

**T.C. İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**CROHN HASTALIĞI VE ÜLSERATİF KOLİT  
HASTALARINDA, HASTALIK CİDDİYETİ, MORTALİTE VE  
KOPLİKASYON TAHMİNİNDE LENFOSİT/NÖTROFİL  
ORANININ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET EMİN KAYA**

**TEZ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞRETİM ÜYESİ UMUT PAYZA**

**İZMİR-2019**



**T.C. İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**CROHN HASTALIĞI VE ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA,  
HASTALIK CİDDİYETİ, MORTALİTE VE KOPLİKASYON  
TAHMİNİNDE LENFOSİT/NÖTROFİL ORANININ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET EMİN KAYA**

**TEZ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞRETİM ÜYESİ UMUT PAYZA**

**İZMİR-2019**

## TEŐEKKÜR

Asistanlık süremın her aşamasında değerli katkılarından dolayı Anabilimdalı başkanı ve hocam Doç. Dr. Fatih Esad TOPAL'a, tez çalışmamın gerçekleşmesinde önemli katkı ve desteği bulunan tez yöneticim ve hocam sayın Dr. Öğretim Üyesi Umut PAYZA'ya, tüm eğitim ve çalışma hayatım boyunca yanımda olan anneme, babama, biricik eşime, acil tıp eğitimim süresince üzerimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine, acil servis doktoru olmanın zorluğunu, keyfini, heyecanını ve ayrıcalığını birlikte paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, tüm acil tıp çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mehmet Emin KAYA**



## İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER TABLOSU.....	v
TABLolar.....	vi
1-GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	2
2.1.1. Giriş.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji .....	2
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.2. Ülseratif Kolit .....	4
2.2.1. Klinik.....	5
2.2.2. ÜK’da Histopatolojik bulgular.....	6
2.2.3. Laboratuvar bulguları .....	6
2.2.4. Radyolojik bulgular .....	7
2.2.5. Lokal Komplikasyonlar.....	7
2.3. Crohn Hastalığı.....	8
2.4. Ekstraintestinal Bulgular .....	11
2.5. İBH’da Tedavi .....	12
2.5.1. ÜK’de Tedavi .....	12
2.5.2. CH tedavisi .....	13
3-GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. Verilerin analizi.....	16
4-BULGULAR.....	17
5-TARTIŞMA .....	21
6-SONUÇ .....	24
7-ÖZET .....	25
SUMMARY .....	27
KAYNAKLAR.....	29
EKLER .....	38
Ek-1.1: Etik kurul onayı .....	38
Ek -2 : Test Örneği .....	39

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ASA</b>	:Asetominoemn
<b>AZT</b>	:Azitropürin
<b>CDAI</b>	:Crohn Disease Activity Index
<b>CH</b>	:Crohn Hastalığı
<b>CRP</b>	:C-Reaktif Protein
<b>GİS</b>	:Gastrointestinal Sistem
<b>HCT</b>	:Hemotokrit
<b>İBH</b>	:İnflamatuar Barsak Hastalığı
<b>6-MP</b>	:6-Merkaptopurin
<b>NLO</b>	:Nötrofil/Lenfosit Oranı
<b>NSAİİ</b>	:Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>OKS</b>	:Oral Kontraseptifler
<b>p-ANCA</b>	:Perinükleer Anti Nötrofil Antikor
<b>PSK</b>	:Primer Sklerozan Kolanjit
<b>RDW</b>	: Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği
<b>ÜK</b>	:Ülseratif Kolit
<b>WBC</b>	:White Blood Cell

## ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1 ÜK ve CH karşılaştırması.....	11
Şekil 2 Komplikasyon durumu ile Nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi ROC analizi.....	20



## TABLolar

Tablo 1 Mayo skorlama sistemi parametre ve puanları .....	6
Tablo 2 CH Klinik aktivite değerlendirmesi .....	9
Tablo 3 Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi .....	10
Tablo 4 Olguların cinsiyet dağılımları .....	17
Tablo 5 Hastaların yaşı ve laboratuvar değerleri ortalama ve minimum-maksimum değerleri ..	17
Tablo 6 Olguların yatış ve komplikasyon durumu, İBH tipi ve hastalık şiddeti dağılımı .....	18
Tablo 7 Yatış durumunun, komplikasyon durumunun, İBH tipi ve hastalık şiddetinin cinsiyete göre dağılımları .....	18
Tablo 8 ÜK ve CH hastalarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....	19
Tablo 9 Olguların hastalık şiddeti ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki .....	19
Tablo 10 Hastaların komplikasyon durumları ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki .....	19
Tablo 11 Komplikasyon durumu ile Nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi ROC analiz verileri .....	20



## 1-GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistem (GİS)'in çeşitli bölgelerinde ve katmalarında tutulum yapabilen, remisyona ve alevlenmelerle giden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve ikisinin ayrılmadığı indeterminate kolit olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Her ne kadar ÜK ve CH aynı grup içinde yararsada önemli farklılıkları bulunmaktadır (1).

İBH etiyojisinde çeşitli genetik, çevresel etkenler ve konakçı immün cevabı gibi birçok faktör rol oynamakla birlikte halen net olarak etyopatogenezi açıklanamıştır (2). İBH Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da, etkin köken olarak Yahudilerde, ırk olarak beyaz ırkta fazla görülmektedir (3,4).

İBH'da hastalık seyri; hastalık aktivasyonu, inflamasyonda progresyon riskinin olması, relaps ve atak sayısı ve cerrahi gereksinimi ile ilişkilidir. ÜK başlıca kanlı ishal ile başvururken, CH'da kanlı ishal yanında kilo kaybı ve karın ağrısı da sık görülmektedir. ÜK'de sıklıkla kolon tutulumu görülürken, CH'da hem kolon hem de ince barsaklarda tutulum görülür.

İBH hastalarında aktivasyon ve remisyona dönemlerinde komplikasyonlar da açığa çıkmaktadır. CH hastalarında sıklıkla gastrointestinal komplikasyonlar görülür. Bunlar içinde apse ve fistüller, mukozal bütünlüğün bozulduğu bölgelerde görülür. Apses sıklıkla CH hastalarında %15-20 oranında sıklıkla ileum tutulumunda görülür. CH hastaların %20-40'ında fistül görülür (5). Anemi, özellikle demir eksikliği anemisi, ÜK ve CH hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biri olmaktadır (6). Yine bunların yanında toksik megakolon, masif hemoraji, perforasyon, sepsis'de bu komplikasyonlardan bazılarıdır (7).

Çalışmamızda ÜK ve CH hastalarında oluşan komplikasyonların, mortalite ve hastalık şiddetinin nötrofil/lenfosit oranı ile tespit edilip edilemeyeceği, elde edilen veriler ile erken tanı ve tedavi yapıp yapılmayacağını araştırılması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

#### 2.1.1. Giriş

İBH, GİS'in çeşitli bölgelerinde ve katmalarında tutulum yapabilen, etiyolojisi net olarak aydınlatılmamakla birlikte, genetik olarak yatkın olan bireylerde bazı antijenlere karşı oluşan aşırı duyarlık ve immün yanıt olan, aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik seyirli bir hastalıktır. ÜK, CH ve ikisinin ayrılmadığı indeterminate kolit olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Her ne kadar ÜK ve CH aynı grup içinde yar alsada önemli farklılıkları bulunmaktadır (1).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

İBH prevalans ve insidansı çeşitli coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Özellikle Kuzey Avrupa'da, Kuzey Amerika'da, İngiltere'de ve Kanada'da daha sık görülmektedir. Kentsel bölgede yaşayanlarda ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek toplumlarda kırsal bölgelere göre daha sık görülmektedir. Bunun nedeni olarak yaşam tarzındaki değişikliklerden kaynakladığı düşünülmektedir. Yine İBH her ırkta görülmesine rağmen en sık oranda Yahudilerde görülmektedir. Yahudiler arasında da Avrupa ve Amerika kökenli Yahudilerde, Asya, Afrika ve İsrail'de bulunan Yahudilere oranda daha sık görüldüğü tespit edilmiş. Yine bu duruma yaşam tarzı değişikliğinin ve coğrafi bölge farklılıklarının neden olduğu belirtilmiştir (8-10).

Ülkemizde İBH insidansı Kuzey ülkelerine göre düşük, Asya ve Afrika coğrafyasına göre daha yüksek oranda görülmektedir. Literatürde olan Amerika kaynaklı çalışmalarda CH ve ÜK insidansı sırasıyla 4-20/100.000 kişi /yıl ve 2.2-19.2/100.000 kişi/yıl; prevalansı sırasıyla 26-319/100.000 kişi, 37-249/100.000 kişi arasındadır (11-13).

İBH her yaşta ortaya çıkabildiği gibi sıklıkla 15-30 yaş arasında pik yapmaktadır. 50-80 yaş arasında da ikinci piki yapmaktadır. İleri yaşta ortaya çıkan pik net olarak açıklanamayıp çeşitli nedenler ortaya atılmıştır. Olguların yaklaşık %10'u 18 yaş altında tanı almaktadır. Cinsiyetler arasında çok anlamlı farklılık bulunmamaktadır. CH için geç adolesan ve genç erişkin dönemdeki hormonal faktörler nedeniyle kadınlarda çok az bir oranda sık görülürken, ÜK ise benzer şekilde erkeklerde görülmektedir (14,15).

İBH ile mevsimler arasındaki ilişki birçok kez araştırılsada net olarak bir ilişki tespit edilememiştir (16,17).

### **2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez**

İBH etiyojisinde çevresel, genetik ve immünolojik nedenler sorumlu tutulmaktadır.

#### **2.1.3.1. Çevresel Faktörler**

İBH'da çevresel risk faktörleri içine en önemli olan faktörlerden biri sigara kullanımınıdır. Bu konuda yapılan birçok çalışmada CH ile sigara içimi arasında anlamlı korolesyonun mevcut olduğu tespit edilmiştir. Sigaranın intestinal mukozada mukus yapımını arttırdığı, hücrel ve hümoral immüniteyi etkilediği ve kolonik hareketleri azalttığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte sigara içiminin içmeyenlere oranla hem CH görülme sıklığında hem de atak sayısında artışa neden olduğu gösterilmiştir (18-20). Bunun yanında ÜK için yapılan çalışmalarda sigaranın ÜK insidansında artış yapmadığı hatta aksine sigara içenlerde ÜK görülme sıklığının daha az olduğu ortaya atılmıştır (21,22). Sigaranın bırakılması sonucunda ÜK atak ve hastane yatışında artış olabileceğine dair çalışmalarda bulunmaktadır (23). Bu özellikten dolayı nikotin bantları ÜK hastalarında tedavi amaçlı denenmiş ve klinik semptomlarda iyileşme görülmüştür (24,25).

Çevresel faktörlerden içinde diyetle önemli bir yer tutmaktadır. İBH ile ikişkisi net olmamakla birlikte rafine şeker içeriği yüksek olan besinlerin ve yağda kızarmış besinleri tüketen kişilerde CH gelişme riskinin arttığı; ÜK hastalarında da atak sıklığını arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (26,27). Ayrıca bu durumun aksine omega-3'ten zengin besinler ve sebze ağırlıklı beslenmenin CH gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (28,29).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı İBH hastalarında atakları tetkiklemektedir. Yine oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile İBH hastaları arasında ilişki olduğuna dair çalışmalarda mevcuttur. Bazı çalışmalarda OKS'nin CH riskini ve atak sayısını azalttığını belirtmiş olsada net bir şekilde kesin bir ilişki gösterilememiştir (30-32).

#### **2.1.3.2. Genetik Faktörler**

İBH için aile öyküsünün olması önemli genetik risk faktörlerinden biridir. Yaklaşık olarak hastaların %15'inde birinci derece akrabaların etkilendiği görülmektedir. Toplumda birinci derece akrabaların insidansına bakıldığında 30-100 kat arttığı saptanmıştır (33).

İBH'nda genetik geçiş basit bir Mendelian kalıtımla açıklanamamıştır. İBH'da tek nükleotid polimorfizmlerinin hastalık ilişkisini araştırmak için yapılan "Genomewide association scans (GWAS)" çalışmaları sayesinde İBH ile ilişkili toplam 163 riskli gen lokusu bulunduğu, bunların 110 tanesinin ÜK ve CH için ortak olduğunu tespit etmişlerdir (34).

Yapılan bir çalışmada ilk kez ÜK ile IL23 arasında bir ilişki tespit edilmiştir. İBH genetik çalışmaları sırasında TH17/IL23 gibi hem CH hem de ÜK için ortak bir yolak ortaya koyulmuştur. Genetik çalışmalarla birlikte İBH hastalarında TLR 4 geninin polimorfizmi ile oluşan doğuştan gelen immünite defekti nedeniyle mikrobik ajanların tanınması ve sonrasında onlara karşı oluşturulacak cevabın bu defekt nedeniyle oluşturamadığı gösterilmiştir. Yine XBP 1 genom varyasyonunda, çeşitli hücrel stress sinyallerine cevapta bozulma olduğu gösterilmiştir (35,36).

### **2.1.3.3. Mikrobiyal ve İmmunolojik Faktörler**

Patojen mikrobiyal ajanların İBH patojenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (37). Mycobacterium paratuberculosis(38), Escherichia coli (E. coli) (39), Pseudomonas sp (40), Listeria monocytogenes, Mycoplasma sp, Coxiella sp, Streptococci, Chlamydia sp (41,42), Helicobacter pylori, Yersinia pseudotuberculosis, Saccharomyces cerevisiae (43,44) İBH gelişiminden sorumlu tutulan mikrobiyal ajanlardan bazılarıdır. Bu mikrobiyal ajanların İBH patojenezinde roller net olarak aydınlatılmamış olsada, en çok üzerinde çalışılan patojen Mycobacterium paratuberculosis olmuştur (45). E.coli'nin hem CH hem ÜK patojenezinde rol oynadığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (46,47).

Barsak epiteli ve mukus salgısı korucu özellikte olmasına rağmen, bu koruyucu mekanizmanın ortadan kalkması da patojenezde rol oynamaktadır. İBH'da permeabilite artışı bakterilerin epiteli uyarımını artırmaktadır. Bu durumda patojenezde rol oynamaktadır. Ayrıca florada bulunan mikrobiyal ajanların, mukozal bariyerin bozulması ve flora bakterilere karşı artmış IgG'nin olmasıda CH'de patojenezden sorumlu tutulmaktadır (48).

İBH ile otoantikolar arasındaki ilişki birçok çalışmada ele alınmıştır. İBH hastalarında ve yakınlarında perinükleer anti nötrofil antikor (p-ANCA) ve diğer otoantikoların varlığı; İBH'de lenfosit düzenlemesinde de bozukluklar olabileceğini düşündürmektedir. Ancak otoantikolar ile İBH patojenezi arasında net ilişki kurulamamıştır ve p-ANCA'nın hastalık korelasyonu ile ilişkisi saptanamamıştır (49,50).

## **2.2. Ülseratif Kolit**

ÜK'de kolon mukozasında ve submukozal dokuda inflamasyon mevcuttur. Daha derin kısımlarda fulminan tipi dışında tutulum görülmez. Hastaların %95'inde rektal tutulum ile başlarken proksimale doğru lezyonlar ilerler ve tutulumda aralık olmaz. Tutulum devamlı olarak görülür (51).

ÜK'de hedef doku kolondur. Sadece rektumun tutulduğu ÜK'e ülseratif proktit veya hemorajik proktit olarak tanımlanır. Sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa bu sefer isim distal tutulumlu ÜK olur. Splenik fleksura kadar bölge tutulursa sol kolon tutulumlu; çekuma kadar olan kısım tutulursa pankolit; transvers kolon tutulursa yaygın tutulumlu ÜK denir. Hastaların %40'ında distal, %40'ında sol kolon tutulumu ve %20'sinde pankolit görülür (52).

### **2.2.1. Klinik**

ÜK'nın tipik olarak kanlı mukuslu ishal ile başvurur. Hastaların %95'inde bu klinik görülür. Hastalar ishallerini "az şekilde olan, gece gündüz devam eden ve sürekli tenezm olan" şeklinde tariflemektedirler. ÜK'de tutulumuna göre dışkılama şeklinde değişiklik görülmektedir. Tutulum sadece rektumdaysa kan dışkının yüzeyine bulaşırken, daha proksimalde tutulum olduğunda kan dışkıyla karışık olarak görülmektedir. Postprandiyal dışkılama sık görülmektedir. Tenezmle birlikte inkontinansda olabilir. Karın ağrısı, ateş, kilo kaybı ve halsizlik görülebilmektedir. Yaşlı hastalarda rektal spazma bağlı olarak ishal yerine kabızlıkta görülebilmektedir (53-55).

Hastalığın şiddeti tutulan bölgenin büyüklüğü ve inflamasyonun derecesine bağlı olarak hafif, orta ve ağır olarak ayrılmaktadır.

**Hafif ve Orta şiddet:** Hastaların %80-85'inde görülmektedir. Rektum tutulumunda hastalık hafif şiddetindedir. Dışkı normal kıvamda veya günde bir veya iki kez şekilsiz olabilmekte, kanlı ve mukuslu olabilmektedir. Tenezm çok sık olsada, karın ağrısı nadir olarak görülmektedir. Eğer rektosigmoid ve sol kolon tutulumunda hastalığın şiddeti, inflamasyonun yaygınlığına bağlı olarak değişir, hafif ve orta ağırlıkta olabilir.

**Ağır şiddet:** Hastaların %15-20'sinde görülmektedir. Genellikle tüm kolon tutulmuş ve kanlı, mukuslu diyare görülür. Karın ağrısı şiddetlidir. Ağrı genellikle krampt tarzında olur. Ateş, halsizlik, taşikardi, kilo kaybı, bulantı ve kusma görülür. Bu şiddette ÜK'da perforasyon ve toksik megakolon görülebilmektedir. Endoskopik bulgularda hemen her olguda rektum total tutulmuştur. Kolonoskopik incelemede lezyon sınırlarını belirlemede faydalıdır fakat perforasyon riski yüksektir.

Endoskopik bulgulara göre şiddet sınıflandırması;

**Hafif:** İnflamasyon nedeniyle mukozalarda vasküler görünüm net olarak ayrılamaz. Hiperemi, ince granüler yapı, friabiite (dokununca kanama), peteşiyel kanamalar ve küçük ülserasyonlar görülmektedir.

**Orta ve ağır şiddette:** Daha kaba granülasyon, inflamasyonda artış, yaygın kanama alanları, daha geniş ve derin ülserasyonlar ve soyulmuş mukoza görülür. Kliniğin uzun sürmesi sonucu epitelin rejenerasyonu sonucunda polipler oluşur, psödopolip adı verilen ve epitel hücrelerinde displazi gelişir.

**Remisyon:** Normal ve atrofik görünüm vardır.

ÜK hastalarında şiddeti belirlemek için Mayo skorlama sistemi kullanılmaktadır. Biraz karışık olmasıyla birlikte kolonoskopik bulgularda değerlendirmeye dahil edilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1 Mayo skorlama sistemi parametre ve puanları**

<b>Dışkı paterni</b>	Hastanın normal sayıda günlük dışkılaması 0	0
	Normalden 1-2 fazla 1	1
	Normalden 3-4 fazla 2	2
	Normalden > 4 fazla 3	3
<b>Günlük en belirgin rektal kanama</b>	Yok 0	0
	Yarisından az seferde görülen kan izleri 1	1
	Çoğu seferde görülen kanama 2	2
	Bütünüyle kan gelmesi 3	3
<b>Endoskopi bulguları</b>	Normal veya inaktif kolit 0	0
	Hafif kolit: Hafif frajilite, eritem, vaskülaritede azalma 1	1
	Orta kolit: Frajilite, belirgin eritem, vaskülarite kaybolmuş,erozyonlar mevcut	2
	Ağır kolit: Ülserasyon ve kendiliğinden kanamalar	3
<b>Doktorun değerlendirmesi</b>	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta kolit	2
	Ağır kolit	3
<b>Toplam puan</b>		12

### 2.2.2. ÜK'da Histopatolojik bulgular

Mukozada vasküler konjesyon ve ödem mevcuttur. Yüzeysel mukoza hücreleri, kript epiteli ve lamina propriyada inflamasyon hücrelerinin (lenfosit, plazmosit, polimorfonükleer hücre ve eozinofil) infiltrasyonu görülmektedir. Epitel hasarı ve epitel kaybına bağlı olarak ülserasyonlar ortaya çıkmaktadır. Kriptlerde goblet ve epitel hücre kayıpları mevcuttur. İnflamasyonun tekrarlaması sonucu submukozal fibrozis gelişmektedir (56).

### 2.2.3. Laboratuvar bulguları

Demir eksikliği anemisi, ağır olgularda lökositoz, sola kayma ve tromboz görülür. Akut faz reaktanlarında ve eritrosit sedimentasyon hızı ağır olgularda yükselir.C-reaktif

protein (CRP) artar. Protein kaybı görüldüğü için albüminde düşüklük görülür. Ağır olgularda hipokalemi görülür (53). Sklerozan kolanjit gelişmesi durumunda bilirubin ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülür. ÜK'de p-ANCA, CH'da ASCA yüksek tespit edilir (55,57).

#### **2.2.4. Radyolojik bulgular**

**Düz karın grafisi:** Hastalığın iki önemli komplikasyonu olan perforasyon ve toksik megakolon tanısında ilk görüntüleme tetkiki olarak tanıda yardımcı olur. Toksik megakolon çağı 6 cm'den fazla olarak görülmektedir. Subdiyafragmatik havanın görülmesi perforasyon tanısını düşündürür.

**Baryumlu grafi:** Çift kontrastlı baryumlu grafi ile mukozal değişiklikler görülebilmektedir. Ağır şiddette olan hastalarda hazırlık ve görüntüleme işlemi de toksik megakolon geliştirebileceği akılda tutulmalıdır. Eğer kolon cidarı tam olarak belirginleşmiyorsa; ödem, sekresyonlarda artma ve granülite nedenindedir. Cidarın düzensiz olması, yüzeysel erozyonlar, küçük erozyonlar ve poliplere bağlıdır. Tekrarlayan fibrozis sonucu longitudinal retraksiyonlar, haustraların kaybolması ve kurşun boru görünümüne neden olmaktadır. Bazen fibroze bağlı olarak darlık gelişebilmektedir. Darlıklar uzun süren hastalığın komplikasyonu olarak ortaya çıkmakla birlikte kansere gelişiminde de rol oynamaktadır (58-60).

#### **2.2.5. Lokal Komplikasyonlar**

**Masif Kanama:** Nadir olarak görülür ve eğer kanama kontrolü sağlanamazsa acil kolektomi gerekir (61).

**Toksik Megakolon:** Ağır şiddette olan pankolit hastalarında gelişir. Spontan olarak gelişebileceği gibi baryumlu grafi hazırlığında ya da çekiminde de gelişebilmektedir. Ayrıca potasyum kaybı, antikolinergik ve narkotik kullanımına bağlı olabilir (62,63).

**Perforasyon:** En korkulan komplikasyondur. Eğer hasta kortikosteroid alıyorsa peritonitin fizik muayene bulguları olmayabilir. Mortalite bu komplikasyon gelişmesi durumunda %15'dir.

**Darlık:** CH'de daha sık görülsede ÜK'de de %10 oranında görülmektedir (64).

**Adenokarsinoma:** Sıklıkla pankolitli hastalarda görülmekle birlikte genellikle hastalığın 8-10 yılı sonrasında ortaya çıkan geç dönem komplikasyondur. Risk her yıl için %0.5-1 olarak artmaktadır. Malignite multiple odaklı olabilir. Öncesinde displazi

görülmektedir. Pankolitli hastalarda 8-10 yıl sonra, sol kolon koliti olanlarda 12-15 yıldan sonra 1-2 yılda bir kolonoskopik inceleme yapılarak biyopsilerle takip edilmesi gerekir (65,66).

### **2.3.Crohn Hastalığı**

Ağızdan anüste kadar tüm GİS kanalını tutabilmektedir. En sık olarak terminal ileumda görülür. Tutulum devamlı değildir. Ara ara sağlam mukozal alanlar görülebilmektedir (Atlayan lezyonlar). İnflamasyon barsağın tüm katlarını tutmaktadır. Tutulum sıklığı sırasıyla terminal ileum ve sol kolonda (%40) ve ince barsakta (%30) görülmektedir (67). Tanısı endoskopi ile hem makroskopik olarak değerlendirme hem de biyopsi alınarak histopatolojik olarak konur. Bu inceleme yapılırken endoskopi ve kolonoskopinin ulaşabildiği kısımlar kolayca bakılabilirken; duodenum 3. ve 4. kısım ve jejunumun proksimalinde bu durum enteroskoplarla sağlanabilmektedir (68).

*Makroskopik bulgular:* başlangıçta mukozalar hiperemiktir. Küçük aftöz ülserler bulunur. Mezenter ve mezenterik lenf bezleri şiş ve hiperemiktir. Daha ilerlemiş olgularda ülserler derinleşir, duvar kalınlaşması ve lümeninde daralma mukazada nodüler yapı, lineer uzun aks boyunca uzanan ülserasyonlar, kaldırım taşı görünümü (mukozal ülserasyonlar ve submukozal kalınlaşma sonucu) gelişir. Ülserasyonlar, submukoza, muskularis mukoza ve serozaya penetre olabilirler, bunun sonucu fistüller (mezenter ve komşu organlara) gelişir, abse oluşabilir. Özellikle kolon tutulumunda perirektal fistül, fissür, abse ve anal stenoz gelişebilir. Mezenter kaba, yağlı görünümde ve sıklıkla barsağın serozal yüzeyine doğru uzanır (finger like projection). Crohn hastalığı fibrotik değişiklikler yaparak iyileşir, bunun sonucu devamlı striktürler oluşur.

*Mikroskopik bulgular:* Lenfosit, plazma hücreleri, polimorf nükleer lenfositler ve eozinofiller tüm barsak katmanlarına infiltrate olmuşlardır. Olguların yaklaşık yarısında sınırları belirli, kazeifikasyon nekrozu olmayan, multinükleuslu dev hücreleri içeren granülomları bulunur. Granülomlar hastalık için karakteristik bulgudur (68).

CH'de hastalar tanı almadan yıllar önce başlayan semptomlardan bahsederler. Karın ağrısı, aralıklı diyare atakları, kilo kaybı, ateş ve taşikardi hemen hemen tüm hastalarda bulunmaktadır (69). Kolon lezyonlarının hâkim olduğu CH olgularında, rektal kanama, perianal fistül ve toksik megakolon görülebilir. Üst GİS tutulumu erken doyma, bulantı,



kusma, epigastrik ağrı ve disfajiye neden olur. Malabsorbsiyon ve oral alımın azalması kilo kaybına neden olur. CH sıklıkla striktür, apse ve fistül oluşumu gibi GİS komplikasyonlarına sebep olabilmektedir (70).

CH'de %10-20 hastalarda başlangıç prezentasyonu sonrasında uzun süre remisyon sağlar. %50 hastada 10 yıl içinde struktizan veya perforan hastalık gelişir (71). Ciddi klinik seyir için risk faktörleri: 40 yaş altında olmak, perianal rektal tutulum, sigara kullanımı, düşük eğitim düzeyi, striktüran fenotip, başlangıçta glukokortikoid tedavisi ve tekrarlayan ince barsak rezeksiyonu gereksinimidir.

Klinik pratikte hastalık aktivitesi hafif, orta ve ağıraktiviteli olarak sınıflandırılır (Tablo 2). Klinik çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından değişik aktivite kriterleri kullanılır. Bunlardan CDAI (Crohn Disease Activity Index), 1976 yılında WR Best ve ekibi tarafından geliştirilmiştir (Tablo 3). Takipler esnasında CDAI değerinde 70 puandan fazla düşüş olması tedaviye yanıt kriteri olarak kabul edilmiştir (72,73). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda 100 puan ve üstü düşüşün daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (74).

**Tablo 2 CH Klinik aktivite değerlendirilmesi**

<b>Hafif aktivite (CDAI:150-220)</b>	<b>Orta aktivite (CDAI:220-450)</b>	<b>Ağır aktivite (CDAI&gt;450)</b>
Oral alım iyi	Birinci basamak tedaviye cevap yok	Yoğun tedaviye rağmen cevap yok
Dehidratasyon yok	Ateş > 38°C	Ateş var
Toksik bulgular yok	Kilo kaybı >%10	Kusma var
Karında hassasiyet yok	Karında ağrı ve hassasiyet var	Kaşeksi (VKİ < 18 kg/m <sup>2</sup> ) var
Ağır kitle yok	Belirgin anemi var	Obstrüksiyon bulgusu var
Obstrüksiyon bulgusu yok	Aralıklı bulantı kusma var	Peritoneal irritasyon bulgusu var
Ateş yok	Obstrüksiyon-apse bulgusu var	Apse formasyonu var
CRP genelde normalin üstünde	CRP genelde normalin üstünde	CRP genelde yüksek

**Tablo 3 Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi**

Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı	Bir hafta içinde bu şarta uyan günlerin toplam sayısı x 2
Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	Son yedi günün ortalaması x 5
Son yedi günlük genel iyilik durumu: (0=iyi, 1=ortalamanın biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü,4=berbat)	Son yedi günün ortalaması x 7
Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirtisi veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a-Eklem problemleri (Artrit veya artralji) b-Göz problemleri (İris veya üveitis iltihaplanması) c-Cilt veya deri sorunları d-Anal fissür, fistül veya perirektal abse (makatabsesi) e-Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37oC nin üstünde artmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishal için lomotil veya benzeri ishalkesici ilaç kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30puan
Batında (karın bölgesi) anormal kütle varlığı(0=yok; 4=şüpheli; 10=var) Yok ise 0 puan, şüpheli ise 4 puan,var ise 10 puan	Yok ise 0 puan, şüpheli ise 4 puan,var ise 10 puan
Eğer bir hafta içerisinde kan hemogram testi yapıldı ve Hematokrit değeri (Htc): Normal ortalamalar: Erkek için Htc= 47 Kadın için HTC=42	(Normal ortalama Htc değeri – Şuanda ölçülen Htc değeri) x 6
100 x [sağlıklı bir insanın kilosu – hasta kilosu] / sağlıklı bir insanın kilosu]	

ÜK ve CH karşılaştırması Şekil 1’de verilmiştir.

Bulgu/ Semptom	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Etkilenen intestinal alan	*Normal alan kalmadan devamlı tutulum *Mukoza tutulumu *Kolonun herhangi bir bölgesi	*Atlama tutulum *Tüm katmanların tutulumu *Gastrointestinal kanalın herhangi bir yeri, en sık terminal ileum
İshal	*Günde 4-5 kez	*Günde 4-5 kez
Karın ağrısı/ kramp	*Hafif duyarlılık *Karın alt tarafında kramp	*Sağ alt kadranda belirgin duyarlılık
Dışkıda kan	*Görülür	*Az sıklıkta görülür
Halsizlik	*Anemi ve kan kaybına bağlı	*Anemi ve kan kaybına bağlı *Besin malabsorbsiyonuna bağlı
Ateş	*Ciddi olgularda	*Ciddi olgularda
Fizik muayene	*Rektal muayenede perianal iritasyon, fissür, hemoroidler	*Rektal muayenede fistül ağzı *Abdominal veya pelvik kitle
Kilo kaybı	*Şiddetli olgularda	*Malabsorbsiyona bağlı sık *Anoreksi sık
İştahsızlık	*Aktivasyonda	*Aktivasyonda
Kolon kanser riski	*Artar	*Artar

*Şekil 1 ÜK ve CH karşılaştırması*

#### 2.4. Ekstraintestinal Bulgular

İBH hastalarında çeşitli ekstraintestinal bulgular görülmektedir. %20 hastada sinoviyal destrüksiyonsuz periferik artrit görülür. Periferik artritler sıklıkla diz, dirsek ve el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Kalıcı deformite yapmaz.

Oftalmolojik tutulum %4-10 arasındadır. En sık konjonktivit ve blefarit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Fotofobi ve bulanık görme şikayetleriyle prezentasyon görülür. İris tutulumu ve üveit gelişimi HLA-B27 ile ilişkili olduğu için İBH barsak tutulum şiddetinden bağımsız olarak seyir göstermektedir.

Dermatolojik bulgular %10 olarak ortaya çıkmaktadır. Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum gibi bulguların şiddeti hastalık aktivasyonu ile koreledir. Hafif oral aftöz lezyonlara CH'de sık rastlanır.

Hepatobiliyer tutulumda primer sklerozan kolanjit (PSK), otoimmün hepatit ve perikolanjit şeklinde olabilir. Bunların yanında kolelitiyazis, hepatik apse, portal ven trombozu ve granümatöz hepatit gibi tutulumlarda görülebilmektedir. PSK, ÜK ile birlikte ve p-ANCA pozitifliği görülmektedir. Hastalığın seyri barsak hastalığından bağımsızdır. PSK tanısı konan hastaların yaklaşık %75-80'inde İBH tanısı konmuştur (71).

İleum tutulumuna bağlı olarak üriner sistemde oksalat taşları görülebilmektedir. Hiperkoagülopati nedeniyle DVT, pulmoner emboli, intrakraniyal ve intraoküler tromboembolik olaylar riski artmıştır. Malabsorbsiyon ve kortikosteroid kullanımı nedeniyle osteoporoz ve kemik mineral kaybı görülür.

## **2.5. İBH'da Tedavi**

### **2.5.1. ÜK'de Tedavi**

ÜK'da tedavi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılmaktadır.

#### **2.5.1.1. Hafif ve orta şiddetli distal ÜK tedavisi**

Hafif ve orta aktiviteli distal tutulumlu hastalar oral aminosalisilik asid (ASA), topikal mesalamin ve topikal steroidler tedaviyi oluşturmaktadır. Topikal mesiramin preparatları, topikal steroidler ve oral ASA'lara göre daha etkilidir. Topikal mesairaminin oral 5-ASA ile kombine edilmesi daha uygun tedavi olacaktır. Tüm bu ilaçlara dirençli hastalarda oral steroidler kullanılabilir. Steroidler remisyon sağlananlarda doz azaltılarak kesilir ve önceki tedavilerle veya gerekirse diğer immünsüpresif ajanlarla remisyon sağlanabilir.

Proktiti olanlarda suppozituar mesalaminde remisyonunda etkili olmaktadır. Distal tutulumu olanlarda ise enama şekli kullanılmaktadır. Tedavi idamesinde topikal tedaviyle birlikte sistemik tedavininde etkilenmesi etkili tedavi olmaktadır. Eğer bu şekilde remisyon sağlanmaz ise tedaviye tiopürinler eklenebilir.

#### **2.5.1.2. Hafif ve orta şiddetli yaygın ÜK tedavisi**

İnflamasyon splenik fleksuraya kadar görüldüyse bu hastalarda topikal tedaviler remisyon sağlamaz. Bu hastalarda oral sistemik tedavi planlanmalıdır. Eğer rektumda inflamasyon fazla ise oral tedavi yanında topikal tedavi kullanılabilir. Hafif ve orta şiddetli yaygın koliti olan hastalarda 2-4 gr/gün 5-ASA ya da 4-6 gr/gün sulfasalazin preparatları başlanabilir. Bu tedavi ile %75-80 oranında remisyon sağlanabilmektedir. Eğer 1 aya kadar bu tedaviye yanıt alınmaz ise 40 mg/gün prednol tedaviye eklenmelidir. Total remisyon sağlandıktan sonra (yaklaşık 6 hafta) ilaçlar azaltılmalıdır. Tedavide en önemli sorun direnç, bağımlılık gelişmesi ve prednol kullanımına bağlı yan etkilerin oluşmasıdır. Direnç gelişen

hastalarda remisyon sağlanması için idame olarak azatiopürin (2,5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopurin (6-MP) (1,5 mg/kg/gün) başlanabilir.

TNF alfa, İBH yanı sıra birçok otoimmün hastalıkta kullanılan bir immün modülatör ilaçtır. TNF alfaya karşı gelişen ilk antikör olan İFX birçok romatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. İFX'in steroid veya immünmodülatörlere refrakter orta-ciddi ÜK hastalarında klinik remisyonun idamesi için, klinik yanıt ve mukozal iyileştirmeyi hızlandırmak, kısa dönemde kolektomi ihtiyacını azaltmak için etkili olduğu gösterilmiştir.

### **2.5.1.3. Şiddetli ÜK tedavisi**

Şiddetli ÜK, günde 6'dan fazla kanlı ishal, ateş, taşikardi ve anemi gibi sistemik bulguların varlığında tanımlanır. Hayatı tehdit eden toksik megakolon ve perforasyon gelişme riskinden dolayı bu hastalar hospitalize edilmelidir (78). Bu hastalarda intravenöz (İV.) metilprednisolon (60 mg/gün) veya hidrokortizon (400 mg/gün) remisyon sağlamak için temel ilaçlardan biridir (78). Eğer hastalar steroide ve 5-ASA'a dirençli ise bu hastalarda İFX kullanılmalıdır. Şiddetli ÜK hastalarının yaklaşık %30'u kolektomiye ihtiyacı duymaktadır (79). Bu nedenden dolayı hospitalizasyon sonrasında bu hastaları kolorektal cerrahisinin değerlendirmesi faydalıdır. Üç günlük steroid tedavisine rağmen kötü klinik progresyon gösteren hastalarda kolektomi tartışılmalıdır (80).

Steorid kontrendikasyonu olan hastalarda siklosporin sürekli tedavisi tedavi alternatiflerinden biridir. Bu tedavi ile remisyon sağlanırsa oral azatiopürin tedavisi ve oral takrolimus'un idame tedavisine geçilmelidir (81).

### **2.5.2. CH tedavisi**

CH hastalığında tedavi hastalığın anatomik lokalizasyonuna, klinik prezentasyona ve hastalık şiddetine göre yapılmalıdır. İnflamasyon, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tipte klinik prezentasyon mevcuttur. Hastalığın fenotipi değişsede zaman içinde anatomik lokalizasyonunda belirgin değişiklik olması beklenmemektedir. Çoğu CH hastasında inflame tipte başlayıp daha sonrasında striktürlü veya penetran forma dönüşebilmektedir. İlk cerrahi girişim yapılan hastaların yaklaşık %30'u on yıl içinde ikinci bir cerrahiye ihtiyaç duymaktadır (82).

İnflamatuvar tipteki hastalara antiinflamatuvar tedavi ve antibiyotikler, tek tek ya da kombine olarak kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidler, biyolojik ajanlar ve immünmodülatörler sistemik etki ettikleri için anatomik lokalizasyon çok önemli değildir. Obstrüksiyon ve fistül gibi komplikasyonlar olduğunda, tedaviye yanıt alınmadığında ya da

preneoplastik/neoplastik lezyonlar görüldüğünde cerrahi tedavi planlanmalıdır. Antiinflamatuvar ilaçlar olarak 5-ASA, sulfasalazin ve olsalazin kullanılmaktadır. Tedaviye net yanıt alınmadığı durumlarda tedaviye steroid eklenebilir. Günümüzde yan etkileri daha az olan budesonid ya da flukonazol gibi steroidler tedavide kullanılmaktadır.

Orta ve şiddetli aktif CH hastalarında oral kortikosteroidlerle tedaviye başlanır. Tedavi semptomlar ortadan kalkıncaya ve hastalar kilo almaya başlayana kadar devam edilmelidir. Enfeksiyon ve apse varsa antibiyotik verilmelidir. Bu hastalarda apse için cerrahi drenaj düşünülebilir. Steroidlerle 2-4 ay ile remisyon sağlanmaktadır. Steroid tedavisi yapılan hastaların üçte birinde steroid bağımlılığı gelişmektedir.

Oral ya da İV steroid tedavisi ile remisyon sağlanan hastalarda TNF alfa inhibitörleri kullanılır. Bu ilaçlar içinde tedavide alalimumab (başlangıçta 160 mg, 2.haftada 80 mg, daha sonra 2 haftada bir 40 mg subcutan (sc)), İFX (0-2 ve 6.haftada 5 mg/kg, daha sonra 8 haftada bir 5 mg/kg İV) ve certolizumab pegol (0-2 ve 4.haftada 400 mg, daha sonra 2 haftada bir 400 mg sc) yer almaktadır.

Striktürü olan CH hastalarında İV geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler tedavide düşünülmelidir. Eğer steroid tedavisinden 1 hafta içinde cevap alınmazsa, takrolimus, TNF alfa inhibitörleri ve siklosporin alternatif olarak düşünülmelidir (83).

Fistülizan tip CH hastalarında metranidazol ve siklofloksasin gibi antibiyotikler, azatiopürin, 6-MP gibi immünmodülatörler ve anti TNF alfa ajanlar kullanılabilir.

İdame tedavisinde immünmodülatör ilaçların kullanımı uzun dönemde fistülün iyileşmesinde yardımcı olmaktadır. İV anti-TNF alfa ajan kullanan hastaların yaklaşık yarısında mukozal ülserlerde ve mukozal yüzeyde iyileşme görülmüştür. Ayrıca fistülizan tip CH hastaların takrolimus faydalı olmaktadır. İmmünmodülatör ilaçların etkilerinin geç alınmasından dolayı tedavide erken dönemde tercih edilmezler (84).

Oral steroid, AZT ve/veya anti-TNF alfa ajanlara rağmen semptomlarda gerileme olmayan hastaların, yüksek ateş, karına rebound ve defans olan hastalar, bulantı ve kusma, ileus ve subileus, apse bulguları olan ve kaşektik hastalar hospitalize edilerek tedavi edilir. Apse saptanan hastalarda perkutan drenaj yapılmalıdır. Fibrostenotik tip hastalarda genellikle obstrüksiyon vardır ve tedavisi cerrahidir.

CH hastalarında tedavinin ilk kısmı olan remisyon sağlandıktan sonra ikincil hedef ise remisyonun sağlanması olmalıdır. Sigara içimi nüksleri arttırdığından sigara bırakılmalıdır. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinin faydaları ÜK'da olduğu gibi olmasada CH'da kullanılmaktadır. AZT ve 6-MP remisyon idamesinde etkilidir. 6 ay tedavide yanıt alınamaz ise tedaviye anti-TNF alfa bir ajan eklenmelidir.



### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan 08/08/2019 tarihli 319 karar no.'lu etik kurulu onayı (EK-1) alındıktan sonra İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne 1 Ocak 2014 ile 1 Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran Ülseratif kolit (ICD K50) ve Crohn hastalığı (ICD K51) hastası olduğu bilinen hastalardan çalışma kriterlerini karşılayanlar alındı.

Bu araştırma; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ÜK ve CH hastalarının hastalıklarına bağlı komplikasyonları hakkında verileri saptamak nötrofil/lenfosit oranının bu komplikasyonları belirlemede etkili olup olmadığını araştırmak için tek merkezli ve retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Bu çalışma için hastalar seçilirken İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne 1 Ocak 2014 ile 1 Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran Ülseratif kolit (ICD K50) ve Crohn hastalığı (ICD K51) hastası olduğu bilinen hastalar otomasyon sistemi ve acil servis hasta dosyaları incelenerek belirlenen hastalar içinden mükerrer giriş yaptıran hastalar çıkarıldığında elde edilen 468 hastadan çalışma kriterlerini karşılayan 134 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalar için daha önceden oluşturulmuş olan çalışma formuna hastaların verileri dolduruldu. Hastaların çalışma formuna yaşları, cinsiyetleri gibi demografik özellikleri; WBC, nötrofil, lenfosit ve RDW değerleri acil başvurusu anındaki tetkiklerinden kaydedildi. Hastaların servis kayıtlarından komplikasyonları ve endoskopi/kolonoskopi tetkiklerinden veriler elde edildi. Hastalık şiddetleri ÜK hastaları için Mayo Skorum testine göre; Crohn hastalarında Crohn hastalığı ciddiyet skoruna göre hesaplandı.

#### 3.1. Verilerin analizi

Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı. İki bağımsız sayısal verilerin karşılaştırması için T Testi, üçlü sayısal verinin karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.



#### 4-BULGULAR

Çalışmamıza 134 olgu alındı. Olguların %39,6'sı (n=53) kadın ve %60,4'ü (n=81) erkek idi (Tablo 4).

**Tablo 4 Olguların cinsiyet dağılımları**

Cinsiyet	n (%)
Kadın	53 (39,6)
Erkek	81 (60,4)

Hastaların yaş ortalamaları  $43,40 \pm 15,18$  yıl olarak tespit edildi. Laboratuvar değerleri incelendiğinde WBC ortalamaları, nötrofil ortalama değeri, lenfosit ortalama değeri, RDW ortalama değeri ve nötrofil/lenfosit oranı Tablo 5'te verildi.

**Tablo 5 Hastaların yaş ve laboratuvar değerleri ortalama ve minimum-maksimum değerleri**

Parametre	n	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	134	$43,40 \pm 15,18$	19	82
WBC	134	$9,26 \pm 3,58$	0,41	20,63
Nötrofil	134	$6,69 \pm 3,26$	0,30	17,64
Lenfosit	134	$1,67 \pm 0,80$	0,07	4,83
RDW	134	$15,62 \pm 3,35$	11,40	31,70
Nötrofil/Lenfosit	134	$5,27 \pm 4,62$	0,07	33,59

Olguların yatış durumları incelendiğinde; hastaların %77,6'sı yatarken, %22,4'ü taburcu edilmiş. Olguların %70,9'u ÜK ve %29,1'i CH idi. Komplikasyon görülme durumu bakıldığında; %33,6'sında İBH komplikasyonu görülürken, %66,4'ünde komplikasyon görülmemiştir. Olguların %61,9'unda hastalığın hafif şiddetli, %32,8'inde orta şiddetli ve %5,2'sinde hastalığın şiddetli olduğu görüldü. Ayrıca komplikasyon olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları Tablo 6'da verildi.

**Tablo 6 Olguların yatış ve komplikasyon durumu, İBH tipi ve hastalık şiddeti dağılımı**

<b>Yatış Durumu</b>	<b>n (%)</b>	
Yatış	104 (77,6)	
Taburcu	30 (22,4)	
<b>İBH tipi</b>	<b>n (%)</b>	
Ülseratif Kolit	95 (70,9)	
Crohn Hastalığı	39 (29,1)	
<b>Komplikasyon Durumu</b>	<b>n (%)</b>	
Var	45 (33,6)	
Yok	89 (66,4)	
<b>Hastalık Şiddeti</b>	<b>n (%)</b>	
Hafif Şiddetli	83 (61,9)	
Orta Şiddetli	44 (32,8)	
Şiddetli	7 (5,2)	
<b>Komplikasyon Durumu</b>	<b>Yaş ortalaması ve SS</b>	<b>p*</b>
Var	42,78 ± 16,10	,736
Yok	43,72 ± 14,77	

Yatış durumunun, komplikasyon durumunun, İBH tipi ve hastalık şiddetinin cinsiyete göre dağılımları incelendi ve hiçbir parametre ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7 Yatış durumunun, komplikasyon durumunun, İBH tipi ve hastalık şiddetinin cinsiyete göre dağılımları**

<b>Parametre</b>	<b>Cinsiyet</b>		<b>p*</b>
	<b>Erkek n (%)</b>	<b>Kadın n (%)</b>	
<b>Yatış durumu</b>			
Taburcu	15 (18,5)	15 (28,3)	,208
Yatış	66 (81,5)	38 (71,7)	
<b>Komplikasyon Durumu</b>			
Var	28 (34,6)	17 (32,1)	,765
Yok	53 (65,4)	36 (67,9)	
<b>İBH Tipi</b>			
ÜK	55 (67,9)	40 (75,5)	,346
CH	26 (32,1)	13 (24,5)	
<b>Hastalık Şiddeti</b>			
Hafif Şiddetli	48 (59,3)	35 (66,0)	,664
Orta Şiddetli	29 (35,8)	15 (28,3)	
Şiddetli	3 (5,7)	3 (5,7)	

ÜK ve CH hastalarının laboratuvar değerleri (WBC, nötrofil, lenfosit, RDW, nötrofil/lenfosit oranı) karşılaştırıldı ve hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (Tablo 8).

**Tablo 8 ÜK ve CH hastalarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

Parametre	İBH Durumu		p*
	ÜK (n=95)	CH (n=39)	
WBC	9,02 ± 3,64	9,83 ± 3,41	,234
Nötrofil	6,44 ± 3,29	7,30 ± 3,15	,168
Lenfosit	1,68 ± ,76	1,66 ± ,89	,930
RDW	15,66 ± 3,11	15,52 ± 3,03	,825
Nötrofil/Lenfosit	5,02 ± 4,60	5,87 ± 4,65	,333

\*: T Testi

Olguların hastalık şiddetleri ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelendi ve WBC, nötrofil, lenfosit ve RDW değerleri arasında istatistiksel ilişki tespit edildi. Nötrofil/lenfosit oranı ile hastalık şiddeti arasında ilişki tespit edilmedi (Tablo 9).

**Tablo 9 Olguların hastalık şiddeti ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki**

Parametre	Hastalık Şiddeti			p*
	Hafif Şiddetli (n=83)	Orta Şiddetli (n=44)	Şiddetli (n=7)	
WBC	8,71 ± 3,37	10,24 ± 3,66	9,59 ± 4,65	<b>,027</b>
Nötrofil	6,18 ± 3,04	7,47 ± 3,31	7,82 ± 4,51	<b>,040</b>
Lenfosit	1,71 ± ,77	1,70 ± ,88	1,00 ± ,20	<b>,041</b>
RDW	15,10 ± 2,27	16,48 ± 4,28	16,30 ± 6,14	<b>,032</b>
Nötrofil/Lenfosit	4,86 ± 4,84	5,58 ± 3,99	8,23 ± 5,00	,225

\*: \*:Kruskal Wallis Testi

Olguların komplikasyon durumları ile laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; WBC, nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Lenfosit ve RDW ile komplikasyon durumu arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10 Hastaların komplikasyon durumları ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki**

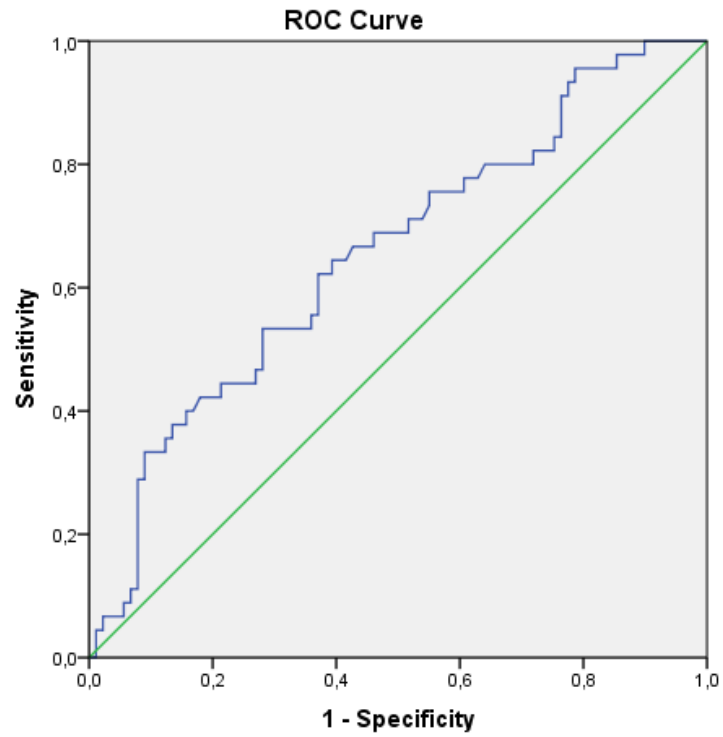
Parametre	Komplikasyon Durumu		p*
	Var (n=45)	Yok (n=89)	
WBC	10,59 ± 3,93	8,59 ± 3,20	<b>,002</b>
Nötrofil	7,93 ± 3,56	6,07 ± 2,92	<b>,002</b>
Lenfosit	1,60 ± ,90	1,71 ± ,75	,467
RDW	15,20 ± 3,55	15,82 ± 3,25	,314
Nötrofil/Lenfosit	6,48 ± 4,51	4,66 ± 4,57	<b>,030</b>

\*:T Testi

Çalışmamızda komplikasyon durumu ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişkinin yapılan ROC analizinde cut off 3,04 için sensitivite %75 iken spesifite %55 olduğu (Tablo 11 ve Şekil 2) görüldü.

**Tablo 11 Komplikasyon durumu ile Nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi ROC analiz verileri**

Eğri altındaki alan	p*	%95 Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
,654	,004	,555	,752



**Şekil 2 Komplikasyon durumu ile Nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi ROC analizi**

## 5-TARTIŞMA

İBH, GİS'in çeşitli bölgelerinde ve katmalarında tutulum yapabilen, etiyolojisi net olarak aydınlatılmamakla birlikte, genetik olarak yatkın olan bireylerde bazı antijenlere karşı oluşan aşırı duyarlık ve immün yanıt olan, aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik seyirli bir hastalıktır (1).

Tanısı klinik, endoskopik ve histopatolojik değerlendirme ile konulmaktadır. Fakat günümüzde erken tanı, tedavi ve takip önem arz etmektedir. İBH hastalarında bugüne kadar birçok inflamatuvar belirteç ve biyobelirteç çalışılmış; bulunan belirteçlerde inflamasyon var ya da yok şeklinde değerlendirmeye katkıda bulunmuştur. Çoğu belirteç tedavi takibinde kullanılmaktadır (76,85).

İBH hastalarının takibinde literatürde kabul edilen aktivasyon kriterleri ÜK için Truelove ve Witts Klinik aktive kriterleri olarak belirtilmiştir. CH'da ise Crohn aktive indeksi kullanılmaktadır. Bu iki kriter de kabul görmüş kriterlerdir (53,86).

Uslu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada İBH hastalarının tanısında gaitada kalprotektin bakılmasının oldukça anlamlı olduğu gösterilmiştir. Günümüzde tanısından şüphelenilen ve takibe alınan hastaların takibinde gaitada kalprotektin yol gösterici olmaktadır. Ayrıca bu durum remisyon ve aktivasyon konusunda da yol gösterici olabilmektedir (87).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) günümüzde birçok çalışmada bir biyobelirteç olup olmayacağı konusunda çalışılmaktadır. Afari ve ark.'ları NLO'nun kardiyovasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olup olmadığını (88); Güngör ve ark.'ları sarkoidozis tanısında kullanılıp kullanılmayacağını (89); Şahin ve ark.'ları testis kanserinde artışının anlamlı olup olmadığını (90); Nakamura ve ark.'ları mide kanserinde peritoneal metastazı belirlemede anlamlı olup olmadığını (92) ve Sun ve ark.'ları multiple myelomda tanısal test olarak kullanılabilir mi (92) diye araştırmışlardır.

İBH hastalarında hastalık aktivitesini belirlemek için birçok parametre araştırılmıştır. Karoui ve ark.'ları CRP ile Crohn hastalık aktive indeksi arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiş, aktif hastalık durumunda CRP seviyesinin, aktif hastalık durumunda olmayanlara oranının 10/1 olduğunu bildirmişlerdir (93). Yine Solem ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ÜK hastalarında CRP artışının hem hastalık aktivasyonunu hem de endoskopik inflamasyonda artışı gösterdiğini belirtmişlerdir (94). Yüksel ve ark.'ları yaptıkları çalışmada ise WBC ve sedimentasyon testinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (95).

Öztürk ve ark.'ları ise aktif olan ÜK ve CH hastalığı olanlarda ortalama trombosit parametresinin önemli oranda düştüğünü tespit etmişlerdir (96). Tüm bu laboratuvar parametreleri İBH'ta hastalık aktivitesini saptamada yaygın olarak kullanılmasına rağmen, düşük hassasiyet ve intestinal enflamasyona özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle, bu parametreler hastalığın aktivitesini belirlemek için yetersizdir (97).

Çalışmamızda bizde ÜK ve CH hastalarında komplikasyon ve hastalık şiddetini belirlemede nötrofil/lenfosit oranının yol gösterici olup olmayacağını araştırdık. Literatürde benzer konular ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmalar sonucunda net bir bilgi elde edilmemiş görünmektedir.

Torun ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NLO'nun ÜK aktivasyonunu belirlemede anlamlı olup olmadığı araştırılmış, NLO'daki artmanın ÜK aktivasyonunu gösterdiği belirtildi net bir sonuç elde edilememiştir (98).

Posul ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada ise NLO'nun ÜK'da aktif hastalık ile ilişkili olduğu ve hastalık aktivasyonunun tespitinde anlamlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (99).

Çelikkalek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NLO'nun ÜK hastalarında hastalık ciddiyetini belirlemede kullanılabileceğini, aktif ÜK hastalarında remisyonda olan hastalara oranda daha yüksek oranda NLO seviyelerinin olduğunu ortaya koymuşlardır. Hatta ÜK hastalarında bu durumu belirtmek için 2.47'i değerini cut off değeri olarak belirlemişlerdir (100).

Kang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NLO'nun CH'un prognozuyla yakından ilişkili olduğunu ve hastalık ciddiyetini belirlemede anlamlı olduğunu belirtmektedirler (101). Sheng-Qiang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NLO'nun CH hastalarında hastalık aktivasyonunu belirlemede anlamlı olmadığını; bunun yerine MPV'nin hastalık aktivasyonunu belirlemede buldukları en iyi sonuç olduğunu bildirmişlerdir (102).

Demir ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, NLO ile birlikte CRP, ESR ve WBC değerlerinin ÜK hastalarında kontrol grubundan anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (103).

Gao ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NLO'nun CH hastalarının hastalık tespiti ve hastalık şiddetini belirlemede anlamlı olup olmadığını çalışmış, CH hastalarını sağlıklı

bireylerden ayırmada anlamlı sonuç verdiğini fakat hastalık şiddetini belirlemede anlamlı olmadığını öne sürmüşlerdir (104).

Yine Acartürk ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da NLO'nun İBH hastalarında hastalık aktivasyonunu belirlemede anlamlı olduğunu ve laboratuvar tetkikleri sonuçlarıyla korele olduğu belirtilmiştir (105).

Literatürde yukarıda anlatıldığı gibi hastalığın olması, şiddeti ve aktivasyonu gibi birçok durum CH ve ÜK hastalarında NLO kullanılarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların NLO değerleri ile hastalık şiddetleri karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Hastalık aktivasyonunu, şiddetini belirlemede literatürde birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ilişkinin saptanmamasının nedeni olarak anılan hasta sayısının az olması, çalışmanın retrospektif çalışma olması ve merkezimize seçili hastaların başvurmasından dolayı olduğunu düşündük.

Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 74 hasta Crohn Hastalığı grubunda, 113 hasta ÜK grubunda olmak üzere toplam 187 İBH hastası dahil edilmiştir. Aktivasyon döneminde, ÜK grubunda CRP ve ESR ile RDW arasında ilişki mevcut olup, CH grubunda CRP ile trombosit sayısı arasındaki ilişki tespit edilmiştir (106).

Literatürde hastalığın komplikasyonlarını NLO ile tespit edip edilmeyeceğini araştıran pek çok çalışma görülmedi. Biz çalışmamızda NLO'nun hastalığın komplikasyonlarını belirlemede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik ( $p<0,05$ ). Bu komplikasyonlar içinde GİS kanama, apse, darlık ve obstrüksiyon gibi birçok komplikasyon görüldü. Ayrıca hastaların WBC ve nötrofil değerleri de komplikasyonları belirleme istatistiksel olarak anlamlı çıkarken; lenfosit ve RDW değerleriyle komplikasyonlar arasında korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlılık çıkmadı. Literatürde benzer çalışmanın bulunmaması nedeniyle karşılaştırma yapılmadı. Fakat daha ayrıntılı ve kapsamlı çalışma ile literatüre bilgi sağlanacağına inanmaktayız.

## 6-SONUÇ

Çalışmamızda ÜK ve CH hastalarında NLO ile komplikasyon, mortalite ve hastalık şiddeti ile arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızın sonucunda;

1. Çalışmamızda hastaların %70.9'u ÜK ve %29.1'i CH hastalarından oluşmakta olduğu ve hastaların yarısından fazlasının erkek olduğu görüldü.
2. Komplikasyon görülme durumu ile cinsiyet arasında farklılık görülmemiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların yine komplikasyon olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
3. Hastaların hiçbirinde mortalite görülmedi. Hastaların ÜK ve CH'da hastalık şiddeti ile NLO arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu duruma neden olarak, hasta sayımızın az olmasının, merkezi hastane olmamız nedeniyle ayaktan başvuran veya sevk edilen hastaların seçili hastalardan oluşması ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu ilişkinin saptanmadığı düşünüldü.
4. Çalışmamızda hastalık komplikasyonları ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken bunun yanı sıra WBC ve lenfosit değerleri ile de bu ilişki saptanırken; RDW ve lenfosit değerleriyle bu ilişki saptanmadı.
5. İnflamatuar belirteçlerin tanı anında yada hastalığın ilerleyen dönemlerindeki seyrini öngörmesindeki gücünün belirlenmesi ve bir eşik değer elde ederek klinik pratikte kullanımının yaygınlaştırılmasına ilişkin daha fazla hasta ile yapılacak kapsamlı ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7-ÖZET

### **Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarında, hastalık ciddiyeti, mortalite ve komplikasyon tahmininde lenfosit/nötrofil oranının rolü**

İBH, GİS'in çeşitli bölgelerinde ve katmanlarında tutulum yapabilen, aktivasyon ve remisyon ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İBH hastalarında remisyon ve aktivasyon dönemlerinde komplikasyonlar açığa çıkmaktadır. CH hastalarında komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Apse, toksik megakolon, fistül, perforasyon, sepsis ve GİS kanama görülen komplikasyonlardan önemlilerdir.

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olup, çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne 1 Ocak 2014 ile 1 Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran Ülseratif kolit (ICD K50) ve Crohn hastalığı (ICD K51) hastası olduğu bilinen hastalar içinden mükerrer giriş yaptıran hastalar çıkarıldığında elde edilen 468 hastadan çalışma kriterlerini karşılayan 134 hasta ile gerçekleştirildi.

Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı. İki bağımsız sayısal verilerin karşılaştırması için T Testi, üçlü sayısal verinin karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Çalışmada anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

Çalışmamızda hastaların %60,4'ü erkek ve yaş ortalaması  $43,40 \pm 15,18$  yıl idi. Hastaların %70,9'u ülseratif kolit ve olgunların % 77,6'sı hospitalize edildi. Hastaların %33,6'sında komplikasyon olduğu görüldü. Hastaların hastalık şiddetleri incelendiğinde %61,9'u hafif şiddetli idi. Olguların komplikasyon durumları ile yaş, WBC, nötrofil, lenfosit, RDW ve nötrofil/lenfosit oranı karşılaştırıldı; WBC, nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranı ile komplikasyon olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken RDW, lenfosit ve yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Hastaların hastalık şiddeti ile WBC, nötrofil, lenfosit ve RDW ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülürken; nötrofil/lenfosit oranı ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Hastaların hiçbirinde mortalite görülmedi.

Çalışmamızda ÜK ve CH hastalarında hastalık şiddetini, mortalitelerini ve komplikasyonları belirlemede nötrofil/lenfosit oranının anlamlılığı araştırıldı. Hastalık şiddeti ve mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaz iken; komplikasyonlar ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Nötrofil/lenfosit oranı acile başvuran ÜK ve CH hastalarında komplikasyon olabileceğini bize

düşünörebilmektedir. Yapılacak daha çok hasta ile daha kapsamlı çalışmalar literatöre bilgi sağlayacaktır.

**Anahtar Kelime:** Acil, İBH, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Komplikasyon



## SUMMARY

### **The role of lymphocyte / neutrophil ratio in predicting disease severity, mortality and replication in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis**

IBD is a chronic inflammatory disease with involvement and remission in various regions and layers of GIS. Complications occur during remission and activation periods in IBD patients. Complications are more common in CH patients. Abscess, toxic megacolon, fistula, perforation, sepsis and gastrointestinal bleeding are important complications.

Our study was planned retrospectively and the patients were admitted to Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Emergency Department between January 1, 2014 and June 1, 2019. The study was performed with 134 patients who fulfilled the study criteria of 468 patients.

Pearson chi-square test was used for the analysis of categorical variables. T Test was used for comparison of two independent numerical data and Kruskal Wallis Test was used for comparison of triple numerical data. Significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

In our study, 60.4% of the patients were male and the mean age was  $43.40 \pm 15.18$  years. 70.9% of the patients had ulcerative colitis. 77.6% of the patients were hospitalized. Complications were observed in 33.6% of the patients. When the disease severity of the patients were examined, 61.9% were mildly severe. Complications were compared with age, WBC, neutrophil, lymphocyte, RDW and neutrophil / lymphocyte ratio; While WBC, neutrophil and neutrophil / lymphocyte ratio were found to be statistically significant, there was no significant correlation between RDW, lymphocyte and age. There was a statistically significant relationship between disease severity and WBC, neutrophil, lymphocyte and RDW. There was no correlation between neutrophil / lymphocyte ratio and disease severity. None of the patients had mortality.

In this study, we investigated the significance of neutrophil / lymphocyte ratio in determining disease severity, mortality and complications in patients with UC and CH. There was no statistically significant relationship between disease severity and mortality. There was a statistically significant relationship between the complications and neutrophil / lymphocyte ratio. The neutrophil / lymphocyte ratio may suggest complications in patients with UC and CH who present to the emergency department. More comprehensive studies with more patients will provide information to the literature.

**Keywords:** Emergency, IBD, Neutrophil / Lymphocyte Ratio, Complication



## KAYNAKLAR

1. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease, *Clin Microbiol Rev* 2002;15(1):79-94.
2. Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 2. 10 ed. Philadelphia: Elsevier,Saunders; 2016:2023-61.
3. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504- 17.
4. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in IBD, *Genes and Immunity*, 2005, 6, 637- 645.
5. Oktay E. İnflamatuar Barsak Hastalıklar: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. *Gastrointestinal Sistem Hastalıklar Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul*, s. 199-206.
6. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (7):44–49.
7. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45-51.
8. Sandler RS, Loftus Jr EV. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Sartor RB Sandborn WJ (eds);. *Kirsner's inflammatory Bowel Disease* Wj(eds). Philadelphia, Saunders. 2004; 245-262.
9. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States, *Gastroenterology* 1991;100(1):143-9.
10. Odes HS, Fraser D, Krawiec J. Incidence of idiopathic ulcerative colitis in Jewish population subgroups in the Beer Sheva region of Israel, *Am J Gastroenterol* 1987; 82(9):854-8.
11. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504.
12. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46.
13. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1424.
14. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel

- disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350.
15. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:609.
  16. Sonnenberg A, Jacobsen SJ, Wasserman IH. Periodicity of hospital admissions for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:847.
  17. Zeng L, Anderson FH. Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:79.
  18. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1399.
  19. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, et al. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:31.
  20. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1123.
  21. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316:707.
  22. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462.
  23. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2113.
  24. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:364.
  25. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:811.
  26. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:47.
  27. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154.
  28. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1008.
  29. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53:1479.

30. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-622.
31. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45:218.
32. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:668.
33. Goldman L, Ausiello D A. Cecil Medicine 23rd edition. 2007: 1220-1228
34. Ananthakrishnan AN, Xavier RJ. How Does Genotype Influence Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease? *Inflammatory Bowel Disease*.2013;0(0):1–10.
35. Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 Pathways and Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2009;15(7):1090–1100.
36. Alexandra I, Thompson MBCHB, Charlie W. Lees. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17; 831-848.
37. Mahida YR, Rolfe VE. Host-bacterial interactions in inflammatory bowel disease, *Clin Sci (Lond)* 2004;107(4):331-41.
38. Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:41–62.
39. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, 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.
40. Graham DY, Yoshimura HH, Estes MK. DNA hybridization studies of the association of *Pseudomonas maltophilia* with inflammatory bowel diseases, *J Lab Clin Med* 1983;101(6):940-54.
41. Liu Y, van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF. Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's disease, *Gastroenterology* 1995;108(5):1396-404.
42. Kangro HO, Chong SK, Hardiman A, Heath RB, Walker-Smith JA. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 1990;98(3):549-53.
43. Puspok A, Dejaco C, Oberhuber G, Waldhor T, Hirschl AM, Vogelsang H, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on the phenotype of Crohn's disease, *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3239-44.
44. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, et al.

- Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease, *BMJ* 1988;297(6656):1105-6.
45. Chiodini RJ. Crohn's disease and the mycobacterioses: a review and comparison of two disease entities, *Clin Microbiol Rev* 1989;2(1):90-117. PMID: 358101.
  46. Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA, Harmsen D, Heesemann J, Karch H, et al. Prevalence of enteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease, *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1552-8.
  47. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpofu C, Nayar M, Singh R, et al. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer, *Gastroenterology* 2004;127(1):80-93.
  48. Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I, Philpott-Howard J, Bjarnason I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria, *Gut* 1996;38(3):365-75.
  49. Fuss IJ. Cytokine network in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003;2:101–112.
  50. Saxon A, Shanahan F, Landers C, et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:202.
  51. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987
  52. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. ed. Ökten A. Gastroenterohepatoloji, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. 2001:189-211
  53. Truelove SS, Witts LI. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic. *BMJ* 1955;2:1041.
  54. Tribl B, Turetschek K, Mostbeck G et al. Conflicting results of ileoscopy and small bowel double-contrast barium examination in patients with Crohn's disease. *Endoscopy* 1998;30:339.
  55. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis: comparison with other colit diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991;100: 1590.
  56. Forcione DG, Sands B, Isselbacher KJ et al. An increased risk of Crohn's disease in individuals who inherit the HLA class II DRB3\*0301 allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;347:1212



57. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 1996;110:1810.
58. Van Hees PAM, Van Lier JI, Van Tongeren JHM. An index of inflammatory activity in patient with Crohn's disease. *Gut* 1980;21:279
59. Johnson CD, Carlson HC, Taylor WF, Weiland LP. Barium enemas of carcinoma of the colon: sensitivity of double and single contrast studies. *Am J Radiol* 1983;140:1143.
60. Ekberg O, Fort FT, Hildell J. Predictive value of small bowel radiography for recurrent Crohn's disease. *Am J Radiol* 1980;135:1051.
61. Robert JH, Sachar DB, Aufes A et al. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990;159:550-555.
62. Korelitz BI, Janowitz HD. Dilatation of colon: serious complications of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1960;53:153
63. Mc Inerney GT, Sauer WG, Baggenstoss AH et al. Fulminating ulcerative colitis with marked colonic dilatation. A clinico-pathologic study. *Gastroenterology* 1962;42:244-257
64. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G et al. Local complications of ulcerative colitis; stricture, pseudopolyposis and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J* 1966;1:1442.
65. Devroede GJ, Taylor SF, Sauer WG et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971;285:17.
66. 38. Whelan G. Cancer risk in ulcerative colitis. Why are results in the literature so varied? *Clin Gastroenterol* 1980;9:469-476.
67. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627.
68. Uzunismail H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı İBH. ed.Yazıcı H, Hamuryudan V Sonsuz A. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medical Yayıncılık*: 2005:819-827.
69. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
70. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, Crohn's disease. *Lancet*, 2012. 380(9853): p. 1590-605.
71. Broome, U. and A. Bergquist, Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel

- disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis*, 2006. 26(1): p. 31-41.
72. Farrell R J , Peppercorn M A, Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults, UpToDate
  73. Talley, N.J., et al., An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106 Suppl 1: p. S2-25; quiz S26.
  74. Faubion, W.A., Jr., et al., The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 2001. 121(2): p. 255-60.
  75. Meyers S, Sachar DB, Present DH, Janowitz HD. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine: a 39 prospective randomized, placebo controlled double blind, dose ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987;93:1255.
  76. Stenson WF, Lobos E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J Clin Invest* 1982;69:494
  77. Allgayer H, Stenson WF. A comparison of effects of sulfasalazine and its metabolites on the metabolism of endogenous vs. exogenous arachidonic acid. *Immuopharmacology* 1988; 15:39.
  78. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:501-23.
  79. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta- regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10.
  80. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125:320-7.
  81. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3204-12.
  82. Loftus EV, Schoenfeld P, et al. The epidemiology and natural history of Crohn' s disease in population based patient cohorts from North America: a systemic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:51-60.
  83. Gomet JM. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indetermine colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 175-181.

84. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1989; 321: 845-55.
85. Longstreth GF, Green R. Folate status in patients receiving maintenance doses of sulfasalazine. *Arch Intern Med* 1983;143:902
86. Tedesco FJ, Hardin R, Harper R, Edwards B. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 1983;29:195
87. Uslu N., Baysol G., Balamtekin M, Çocuklarda enflamatuvar barsak hastalığı tanısında noninvaziv bir belirteç: fekal kalprotektin, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:22-27
88. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573-7.
89. Güngör S, Aktürk UA, Yalçınsoy M, Koçak ND, Goksenoglu NC, Altunbey SA, et al. What is the neutrophil/lymphocyte ratio in sarcoidosis? *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(3):152-5.
90. Şahin A, Toprak T, Kutluhan MA, Vural Y, Ürkmez A, Verit A. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in testicular cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2019 Jul 2;91(2). doi: 10.4081/aiua.2019.2.97.
91. Nakamura N, Kinami S, Fujii Y, Miura S, Fujita J, Kaida D. The neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of peritoneal metastasis during staging laparoscopy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort analysis. *World J Surg Oncol.* 2019 Jun 25;17(1):108. doi: 10.1186/s12957-019-1651-3.
92. Sun YQ, Li QF, Zhang QK, Wei XF, Feng YF. Significance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2019 Apr;27(2):489-493. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2019.02.029.
93. Karoui S, Laz S, Serghini M, Bibani N, Boubaker J, Filali A. Correlation of C-reactive protein with clinical and endoscopic activity in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1801-5.
94. Solem CA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):707-12.

95. Yüksel O, Helvacı K, Başar O, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009;20(4):277–81.
96. Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):334–41.
97. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf- Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(5):325–9.
98. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Oct;36(5):491-7. doi: 10.1016/j.clinre.2012.06.004.
99. Posul E, Yilmaz B, Aktas G, Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Apr;127(7-8):262-5. doi: 10.1007/s00508-014-0683-5.
100. Celikbilek M. et al. Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Clin Lab Anal* 2013; 27(1): 72–6.
101. Kang WM, Zhu CZ, Yang XX, Yu JC, Ma ZO, Ye X, et al. Application of the Onodera prognostic nutrition index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk evaluation of postoperative complications in Crohn’s disease. *Scientific Reports* 2017;7, 8481.
102. Gao SQ, Huang LD, Dai RJ, Chen DD, Hu WJ, Shan YF. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Nov 1;8(11):14779-85.
103. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Nov;31(11):585-90. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.001.
104. Gao SQ, Huang LD, Dai RJ, Chen DD, Hu WJ, Shan YF. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 Nov 1;8(11):14779-85.
105. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(4):213-7.
106. Uzun ES, Şimşek EE, Tüzünet S, al. Relationship of Inflammation and Hemogram

Parameters in the Activation of Inflammatory Bowel Diseases. 2018; 8(2): 83-87.



## EKLER

### Ek-1.1: Etik kurul onayı

T.C.  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Umut PAYZA

Karar No: 319  
Tarih : 08.08.2019

**KARAR**

**Chron ve ülseratif kolit hastalarında, hastalık ciddiyeti, mortalite ve koplikasyon tahmininde Lenfosit/nötrofil oranının rolü** adlı araştırma başvuru dosyanız kurumumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde **etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oybirliği** ile karar verilmiştir.

**Prof. Dr. Orhan ÇOKALP**  
Kurul Başkanı

T. KATILMADI  
Doç. Dr. Serdar BAYATA  
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yeterim TOKEM  
Üye

Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR  
Üye

T. KATILMADI  
Prof. Dr. Özgür TOSUN  
Üye

Doç. Dr. Aşlı BAYSAL  
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY  
Üye

Dr. Mehmet ERTAN  
Üye

Uzm. Dr. D. Barış KILICCIOĞLU  
Raportör Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gülşay OYUR ÇELİK  
Üye

**KARŞI OY** \_\_\_\_\_ :

## Ek -2 : Test Örneği

### CROHN HASTALIğI VE ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA, HASTALIK CİDDİYETİ, MORTALİTE VE KOPLİKASYON TAHMİNİNDE LENFOSİT/NÖTROFİL ORANININ ROLÜ

#### Tezi Çalışma Formu

#### Hastanın

Adı Soyadı :

Protokol No :

Yaşı :

Geliş Tarihi : .... / .... / 201...

#### Laboratuar sonuçları

WBC :  $10^3 / \text{mm}^3$

RDW : %.....

Nötrofil :  $10^3 / \text{mm}^3$

Lenfosit :  $10^3 / \text{mm}^3$