

13. Mahmoud Monadi, Alireza Firouzjahi and Amin Hosseini et al (2016). Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study. *Caspian J Intern Med*, 7(1), 37-42.

14. Kakumanu S (2016). Virus - induced wheezing and asthma, <UpToDate.com>.

15. Tuomas Jartti, Klaus Bønnelykke, Varpu Elenius et al (2020). Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*, 42(1), 61-74.

16. Lê Thị Lệ Thảo (2011). Nghiên cứu vai trò của Rhinovirus trong khởi phát cơn hen cấp ở trẻ em và sự đáp ứng miễn dịch trong máu ngoại vi đối với Rhinovirus, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

17. Joshua L Kennedy, Sarah Pham and Larry Borish (2019). Rhinovirus and Asthma Exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am*, 39(3), 335-344.

ĐÁNH GIÁ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH TRÊN NỘI SOI VỚI CALPROTECTIN, CRP, MÁU LẮNG, BẠCH CẦU Ở BỆNH NHÂN VIÊM LOÉT ĐẠI TRỰC TRÀNG CHẢY MÁU

NGUYỄN THỊ HƯƠNG GIANG¹,
NGUYỄN THỊ VÂN HỒNG²

¹Bệnh viện E

²Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Xét nghiệm nồng độ calprotectin trong phân mới được đưa vào sử dụng tại Việt Nam trong 1-2 năm gần đây nhằm góp phần chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh lý viêm ruột mạn tính bao gồm cả viêm loét đại trực tràng chảy máu (VLĐTTCM).

Mục tiêu: đánh giá mối tương quan giữa mức độ hoạt động bệnh trên nội soi với nồng độ calprotectin trong phân, với mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng và với một số chỉ số viêm trong máu như protein C phản ứng (CRP), máu lắng, bạch cầu. Phương pháp: Bệnh nhân đã được chẩn đoán VLĐTTCM, được nội soi đại tràng và tính điểm theo điểm Mayo nội soi, xét nghiệm calprotectin trong phân, xét nghiệm CRP, máu lắng, bạch cầu trong máu. Mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng được đánh giá theo điểm Mayo lâm sàng.

Kết quả: nghiên cứu trên 49 bệnh nhân VLĐTTCM có nồng độ calprotectin: 602,2 ± 403,6 mg/kg, CRP 1,2 ±

1,9 mg/dL, máu lắng 1h 27,3 ± 20,6 mm, bạch cầu 8,1 ± 3,1 G/L. Tương quan giữa mức độ hoạt động của bệnh trên nội soi với calprotectin ($r = 0,554$, $p < 0,001$) là tốt nhất, tiếp theo là với CRP ($r = 0,456$, $p < 0,001$), mức độ hoạt động trên lâm sàng ($r = 0,477$, $p < 0,001$), và máu lắng ($r = 0,352$, $p < 0,05$).

Kết luận: Calprotectin trong phân có tương quan gần nhất với hoạt động bệnh qua nội soi, theo sau là CRP, mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng, và máu lắng. Có thể sử dụng calprotectin như một xét nghiệm không xâm lấn để theo dõi điều trị VLĐTTCM.

Từ khóa: calprotectin trong phân, viêm loét đại trực tràng chảy máu, điểm Mayo.

SUMMARY

CORRELATION OF ENDOSCOPIC DISEASE ACTIVITY WITH FECAL CALPROTECTIN, C-REACTIVE PROTEIN, ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE, BLOOD LEUKOCYTES AND CLINICAL ACTIVITY IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

Fecal calprotectin (FC) has just been introduced in Vietnam in the recent years to contribute to the diagnosis and monitoring of

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Hương Giang

Email: huonggiang221280@gmail.com

Ngày nhận: 07/7/2020

Ngày phân biện: 18/8/2020

Ngày duyệt bài: 09/9/2020

chronic inflammatory bowel disease include ulcerative colitis (UC).

Aims: to evaluate the correlation between endoscopic activity and fecal calprotectin (FC), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood leukocytes, and clinical activity score.

Methods: UC patients undergoing colonoscopy were prospectively enrolled and scored independently according the endoscopic and clinical part of the overall Mayo score include Mayo endoscopy score (MES) and partial Mayo score (PMS). Patients provided fecal and blood samples for measuring calprotectin, CRP, ESR and leukocytes.

Results: value in UC patients ($n = 49$): calprotectin $602,2 \pm 403,6$ mg/kg, CRP $1,2 \pm 1,9$ mg/dL, ESR $27,3 \pm 20,6$ mm, leukocytes $8,1 \pm 3,1$ G/L. Endoscopic disease activity correlated closest with FC (Spearman's rank correlation coefficient $r = 0.554$, $p < 0,01$), followed by CRP ($r = 0,477$, $p < 0,01$), clinical activity score ($r = 0,456$, $p < 0,01$), and ESR ($r = 0.352$, $p < 0,05$).

Conclusions: FC correlated closest with MES, followed by CRP, PMS and ESR. So FC can represents a useful biomarker for noninvasive monitoring of disease activity in UC patients.

Keywords: fecal calprotectin, ulcerative colitis, Mayo score.

ĐẶT VẤN ĐỀ

VLĐTTTCM là một bệnh mạn tính kéo dài, việc điều trị còn gặp nhiều khó khăn. Việc đánh giá mức độ hoạt động của bệnh là phần thiết yếu trong quản lý và điều trị bệnh, dựa trên triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm và nội soi đại tràng, trong đó nội soi vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tình trạng viêm niêm mạc cũng như theo dõi kết quả điều trị thông qua quá trình chữa lành niêm mạc trong VLĐTTTCM [1]. Tuy nhiên, nội soi là một thủ thuật xâm lấn, chi phí cao, thời gian chờ đợi lâu, có thể gặp tai biến, do đó không lý tưởng để lặp đi lặp lại thường xuyên nhằm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh. Một số xét nghiệm máu được sử dụng để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VLĐTTTCM như CRP, máu lắng, bạch cầu nhưng cũng không có giá trị cao [2]. Calprotectin là một protein gắn calci thuộc họ protein S-100, chủ yếu có trong bạch cầu đa nhân trung tính. Nồng độ calprotectin trong phân được chứng minh có mối tương quan chặt chẽ với mức độ viêm ruột, vì vậy dấu ấn này được sử dụng trong các bệnh lý ống tiêu hóa [3]. Các nghiên cứu gần đây trên thế giới cho thấy calprotectin trong phân có thể

sử dụng trong theo dõi bệnh lý VLĐTTTCM, giúp bệnh nhân tránh việc nội soi đại tràng thường xuyên. Tuy nhiên ở Việt Nam chưa có nghiên cứu về vấn đề này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân

Nghiên cứu bao gồm 49 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định VLĐTTTCM bằng lâm sàng, nội soi và mô bệnh học, trong đó có 24 bệnh nhân nội trú và 25 bệnh nhân ngoại trú tại Bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện E trong khoảng thời gian từ tháng 07/2019 đến tháng 04/2020. Bệnh nhân sau khi đồng ý tham gia nghiên cứu được nội soi đại tràng, thu thập mẫu phân xét nghiệm calprotectin (bệnh nhân tự lấy mẫu theo hướng dẫn), thu thập mẫu máu làm xét nghiệm công thức máu và sinh hóa.

Mẫu xét nghiệm phân được lấy ngay trước khi chuẩn bị làm sạch ruột để nội soi đại tràng hoặc sau nội soi đại tràng từ 3 – 30 ngày. Mẫu phân được bảo quản ở nhiệt độ thường ($< 30^{\circ}\text{C}$) trong vòng tối đa 7h trước khi gửi đến phòng xét nghiệm. Nồng độ calprotectin được đo lường bằng xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang QUANTA Flash Calprotectin trên hệ thống máy miễn dịch BIO-FLASH model 3710-0344 của hãng Biokit, Tây Ban Nha.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không nội soi đại tràng, không lấy mẫu xét nghiệm máu hoặc phân. Bệnh nhân có kèm theo viêm ruột do nhiễm trùng, ung thư đại trực tràng, đang mang thai, tiền sử phẫu thuật cắt đại trực tràng, thường xuyên uống aspirin hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID) ≥ 2 viên/tuần.

Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Số liệu thu được sẽ được làm sạch và nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata 3.1. Các phân tích sẽ được thực hiện bằng phần mềm SPSS 16.0. Kết quả của dữ liệu số được trình bày dưới dạng tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh giá trị trung bình bằng kiểm định T-Test và ANOVA tìm mối liên quan giữa biến định lượng và biến định tính. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Mối tương quan giữa hoạt động của bệnh trên nội soi với hoạt động của bệnh trên lâm sàng, calprotectin trong phân, CRP, máu lắng và bạch cầu trong máu được đánh giá bằng xác định hệ số tương quan thứ hạng của Spearman (r) cho các tương quan không đối xứng.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của bệnh nhân và của bệnh

Các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân về tuổi ở thời điểm nghiên cứu, tuổi mắc bệnh, giới, thời gian mắc bệnh, tình trạng hút thuốc lá, thuốc điều trị bệnh, phạm vi tổn thương trên nội soi được hiển thị trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

| | n | % |
|----------------------------------|-------------|------|
| Tổng số bệnh nhân | 49 | |
| Giới | | |
| Nam | 16 | 32,7 |
| Nữ | 33 | 67,3 |
| Tuổi (trung bình) | 50,1±15,7 | |
| Tuổi phát hiện bệnh (trung bình) | 42,0±12,6 | |
| Thời gian mắc bệnh (trung bình) | 47,2 ± 54,6 | |
| Tình trạng hút thuốc lá | | |
| Chưa từng hút thuốc | 38 | 77,5 |
| Có hút thuốc | 11 | 22,5 |
| Phạm vi tổn thương trên nội soi | | |
| Tổn thương chỉ ở trực tràng | 7 | 14,3 |
| Tổn thương đến đại tràng trái | 21 | 42,9 |
| Tổn thương toàn bộ đại tràng | 21 | 42,9 |
| Thuốc điều trị | | |
| 5-ASA (uống) | 34 | 69,4 |
| 5-ASA (đặt hậu môn) | 13 | 26,5 |
| Corticosteroid | 14 | 28,6 |
| Azathioprin | 11 | 22,4 |
| Thuốc sinh học | 2 | 4,1 |
| Điểm Mayo nội soi (MES) | | |
| MES = 0 | 2 | 4,1 |
| MES = 1 | 5 | 10,2 |
| MES = 2 | 9 | 18,4 |
| MES = 3 | 33 | 67,3 |
| Điểm Mayo lâm sàng | | |
| Không hoạt động (0 – 1) | 4 | 8,2 |
| Hoạt động nhẹ (2 - 4) | 12 | 24,5 |
| Hoạt động vừa (5 – 6) | 18 | 36,7 |
| Hoạt động mạnh (7 - 9) | 15 | 30,6 |

Phạm vi tổn thương được phân nhóm theo phân loại Montreal [4]. Thuốc điều trị gồm 5ASA đường uống hoặc tại chỗ (thụt/ đặt hậu môn), corticoid, azathioprin, thuốc sinh học gồm có Infliximab hoặc Adalimumab. Hầu hết các bệnh nhân được điều trị phối hợp thuốc nên tổng số

lượt điều trị là 151%. Điểm Mayo toàn phần bao gồm điểm Mayo nội soi và điểm Mayo lâm sàng được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Mức độ hoạt động của VLĐTTTCM theo điểm Mayo

| | | |
|--|---|---|
| Số lần đại tiện trong ngày | Bình thường | 0 |
| | 1-2 lần /ngày | 1 |
| | 3-4 lần/ngày | 2 |
| | >4 lần/ngày | 3 |
| Ỉa máu | Không | 0 |
| | Ỉa máu không liên tục | 1 |
| | Ỉa máu liên tục | 2 |
| | Ỉa máu đỏ tươi | 3 |
| Hình ảnh niêm mạc nội soi | Bình thường hoặc không hoạt động | 0 |
| | Bệnh nhẹ: niêm mạc ban đỏ, giảm tưới máu | 1 |
| | Bệnh trung bình: niêm mạc xói mòn, ban đỏ từng điểm | 2 |
| | Bệnh nặng (chảy máu tự phát, loét) | 3 |
| Đánh giá bác sĩ về mức độ hoạt động bệnh | Bình thường | 0 |
| | Nhẹ | 1 |
| | Trung bình | 2 |
| | Nghiêm trọng | 3 |

Điểm Mayo toàn phần được sử dụng để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VLĐTTTCM dựa trên lâm sàng và hình ảnh nội soi. Điểm Mayo lâm sàng được tính bằng tổng điểm từ 3 biến số sau: số lần đại tiện /ngày, tình trạng ỉa máu và đánh giá của bác sĩ về mức độ hoạt động của bệnh. Cụ thể cách tính mức độ hoạt động của bệnh tương ứng điểm Mayo thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Phân loại mức độ hoạt động bệnh VLĐTTTCM dựa theo điểm Mayo

| Mức độ hoạt động | Điểm Mayo toàn phần | Điểm Mayo lâm sàng (partial Mayo score – PMS) | Điểm Mayo nội soi (Mayo Endoscopic score – MES) |
|------------------|---------------------|---|---|
| Không hoạt động | 0 – 2 | 0 - 1 | 0 |
| Hoạt động nhẹ | 3 – 5 | 2 – 4 | 1 |
| Hoạt động vừa | 6 – 10 | 3- 6 | 2 |
| Hoạt động mạnh | 11 - 12 | 7 - 9 | 3 |

2. Mối tương quan giữa mức độ hoạt động của bệnh trên nội soi với calprotectin, CRP, máu lắng, bạch cầu và điểm Mayo lâm sàng.

Bảng 4. Mối tương quan giữa điểm Mayo nội soi với calprotectin, CRP, máu lắng, bạch cầu và điểm Mayo lâm sàng

| Điểm Mayo nội soi | Không hoạt động MES = 0 | | Hoạt động nhẹ MES = 1 | | Hoạt động vừa MES = 2 | | Hoạt động mạnh MES = 3 |
|--------------------|----------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|---------------------------|
| Số bệnh nhân | 2 | | 5 | | 9 | | 33 |
| Calprotectin mg/kg | 139±53,9 | | 321±290,1 | | 400,8±322,7 | | 727,8±392,7 |
| Giá trị p | | >0,05 | | >0,05 | | <0,05 | |
| CRP | 0,06±0,001 | | 0,095±0,082 | | 0,445±0,436 | | 1,614±1,2 |
| Giá trị p | | >0,05 | | >0,05 | | <0,05 | |
| Máu lắng 1h | 11,5±6,3 | | 8,4±5,7 | | 26,3±14,8 | | 31,3±21,8 |
| Giá trị p | | >0,05 | | <0,05 | | >0,05 | |
| Bạch cầu | 6,67±4,93 | | 7,48±3,43 | | 7,23±2,91 | | 8,52±3,06 |
| Giá trị p | | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | |
| Mayo lâm sàng | 2±0 | | 3,4±2,5 | | 3,6±1,9 | | 5,9±3,0 |
| Giá trị p | | >0,05 | | >0,05 | | <0,05 | |

Trong bảng 4, chúng tôi phân nhóm nghiên cứu thành 4 nhóm bệnh: không hoạt động, hoạt động nhẹ, hoạt động vừa và hoạt động mạnh dựa trên điểm Mayo nội soi và tính giá trị trung bình của calprotectin, CRP, máu lắng, bạch cầu và điểm Mayo lâm sàng của từng nhóm. Sau đó chúng tôi tìm mối tương quan của từng biến số calprotectin, CRP, máu lắng, bạch cầu, điểm Mayo lâm sàng với mức độ hoạt động bệnh qua nội soi giữa nhóm MES = 0 với nhóm MES = 1, nhóm MES = 1 với nhóm MES = 2, nhóm MES = 2 với nhóm MES = 3. Kết quả cho thấy calprotectin, CRP và điểm Mayo lâm sàng có khả năng phân biệt được mức độ hoạt động vừa (MES = 2) và mức độ hoạt động mạnh của bệnh (MES = 3) với $p < 0,05$. Khi so sánh giữa nhóm không hoạt động (MES = 0) với nhóm hoạt động nhẹ (MES = 1), chúng tôi thấy sự khác biệt về calprotectin, CRP, máu lắng, bạch cầu hoặc Mayo lâm sàng giữa 2 nhóm này là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Schoepfer và cộng sự nghiên cứu trên 228 bệnh nhân VLĐTTCM tìm hiểu về mối liên quan giữa mức độ hoạt động bệnh trên nội soi (điểm Baron sửa đổi) với mức độ hoạt động trên lâm sàng (chỉ số Lichtiger), hemoglobin, CRP, bạch cầu, tiểu cầu, calprotectin cho thấy duy nhất nồng độ calprotectin khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tất cả các phân nhóm mức độ hoạt động nội soi

[5]. Trong nghiên cứu này, calprotectin cũng là chỉ số duy nhất có khả năng phân biệt được 2 phân nhóm hoạt động nhẹ nhất trên nội soi là Baron 0 điểm và Baron 1 điểm, điều mà chỉ số hoạt động lâm sàng Lichtiger, hemoglobin, CRP, bạch cầu, tiểu cầu không làm được. Một nghiên cứu khác của Schoepfer trên 134 bệnh nhân VLĐTTCM sử dụng chỉ số Rachmilewitz để đánh giá hoạt động của bệnh dựa trên nội soi và lâm sàng. Nghiên cứu cho thấy calprotectin duy nhất có khả năng phân biệt mức độ hoạt động nội soi của tất cả các phân nhóm khác nhau ($p < 0,001$ khi phân biệt nhóm không hoạt động với hoạt động nhẹ, $p = 0,002$ khi phân biệt hoạt động nhẹ với hoạt động trung bình, $p < 0,001$ khi phân biệt hoạt động trung bình và hoạt động mạnh) [6]. Chúng tôi không đưa ra sự so sánh với hai nghiên cứu trên với lý do các nghiên cứu này sử dụng bảng chỉ số nội soi và lâm sàng khác với trong nghiên cứu của chúng tôi. Lý do thứ hai là cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn so với 2 nghiên cứu trên, vì vậy có thể ảnh hưởng đến kết quả phân tích. Tuy nhiên sau đó chúng tôi đã tiến hành tính toán hệ số tương quan (r) giữa điểm Mayo nội soi với lần lượt từng chỉ số calprotectin, CRP, máu lắng, bạch cầu và điểm Mayo lâm sàng với mục đích tìm hiểu tiếp về mối tương quan giữa các chỉ số này và được thể hiện trong bảng 5 sau đây.

Bảng 5: Mối tương quan giữa điểm Mayo nội soi với calprotectin, CRP, máu lắng, bạch cầu và điểm Mayo lâm sàng.

| | Giá trị trung bình | Hệ số tương quan r | Giá trị p |
|----------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| Calprotectin (mg/kg) | 602,2 ± 403,6 | 0,554 | < 0,01 |
| CRP (mg/L) | 1,2 ± 1,9 | 0,477 | < 0,01 |
| Máu lắng 1h (mm) | 27,3 ± 20,6 | 0,352 | < 0,05 |
| Bạch cầu (G/l) | 8,1 ± 3,1 | 0,17 | > 0,05 |
| Điểm Mayo lâm sàng | 5,1±3,0 | 0,456 | < 0,01 |

Bảng 5 thể hiện điểm Mayo nội soi có mối tương quan lẫn lượt với calprotectin, CRP, máu lắng 1h và điểm Mayo lâm sàng trong đó mối tương quan với calprotectin ($r = 0,554$, $p < 0,01$) là tốt nhất khi so sánh với CRP ($r = 0,477$, $p < 0,01$), với điểm Mayo lâm sàng ($r = 0,456$, $p < 0,01$), với máu lắng 1h ($r = 0,352$, $p < 0,01$). Nghiên cứu của Sun-Ho Lee trên 181 bệnh nhân VLĐTTTCM cũng cho thấy calprotectin có mối liên quan với điểm Mayo nội soi ($r = 0,304$, $p < 0,001$) [7]. Một số nghiên cứu khác tuy sử dụng hệ thống tính điểm nội soi khác với nghiên cứu của chúng tôi nhưng cũng chỉ ra rằng calprotectin có mối liên quan chặt chẽ với mức độ hoạt động bệnh trên nội soi. Nghiên cứu của Schoepfer sử dụng điểm nội soi Rachmilewitz cho thấy mức độ hoạt động trên nội soi liên quan có ý nghĩa thống kê với calprotectin ($r = 0,834$, $p < 0,001$). Một nghiên cứu khác sử dụng điểm Baron sửa đổi cũng chứng minh rằng mức độ hoạt động bệnh trên nội soi liên quan với calprotectin tốt hơn với CRP, tiểu cầu, hemoglobin, bạch cầu và điểm hoạt động lâm sàng ($r = 0,821$, $p < 0,001$) [8]. Trước đây, nội soi luôn luôn được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VLĐTTTCM trong quá trình điều trị. Các nghiên cứu trên chứng minh calprotectin có mối tương quan tốt với mức độ hoạt động bệnh trên nội soi đã giúp các nhà lâm sàng có thêm cơ hội lựa chọn một xét nghiệm không xâm lấn để theo dõi hoạt động bệnh.

KẾT LUẬN

Như vậy, calprotectin là một xét nghiệm không xâm lấn có thể trở thành công cụ hữu ích giám sát mức độ hoạt động của bệnh

VLĐTTTCM, thay cho việc nội soi đại tràng là thủ thuật xâm lấn, thời gian chuẩn bị lâu, dễ tai biến do thủ thuật, chi phí cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ungano R, Mehandru S et al (2017). Ulcerative colitis. *Lancet*, 389(10080), pp. 1756–1770.
2. Gilberto Poggioli (2018). *Ulcerative Colitis*, Springer. Part 2, pp. 17 – 28.
3. Pathirana W.G.W, Chubb SA.P, Gillett M.J et al (2018). Faecal Calprotectin, *Clin Biochem Rev* 39 (3): 77 – 89.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55: 749–753
5. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al (2013). Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*, 19: 332–341.
6. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al (2009). Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C- reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*, 15:1851–1858.
7. Lee S.H, Kim M.J, Chang K et al (2017). Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*, 17:110.