remisyon Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	Min - Maks	0 - 3	
	Median	2	
Aktif dönem Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	Min - Maks	6 - 12	
	Median	8	
Remisyon-aktif dönem arasındaki ortalama süre (ay)	Min - Maks	2 - 36	
	Median	16	
Hastaların kullandıkları ilaçlar	Mesalazin	50	57.5
	Mesalazin + Azatioprin	30	34.5
	Anti-TNF	7	6.9

Tablo 2 Ülseratif kolitli hastaların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

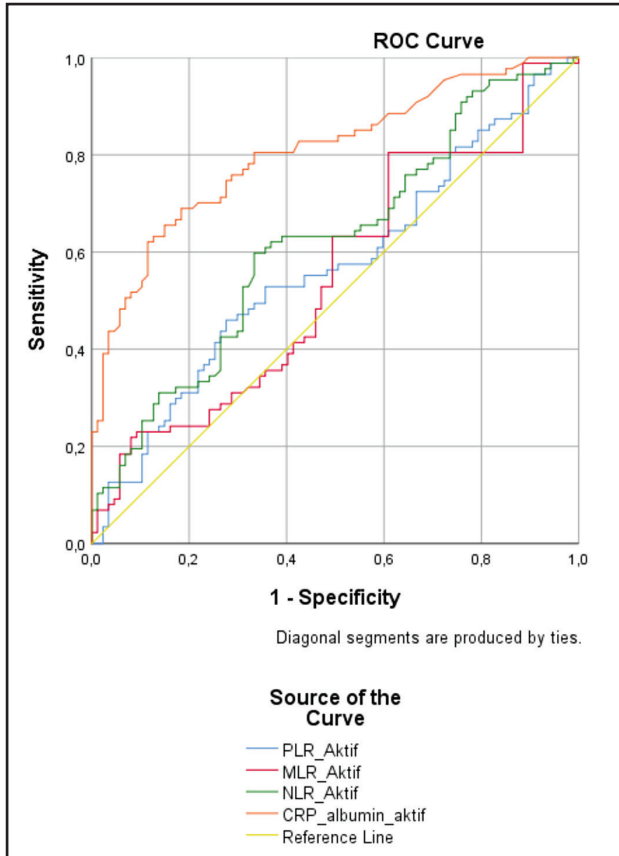
	Aktif Dönem Median (min - maks)	Remisyon Dönemi Median (min - maks)	p
Lökosit (x 10 ⁹ /L)	8620 (3570 - 26680)	7190 (3170 - 12540)	< 0.001
Hemoglobin (gr/dl)	13.7 (6.7 - 16.7)	14.2 (9.2 - 16.7)	0.003
Hematokrit (%)	41.3 (21 - 50.8)	42.1 (36.2 - 50.1)	< 0.001
Trombosit (x 10 ⁹ /L)	295000 (151000 - 706000)	269000 (138000 - 460000)	< 0.001
Nötrofil (x 10 ⁹ /L)	4980 (1880 - 22330)	4180 (1800 - 9440)	< 0.001
Lenfosit (x 10 ⁹ /L)	2020 (840 - 5560)	2110 (510 - 7000)	0.502
Monosit (x 10 ⁹ /L)	107 (32 - 2300)	87 (24 - 1090)	0.002
Albümin (g/dL)	4.1 (2 - 5)	4.5 (3.5 - 5)	< 0.001
Sedimentasyon (mm/saat)	26 (3 - 91)	16 (2 - 72)	< 0.001
C-reaktif protein (mg/L)	9.8 (0.5 - 200)	2.3 (0.2 - 29.7)	< 0.001
Fibrinojen (mg/dL)	395 (227 - 908)	320 (19 - 676)	< 0.001
PLO	152.4 (70.1 - 422.7)	137.5 (36 - 1212)	0.009
MLO	0.06 (0.01 - 1.54)	0.04 (0.01 - 0.9)	0.030
NLO	2.47 (0.73 - 9.92)	2.08 (0.55 - 6.54)	0.007
CAO	2.3 (0.1 - 80)	0.51 (0.04 - 8.48)	< 0.001

PLO: Platelet/lenfosit oranı, MLO: Monosit/lenfosit oranı, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, CAO: C-reaktif protein/albumin oranı.

Tablo 3 Endoskopik aktif hastalığı endoskopik remisyondan ayırt etmek için nötrofil-lenfosit oranı ve C-reaktif protein/ albümin oranının doğruluğu ve Receiver Operating Characteristic (ROC) eğri analizi.

	AUC (95%)	Cutoff	p	Sensitivite %	Spesifite %
NLO	0.619 (0.54 - 0.70)	2.35	0.007	59.8	66.7
CAO	0.806 (0.74 - 0.87)	0.87	< 0.001	74.7	72.4

AUC: Area under curve, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, CAO: C-reaktif protein/albumin oranı



Şekil 1 Endoskopik aktif hastalığı remisyondan ayırmak için platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranının Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri.

PLR: Platelet/lenfosit oranı, MLR: Monosit/lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, ROC: Receiver Operating Characteristic.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÜK'li hastalarda her dört parametrenin de (NLO, PLO, MLO ve CAO) endoskopik aktivite ile anlamlı olarak arttığını, ancak has-

talık aktivasyonunu belirlemede sadece NLO ve CAO'nun kullanılabilir olduğunu gördük. PLO ve MLO'nun ise literatürde şu ana kadar ağırlıklı olarak oluşan görüşün tersine, yeterince sensitif ya da spesifik olmadığını saptadık.

NLO

Kan NLO lökosit formülünden hesaplanabilen basit bir subklinik inflamasyon belirteçidir. Bu oran devam eden inflamasyonu gösteren nötrofiller ve düzenleyici mekanizma olan lenfositlerden dolayı iki farklı immün yollağıyla ilgili bilgileri entegre eder (17). Sistemik inflamasyonda NLO, inflamasyonu yansıtan nötrofilinin zararlı etkisini ve fizyolojik stresi yansıtan lenfopeniyi entegre eden yararlı bir prognostik belirteçtir (5). Son yıllarda yapılan çalışmaların bir çoğunda (12,18) NLO'nun ÜK'de klinik aktiviteyi göstermede faydalı olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda (19,20) NLO'nun klinik aktivite ile anlamlı değişmediği görülmüştür. Yapılan 2 farklı metaanalizde ise klinik aktif ÜK hastalarında remisyonda olanlara göre NLO anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (21,22). Bertani ve ark. endoskopik aktivitesi ciddi olanlarda NLO'nun, aktivitesi orta derecede olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlar, ayrıca anti-TNF tedavisi başlanarlarda bazal ve 8. hafta NLO değerlerinin 54. haftadaki mukozal iyileşmeyi tahmin etmede yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (23). Biz çalışmamızda mukozal aktif hastalıkta NLO'yu daha yüksek olarak saptadık. Literatürde ÜK endoskopik aktivitesini tahmin etmede NLO için 1.91 ile 3.44 gibi geniş bir ara-

lıkta eşik değerler bildirilmiştir (11,24-26). Cui ve ark. ÜK hastaları ile yaptıkları çalışmada ise, endoskopik olarak aktif hastalıkta NLO'nun anlamlı yüksek olduğunu, mukozal aktif hastalıkta NLO > 1.97 eşik değeri için AUC'yi 0.739, sensitiviteyi 69.4, spesifiteyi %71.4 olarak saptamışlardır (27). Biz çalışmamızda ise aktif hastalığı göstermede eşik değeri 2.35 olarak saptadık.

PLO

Akut inflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinlere bağlı olarak serum platelet seviyesi akut faz reaktanı olarak yükselebilmektedir (24). Bu nedenle PLO, platelet ile mevcut akut inflamasyonu, lenfosit ile fizyolojik stresi integre edebilir. ÜK hastalarında daha önce yapılan bazı çalışmalarda PLO'nun klinik ve endoskopik aktivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12,28). Ayrıca, Bertani ve ark.. anti-TNF tedavi başlananlarda bazal ve 8. hafta PLO değerlerinin 54. haftadaki mukozal iyileşmeyi tahmin etmede yardımcı olabileceği bildirmişlerdir (23). Diğer yandan, bu çalışmalara zıt olarak, Yalçın ve ark. 107 hastanın endoskopik aktivitelerini karşılaştırdıklarında PLO ile endoskopik aktivite arasında ilişki saptamamışlar (29). Biz çalışmamızda ise, hastalığın aktif döneminde PLO'yu remisyona göre daha yüksek saptadık, ancak ROC eğrisi analizinde aktif hastalığı ayırt etmede faydalı bulmadık. Bir çalışmada endoskopik olarak aktif hastalıkta PLO > 145.66 eşik değeri için AUC 0.779 sensitivite 75.1, spesifite %71.5 olarak saptanmıştır (27) ve birkaç diğer çalışmanın sonucunda da bu bulgular desteklenmektedir (24,26). Bizim çalışmamızda ise PLO hastalığın aktif döneminde yükselmekle birlikte, önceki çalışmaların aksine hastalığın aktivasyonunu ayırt etmede yeterince sensitif ya da spesifik değildi.

MLO

Monositler inflamasyon gelişiminde öncü hücreler olup, inflamasyon sırasında makrofajlara ve

dendritik hücrelere dönüşerek yakın gelecekteki immünite hakkında bilgi verir (30). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak MLO'nun klinik aktivite ile ilişkisi araştırılmış ve aktif hastalıkta anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (18-20). Okba ve ark. yaptıkları çalışmada MLO \geq 2.88 olduğunda, endoskopik aktif hastalığın tahmininde %90 sensitif ve %90 spesifik olduğunu saptamışlar (11). ÜK hastaları ile yapılan bir çalışmada; endoskopik olarak aktif hastalıkta MLO'nun anlamlı düşük olduğu saptanmış, mukozal aktif hastalıkta MLO < 3.92 eşik değeri için 0.779 AUC, %69.5 sensitivite ve %71.4 spesifite bildirmişlerdir (27). Bizim çalışmamızda ise; MLO, endoskopik olarak aktif hastalıkta daha yüksek olmasına rağmen, diğer çalışmaların tersine aktif hastalığı ayırt etmede yeterince sensitif ve spesifik olmadığını saptadık.

CAO

CRP iyi bilinen bir akut inflamasyon göstergesidir. İnflamasyon sırasında salınan sitokinlere cevap olarak karaciğerde CRP sentezi artarken, albümin sentezi ise azalmaktadır (31,32). Chen ve ark. 275 ÜK hastasının (177 aktif, 98 remisyon) klinik aktivitelerini değerlendirdiklerinde CAO'nun aktif hastalıkta anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar (18). Sayar ve ark. 149 ÜK hastası ile yaptıkları çalışmada CAO'nun ÜK endoskopik aktivitesi ile ilişkili olduğunu belirtmişler (13). Frukawa ve ark. CAO'nun klinik aktiviteyi göstermede başarılı olmadığını, endoskopik aktivitede ise sadece orta-ciddi aktivite (Mayo 2-3) ile normal mukoza (Mayo 0) arasında fark olduğunu, bunun da sadece 7 yıldan uzun süreli hastalığı olanlarda ortaya çıktığını rapor etmişler (14). Cui ve ark. ise yaptıkları çalışmada endoskopik olarak aktif hastalığı belirlemede CAO > 0.14 eşik değeri için 0.853 AUC, %76.8 sensitivite ve %84.8 spesifite saptamışlar (27). Bizim çalışmamızda da benzer olarak CAO aktif hastalıkta anlamlı olarak yüksekti ve biz CAO'nun aktif hastalığı tahmin etmedeki eşik

değerini 0.87 olarak saptadık (Sensitivite: 74.7, spesifite: 72.4, AUC: 0.806, $p < 0.001$).

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması, rölatif olarak düşük hasta sayısı ve hastaların hepsinin orta ve şiddetli endoskopik aktiviteye sahip olması, hafif endoskopik aktivitesi olan hastanın olmaması olarak sayılabilir. Ancak bizim çalışmamızda aynı hastaların hem endoskopik aktif ve hem endoskopik remisyon dönemlerinin verileri karşılaştırılmıştır. Bu da, farklı hastalar karşılaştırıldığı zaman, çalışılan parametreler üzerine etkisi olabilecek çevresel, genetik ve klinik değişkenlerin sonuçlara etkisini kaldırması açısından çalışmamızın güçlü yönüydü.

Bizim çalışmamızda ÜK hastalarında, endoskopik aktivasyonu göstermede invaziv tetkikler yerine; kolay uygulanabilir, ucuz ve invaziv olmayan laboratuvar belirteçleri olan NLO ve CAO'nun kullanılması aktivasyonu göstermede yeterli sensitivite ve spesifiteye sahiptir ve klinik aktivasyon bulguları olan hastalarda kullanımı invaziv tetkikler

sonucu meydana gelebilecek olası komplikasyonlardan kaçınılmasında faydalı olabilir. PLO ve MLO ise endoskopik aktif hastalığı ayırt etmede yararlı olmayıp yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. ÜK aktivasyonunun belirlemede bu parametrelerle ilgili literatürde mevcut olan yayın sayısının ve hasta havuzunun az olması nedeni ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik: Bu çalışma Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/06/2020 ve No: 15386878-044 karar ile onaylanmış ve Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Bildirgesi etik ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir potansiyel çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Finansman: Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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* 2005;19:5A-36A.
2. Lindholm CR, Siegel CA. Are We Ready to Include Prognostic Factors in Inflammatory Bowel Disease Trials? *Curr Pharm Des* 2019;25:64-8.
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
4. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1817-26.
5. Tenlik I, Ozturk O, Kaplan M, et al. Relationship between histological stage and neutrophil to lymphocyte ratio in chronic hepatitis C. *Ann Med Res* 2022;29:1360-5.
6. Zhou Y, Tian N, Li P, et al. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:1158-64.
7. Wang J, Su J, Yuan Y, et al. The role of lymphocyte-monocyte ratio on axial spondyloarthritis diagnosis and sacroiliitis staging. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22:86.
8. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med* 2019;39:345-57.
9. Tarar MY, Khalid A, Choo XY, et al. Use of the C-Reactive Protein (CRP)/Albumin Ratio as a Severity Tool in Acute Pancreatitis: Systematic Review. *Cureus* 2022;14:e29243.
10. Pamukcu M, Duran TI. Could C-Reactive Protein/Albumin Ratio be an Indicator of Activation in Axial Spondyloarthritis? *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;30:537-41.
11. Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Auto Immun Highlights* 2019;10:4.
12. Feng W, Liu Y, Zhu L, Xu L, Shen H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential markers for ulcerative colitis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2022;22:485.

13. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. *North Clin Istanbul* 2019;7:49-55.
14. Furukawa S, Yagi S, Shiraishi K, et al. Effect of disease duration on the association between C-reactive protein-albumin ratio and endoscopic activity in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2022;22:39.
15. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
16. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-6.
17. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97:155-6.
18. Chen YH, Wang L, Feng SY, et al. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2020;2020:3467419.
19. Chervane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1769-75.
20. Xu M, Cen M, Chen X, et al. Correlation Between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int* 2019;2019:6517549.
21. Fu W, Fu H, Ye W, et al. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021;101:108235.
22. Ma L, Pang X, Ji G, et al. Application of the neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis and activity determination of ulcerative colitis: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e27551.
23. Bertani L, Rossari F, Barberio B, et al. Novel Prognostic Biomarkers of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients Treated With Anti-TNF: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:1579-87.
24. Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, et al. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Med Biochem* 2018;37:155-62.
25. Cifci S, Ekmen N. Prediction of Mucosal Health by NLR, CRP x NLR and MPV in Ulcerative Colitis: Can Their Availability Change According to Treatment Options? *Cureus* 2021;13:e19942.
26. Jeong Y, Jeon SR, Kim HG, et al. The role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in ulcerative colitis. *Intest Res* 2021;19:62-70.
27. Cui J, Li X, Zhang Z, Gao H, Li J. Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity. *BMC Gastroenterol* 2022;22:540.
28. Zhang MH, Wang H, Wang HG, Wen X, Yang XZ. Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments. *World J Clin Cases* 2021;9:334-43.
29. Yalçın MS, Yalaki S, Ölmez Ş, Taş A. Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio Is an Indicator of Activity in Patients with Ulcerative Colitis. *Turk J Gastroenterol* 2022;33:329-35.
30. Coillard A, Segura E. In vivo Differentiation of Human Monocytes. *Front Immunol* 2019;10:1907.
31. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP. Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:567-79.
32. Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):S143-6.