



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİMDALI

**CROHN HASTALARINDA HEMOGRAM VE BİYOKİMYA
PARAMETRELERİNİN ANALİZİ VE HASTALIK ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR.DENİZ ALPASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2023



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİMDALI

**CROHN HASTALARINDA HEMOGRAM VE BİYOKİMYA
PARAMETRELERİNİN ANALİZİ VE HASTALIK ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Deniz ALPASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Müge USTAOĞLU DEDE

SAMSUN 2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramis ÇOLAK başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, ilgisini ve yardımını esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Müge USTAOĞLU DEDE'ye,

Asistanlık sürem boyunca her zaman desteğini hissettiğim, hayatımda önemli bir yeri olan kıymetli hocam Prof. Dr. Melda DİLEK'e,

Her zaman yanımda olan, hayattaki en büyük desteğim, en değerli varlıklarım canım annem, babam ve ablalarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan kıymetlim canım ablam Münevver DURUSOY'a ve her zaman desteğini hissettiğim biricik abim Doç. Dr. Serhat DURUSOY'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Deniz ALPASLAN

BEYAN

“*Crohn Hastalarında Hemogram ve Biyokimya Parametrelerinin Analizi ve Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki*” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Deniz ALPASLAN

SAMSUN, 2023

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Crohn hastalarında hemogram ve laboratuvar parametrelerinin ve bu parametrelerden elde edilen indekslerin hastalık şiddetini öngörmedeki yerini değerlendirmek amaçlandı.

Materyal ve metot: Çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üstü klinik, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik olarak Crohn hastalığı tanısı almış ve hastane veri tabanında aktivite indekslerini hesaplamada kullanılan bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen 01/01/2018-01/03/2023 tarihleri arasındaki 90 hasta dahil edildi. Hastalık aktivitesi Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) kullanılarak belirlendi. Hastalar hastalık aktivitelerine göre CHAI <150 klinik remisyon, 150-220 arasında hafif, 220-450 arasında orta-şiddetli, >450 ise şiddetli-fulminan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastalarda hemogram ve laboratuvar parametreleri ve bunlardan elde edilen indeksler hesaplandı ve gruplar karşılaştırması yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın yaş ortalaması $41,53 \pm 14,36$ olup; 38'i (%42,2) kadın, 52'i (%57,8) erkekti. Hastalık davranış tipine göre hastaların 41'inde (%45,5) inflamatuvar, 41'inde (%45,5) fistülizan, 8'inde (%9) stenoizan hastalık mevcuttu. Hastalarda en sık ileal tutulum (%43,3) vardı. CHAI'ye göre hastaların 37'si (%41,1) klinik remisyonda, 10'u (%11,1) hafif ve 43'ü (%47,8) orta-şiddetli aktivitedeydi. CHAI'ye göre hasta grupları karşılatırıldığında WBC, nötrofil, RDW, platelet, CRP, ESH hastalık şiddetiyle doğru orantılı olarak artış gösterirken; lenfosit, Hb, Htc, MPV, albumin ise hastalık aktivitesi ile ters orantılı olarak azalmaktaydı ($p<0,05$). Remisyonda ve aktif hastalığı olan hastalar karşılaştırıldığında CRP/albumin, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit, CRP/lenfosit, platelet/albumin değerlerinde artış saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Crohn hastalığı remisyon, relaps ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın şiddetlendiği dönemlerin erken tanınması ve tedavisi oldukça önemlidir. Hastalığın şiddeti ile CRP/albumin, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit, CRP/lenfosit, platelet/albumin oranı doğru orantılı olarak artmış olduğu bulundu. Hastalık şiddeti ve aktivasyonunun değerlendirilmesinde noninvaziv bu indekslerinin maliyet etkin inflamatuvar belirteçler olarak kullanılması yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Crohn hastalığı, Crohn Hastalığı Aktivasyon İndeksi, Harvey-Bradshaw İndeksi, Hemogram İndeksleri, İnflamasyon İndeksleri



ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the role of hemogram and laboratory parameters and indices obtained from these parameters in predicting disease severity in Crohn's patients.

Materials and Methods: In the study, 18 years of age and older who applied to the Gastroenterology outpatient clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine were diagnosed with Crohn's disease clinically, endoscopically, histopathologically, radiologically and the information used to calculate the activity indexes in the hospital database can be accessed in full between by 01/01/2018-01/03/2023, 90 patients were included. Disease activity was determined using the Crohn's Disease Activity Index (CHAI). Patients were divided into 4 groups according to their disease activity; CHAI <150 as clinical remission, 150-220 as mild, 220-450 as moderate-severe, and >450 as severe-fulminant. Hemogram and laboratory parameters of the patients and the indices obtained from them were calculated and the groups were compared.

Results: The average age of the 90 patients included in the study was 41.53 ± 14.36 ; 38 (42.2%) were women and 52 (57.8%) were men. According to the disease behavior type, 41 (45.5%) patients had inflammatory, 41 (45.5%) fistulizing, and 8 (9%) stenosing disease. The most common disease in patients was ileal involvement (43.3%). According to the CHAI, 37 (41.1%) of the patients were in clinical remission, 10 (11.1%) were in mild activity, and 43 (47.8%) were in moderate-vigorous activity. When the patient groups are compared according to CHAI, WBC, neutrophil, RDW, platelet, CRP, ESR increase in direct proportion to the severity of the disease; lymphocyte, Hb, Htc, MPV and albumin were decreasing inversely proportional to disease activity ($p < 0.05$). When patients in remission and those with active disease were compared, an increase was detected in CRP/albumin, platelet/lymphocyte, neutrophil/lymphocyte, CRP/lymphocyte, platelet/albumin values ($p < 0.05$).

Conclusion: Crohn's disease is a chronic inflammatory disease that progresses with remissions, relapses and exacerbations. Early recognition and treatment of the disease exacerbation is very important. It was found that the CRP/albumin, platelet/lymphocyte, neutrophil/lymphocyte, CRP/lymphocyte, platelet/albumin ratio increased in direct proportion to the severity of the disease. It may be useful to use

these noninvasive indices as cost-effective inflammatory markers in the evaluation of disease severity and activation.

Keywords: Crohn's disease, Crohn's Disease Activation Index, Harvey-Bradshaw Index, Hemogram Indices, Inflammation Indices



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4 Etiyoloji	4
2.4.1 Genetik.....	4
2.4.2 Çevresel Faktörler.....	5
2.4.2.1 Klinik Risk Faktörleri.....	5
2.4.3 Mikrobiyota.....	6
2.5 Patogenez İntestinal Permabilite, Mukozal Bağışıklık	6
2.6 Histopatoloji.....	7
2.7 Klinik Özellikler.....	7
2.7.1 Semptom ve Bulgular	7
2.7.1.1 İntestinal Belirti ve Bulgular	7
2.7.1.2 Barsak Dışı Bulgular	8
2.7.2 Sınıflama	9
2.7.2.1 Klinik ve Hastalık Tutulum Yerine Göre Sınıflama	9
2.7.2.1.1 Hastalık Tutulum Yerine Göre Sınıflama.....	9
2.7.2.1.2 Hastalık Davranışına Göre Sınıflama	10
2.8 Hastalık Aktivitesi	11
2.9 Tanı	13
2.9.1 Anamnez ve Fizik Muayene	13
2.9.2 Laboratuvar	14
2.9.2.1 Kan Testleri.....	14
2.9.2.2 Dışkı Testleri.....	14
2.9.3 Radyoloji.....	15
2.9.4 Endoskopi.....	15
2.10 Ayırıcı Tanı	16
2.11 Tedavi.....	17
3. MATERYAL-METOD	21
3.1 Hastalar	21
3.2 İstatiksel Analiz	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	35
7.KAYNAKÇA	36
8. EKLER.....	43
8.1 Etik Kurul Onayı	43
8.2 Orijinallik Raporu.....	44

KISALTMALAR

İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
ÜK	: Ülseratif Kolit
CH	: Crohn hastalığı
GİS	: Gastrointestinal sistem
CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
CHAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
HBİ	: Harvey-Bradshaw İndeksi
NOD	: Nucleotide Oligomerisation Domain
CARD	: Caspase Activation and Recuritment Domain
NF	: Nükleer Faktör
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IFN	: İnterferon
İL	: İnterlökin
ASCA	: Anti- Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
USG	: Ultrasonografi
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
CMV	: Sitomegalovirüs
5-ASA	: 5-Aminosalisilik asit
WBC	: White Blood Cell
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
MPV	: Mean Platelet Volume
MCV	: Mean Corpuscular Volume
RDW	: Red Cell Distribution Width
Plt	: Platelet
PDW	: Platelet Distribution Width
CAR	: CRP Albumin Oranı
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
CLR	: CRP Lenfosit Oranı
PAR	: Platelet Albumin Oranı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Montreal Sınıflaması	9
Tablo 2: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	12
Tablo 3: Harvey Bradshaw İndeksi (HBİ)	13
Tablo 4: Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit Karakteristik Özellikleri	16
Tablo 5: Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı	17
Tablo 6: Çalışmadan Çıkarma-Hariç Tutma Kriterleri	21
Tablo 7: Hastaların Demografik Veriler	23
Tablo 8: Hastaların Klinik Özellikleri	24
Tablo 9: Hastalık Aktivitesini Belirlemede CHAI ve HBİ Arasındaki Uyum	24
Tablo 10: CHAI Sınıflamasına Göre Hemogram Parametreleri, CRP, Albumin ve ESH Analizi	25
Tablo 11: CHAI Sınıflamasına Göre Anlamlı Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması	26
Tablo 12: Anemi Durumuna Göre Hastalık Aktivitesi ile RDW Arasındaki İlişki	26
Tablo 13: Hastalık Aktivitesine ile CAR, PLR, NLR, CLR ve PAR İlişkisi	27
Tablo 14: Hastalık Aktivitesine ile CAR, PLR, NLR, CLR ve PAR İlişkisinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	27
Tablo 15 : ROC Eğrisi Analizi	28
Tablo 16: Univariate Analizi	29
Tablo 17: Multivariate Analizi	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: ROC eğrisi.....	28
--------------------------	----



1.GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH); nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle mukozal immün sistemin anormal aktivasyonu ile meydana gelen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir grup kronik sistemik iltihabi hastalıktır (1). İBH'nın; ülseratif kolit (ÜK), Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere iki ana klinik formu vardır.

Ülseratif kolit; kolonun mukozal tabakasıyla sınırlı, tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterizedir. Genellikle rektumu tutar ve kolonun diğer kısımlarını içerecek şekilde proksimal kolona, arada normal mukoza olmayacak şekilde uzanabilir (2).

Crohn hastalığı, transmural enflamasyon ile karakterizedir ve ağızdan anüse kadar lümenal gastrointestinal traktın herhangi bir kısmını tutabilir (3). En sık görülen semptomlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen karın ağrısı ve ishaldir.

Crohn hastalığı Montreal sınıflaması ile; tutulum yerine göre ileal, kolonik, ileokolonik ve üst GİS tutulumu olarak, hastalık klinik davranışına göre penetran (fistülizan), obstrüktif (stenozan) ve bu iki klinik durumun gelişmediği inflamatuvar CH olarak kategorize edilir (4).

Laboratuvar testleri özellikle hastalık komplikasyonlarını değerlendirmek için tamamlayıcı ve yararlıdır, ancak tek bir laboratuvar testi CH tanısını koyamaz. Tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum demir, D vitamini ve B12 vitamini seviyeleri, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) CH'dan şüphelenilen hastalarda değerlendirmede kullanılan laboratuvar testleridir (4). Serum CRP, enflamatuvar aktivite ile yükselen akut faz reaktanıdır (5). Yüksek CRP düzeylerinin CH şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dışkı inflamatuvar belirteçleri; fekal kalprotektin ve laktoferrin testleri, CH'nı teşhis etmek için rutin olarak kullanılsa da, barsak iltihabı olan hastaları fonksiyonel barsak hastalığı olan hastalardan ayırt etmede yararlıdır.

Crohn hastalığının hastalık aktivitesini değerlendirmek için klinik aktivite skorlamaları kullanılır. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) ve Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) en sık kullanılan skorlamalardır (6). CHAI'de hastaların dışkılama sıklığı, antidiyareik ilaç kullanımları, abdominal kitle varlığı, anemi, kilo kaybı gibi özelliklerine göre puanlanarak indeks hesaplanır. HBI'nin CHAI ile korele olduğu

gösterilmiştir. CHAI'de 100 puanlık bir düşüş, HBI'de 3 puanlık bir düşüşe karşılık gelir.

Crohn hastalığı aktivitesi CHAI' ye göre klinik remisyon (CHAI <150), hafif hastalık (CHAI 150-220), orta ila şiddetli hastalık (CHAI 220-450), şiddetli fulminan hastalık (CHAI >450) olarak sınıflandırılır.

Bu çalışmada Crohn hastalarında hemogram parametrelerinin ve CRP, sedimentasyon, albumin gibi inflamatuvar belirteçlerin hastalık şiddetini öngörmedeki yerini değerlendirmek amaçlanmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları sebebi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı aşırı bir immün yanıt ile meydana gelen, remisyon ve alevlenmelerle giden gastrointestinal ve barsak dışı komplikasyonlara yol açabilen inflamatuvar bir hastalık grubudur. CH ve ÜK, İBH'nın iki ana klinik formudur. Bu iki klinik form hem farklı hem de örtüşen patolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Daha az yaygın, ancak giderek daha fazla tanınan, mikroskopik kolitler, öncelikle kollajenöz kolit ve lenfositik kolit de İBH sınıflaması içinde yerini almıştır. Vakaların yaklaşık %10'unda, CH klinik olarak ÜK'dan ayırt edilemez, bu gruba da indeterminate kolit adı verilir.

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın tüm segmentlerini tutabilen ve uzun vadede çeşitli gastrointestinal ve barsak dışı komplikasyonlara neden olan ilerleyici bir hastalıktır. Hastaların %30-40'ında yalnızca ileum, %40-55'inde ileum ve kolon, %15-25'inde yalnızca kolon tutulumu vardır. Üst gastrointestinal trakt tutulumu nadirdir. Perianal hastalık hastaların yaklaşık %5-15'inde görülür. CH'da inflamasyon segmenter ve transmuraldır. Tutulan segmentin kronik transmural inflamasyonu sonucu fibrostenozan ve perforan komplikasyonlar meydana gelir. CH'nın, hastalık davranışına göre obstrüktif (striktüran), penetran (fistülizan) ve inflamatuvar olmak üzere üç davranış tipi vardır (7). Semptomlar tutulan segmente göre farklılık göstermekle beraber, en sık görülen semptomlar karın ağrısı ve ishaldir.

2.2 Tarihçe

İlk olarak 1761 yılında Morgagni tarafından karakteristik intestinal inflamasyon tanımlanmış, 1913 yılında Dalziel kronik interstisyel enteritis tanımını yapmış ve bunun ince barsağın ve kolonun transmural inflamasyonun önemli bir bulgusu olduğunu bildirmiştir. 1932 yılında Crohn, Ginzburg ve Oppenheimer tarafından ayrı bir klinik ve patolojik antite olarak benzer bulguları 'terminal ileitis' olarak tanımlanmıştır. Ancak terminal kelimesinin distal ileumu tanımlamasına rağmen zamanla farklı çağrışımlara neden olmasıyla bu hastalık makalenin ilk yazarının adıyla 'Crohn hastalığı' olarak medikal terminolojiye girmiştir (8).

2.3 Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığı prevalansı, coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte küresel olarak artış göstermektedir (9). Dünya genelinde İBH' den etkilenen bireylerin sayısı 1990'da yaklaşık 3,7 milyon civarında iken 2017'de 6,8 milyona yükselmiştir (10). Bölgesel düzeyde, yaşa göre standardize edilmiş en yüksek İBH yaygınlık oranları Kuzey Amerika'da (100.000 nüfus başına 422 vaka) gözlenmektedir. CH ve ÜK insidansı ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük iken; bununla birlikte, Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki bazı yeni gelişmiş ülkelerde insidansı artmaktadır (11). CH, yıllık insidansı 100000'de 3 ila 20 arasında değişmektedir. CH her yaşta görülmesine rağmen, hastalığın başlangıcında yaş dağılımı bimodal olup en yüksek insidans 12-30 yaş aralığında görülürken, ikinci artış 50-80 yaş arasındadır (12). Kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık %20 daha fazladır. Türkiye'de ise yıllık insidansı 100000'de 2,2 vakadır (13). Özellikle erişkin başlangıçlı CH kadınlarda daha fazla gözlenmekte bu da hormonal faktörlerin hastalık etiyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (9). Bununla birlikte, ırk ve etnik kökene bağlı olarak da hastalık insidansı farklılık göstermektedir. Bu fark altta yatan genetik farklılıklara bağlı olduğu kadar, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine de bağlı olabilir (14, 15).

2.4 Etiyoloji

Crohn hastalığının etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber, genetik yatkınlık, bağışıklık sisteminin düzenlenmesindeki bozukluklar ve çevresel antijenlerin hastalığı aktive etmesi olası sebeplerdir. Hastalığa sebep olan muhtemel mekanizma antijenlere karşı barsak epitel geçirgenliğinin artması ile birlikte doğal immun sistemin mikrobial ajanları yok etmede yetersiz kalması ve sonuç olarak kontrolsüz aktif kazanılmış immun yanıt ortaya çıkmasıdır (16).

2.4.1 Genetik

Hayvan modelleri ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalar, genetik faktörlerin İBH duyarlılığına katkıda bulunduğunu göstermektedir. İBH tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, genel popülasyona göre hastalığa yakalanma olasılığı yaklaşık 3 ila 20 kat daha fazladır (17). Monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmaları, genetik faktörlerin CH'da ÜK'den daha güçlü olduğunu göstermektedir. Tek bir mutasyonun hastalığa neden olduğu basit Mendel bozukluklarındaki durumun aksine, CH'da çoklu gen

kusurları gereklidir. CH olan hastaların birinci derece akrabalarında CH gelişme riski ÜK'den daha fazlayken, bu akrabalarda ÜK gelişme riski genel popülasyona göre daha fazladır.

Crohn hastalığı ilişkili ilk yatkınlık geni 2001 yılında tanımlanmıştır. NOD (Nucleotide oligomerisation domain 2)/CARD15'i (caspase activation and recruitment domain) kodlayan bu gen 16. Kromozomda yer alır. NOD2 proteini, bakteriyel peptidoglikanın bir fragmanı olan muramil dipeptide cevap olarak sitokinlerin transkripsiyonunda önemli rol oynayan nükleer faktör (NF) kappa B'yi aktive eder. Bu yolak NOD2 proteininde mutasyon varsa aktive olamaz. Bu durum CH oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (18, 19). İntestinal epitel paneth hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerde eksprese edilen NOD2'deki mutasyonların CH'nın ileal tutulumlu olması, hastalığın daha genç yaşta başlaması ve fibrostenotik davranış tipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20, 21). Ayrıca ATG16L1, IRGM ve LRRK genleri, hücre içi organellerin geri dönüşümüne izin veren ve aynı zamanda hücre içi mikroorganizmaların uzaklaştırılmasına katkıda bulunan doğuştan gelen bir homeostatik süreç olan otofajinin düzenlenmesinde rol alır ve CH ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (22, 23).

2.4.2 Çevresel Faktörler

2.4.2.1 Klinik Risk Faktörleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığı görülme sıklığının artmasıyla birlikte, etiyopatogeneizde genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de önemli rol aldığı düşünülmüştür. CH için en önemli risk faktörü sigaradır. Sigara içenlerde hastalık daha agresif seyretmekte ve cerrahi ihtiyaç artmaktadır, ayrıca bu hastalarda cerrahi sonrası nüks daha sıktır (24, 25). Fiziksel aktiviteyle CH riskinde azalma görülmüştür (26).

Diyette yüksek oranda lifli gıda alınması ve D vitamini kullanımının CH riskini azalttığı, kırmızı et, çoklu doymamış yağ asitlerinin ve hayvansal yağların diyetle alınmasının artmasının, antibiyotik kullanımının CH riskini artırdığı gösterilmiştir (27). Uykusuzluk ise CH alevlenmelerini artırmaktadır (28).

Akut gastroenterit İBH gelişme riskini artırmaktadır. Çeşitli patojenlerin; virüsler, mikobakteriler, mantarların da İBH patogenezinde rol alabileceği düşünülse de, henüz tek bir patojen gösterilememiştir.

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), oral kontraseptifler ve hormon replasmanı, izotretinoin düşük oranda da olsa CH riskini artırmaktadır. Apendektomi sonrası CH riskinin arttığını ileri süren çalışmalar olmakla birlikte; 2008’de yayınlanan bir meta-analizde belirgin artmış riskin yeni başlayan CH olan hastalarda yanlış tanıya bağlı olabileceğini öne sürmektedir (29, 30).

2.4.3 Mikrobiyota

Normal bağırsak florasında çok sayıda bakteri bulunur. Kommensal ve patojenik flora bakterileri arasındaki dengenin bozulması disbiyozis olarak tanımlanır. CH’da disbiyozis sonucu, barsakta kommensal bakteriler azalır, patojenik bakteriler artar. Bacteroides ve firmicuteslerin azaldığı, gamaproteobakteriler ve acinetobacterin arttığı bildirilmiştir (31). Yapılan bir çalışmada CH’da invaziv Escherichia coli (E.coli) sıklığı artmıştır (32). Bu bakteriler mukozal bariyeri aşarak barsak epitel hücrelerine yapışır. Makrofajlar içinde çoğalarak tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa salgılanmasına sebep olur (33).

2.5 Patogenez İntestinal Permabilite, Mukozal Bağışıklık

Crohn hastalığı genetik, çevresel faktörler ve disbiyozisin etkisiyle meydana gelen, aşırı immun yanıt ile karakterize kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır (34). Bu aşırı immun yanıt sonucu barsak epitel hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir ve geçirgenlik artar. Böylece intestinal epitelin bariyer fonksiyonu azalır veya kaybolur, bu durum kommensal bakterilerden ziyade daha patojen mikroorganizmaların dolaşıma geçmesi ile sonuçlanır. Ayrıca immün düzenleyici ve inflammatuar sitokinlerin üretiminin artması İBH patogenezinde önemli rol oynar.

Dendritik hücreler ve makrofajlar da mukozal bariyer gibi intestinal mukozanın savunmasında önemli rol oynar. Dendritik hücrelerin naif T hücrelerinin (Th0) Th1 ve Th17’ye farklılaşmasında merkezi rolü vardır (35). İntestinal makrofajların ise bakterisidal ve fagositik özellikleri vardır. Makrofajlar ayrıca anti-inflamatuar sitokinler aracılığıyla düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasına katkıda bulunarak, dendritik hücrelerin Th1 ve Th17’ye farklılaşmasını inhibe eder (36). Th1 hücreleri proinflammatuar sitokinlerden interferon (IFN)-gama ve TNF-alfa’nın aşırı miktarlarda ifadesine neden olur. CH patogenezinde anahtar rol alan diğer proinflammatuar sitokinler interleukin (IL)-12 ve IL-23’tür (34).

2.6 Histopatoloji

Crohn hastalığında en belirgin mikroskopik bulgu fokal etki gösteren, kesintili kronik inflamasyondur. İnflamasyonla birlikte kriptlerde yapısal değişiklikler ve epitel hasarı meydana gelir. Fokal kript abseleri meydana gelmesiyle, abselerde makrofajların kümelenmesi sonucu granülomlar oluşabilir. *Yersinia spp.*, Behçet hastalığı, tüberküloz ve lenfoma gibi hastalıklarda da granülomların görülebileceği unutulmamalıdır ve bunlar dışlandığı takdirde non-kazeifiye epitelooid histiositlerden meydana gelen granülomlar CH için patognomoniktir, hastaların ancak %30'unda saptanabilir (37). Bu nedenle tanı koymak için granülomun gösterilmesi şart değildir. ÜK'den farklı olarak CH'da inflamasyon transmuraldır ve endoskopik biyopsilerde yüzeysel submukozada lenfoid agregadların ve ganglion hücre hiperplazisinin gösterilmesi tanı için destekleyici bulgulardır (38).

2.7 Klinik Özellikler

2.7.1 Semptom ve Bulgular

2.7.1.1 İntestinal Belirti ve Bulgular

Crohn hastalığı genellikle sinsiyelidir. Hastaların klinik prezentasyonu değişkendir. Nonspesifik semptomları olan hastalar yıllarca irritabl barsak sendromu (İBS) olarak yanlış tanı alabilir, bu da CH'ya bağlı komplikasyonların meydana gelmesine neden olur. CH ana belirtileri karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve yorgunluktur. Bununla birlikte ishal, kilo kaybı, gastrointestinal kanama, perianal abse/fistül ve obstrüksiyon gibi daha akut ve fulminan bir başlangıç olabilir (4). Bu klinik semptomlar hastalığın tutulum yeri, inflamasyonun şiddeti ve hastalık davranış tipine bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Hastalarda tutulum yerinden bağımsız olarak genellikle kramp tarzında ve yemeklerden sonra karın ağrısı görülür. CH'da en sık ileoçekal bölge tutulduğundan ağrı sıklıkla sağ alt kadranda yerleşimlidir. İnflamasyonun kronik ve transmural olması, düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve fibrotik değişikliğe neden olur, bunun sonucunda barsak duvarı kalınlaşır, penetran ve/veya stenoizan hastalık gelişir. Darlık gelişen hastalarda ataklar halinde tekrarlayan karın ağrıları ve obstrüksiyon bulguları görülebilir.

Kronik ishal en yaygın görülen belirtidir. Rektum tutulumu olan hastalarda ishal kanlı-mukusludur ve tenesmus eşlik edebilir. İnce barsak tutulumunda ise dışkılama sayısı

az ama dışkı miktarı fazladır ve dışkıda genellikle mikroskopik düzeyde kan saptanabilir.

Yorgunluk yaygın belirtilerden biridir. İnflamasyona bağlı olarak gelişebileceği gibi , anemi veya çeşitli vitamin ve mineral eksiklikleri gibi birçok faktörden kaynaklanabilir (4). Kilo kaybı genellikle iştahsızlık ve oral alımın azalmasıyla ilişkilidir, ancak malabsorbsiyona da bağlı olabilir. Ateş nadiren gözlenmekle beraber septik bir komplikasyonu akla getirmelidir (39).

Gastrointestinal sistemin az tutulan bölgelerine bağlı görülen belirtiler ileokolonik tutulumdan farklıdır. Üst gastrointestinal tutulumu olan hastalarda tutulan bölgeye göre değişir. Oral tutulum aftöz ülserler veya ağız ve diş etlerinde ağrı ile, özofageal tutulum odinofaji ve disfaji ile, gastroduodenal tutulum ise üst karın bölgesinde ağrı, bulantı ve/veya yemek sonrası kusma ile karşımıza çıkabilir (40). İnce barsak tutulumlu CH malabsorbsiyon ve steatore ile presente olur.

2.7.1.2 Barsak Dışı Bulgular

Crohn hastalığı seyrinde ortaya çıkabilecek penetran ve stenoizan komplikasyonlara ek olarak, barsak dışı çok sayıda komplikasyon meydana gelebilir. Hastaların %6 ila %25'inde barsak dışı bulguları vardır.

Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum ve oral ülser en sık görülen mukokütanöz bulgulardır. Sık görülen göz bulguları arasında üveit, iritis ve episkleritis bulunur. Hepatobiliyer bulgular arasında hepatosteatoz, primer sklerozan kolanjit ve kolelitiazis yer alır. Barsak dışı bulguların bir kısmı hastalık aktivitesi ile ilişkiliyken, pyoderma gangrenosum, primer sklerozan kolanjit, poliartriküler periferik artrit, aksiyel artropati ve üveit hastalık aktivitesinden bağımsızdır (41).

Crohn hastalığının diğer barsak dışı bulgularından metabolik kemik hastalıkları glukortikoid kullanımı, azalmış D vitamini ve kalsiyum emilimine bağlı olarak görülebilir. Nefrolitiazis; steatore ve ishale bağlı meydana gelebilir. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak hepatobiliyer bozukluklar ortaya çıkabilir. Ayrıca CH' na romatoid artrit, astım, kronik bronşit, perikardit, psöriazis, çölyak hastalığı ve multipl skleroz gibi birçok otoimmün hastalık eşlik edebilir (4).

2.7.2 Sınıflama

Crohn hastalığının uluslararası ilk sınıflandırması 1998’de yapılan Viyana sınıflamasıdır. Bu sınıflamada hastalığın başlangıç yaşı (A), tutulum yeri (L) ve hastalık davranışını (B) dikkate alınmıştır. 2005’te Viyana sınıflaması modifiye edilmiş ve Montreal sınıflaması oluşturulmuştur. Montreal sınıflamasında yaş kategorisi ayrıntılandırılmış ve üst gastrointestinal tutulum ile daha önce inflamatuvar davranış içinde değerlendirilen perianal hastalık eklenmiştir. (42).

Tablo 1: Montreal Sınıflaması

Parametreler	Montreal	
Tam Yaşı	<16	A1
	17-40	A2
	>40	A3
Tutulum Yeri	İleal hastalık	L1
	Kolonik hastalık	L2
	İleokolonik hastalık	L3
	İzole üst gastrointestinal hastalık	L4
Hastalık Davranışı	İnflamatuvar (Striktüran, penetran olmayan)	B1
	Striktüran	B2
	Penetran	B3
	Perianal tutulum	B4

2.7.2.1 Klinik ve Hastalık Tutulum Yerine Göre Sınıflama

2.7.2.1.1 Hastalık Tutulum Yerine Göre Sınıflama

Üst gastrointestinal tutulum, jejunoileal, ileal/ileoçekal, kolonik ve perianal hastalık olarak sınıflandırılabilir. Hastalık terminal ileum ve proksimal kolonda hastaların %35-45’inde görülmektedir. İnce barsak tutulumu özellikle terminal ileumda olmaktadır ve hastaların %30’unda görülür. Hastaların %20’sinde hastalık kolonla sınırlıdır. İzole jejunal tutulum hastaların çok azında görülmekle birlikte, üst gastrointestinal tutulumu hastaların %5’inden azında görülmektedir (34).

Üst gastrointestinal tutulumda; kolon veya ince barsak tutulumuyla beraber görülür. Hastalar genellikle dispeptik yakınmalar ile prezente olur. Disfaji, mide bulantısı, epigastrik bölgede ağrı, çabuk doyma ve yemek sonrası kusma gibi semptomlar olabilir (43).

Jejunoileal tutulumda; kusma, kilo kaybı, bol hacimli sıvı içeriği yüksek ishal, şiddetli karın ağrısı en yaygın görülen semptomlardır (44).

İleal ve ileoçekal tutulumda; genellikle barsakta obstrüksiyon veya daralma oluşmasından sonra semptomlar görülmektedir. Kilo kaybı, yüksek ateş ve gece

terlemesi yanı sıra ishal, sağ alt kadrın ağrısı görülebilir. Klinik olarak akut apandisit ile karışabilir ve laparotomi sonucu ileoçekal CH tanısı konabilir (45).

Perianal CH; hastaların %25'inde görülmektedir ve sıklıkla kolon tutulumuyla birlikte. Perianal fistül ve apse görülebilmektedir (46).

Kolon tutulumu; hastaların %15'inde görülür. Rektal kanama, ishal, tenezm gibi klinik semptomlar görülmektedir. Bu semptomlar ÜK kliniği ile benzer olduğu için klinik ayrımı güçtür. Fakat crohn kolitinde; perianal fistül, perianal apse veya skin tag daha sık görülmektedir. ÜK tanılı hastaların tümünde rektum tutulumu varken; CH'da tutulum oldukça nadirdir (47).

2.7.2.1.2 Hastalık Davranışına Göre Sınıflama

Crohn hastalığı, hastalık davranış paternine göre inflamatuvar, obstrüktif (stenozan) ve penetran (fistülizan) olmak üzere üç gruba ayrılır (48). Klinik olarak fistülizan ve steozan bulgusu olmayan hastalar, inflamatuvar olarak değerlendirilir. Hastalar tanı aldıklarında %70'i inflamatuvar, %15'i obstrüktif, %15'i de penetran kliniğe sahiptir ancak uzun dönemde hastaların büyük çoğunluğu penetran veya stenozan fenotipe geçiş yapabilir (49).

İnflamatuvar tip, penetrasyon ve obstrüksiyon bulgusu olmadan, çoğunlukla karın ağrısı, ateş ve ishal gibi inflamasyona bağlı semptomların görüldüğü alt tiptir (50).

Obstrüktif-stenozan (striktürel) tip, tutulan segmentin duvarında inflamasyona bağlı ödem ve uzun vadede kronik inflamasyona bağlı striktürlerin geliştiği tiptir (51). Yemek sonrası bulantı, kusma ve ağrı gibi obstrüksiyona bağlı belirti ve bulgular ile ortaya çıkabilir. Fibrostenoz kaynaklı striktürler total obstrüksiyona kadar gidebilir ve cerrahi müdahale gerekebilir (52). Hastaların 2/3'ünden fazlası 20 yıllık takip edildiğinde, intestinal striktürler nedeniyle cerrahi rezeksiyon gerektiği bildirilmiştir (53).

Fistülizan-penetran tipin tipik özelliği kronik transmural inflamasyon sonucu mukozal hasarın iyileştirilememesi, doku yıkımı, sinüs kanalı oluşumuyla birlikte komşu dokuya penetrasyon gelişmesidir. Bunun sonucunda iki gastrointestinal traktın segmenti arasında fistüller gelişir. Bunlar entero-kolonik, kolo-kolonik ve entero-enterik fistüllerdir. Gastrointestinal traktın herhangi bir segmenti ile pelvik organlar arasında entero-vezikal, rekto-vajinal ve kolo-vezikal fistüller de gelişebilir (54). Retroperiton ve ileum arasında oluşan fistül psoas kasına geçerek psoas absesine neden

olabilir. Klinik olarak karın ağrısı kalçadan sağ bacağı doğru yayılabilir. Enterokütan fistüller, daha çok önceki cerrahiye ait skarlarda gelişir (55). Apse, inflamasyonun çevre doku ve organlara ilerleyip sınırlı kalmasıyla oluşur. Hastaların yaklaşık %25’inde batın içi apse geliştiği bildirilmiştir. Ateş, karın ağrısı, batında ele gelen kitle varlığında abse akla gelmelidir.

2.8 Hastalık Aktivitesi

Crohn hastalığında klinik semptomların çeşitlilik göstermesi nedeniyle standardizasyonu sağlamak, hastalığın ciddiyetini belirlemek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla klinik, endoskopik ve histolojik olarak aktivasyon indeksleri geliştirilmiştir. Klinik olarak en sık kullanılan 1976’da tanımlanan Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) ve 1980’de tanımlanan Harvey Bradshaw İndeksi’dir (HBI) (6, 56). Günlük sulu defekasyon sayısı, kilo kaybı, abdominal kitle varlığı, karın ağrısı, hematokrit ve genel iyilik durumu gibi bazı subjektif parametreler baz alınarak hesaplanır (Tablo 2). CHAI’ye göre hastalık aktivitesi klinik remisyon (CHAI<150), hafif CH (CHAI 150-220), orta-şiddetli CH (CHAI 220-450), şiddetli fulminan hastalık (CHAI>450) olmak üzere dört gruba ayrılır (4). CHAI <150 olan hastalar asemptomatiktir. Hafif aktiviteli hastalarda %10’dan daha az kilo kaybı vardır; abdominal hassasiyet, ateş, taşikardi gibi sistemik semptomlar, obstrüksiyon semptom veya bulguları yoktur. Bu hastalar genellikle ayaktan tedavi edilirler. Tedaviye yanıt alınamayan veya karın ağrısı ve hassasiyeti, kilo kaybı, ateş, anemi, aralıklı bulantı veya kusma gibi belirgin sistemik hastalık semptomları ve bulguları olan hastalar orta şiddette CH sınıfındadır. Şiddetli veya fulminan hastalıkta ise kortikosteroid veya biyolojik ajan kullanmasına rağmen hastaların semptomları devam eder veya sürekli kusma, yüksek ateş, kaşeksi, barsak obstrüksiyonu veya apse bulguları vardır.

Tablo 2: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Klinik ve Laboratuvar Değişkenleri		Katsayı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı		X2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti	0:Hafif 1:Orta 2:Şiddetli 3:Çok şiddetli	X5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali	0: İyi 1: Normalin hafif altında 2: Daha kötü 3: Oldukça kötü: 4: Çok kötü	X7
Komplikasyon varlığı	-Artrit veya artralji -İritis veya üveitis -Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit -Fissür, anal fistül ve perirektal abse -Diğer intestinal fistüller -Ateş (>38°C,son haftada) (herbiri için birer puan eklenir)	X20
İshal nedeniyle antidiyareik ilaç kullanımı	0: Yok 1: Var	X30
Abdominal kitle varlığı	0: Yok 2: Şüpheli 5: Kesin	X10
Hematokrit	Erkek<%47 Kadın <%42	X6
Hasta kilosunda değişim	100 X (Sağlıklı bir insanın kilosu-Hastanın kilosu)/Sağlıklı bir insan kilosu)	X1

Harvey Bradshaw İndeksine göre; <5 klinik remisyon, 5-7 arası hafif hastalık, 6-16 arası orta şiddette hastalık, >16 şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır (Tablo 3). HBİ ve CHAI korele olduğu gösterilmiştir (51). CHAI 'de 100 puan azalma, HBİ'de 3 puanlık bir azalmaya denk gelmektedir.

Tablo 3: Harvey Bradshaw İndeksi (HBI)

Semptom		Puan
Genel İyilik Hali	Çok İyi	0
	Ortalamanın Altında	1
	Zayıf	2
	Çok zayıf	3
	Çok kötü	4
Abdominal Kitle	Yok	0
	Şüpheli	1
	Kesin	2
	Kesin ve Hassas	3
Sıvı Dışkı Sayısı	Her sıvı dışkı için +1	
Karın Ağrısı	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Komplikasyonlar	Artralji	Her biri için 1 puan
	Üveit	
	Eritema Nodosum	
	Aftöz Ülserler	
	Piyoderma Gangrenosum	
	Anal Fissürler	
	Yeni Fistül	
	Apse	

2.9 Tanı

Crohn hastalığı tanısında altın standart bir yöntem yoktur. CH'dan şüphelenilen hastalarda iyi bir anamnez ve fizik muayene, ardından laboratuvar parametreleri, endoskopik değerlendirme, endoskopik biyopsinin histopatolojik bulguları, radyolojik görüntülemenin kombinasyonu ile tanı konulmaktadır.

2.8.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Crohn hastalığı etiyolojisinde ailede İBH öyküsü ve sigara iyi bilinen risk faktörleri olduğundan, anamnezinde mutlaka sorgulanmalıdır. Gastrointestinal enfeksiyonlar, seyahat öyküsü ile kullanılan ilaçlar anamnezde bir diğer sorgulanması gereken konulardır.

Fizik muayenede; yetersiz beslenme, kaşeksi, dehidratasyon, sistemik toksisite, anemi veya malabsorbsiyon bulguları değerlendirmelidir. Sağ alt kadranda kalınlaşmış barsak anslarına bağlı, kitle veya apse bulunabilir. CH tanısı alan veya CH'dan şüphelenilen hastalarda perianal bölgenin muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Perianal hastalık apseli veya apsesiz fistüller, cilt lezyonları (ülserler ve skin tag), anal kanal lezyonları (stenoz, fissürler ve ülserler) şeklinde karşımıza çıkabilir. Anormal yerleşimli fissürler, asemptomatik olsa dahi klinisyeni CH açısından şüphelendirmelidir (39).

2.9.2 Laboratuvar

Crohn hastalığında laboratuvar testleri spesifik değildir. Hastalığın tanısında ve komplikasyonları saptamada tamamlayıcıdır, ancak hiçbir laboratuvar testi tek başına CH tanısı koydurmaz.

2.9.2.1 Kan Testleri

Periferik kanda lökositoz, trombositoz ve anemi özellikle aktif hastalıkta görülebilir. Lökosit sayısında belirgin artış abse veya süpüratif komplikasyonları akla getirmelidir. Aktif hastalıkta akut faz reaktanı olarak trombosit sayısında artış gözlenebilir. Anemi, kronik inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi ve kanama, emilim bozukluğuna bağlı olarak demir eksikliği anemisi şeklinde olabilir. İleal tutulumda veya 100 cm'den fazla ileal rezeksiyonda emilim bozukluğuna bağlı B12 vitamini eksikliği saptanabilir.

Tam kan sayımı parametreleri çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda hastalık aktivasyonu ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnflamasyonun artmasıyla birlikte lökositoz, nötrofili, trombositoz görülebilmektedir. Otoimmün ve romatolojik hastalıklarda nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi tam kan sayımı bileşenleri hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (57, 58)

ESH, CRP gibi akut faz reaktanlarında artış hastalık aktivitesini göstermede önemli laboratuvar parametrelerindendir. Yaygın ince bağırsak tutulumu olan hastalarda hipoalbuminemi görülebilir. Hastaların yaklaşık %40-80'inde anti- *saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA) pozitif saptanabilir. ASCA pozitifliği tanıda düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ancak CH'nın ÜK ile ayırımında yararlı olabilir. Ancak artmış ASCA pozitifliği ve yüksek titresiyile başvuran hastalarda daha agresif fenotipler gelişme ihtimali daha fazladır (59, 60).

2.9.2.2 Dışkı Testleri

Fekal kalprotektin, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol alır. Fekal laktoferrin ise nötrofillerin sekonder granüllerinde bulunan demir bağlayıcı bir protein olup fekal kaprotektine alternatif bir inflamasyon belirtecidir. Her iki dışkı testi de barsaktaki inflamasyonun non-invaziv belirteci olarak yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları ile klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Fekal kalprotektin kronik diyareli hastalarda fonksiyonel barsak hastalığı ve İBH ayırıcı tanısında yararlıdır (61-63). CH'da fekal kalprotektin

endoskopik aktivite ile koreledir. Klinik rekürrens ve nüksün belirlenmesi, hastalık şiddetinin ve tedavi cevabının değerlendirilmesi, ayrıca cerrahi sonrası nüks riskinin belirlenmesi açısından önemli bir belirteçtir (64, 65).

2.9.3 Radyoloji

Teknolojinin de ilerlemesiyle günümüzde daha az tercih edilen baryumlu barsak pasaj grafisi hastalığın tutulum yerini ve aktif inflamasyonu belirtilerini göstermede yararlı olabilir. Fistül, striktür ve sinüs traktı gibi komplikasyonları göstermesi tanıda esas yararlı olduğu noktalardır. Ayrıca kalınlaşmış mukozal villüsler, aftöz ülserler, klasik ‘ip belirtisi’ baryumlu grafide görülebilen CH’ ya ait bulgulardır (66).

Bilgisayarlı tomografi (BT)-enterografi; intraabdominal ve retroperitoneal abse gibi süpüratif komplikasyonlarda, fistül traktlarını ve ekstraintestinal bulguların görüntülenmesinde ilk tercih edilen kesitsel görüntüleme yöntemidir (67). CH remisyon ve relapslarla giden bir hastalıktır ve hastalık aktivitesi, takibi ve komplikasyonları, tedaviye yanıtı değerlendirmek için kesitsel görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. BT’nin iyonize radyasyon riski göz önüne alındığında özellikle genç hastalarda radyasyon riski olmayan manyetik rezonans (MR)-enterografi iyi bir diğer seçenektir.

Transabdominal ultrasonografi (USG) kolay ulaşılabilir, non-invaziv ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Deneyimli hekimler tarafınca yapıldığında hastalık aktivitesini, tutulum yerini, intraabdominal komplikasyonları ve tedaviye yanıtı değerlendirmede BT-enterografi ve MR-enterografi ile karşılaştırıldığında özgüllük ve duyarlılığı benzerdir (60).

2.9.4 Endoskopi

Crohn hastalığı tanısında altın standart yöntem endoskopik değerlendirmedir. Endoskopik değerlendirme CH tutulum yerinin belirlenmesi ve bu bölgelerden alınan endoskopik biyopsilerle histopatolojik olarak tanı konulmasına olanak sağlar. Ayrıca hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, kısa segment striktür gelişen hastaların endoskopik tedavisinde (dilatasyon), displazi ve kanser sürveyansında kullanılır.

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktı tutmasına rağmen, en sık tutulan bölge en sık ileoçekal bölgedir. Rektum tutulumu nadirdir, bu durum ÜK ile ayırımında önemlidir. CH’da en erken endoskopik bulgu küçük aftöz ülserlerdir.

Hastalığın progresyon göstermesiyle ülserler büyür, derinleşir ve birleşerek longitudinal ülserler meydana gelir. Normal mukoza ve longitudinal ülserlerin de görüldüğü atlamalı tutulum tipiktir. İlerleyen dönemde ülserler arasında kalan mukozada hasar ve submukozal ödem, kaldırım taşı manzarasına neden olabilir. İnflamasyonun transmural olması fistüller ve fibrotik darlıklarla sonuçlanır.

2.10 Ayırıcı Tanı

Crohn hastalığının semptom yelpazesinin geniş olması göz önüne alındığında, CH'nın ayırıcı tanısı zordur ve hastalıkla ilişkili klinik semptomların (ishal, karın ağrısı, kilo kaybı vs.) süresine ve hastalık tutulum yerine göre değişmektedir. Mevcut semptomların birçoğu diğer yaygın gastrointestinal hastalıklarla örtüşebilir ve bu durum tanıda gecikmelere neden olabilir.

Crohn hastalığı tanısı konduğunda, hastaların bir kısmı tanı öncesindeki sinsi başlangıçlı postprandiyal abdominal rahatsızlık, gevşek dışkılama, yorgunluk veya kilo kaybı yaşadığı dönemi hatırlar veya anlatırlar. Hastaların bir kısmı da obstrüktif semptomların bir sonucu olarak akut, aralıklı karın ağrısı yaşayabilir ve bazıları ise perianal apseler veya açıklanamayan inflamatuvar artrit nedeniyle rahatsızlık hissedebilir.

Kolonik tutulumlu CH'nın diğer bir inflamatuvar barsak hastalığı olan ÜK'den ayrımı önemlidir. İnce bağırsak tutulumu olması, segmenter ve atlamalı tutulum göstermesi, rektumun nadiren tutulması, perianal tutulum olması CH'yı destekleyen bulgulardır. CH ile ÜK arasındaki farklılıklar tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit Karakteristik Özellikleri

	CH	ÜK
Kanlı ishal	Nadir	Sık
Karın ağrısı	Sık	Nadir
Rektal kanama	Nadir	Sık
Seroloji		
pANCA	Nadir	Sık
ASCA	Sık	Nadir
İnflamasyon	Transmural	Mukozal
Atlamalı tutulum	Sık	Çok nadir
Perianal hastalık	Sık	Çok nadir
İleal tutulum	Sık	Görülmez
Striktür	Sık	Çok nadir

Kronik kramp tarzında karın ağrısı ve ishal hem irritabl barsak sendromu (İBS) hem de CH için tipiktir, ancak İBS'de radyografik incelemeler normaldir. Çölyak hastalığı

kronik ishale ve malabsorbsiyona neden olabilir. Ateş ve sağ alt kadranda ağrısı akut apandisit veya *Yersinia enterocolitica* enteritisi ile karışabilir. İntestinal lenfoma ateş, ağrı, kilo kaybı ve CH'yı taklit edebilecek anormal ince barsak radyografilerine neden olur. Tanı konmamış AIDS hastaları ateş ve ishalele başvurabilir. Tüberküloz, *Entamoeba histolytica*, *Chlamydia* veya iskemik kolit CH'da olduğu gibi segmental kolite neden olabilir. İBH'lı hastalarda aktivasyonu taklit eden *Clostridium difficile* veya sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu gelişebilir. Tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde, endoskopik biyopsiler ve PCR testleri ile aktif barsak tüberkülozunu CH'dan ayırmak son derece zor olabilir. Apse oluşumuyla birlikte divertikülit veya apandisit CH'dan akut olarak ayırt edilmesi güç olabilir. NSAİİ, İBH'yı alevlendirebilir ve ayrıca başta terminal ileum ve sağ kolonda olmak üzere ince barsak veya kolon ülserlerine, erozyon veya darlıklar ile karakterize NSAİİ kaynaklı kolite de neden olabilir. CH'nın ayırıcı tanısı tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı

İleocekal Tutulum Enfeksiyöz hastalık -Akut apandisit ve divertikülit -Pelvik inflamatuvar hastalık -İleocekal tüberküloz -<i>Yersinia enterocolitica</i> -Sitomegalovirüs (immünsüprese kişilerde) Non-enfeksiyöz hastalıklar -Çölyak hastalığı -Çekum kanseri -Vaskülit -Lenfoma -Eozinofilik gastroenterit
Kolonik Tutulum -Enfeksiyöz hastalık (akut bakteriyel kolit, amebik kolit) -Antibiyotiğe bağlı kolit -Sitomegalovirüs (immünsüprese kişilerde) -ÜK -Radyasyon koliti -İskemik kolit

2.11 Tedavi

Crohn hastalığı küratif tedavisi olmayan bir hastalıktır. CH'da destrüksiyon inflamasyonla paralel gider. Erken dönemde inflamasyonu baskılayıp destrüksiyona giden yolda abse, striktür gibi yapısal hasarın olmasını engellemek önemlidir. Tedavide hedef klinik, biyokimyasal, endoskopik, histolojik ve moleküler remisyonu sağlamaktır. Bu amaçla tedavi inflamasyonun mümkün olduğunca hızlı bir şekilde

kontrol altına alınması (indüksiyon tedavisi) ve sonrasında hastalık kontrolünün uzun süre devam ettirilmesi (idame tedavisi) olarak ikiye ayrılır.

Crohn hastalığı progresif bir hastalık olduğundan, geri dönüşümü olmayan komplikasyonları önlemek, hastanede yatış oranını ve cerrahiye gidişi azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak için erken dönemde hızlı bir şekilde bireyselleştirilmiş tedavi başlanması gerekir. Tedavi hastalığın tutulum yerine, davranış tipine, şiddetine, komplikasyonların varlığına ve prognostik faktörlere göre değişkenlik gösterir.

Crohn hastalığının medikal tedavisinde kullanılan ajanlar kortikosteroidler, 5-aminosalisilatlar (5-ASA), antibiyotikler, immünomodülatörler (azatioprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat) ve biyolojiklerdir (anti-TNF ajanları adalimumab, infliksimab, certolizumab pegol; vedolizumab, natalizumab dahil lökosit kaçısını hedefleyen ajanlar ve anti-p40 (anti-IL-12/23) antikoru; ustekinumab) (4).

Anti-inflamatuvar ve immünsüpresan etkili 5-ASA bileşiklerinin CH'da kullanımı tartışmalıdır. Sulfasalazin ve mesalazin 5-ASA içeren ilaçlardır. Kolona sınırlı hafif CH'da tam remisyon indüksiyonu için 4-6 g/gün sulfasalazin kullanımı önerilmektedir. CH'da 5-ASA'nın etkinliği sınırlı olmasına rağmen yan etki profilinin güvenilir olması nedeniyle klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kortikosteroidler, CH'da remisyon indüksiyonunda kullanılan ana ilaçlardan biridir ancak uzun dönemde yan etki profili nedeniyle remisyon idamesinde yeri yoktur. Kontrollü ileal salınlı budesonid, hepatik ilk geçiş metabolizması yüksek olan bir kortikosteroiddir. Diğer glukokortikoidler ile kıyaslandığında budesonidin sistemik yan etkisi daha az gözlenmektedir (68, 69). Hafif derecede aktif hastalığı olan düşük riskli ileal ve ileoçekal tutulumlu hastalarda remisyon sağlamak için enterik kaplı budesonid ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Budesonide yanıt alınamayan düşük riskli hastalara konvansiyonel kortikosteroid verilebilir. Şiddetli hastalıkta ise parenteral kortikosteroid oldukça yüksek etkiye sahiptir. Sistemik kortikosteroid ile remisyon sağlandığında, idame tedavide etkili bir ajana geçilip, steroid dozu azaltılarak kesilmelidir.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin CH'nın tedavisinde etkinliği tartışmalıdır. Remisyon indüksiyonundaki etkinliğin tespit edilemeyen bir patojenin, bakteriyel aşırı çoğalmanın veya bir mikroporforasyonun tedavisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı net değildir. Klinik pratikte en sık kullanılan antibiyotikler metronizadol ve

siprofloksasindir (70). Lokalize enfeksiyonun gösterildiği perianal hastalıkta veya abse gibi komplikasyonların tedavisinde de kullanılmaktadır.

Azatioprin, 6-merkaptopürin veya metotreksat CH tedavisinde kullanılan immunmodülatör ajanlardır. Tiyopürinlerin etkilerinin geç başlaması sebebiyle (8 -12 hafta arasında) CH'da remisyonun idamesinde kullanılır, remisyon indüksiyonunda yeri yoktur. Kortikosteroide bağımlı hastalarda tercih edilmektedir. Tiyopürinlerin başlıca pankreatit, alerjik reaksiyonlar, mide bulantısı, enfeksiyonlar, miyelosüpresyon, hepatotoksisite, malignite, lenfoma ve özellikle melanom dışı deri kanser olmak üzere çeşitli yan etkileri vardır, bu nedenle dikkatli olunmalıdır (71, 72).

TNF-alfa İBH patogenezinde rol alan önemli bir sitokinlerdir. İBH'da artmış olan TNF-alfanın blokajı, inflamasyonun azalmasına ve dolayısıyla hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayarak etki gösterir. Anti-TNF'ler kortikosteroidler ve immunmodülatör tedaviye yeterli cevap alınamayan hastalarda ekilidir ve hem remisyon indüksiyonunda hem de idamesinde kullanılır (73, 74). Anti-TNF ajanlara karşı zamanla antikör gelişmesine bağlı yanıt kaybı görülebilir, bunu önlemek için tedaviye immünomodülatör ajan eklemek önerilir (75). CH'da kullanılan TNF-alfa blokerleri infliksimab, adalimumab ve certolizumab pegoldür. Bunlardan infliksimab intravenöz kullanılırken, diğer ikisi subkütan kullanılır. İnfliksizimab ayrıca perianal CH'da etkinliği kanıtlanmış ajandır. Anti-TNF ajanlar ile tedavi öncesi latent tüberküloz, histoplazmoz ve blastomikoz gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve hepatit B enfeksiyonu açısından değerlendirme yapılmalı ve klinik gereklilik halinde profilaksi verilmelidir (76).

Vedolizumab gastrointestinal sistemdeki alfa-4-beta-7 integrine (MadCAM-1) karşı geliştirilen barsağa spesifik insan monoklonal antikordur. Vedolizumab kortikosteroidler, immunmodülatörler veya anti-TNF ilaçlara yanıtızlık durumunda remisyon indüksiyonunda ve idamesinde kullanılır. Genellikle multipl komorbiditesi ve malignitesi olan, enfeksiyon riski yüksek olan yaşlı hastalarda tercih edilebilir (77).

Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün p40 alt ünitesine bağlanarak biyolojik aktivitesini bloke eden insan monoklonal antikordur. Daha önce kortikosteroidler, immunmodülatörler veya anti-TNF inhibitörleri ile tedaviye cevap alınamayan veya anti-TNF naif orta -şiddetli CH'da kullanılmalıdır (78).

Medikal tedaviyi tolere edemeyen veya perforasyon, stenoza hastalığa bağlı kalıcı veya tekrarlayan obstrüksiyon, enfeksiyöz komplikasyonlarla seyreden penetran veya perianal hastalıkta, displazi, kanser ve medikal tedaviye refrakter hastalıkta cerrahi bir seçenek olup kúratif değildir. Cerrahiden sonraki bir yılda endoskopik nüks oranı %80, klinik nüks oranı %10-15'tir (79, 80). Bu nedenle nüksün erken tanısı için düzenli endoskopik görüntüleme yapılmalıdır.



3. MATERYAL-METOD

Bu çalışma 26/07/2023 tarihli, 2023/219 sayılı Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak retrospektif olarak yapılmıştır.

3.1 Hastalar

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üstü klinik, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik olarak CH tanısı almış, 01/01/2018 -01/03/2023 tarihleri arasındaki hastane veri tabanında aktivite indekslerini hesaplamada kullanılan klinik ve laboratuvar parametrelerine eksiksiz ulaşılabilen 90 hasta dahil edildi. Çalışmadan çıkarma-hariç tutma kriterleri tablo 6'da belirtildi.

Tablo 6: Çalışmadan Çıkarma-Hariç Tutma Kriterleri

Dışlama Kriterleri
18 yaş altı
İndetermine kolit
Barsak cerrahi öyküsü
Aktif enfeksiyon
Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği
Otoimmün hastalık
Kronik hastalık
Gebelik ve laktasyon
Hematolojik hastalık
Malignite

Hasta bilgileri hastane yönetim bilgi sisteminde bulunan; poliklinik notları, epikrizleri, endoskopi ve görüntüleme raporlarından temin edildi. Tüm hastaların demografik bilgileri, CH özellikleri, takip süreleri, ailede İBH öyküsü, CH için aldığı tedaviler hastane kayıtlarından elde edildi. Hastalık davranış şekli ve tutulum yeri endoskopik ve radyolojik görüntüleme raporları baz alınarak belirlendi. Hastalardan elde edilen bilgilerin eksiksiz olduğu dönemde laboratuvar parametrelerine bakıldı ve her bir hasta için CHAI ve HBI aktivite indeksleri kullanılarak hastalık aktivitesi hesaplandı. CH aktivitesine göre; klinik remisyon, hafif, orta-şiddetli, şiddetli-fulminan hastalık olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ayrıca hastaların hemogram parametreleri (White Blood Cell (WBC), lenfosit, nötrofil, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), Mean Platelet Volume (MPV), Mean Corpuscular Volume (MCV), Red Cell Distribution Width (RDW),

platelet (Plt), Platelet Distribution Width (PDW)) ve CRP, albumin, ESH değerleri kaydedildi. Hasta grupları arasında hemogram parametreleri, CRP, albumin ve ESH karşılaştırması yapıldı. Ayrıca CRP/Albumin (CAR), Platelet/Lenfosit (PLR), Nötrofil/Lenfosit (NLR) ve CRP/Lenfosit (CLR), Platelet/Albumin (PAR) oranı karşılaştırılması yapıldı.

3.2 İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler istatistiksel analiz programına (IBM SPSS Statistics, Versiyon 25.0) girildi. Öncelikle elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Ardından nicel verilerin normalite analizleri yapıldı. Normal dağılım sağlanması durumunda grup içerisindeki farklılık parametrik testlerden One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. Grupların kendi içerisindeki farklılığın kıyaslamasında ise Postoc Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım sağlamaması durumunda ise gruplar içerisindeki farklılığın değerlendirilmesinde non-parametrik testlerden Kruskall Wallis testi kullanıldı. Grupların kendi içerisindeki ikili kıyaslamasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi. Grupsal ve ordinal verilerin analizlerinde ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi. İndeksler arasındaki uyumluluğun değerlendirilmesinde Kappa uyumluluk testi kullanılmıştır. Parametrelerin sentivite ve spesifite değerlerinin hesaplanmasında ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. $CHA_2\geq 150$ olan hastalar aktif hasta olarak kabul edildi ve parametrelerin hastalık aktivasyonuna etkisinin değerlendirilmesinde univarite ve multivarite analizi yapıldı. Multivariate analizinde Backward yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 38 (%42,2) kadın, 52 (%57,8) erkek olmak üzere 90 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $41,53 \pm 14,36$ yıl, takip süreleri $65,98 \pm 57,57$ ay idi. Hastaların 72'sinde (%80) İBH hikayesi yokken, 18'inde (%20) ise ailede İBH hikayesi mevcuttu. 43 (%47,8) hasta sigara kullanmıyorken, 13 (%14,4) hasta ise sigarayı bırakmıştı, 34 (%37,8) hasta ise aktif sigara kullanıyordu (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Demografik Veriler

	Ortalama $\pm$ SD	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	41,53 $\pm$ 14,36	18-71
Hastalık takip süresi (ay)	65,98 $\pm$ 57,57	0-245
VKİ (kg/m ²)	24,77 $\pm$ 4,02	10,8-39,52
Hastalık Yaşı (ay)	94,08 $\pm$ 76,8	0-480
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	38	42,2
Erkek	52	57,8
Aile İBH öyküsü		
Var	18	20
Yok	72	80
Sigara kullanımı		
Kullanıyor	34	37,8
Kullanmıyor	43	47,8
Bırakmış	13	14,4

(VKİ:Vücut Kitle İndeksi)

Hastalık davranış şekline göre hastalarda en sık inflamatuvar ve penetran tipte hastalık vardı. Tutulum yerine göre hastaların 39'unda (%43,3) ileal, 25'inde (%27,8) ileokolonik, 13'ünde (%14,4) kolonik, 1 (%1,1) hastada üst gastrointestinal ileokolonik tutulum mevcuttu. 12 (%13,4) hastada ise ek olarak perianal tutulum vardı. Perianal tutulumu olan hastaların 5'inde (%5,6) ileokolonik, 5'inde (%5,6) kolonik, 2'sinde (%2,2) ileal tutulumun eşlik ettiği görüldü. CHAI'ye göre hastaların 37'si (%41,1) klinik remisyonda, 10'u (%11,1) hafif, 43'ü (%47,8) orta-şiddetli aktivitede idi, şiddetli-fulminan aktivitede hasta yoktu. HBI'ye göre ise hastaların 28'i (%31,1) remisyonda, 12'si (%13,3) hafif, 35'i (%38,9) orta-şiddetli, 15'i ise (%16,7) şiddetli aktivitede idi (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların Klinik Özellikleri

	n	%
Davranış tipi		
İnflamatuvar	41	45,5
Fistülizan	41	45,5
Stenozan	9	9
Tutulum Yeri		
İleal	39	43,3
İleokolonik	25	27,8
Kolonik	13	14,4
Üst gastrointestinal ve İleokolonik	1	1,1
Perianal	12	13,4
CHAİ		
Klinik Remisyon	37	41,1
Hafif CH	10	11,1
Orta-Şiddetli CH	43	47,8
HBİ		
Klinik Remisyon	28	31,1
Hafif CH	12	13,3
Orta CH	35	38,9
Şiddetli CH	15	16,7
Tedavi		
5-ASA	72	80
Kortikosteroid	17	18,9
Azatiyoprin	65	72,2
İnfliksımab	14	15,6
Adalimumab	18	20,0
Vedolizumab	3	3,3

(5-ASA: 5 aminosalisilik asit)

Hastalık aktivitesini belirlemede kullanılan CHAI ile HBİ arasındaki uyumun ortaya konulması için kappa uyumluluk testi uygulandı. Buna göre her iki hastalık aktivite değerlendirme indeksi arasında uyum olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Kappa katsayısı = 0,487) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastalık Aktivitesini Belirlemede CHAI ve HBİ Arasındaki Uyum

		HBİ				P*/Kappa katsayısı
		Remisyon	Hafif CH	Orta CH	Ciddi CH	
		N (%)				<0,001/0,487
CHAI	Remisyon	28 (%75,7)	9 (%24,3)	0	0	
	Hafif CH	0	3 (%30)	7 (%70)	0	
	Orta-Şiddetli CH	0	0	28 (%65,1)	15 (%34,9)	
	Ciddi CH	0	0	0	15 (%34,9)	

(CH: Crohn Hastalığı, CHAI: Crohn Hastalığı Aktivasyon İndeksi, HBİ: Harvey Bradshaw İndeksi)

Hastalık aktivasyonuna göre sınıflandırılan hastaların WBC, lenfosit, nötrofil, Hb, Htc, MPV, MCV, RDW, Plt, PDW, albumin, CRP , ESH değerleri karşılaştırıldı. WBC, nötrofil, RDW, plt, CRP, ESH hastalık şiddetiyle doğru orantılı olarak artış gösterirken; lenfosit, Hb, Htc, MPV, albumin ise hastalık aktivitesi ile ters orantılı olarak azalmaktaydı ($p<0,05$) (Tablo 10).

Klinik remisyon ile hafif hastalık karşılaştırıldığında Hb, Htc, RDW, albumin ve ESH değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu. Klinik remisyon ve orta-şiddetli hastalık karşılaştırıldığında WBC, lenfosit, nötrofil, Hb, Htc, MPV, MCV, RDW, plt, albumin, CRP, ESH'da anlamlı farklılık saptandı. Hafif hastalık ve orta-şiddetli hastalık karşılatırıldığında RDW, CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$)(Tablo 11).

Tablo 10: CHAI Sınıflamasına Göre Hemogram Parametreleri, CRP, Albumin ve ESH Analizi

	Remisyon	Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	P
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
WBC (10^3 / μ L)	7,14 $\pm$ 1,86	8,23 $\pm$ 3,81	8,90 $\pm$ 3,77	0,048*
Lenfosit (10^3 / μ L)	1,99 $\pm$ 0,70	2,05 $\pm$ 1,13	1,52 $\pm$ 0,73	0,012**
Nötrofil (10^3 / μ L)	4,59 $\pm$ 1,44	5,36 $\pm$ 2,78	6,55 $\pm$ 3,36	0,038**
Hb(gr/dL)	13,94 $\pm$ 1,82	11,64 $\pm$ 1,76	11,08 $\pm$ 1,94	<0,001**
Htc(%)	42,17 $\pm$ 9,79	36,16 $\pm$ 6,01	33,89 $\pm$ 5,65	<0,001*
MPV(fL)	9,92 $\pm$ 0,99	9,71 $\pm$ 1,00	9,18 $\pm$ 1,18	0,011*
MCV(fL)	81,52 $\pm$ 20,73	81,44 $\pm$ 9,96	81,47 $\pm$ 7,14	0,065**
RDW (%)	13,88 $\pm$ 1,73	18,61 $\pm$ 4,15	15,49 $\pm$ 3,28	<0,001**
Plt (10^3 / μ L)	265,21 $\pm$ 71,46	323,30 $\pm$ 131,53	384,14 $\pm$ 133,48	<0,001*
PDW(fL)	13,97 $\pm$ 9,33	15,11 $\pm$ 15,04	14,60 $\pm$ 11,42	0,249**
Albumin(gr/dL)	4,44 $\pm$ 0,46	3,43 $\pm$ 0,81	3,20 $\pm$ 0,62	<0,001*
CRP(mg/L)	5,82 $\pm$ 4,35	21,15 $\pm$ 18,53	74,83 $\pm$ 62,46	<0,001*
ESH (mm/saat)	22,73 $\pm$ 15,92	49,40 $\pm$ 39,16	64,93 $\pm$ 31,13	<0,001**

*:One Way Anova Test, $p<0,05$; **:Kruskall Wallis Test, $p<0,05$

(WBC: White Blood Cell, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, MPV: Mean Platelet Volume, MCV: Mean Corpuscular Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, Plt: platelet, PDW: Platelet Distribution Width, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı)

Tablo 11: CHAI Sınıflamasına Göre Anlamli Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Grup	Karşılaştırılan grup	WBC	Lenf	Nötr	Hb	Htc	MPV	RDW	Plt	Alb	CRP	ESH
		P*	P**	P**	P**	P*	P*	P**	P*	P*	P*	P**
Remisyon	Hafif CH	0,591	0,596	0,610	<0,001	<0,010	0,840	<0,001	0,310	<0,001	0,590	<0,001
	Orta-Şiddetli CH	0,034	<0,001	0,011	<0,001	<0,001	0,012	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	0,812	0,130	0,353	0,422	0,270	0,350	0,010	0,270	0,50	<0,001	0,102

*: Postoc Tukey Test, p<0,05; **:Mann Whitney-U Testi, p<0,05

(Lenf:Lenfosit, Nötr:Nötrofil, Alb:Albumin, WBC: White Blood Cell, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, MPV: Mean Platelet Volume, MCV: Mean Corpuscular Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, Plt: platelet, PDW: Platelet Distribution Width, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı)

Hemoglobin değerinin kadınlarda 12 gr/dl'nin, erkeklerde 13 gr/dl'nin altında anemi olarak kabul edildi. Hastaların 38'inde (%42,2) anemi saptandı. Hastalar, CHAI $\geq$ 150 aktif hastalık, CHAI<150 remisyon olarak kabul edilerek iki gruba ayrıldı ve RDW ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki anemi varlığına göre Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Anemisi olmayan aktif crohn hastalarında 15,7 $\pm$ 4,3, remisyonunda 13,5 $\pm$ 1,2, aktif hastalıkta remisyonadaki hastalara göre RDW' nin anlamli derecede arttığı görüldü (p<0,05). Anemi varlığında RDW ile hastalık aktivitesi arasında anlamli farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12: Anemi Durumuna Göre Hastalık Aktivitesi ile RDW Arasındaki İlişki

RDW	CHAI		P*
	CHAI<150	CHAI $\geq$ 150	
ANEMİ(YOK)	13,5 $\pm$ 1,2	15,7 $\pm$ 4,3	0,013
ANEMİ(VAR)	16,1 $\pm$ 2,3	16,3 $\pm$ 3,2	0,573

*Ki-Kare Testi, p<0,05

(RDW: Red Cell Distribution Width, CHAI: Crohn Hastalığı Aktivasyon İndeksi)

Hastalığın aktivitesi ile CAR, PLR, NLR, CLR ve PAR arasındaki ilişkiye bakıldığında hastalık aktivitesi arttıkça bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamli düzeyde artış olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 13). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında PLR ve NLR'de remisyon ve hafif hastalık arasında anlamli farklılık saptandı. PAR' da ise hafif ila orta-şiddetli hastalık arasında istatistiksel açıdan anlamli farklılık yoktu. Diğer parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında anlamli artış saptandı. (p<0,05) (Tablo 14).

Tablo 13: Hastalık Aktivitesine ile CAR, PLR, NLR, CLR ve PAR İlişkisi

Laboratuvar parametreleri	Remisyon	Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	P *
	Ortalama± SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
CAR	1,35 ±1,08	6,60 ±5,97	25,68 ±22,72	<0,001*
PLR	148,0 ±59,77	188,71±121,93	345,74±332,05	<0,001*
NLR	2,60 ±1,57	2,92 ±1,41	5,49 ±5,02	<0,001*
CLR	3,24± 2,61	13,11 ±12,58	68,86 ±80,8	<0,001*
PAR	60,46 ±19,02	101,59 ±51,64	128,55 ±61,45	<0,001**

*:Kruskall Wallis testi, p<0,05, **Anova Test p<0,05

(CAR: CRP/Albumin oranı, PLR: Platelet/Lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, CLR: CRP/Lenfosit oranı, PAR: Platelet/Albumin oranı)

Tablo 14: Hastalık Aktivitesine ile CAR, PLR, NLR, CLR ve PAR İlişkisinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

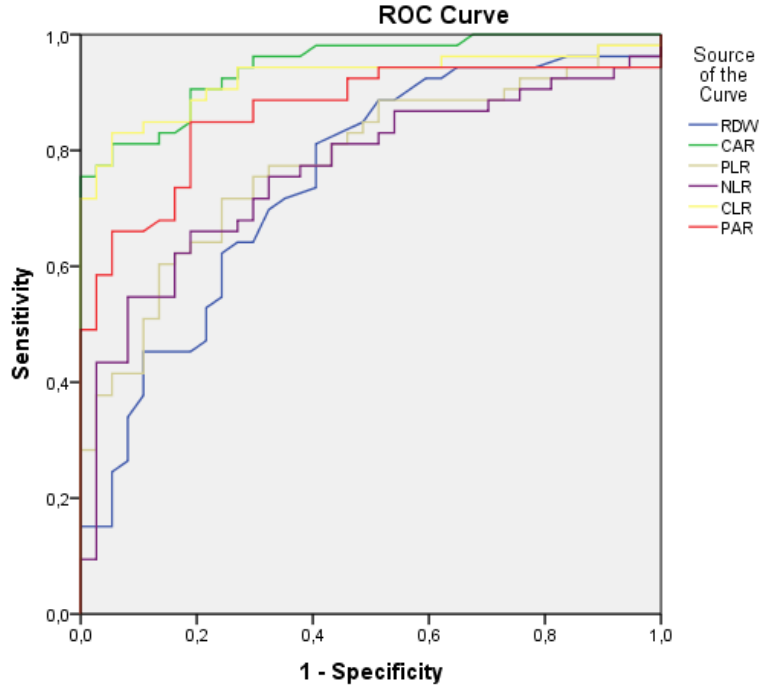
Karşılaştırılma Parametresi	CHAI grubu	Karşılaştırılan grup	P *
CAR	Remisyon	Hafif CH	<0,001*
		Orta-Şiddetli CH	<0,001*
PLR	Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	0,005*
	Remisyon	Hafif CH	0,390*
		Orta-Şiddetli CH	<0,001*
	Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	0,031*
NLR	Remisyon	Hafif CH	0,481*
		Orta-Şiddetli CH	<0,001*
	Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	0,028*
CLR	Remisyon	Hafif CH	0,003*
		Orta-Şiddetli CH	<0,001*
	Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	0,003*
PAR	Remisyon	Hafif CH	0,044**
		Orta-Şiddetli CH	<0,001**
	Hafif CH	Orta-Şiddetli CH	0,243**

*: Mann-Whitney U, p<0,05, **Postoc Tukey test ,p<0,05

(CAR: CRP/Albumin oranı, PLR: Platelet/Lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, CLR: CRP/Lenfosit oranı, PAR: Platelet/Albumin oranı)

Hastalık aktivasyonunu göstermede etkili olan parametrelerin sensivite ve spesifite ölçümü için ROC eğrisi oluşturuldu (Şekil 1). CAR değeri 2,8 üzerinde %83 sensivite, %83,9 spesifiteye sahiptir. CLR'de 5,48 üzerindeki değerler %84,9 sensivite, %83,8 spesifiteye, PAR'da ise 76 üzerinde değerler %81,1 sensivite ve spesifiteye sahiptir. CAR, PLR, NLR, CLR, PAR ve RDW'nin sensivite ve spesifitesi tablo 15'de görülmektedir.

Şekil 1: ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Tablo 15 :ROC Eğrisi Analizi

Değişkenler	Cut-off	Sensivite	Spesifite	AUC	%95 Güven Aralığı		P
					Alt sınır	Üst sınır	
CAR	2,80	% 83	% 83,9	0,946	0,904	0,987	<0,001
PLR	173,15	% 71,7	% 73	0,780	0,685	0,875	<0,001
NLR	2,73	% 69,8	% 70,3	0,764	0,665	0,864	<0,001
CLR	5,48	% 84,9	% 83,8	0,925	0,866	0,983	<0,001
RDW	14,05	% 69,8	% 67,6	0,748	0,645	0,852	<0,001
PAR	76	% 81,1	% 81,1	0,866	0,789	0,943	<0,001

(CAR: CRP/Albumin oranı, PLR: Platelet/Lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, CLR: CRP/Lenfosit oranı, RDW: Red Cell Distribution Width, PAR: Platelet/Albumin oranı,)

Hastalık aktivasyonu üzerine CAR, PLR, NLR, CLR, RDW, PAR'ın etki derecesini değerlendirmek üzere univariante ve multivariante analizi yapıldı. Parametrelerin tek tek ölçümü tablo 16'da özetlendi. Buna göre etkinliğin en fazla PAR'da olduğu gösterilmiştir. Parametrelerin toplu olarak etkinliğinin değerlendirildiği multivariante analizinde ise CLR ve PAR'ın etkinliğinin fazla olduğu görüldü (Tablo 17).

Tablo 16:Univarite analizi

Model	Univarite analiz	
	OR(%95 CI)	P
CAR	2,424 (1,486-3,955)	<0,001
PLR	1,012 (1,005-1,019)	<0,001
NLR	1,714 (1,202-2,444)	0,003
CLR	1,415 (1,179-1,699)	<0,001
RDW	4,818 (1,950-11,900)	0,001
PAR	1,049 (1,027-1,072)	<0,001

(CAR: CRP/Albumin oranı, PLR: Platelet/Lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, CLR: CRP/Lenfosit oranı, RDW: Red Cell Distribution Width, PAR: Platelet/Albumin oranı)

Tablo 17: Multivarite analizi

Model (Backward)	Multivarite Analiz	
	OR(%95 CI)	P
CLR	1,418 (1,158-1,736)	0,001
PAR	1,041 (1,009-1,073)	0,012

(CLR: CRP/Lenfosit oranı, PAR: Platelet/Albumin oranı)

5. TARTIŞMA

Crohn hastalığı relaps, remisyon ve alevlenmelerle seyreden nedeni bilinmeyen ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktı tutabilen idiyopatik İBH'nın iki ana formundan biridir. CH'da destrüksiyon inflamasyonla paralel gider. İnflamatuar belirteçler de takipte çok önemlidir. Erken dönemde inflamasyonu baskılayıp destrüksiyona giden yolda abse, striktür gibi yapısal hasarın olmasını engellemek gerekir. Özellikle hastalığın aktivasyonunu erken dönemde saptamak erken tedavi düzenlenmesi açısından önemli olup, komplikasyon ve mortalite riskini azaltır.

Crohn hastalığı takibinde çeşitli klinik ve endoskopik skorlamalar, histopatolojik değerlendirmeler ve radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Endoskopik tetkiklerin invaziv olması, radyolojik tetkiklerin de maliyeti göz önüne alındığında klinik skorlama sistemleri önem kazanmıştır. Klinik pratikte en sık kullanılan skorlama sistemi klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanıldığı CHAI'dir. CH aktivitesini değerlendirmede CRP, ESH, albumin ve fekal kalprotektin gibi inflamatuvar belirteçler rutinde en yaygın kullanılan noninvaziv testlerdir. Son yıllarda rutin hemogram testlerinden elde edilen RDW, PDW, MPV, NLR, PLR ve laboratuvar parametrelerinden elde edilen CAR, PAR, CLR gibi yeni inflamatuvar belirteçler büyük ilgisini görmektedir. Biz de çalışmamızda CH aktivitesi ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Crohn hastalığının aktivasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan 2 skorlama sistemi; CHAI ve HBI'dir. HBI hesaplamayı kolaylaştırmak için geliştirilmiş CHAI'nin basitleştirilmiş versiyonudur. PRECiSE 1 ve PRECiSE 2 çalışmalarında CHAI ve HBI'lerinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (81). Her iki indeksin 0,93'lük bir korelasyon katsayısına dayanarak esasen aynı bilgiyi verdiği ileri sürülmektedir. CHAI ve HBI arasında iyi fakat mükemmel olmaktan uzak bir ilişki bulunmuştur (82). Çalışmamızda CH aktivitesini değerlendirmede CHAI ve HBI karşılaştırıldığında aralarında orta düzeyde uyum olduğu saptandı (Kappa katsayısı 0,487).

İnflamatuar belirteçlerden pozitif akut faz reaktanı olan CRP, ESH ve negatif akut faz reaktanı olan albumin inflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynar. İBH'da hastalık şiddeti arttıkça beklenen şekilde CRP'de ve ESH'da artış, albuminde azalma gözlenir. CRP, kısa yarı ömrü olan büyük çoğunluğu hepatositler tarafınca

Üretilen, inflamasyon bölgesinde mukozal hasar sonucu IL-6, IL-1-beta ile TNF-alfanın indüklenmesiyle salınan bir akut faz reaktanıdır. Vermeire ve arkadaşlarının çalışmasında CHAI ve hastalık aktivitesi ile CRP düzeylerinin iyi korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (5). Ma ve arkadaşlarının CH'da CRP'nin hastalık aktivasyonu ve tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki rolünün araştırıldığı çalışmalarında hastalık aktivasyonu ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde CRP'nin faydalı yardımcı testlerden olduğu bildirilmiştir (83). Çalışmamızda CHAI'ye göre hastalık şiddeti arttıkça CRP'nin de arttığı görüldü ($p<0,001$). Literatürle uyumlu olarak CRP'nin hastalık aktivasyonunu değerlendirmede yararlı olduğu sonucuna ulaştık.

Albumin, karaciğer tarafından üretilen önemli bir plazma proteindir ve negatif akut faz reaktanıdır. Sistemik inflamasyon, yetersiz beslenme, hepatik sentez disfonksiyonu ve nefrotik sendrom durumlarında hipoalbuminemi görülebilmektedir. Qin ve arkadaşlarının yaptığı 100 CH ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada albuminin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş (84). Çalışmamızda albumin düzeyinin klinik remisyonda olan hastalar ve orta-şiddetli CH olan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Hastalık şiddeti arttıkça albumin değerlerinin düştüğü gözlendi.

Albumin ve CRP'nin birbirine oranı ile ortaya çıkan CAR, birçok inflamatuvar hastalığın aktivitesini değerlendirmede prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (85-87). Chen ve arkadaşları CAR'ın İBH hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (88). Qin ve arkadaşlarının çalışmasında CH'da CAR'ın hastalık aktivitesini belirlemede ve kortikosteroid tedavisinin hangi hastalara başlanması gerektiğini öngörmede kullanışlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (84). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak CH şiddeti arttıkça CAR'ın da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu bulundu ($p<0,001$).

Eritrosit sedimentasyon hızı, plazmadan ayrılmış eritrositlerin düşme hızıdır. Aktif inflamasyonu olan hastalarda artar ve akut faz yanıtının ölçüsüdür (89). ESH, immunglobulinler, eritrositlerin şekli, boyutu, sayısı gibi inflamasyonla ilişkisi olmayan parametrelerden de etkilenebilmektedir. ESH ve İBH arasındaki ilişki ilk olarak 1986 yılında ortaya konmuş ve klinik aktivasyon ile ESH'nin korele olduğu gösterilmiştir (90). Ayrıca Fagan ve arkadaşlarının çalışmasında CRP ve ESH'nin İBH'lı hastalarda hastalık şiddetiyle korelasyonunun iyi olduğu ancak

CRP'nin korelasyonunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (91). Çalışmamızda CH şiddeti arttıkça ESH' nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Ancak hafif CH ve orta şiddetli CH karşılaştırıldığında ESH'da anlamlı fark bulunmadı. Bunun nedeni ESH düzeyinin hastalık aktivitesi değişikliklerine CRP'den daha yavaş yanıt vermesi olabilir.

Hemogram parametreleri çeşitli hematolojik hastalıklar, maligniteler, vitamin eksiklikleri, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve kullanılan ilaçlara bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmamızda WBC, lenfosit, nötrofil, Hb, Htc, MCV, Plt parametrelerinde remisyonda olan hastalar ile orta-şiddetli hastalık karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı. WBC, nötrofil, Plt değerlerinde hastalık şiddeti arttıkça parametrelerde artma, lenfosit, Hb, Htc, MCV ise hastalık şiddeti arttıkça azalma eğilimindeydi. Hafif CH ile orta-şiddetli CH karşılaştırıldığında sadece RDW'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı.

RDW, retiklositlerin boyutundaki değişikliğin (anizositoz) kantitatif bir ölçüsüdür. Esas olarak demir eksikliği anemisi ile talasemi ayırımında kullanılmasına rağmen son zamanlarda inflamasyonun derecesinin bağımsız bir belirteci olarak ve birçok hastalığın prognozunu belirlemede kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek RDW'nin kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, ateroskleroz, kronik böbrek hastalığı gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Son yıllarda akut pankreatit, kronik hepatit, irritabl barsak sendromu, otoimmün karaciğer hastalıkları gibi birçok gastrointestinal hastalıkta RDW'nin inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılması önerilmiştir. Yeşil ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada İBH'da sağlıklı kontrole göre RDW'nin arttığı ve bu artışın aktif hastalıkta daha belirgin olduğu gösterilmiştir (92). Song ve arkadaşlarının çalışmasında anemisi olan ve olmayan İBH tanılı hastalarda hastalık şiddeti ile RDW ilişkisine bakılmış anemiden bağımsız olarak aktif hastalıkta RDW'nin arttığı görülmüş (93). Biz de alışmamızda RDW'nin, CH şiddeti arttıkça arttığını saptadık ve RDW'nin anemisi olmayan hastalarda CH'nin aktivasyonunun göstergesi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Trombositlerin ortalama hacmini gösteren MPV trombosit sayısıyla ters orantılıdır. Bu da artan trombosit üretimine ortalama hacimlerinde bir azalmanın eşlik ettiği anlamına gelir. MPV inflamasyonun şiddetine ve hastalıkla ilişkili nedenlere bağlı olarak artma veya azalma eğilimi göstermektedir ve yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda tipik olarak düşerken, düşük dereceli inflamatuvar hastalıklarda arttığı ne sürülmektedir

(94). MPV'nin, nazal polipozis , romatoid artrit, obezite, tip 2 diyabet, enfeksiyonlar ve vertebral disk hernisi dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarda inflamatuvar bir belirteç olarak öne sürülmektedir. İBH'da da kronik inflamasyona bağlı trombosit sayısında ve morfolojisinde değişiklikler meydana gelmektedir (95, 96). Aktif ve inaktif Crohn hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, aktif hastalıkta MPV belirgin derecede düşük saptanmıştır (97). Benzer şekilde Zubcevic ve arkadaşları ÇH'nın şiddetine göre MPV'deki dramatik değişliği ortaya koymuştur (98).

Son yıllarda rutin hemogram testlerinden elde edilen orantısal yeni inflamatuvar belirteçler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan NLR ve PLR sistemik kronik inflamasyonu tanımlayan belirteçlerdir. Literatürde NLR ve Hashimoto hastalığı, tip 2 diyabet ve COVID-19 gibi inflamatuvar hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde PLR'nin tip 2 diyabette ve kanserde inflamasyonun bir belirteci olduğu ileri sürülmüştür. Bu iki parametre akut pankreatit (99, 100), karaciğer hastalıkları (101), irritabl barsak sendromu (102, 103) ve İBH (104, 105) gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarda da önemli tanısal ve prognostik değere sahiptir. NLR, Crohn hastalarında post-op rekürrensin ve komplikasyonların öngörülmesinde, pre-op prognozun belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. CH tanısı koymak için yapılan bir çalışmada anlamsız bulunmuş ve CH aktivitesini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada hastalık şiddetiyle artış göstermediği bulunmuştur (106). ÜK tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi arttıkça NLR'nin artmış olduğu gözlenmiştir (107). Çalışmamızda da hastalık şiddeti arttıkça NLR'nin artmış olduğu gözlemlendi. Yi Han Chen ve arkadaşlarının yaptığı 876 İBH tanısı olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada CAR ve NLR, PLR hastalık aktivasyonunu ile karşılaştırılmış ve NLR, PLR, CAR'ın hastalık şiddetlendikçe arttığı gösterilmiştir (88). Temmuz 2023'te yapılan bir meta-analizde remisyonda ve aktif İBH'da NLR ve PLR karşılaştırması yapılmış, hastalık şiddeti arttıkça NLR ve PLR arttığı gözlenmiştir (108). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak CH şiddeti arttıkça NLR ve PLR'de artış olduğunu, orta-şiddetli CH'da hafif CH'na göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptadık.

CLR, özofagogastrik kanser rezeksiyonu sonrası majör morbiditeyi tahmin etmek için geliştirilen yeni bir indekstir (109). Con ve arkadaşları ÜK'li hastalarda infliksimab kurtarma tedavisine dinamik yanıtı değerlendirmede ve sonraki kolektomi riskini

tahmin etmede CLR'nin güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir (110). Lin ve arkadaşları tarafından CLR'nin ÜK'nin şiddetini tahmin etmede kullanılan diğer inflamatuvar indekslerden NLR, PLR, PAR, CAR'a göre en yüksek tahmin doğruluğuna sahip olduğu bildirilmiştir (111). PAR için çeşitli kanserlerin prognozunun belirlenmesinde yapılan çalışmalar mevcut olup, küçük hücre dışı kanserleri ve osteosarkom olguların ameliyat öncesi prognozunun belirlenmesinde anlamlı bulunmuştur (112, 113). IgA nefropatisinin prognozunu belirlenmesinde PAR'ın anlamlı olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda hastalık şiddeti arttıkça CLR'nin ve PAR'ın arttığını ve remisyon ve aktif hastalığı ayırmada önemli bir parametre olduğunu saptadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi çalışmanın retrospektif olması idi. İkinci olarak tek merkez değerlendirildiği için sadece belli bir bölgedeki hasta popülasyonu çalışmaya dahil edilmesiydi. Üçüncüsü, şiddetli-fulminan aktivitede CH olmaması idi. Yine de elde ettiğimiz veriler pek çok laboratuvar rutininde bakılan testlerin de hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu özellikle periferde sınırlı laboratuvar olanakları ile çalışan hekimlerin hasta izleminde kolaylıklar sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Crohn hastalığı giderek insidansı ve prevelansı artan bir hastalık grubudur. Hastaların ciddi şekilde yaşam kalitesini etkilemektedir. Hastalığın aktivasyonun erken tanınması hastalık takibinde ve tedavisinde önem arz etmektedir.

Çalışmamızda aktif Crohn hastalığının tanınmasında literatürle uyumlu bir çok veriye ulaştık. Hemogram parametrelerinden WBC, lenfosit, nötrofil, Hb, Htc, MPV, MCV, RDW, platelet değerlerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisi olduğunu gösterdik. Akut faz reaktanı olarak kullanılan CRP, ESH'nın hastalık aktivasyonu ile artmış olduğunu; albuminin ise hastalık aktivasyonu ile azaldığı bilgisine ulaştık.

CRP/albumin, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit, CRP/lenfosit hastalık aktivasyonunu değerlendirmede kullanılabildiğini gördük. CRP/albumin, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit, CRP/lenfosit ,platelet/albumin oranının hastalık aktivasyonu ile doğru orantılı olarak arttığı bilgisine ulaştık.

Crohn hastalığının aktivasyonun erken tanınması, hastanede yatış süresini kısaltabilmesi ve mortaliteyi azaltabilmesi nedeni ile önemlidir. Çok merkezli, vaka sayısının artırılarak yapılan bir çalışmayla literatüre katkıda bulunabileceği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Bulu A, Yalnız M, Onalan E, Donder E. The retrospective evaluation of response to adalimumab and infliximab treatment in patients diagnosed with inflammatory bowel disease. *Medical Science and Discovery*. 2022;9(8):438-45.
2. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate (Accessed on December 2014). 2020.
3. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. UpToDate Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults> Acesso em. 2021;14.
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2018;113(4):481-517.
5. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(5):661-5.
6. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980;315(8167):514.
7. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R. Crohn hastalığının hastalık davranışının uzun vadeli evrimi. *Inflamm Barsak Dis*. 2002;8:244-50.
8. Kornbluth A, Salomon P, Sachar B. Crohn' s disease. U: Sleisenger MH, Fordtran JS, ur. *Gastrointestinal disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
9. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus Jr EV. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(6):857-63.
10. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, 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. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020;5(1):17-30.
11. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. e42.
12. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2006;101(7):1559-68.
13. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.
14. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012;61(12):1686-92.
15. Damas O, Avalos D, Palacio A, Gomez L, Quintero M, Deshpande A, et al. Inflammatory bowel disease is presenting sooner after immigration in more recent US immigrants from Cuba. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(3):303-9.
16. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's cecil medicine E-book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
17. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1986;8(6):655-7.
18. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
19. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.

20. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *The Lancet*. 2002;359(9318):1661-5.
21. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):867-74.
22. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature genetics*. 2007;39(5):596-604.
23. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nature genetics*. 2007;39(7):830-2.
24. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(suppl_2):S14-S5.
25. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(4):205-17.
26. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *Bmj*. 2013;347:f6633.
27. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-9.
28. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(11):2440-3.
29. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40-6.
30. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2008;103(11):2925-31.
31. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-99.
32. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(2):412-21.
33. Lapaquette P, Glasser AL, Huett A, Xavier RJ, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cellular microbiology*. 2010;12(1):99-113.
34. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology direct*. 2020;15(1):1-10.
35. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(1):6.
36. Kmiec Z, Cyman M, Ślebioda TJ. Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. *Advances in medical sciences*. 2017;62(1):1-16.
37. Magro DO, Kotze PG, Martinez CAR, Camargo MG, Guadagnini D, Calixto AR, et al. Changes in serum levels of lipopolysaccharides and CD26 in patients with Crohn's disease. *Intestinal research*. 2017;15(3):352-7.
38. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*. 2002;31(1):133-45.
39. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.

40. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:1618-23.
41. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):471-8.
42. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month*. 2018;64(2):20-57.
43. Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, Selleri S, Marra C, Salone M, et al. Duodenal involvement of Crohn's disease: three different clinicopathologic patterns. *Diseases of the colon & rectum*. 1997;40:179-83.
44. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis: a long-term follow-up of 1116 patients. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38:1137-46.
45. Demir N, Erzin Y. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(4):423-39.
46. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30.
47. Guindi M, Riddell R. Indeterminate colitis. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(12):1233-44.
48. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. *Gastroenterology PPCotACo. Management of Crohn's disease in adults. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2009;104(2):465-83.
49. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
50. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1995;30(7):699-706.
51. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. (No Title). 2010.
52. Sands BE. Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis. *Rhode Island Medical Journal*. 2009;92(3):73.
53. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-50.
54. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-80.
55. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management: Elsevier health sciences*; 2015.
56. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
57. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.
58. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European journal of clinical investigation*. 2019;49(1):e13037.
59. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Hond ED, Bulteel V, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(1):8-15.

60. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(10):1105-11.
61. Chang MH, Chou JW, Chen SM, Tsai MC, Sun YS, Lin CC, et al. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Molecular medicine reports*. 2014;10(1):522-6.
62. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2015;110(3):444-54.
63. Yang Z, Clark N, Park K. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):253-62. e2.
64. Boschetti G, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, Cotte E, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2015;110(6):865-72.
65. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2010;105(1):162-9.
66. Scotinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1999;28(2):391-421.
67. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Computed tomography of Crohn's disease: the role of three dimensional technique. *World journal of radiology*. 2013;5(5):193.
68. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(7):1748-54.
69. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(11):1419-28.
70. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2011;106(4):661-73.
71. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(5):847-58. e4.
72. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):265-73. e1.
73. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003(4).
74. Behm BW, Bickston SJ, Group CI. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;2010(1).
75. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine*. 2010;362(15):1383-95.
76. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, Loftus EV, Ouyang Q, Panes J, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2011;106(9):1594-602.

77. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(12):1370-7.
78. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine*. 2016;375(20):1946-60.
79. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(4):758-77.
80. Avidan B, Sakhnini E, Lahat A, Lang A, Koler M, Zmora O, et al. Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn's disease. *Digestion*. 2005;72(4):248-53.
81. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey–Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(4):357-63.
82. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(4):304-10.
83. Ma C, Battat R, Khanna R, Parker CE, Feagan BG, Jairath V. What is the role of C-reactive protein and fecal calprotectin in evaluating Crohn's disease activity? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019;38-39:101602.
84. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease activity. *Medical Science Monitor*. 2016;22:4393-400.
85. Slouma M, Rahmouni S, Dhahri R, Gharsallah I, Metoui L, Louzir B. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, C-reactive Protein to albumin ratio, and albumin to fibrinogen ratio in axial spondyloarthritis: A monocentric study. *Current Rheumatology Reviews*. 2021;17(3):312-7.
86. Akkececi NS, Cetin GY, Gogebakan H, Acipayam C. The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:1401.
87. Kemeriz F, Tuğrul B, Tuncer SÇ. C-reactive protein to albumin ratio: Is a new parameter for the disease severity in patients with psoriasis vulgaris? 2020.
88. Chen Y-H, Wang L, Feng S-Y, Cai W-M, Chen X-F, Huang Z-M. The relationship between C-reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology research and practice*. 2020;2020.
89. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *The American journal of medicine*. 1985;78(6):1001-9.
90. Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 1986;8(6):647-50.
91. Fagan E, Dyck R, Maton P, Hodgson H, Chadwick V, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *European journal of clinical investigation*. 1982;12(4):351-9.
92. Yeşil A, Şenates E, Bayoğlu İV, Erdem ED, Demirtunç R, Övünç AOK. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut and liver*. 2011;5(4):460.
93. Song CS, Park DI, Yoon MY, Seok HS, Park JH, Kim HJ, et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:1033-8.
94. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitis G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):47-58.

95. Tang J, Gao X, Zhi M, Zhou HM, Zhang M, Chen HW, et al. Plateletcrit: A sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *Journal of digestive diseases*. 2015;16(3):118-24.
96. Montgomery SM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2002;18(4):416-20.
97. Douda T, Bures J, Rejchrt S, Kopáková M, Pecka M, Malý J. Mean platelet volume (MPV) in Crohn's disease patients. *Casopis lekaru ceskych*. 2006;145(11):870-3.
98. Zubcevic N, Mesihovic R, Zubcevic S. Usefulness of Laboratory Data in Estimation of Chron's Disease Activity. *Medical Archives*. 2010;64(1):33.
99. KARABUĞA B, Gemcioglu E, Karabuga E, BAŞER S, ERSOY O. Comparison of the predictive values of CRP, CRP/albumin, RDW, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte levels in determining the severity of acute pancreatitis in patients with acute pancreatitis according to the BISAP score. *Bratislava Medical Journal*. 2022;123(2).
100. Reddy CS, Karimaddela K, Theja P, Prakash GV, Kumar PM. Role of platelet to lymphocyte ratio in assessing prognosis in acute pancreatitis. *International Surgery Journal*. 2019;6(3):853-6.
101. Zhou Y, Tian N, Li P, He Y, Tong L, Xie W. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2022;34(11):1158.
102. Aktaş G, Duman TT, Atak B, Kurtkulağı Ö, Bilgin S, Başaran E, et al. Irritable bowel syndrome is associated with novel inflammatory markers derived from hemogram parameters. *Family Medicine and Primary Care Review*. 2020.
103. Güçlü M, Ağan AF. Relationship of peripheral blood neutrophil to lymphocyteratio and irritable bowel syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017;47(4):1067-71.
104. Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beardsley JA, Ryan JJ. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil–Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(18):4219.
105. Zahmatkesh A, Sohouli MH, Hosseini SME, Rohani P. The role of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis and severity of inflammatory bowel disease in children. *European Journal of Pediatrics*. 2023:1-8.
106. Gao S-Q, Huang L-D, Dai R-J, Chen D-D, Hu W-J, Shan Y-F. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):14779.
107. Rubio-Acosta F, Moctezuma-Velázquez P, Castro-Romero E, Uscanga-Domínguez L, Yamamoto-Furusho K, Moctezuma-Velázquez C, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of steroid response in patients with severe ulcerative colitis: a retrospective cohort study. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2023;115(4):197-9.
108. Gao L, Zhan Y, Hu X, Liao S. Platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Scott Med J*. 2023:369330231188962.
109. Neary C, McAnena P, McAnena O, Kerin M, Collins C. C-reactive protein-lymphocyte ratio identifies patients at low risk for major morbidity after oesophagogastric resection for cancer. *Digestive surgery*. 2020;37(6):515-23.
110. Con D, Andrew B, Nicolaides S, Van Langenberg DR, Vasudevan A. Biomarker dynamics during infliximab salvage for acute severe ulcerative colitis: C-reactive protein (CRP)-lymphocyte ratio and CRP-albumin ratio are useful in predicting colectomy. *Intestinal Research*. 2022;20(1):101-13.
111. Lin H, Bai Z, Wu Q, Chu G, Zhang Y, Guo X, et al. Inflammatory indexes for assessing the severity and disease progression of ulcerative colitis: a single-center retrospective study. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:851295.

112. Guo M, Sun T, Zhao Z, Ming L. Preoperative Platelet to Albumin Ratio Predicts Outcome of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;27(2):84-90.
113. Ma C, Li R, Yu R, Guo J, Xu J, Yuan X, et al. Predictive value of preoperative platelet-to-albumin ratio and apolipoprotein B-to-apolipoprotein A1 ratio for osteosarcoma in children and adolescents: a retrospective study of 118 cases. *BMC Cancer.* 2022;22(1):113.
114. Tan J, Song G, Wang S, Dong L, Liu X, Jiang Z, et al. Platelet-to-Albumin Ratio: A Novel IgA Nephropathy Prognosis Predictor. *Front Immunol.* 2022;13:842362.



8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/360

17.08.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Müge USTAOĞLU DEDE

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Crohn Hastalarında Hemogram ve Biyokimya Parametrelerinin Analizi ve Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki başlıklı OMÜ KAEK 2023/219 Karar nolu Biyokimya çalışması +Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.07.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramaz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

8.2 Orijinallik Raporu

CROHN HASTALARINDA HEMOGRAM VE BİYOKİMYA PARAMETRELERİNİN ANALİZİ VE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 7	% 2	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.crohntedavisi.com İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	downloads.hindawi.com İnternet Kaynağı	<% 1

Submitted to Ufuk Üniversitesi