

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT OLGULARININ AKTİVASYON TAKİBİNDE FEKAL KALPROTEKTİN DEĞERİNİN
ENDOSKOPİK AKTİVİTE SKORLAMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. EMİNE ÜLKÜ OKUMUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2019

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT OLGULARININ AKTİVASYON TAKİBİNDE FEKAL KALPROTEKTİN DEĞERİNİN
ENDOSKOPİK AKTİVİTE SKORLAMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. EMİNE ÜLKÜ OKUMUŞ

DANIŞMAN: Prof.Dr. Mahmut Baykan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2019

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanı hocam saygıdeğer Prof. Dr. Mahmut BAYKAN'a asistanlığım süresince her konuda bilgi ve tecrübeler ile bana yol gösteren, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Prof.Dr. Mehmet ÖZDEMİR, Doç. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU, Doç. Dr. Metin DOĞAN ve Dr. Öğretim Üyesi Fatma Esenkaya Taşbent hocalarıma, tezimi 161518026 no'lu proje ile destekleyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne, paylaşımlarıyla her zaman bana destek olan asistan arkadaşlarıma, mikrobiyoloji laboratuvarımızın tüm teknisyen ve personeline en içten dileklerle teşekkür ederim.

Sevgi, sabır ve destekleri için sevgili eşim Doç. Dr Mehmet Okumuş'a, çocuklarımız Hatice, Faruk ve Hale'ye minnet ve şükranlarımı sunarım.

Emine Ülkü Okumuş

2019

ÖZET

ÜLSERATİF KOLİT OLGULARININ AKTİVASYON TAKİBİNDE FEKAL KALPROTEKTİN DEĞERİNİN ENDOSKOPIK AKTİVİTE SKORLAMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

DR. EMİNE ÜLKÜ OKUMUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2019

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalıkları, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve indetermine kolit bu grupta yer alır. Hastalık aktivasyonunun ortaya konulmasında hastalık aktivite skorları ve bazı laboratuvar belirteçlerinden faydalanılır. Bu çalışmada karın ağrısı, ishal/kanlı ishal gibi şikayetlerle hastaneye başvuran ülseratif kolit hastalarının dışkı numunelerinden ölçülen kalprotektin düzeyini, aynı hastalara alevlenme şüphesi ile intestinal mukozal enflamasyonu değerlendirmek için yapılan kolonoskopi esnasında ortaya konulan endoskopik aktivite skorlaması ile karşılaştırmak ve dışkı kalprotektininin noninvaziv bir belirteç olarak hastalık aktivasyonunu tahmin etmede ve kolonoskopi ihtiyacını belirlemedeki etkinliğini ortaya koymak amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Eylül-2016 ve Şubat-2018 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hepatoloji/İBH polikliniğine başvuran ve yapılan değerlendirme sonucu endoskopi planlanan 19-68 yaş aralığındaki 50 ülseratif kolit hastası dahil edildi. Fekal kalprotektin ölçümü Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Fekal kalprotektin ölçümü *CalFast* (EUROSPİTAL, *İtalya*) immunokromatografik test kiti ile yapıldı. Test kartları *CalFast* READER cihazı ile okunarak sayısal değerler elde edildi. Hastaların hastanemiz gastroenteroloji bölümünde gerçekleştirilen kolonoskopik incelemeleri neticesinde ortaya konan Endoskopik Aktivite İndeksi ile fekal kalprotektin ölçümleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Fekal kalprotektin tanı testinin tanısal değeri için, endoskopi skoru altın standart olarak alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Fekal kalprotektin için 50, 70 ve 100 mg/kg değerleri cut-off olarak seçildi. Bu değerler için hesaplanan duyarlılık ve özgüllük oranları ile ROC analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların Endoskopik Aktivite İndeksleri ile dışkı kalprotektin değerleri karşılaştırıldığında (Fekal kalprotektin>50 ve Endoskopik Aktivite İndeksi≥4 aktif hastalık kabul edilerek) korele olduğu görüldü ($r=0,888661$)($p<0,001$). Fekal kalprotektinin ülseratif kolit hastalarında endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonunun bulunması, daha önceki çoğu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Cut-off 50 mg/kg için duyarlılık yüksek, özgüllük düşük bulundu. 100 mg/kg için ise özgüllük %100 iken Negatif Prediktif Değer(NPV) düşük olarak gerçekleşti. 50, 70 ve 100 mg/kg cut-off değerlerinden 70 kesme noktasının ülseratif kolit hastalarında mukozal iyileşme ve aktif hastalık ayırımında daha faydalı olabileceği değerlendirildi. Farklı cut-off değerleri (50, 70 ve 100 mg/kg) Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analizi ile değerlendirildiğinde 70 mg/kg cut-off'un ülseratif kolit hastalığında mukozal aktiviteyi ve hastalık aktivitesini değerlendirmede daha uygun bir kesme noktası olacağı sonucuna varıldı.

Sonuç: FK, İBH teşhisi için endoskopi gereksinimi olan kişilerin belirlenmesinde , tedavi etkinliğinin gözlenmesinde ve hastalık alevlenmesini tahmin etmede yararlı, invaziv olmayan bir biyobelirteçtir. Belli bir hastalığa özgül değildir. Uygun cut-off düzeyleri ile değerlendirildiği takdirde öneminin daha da belirginleşeceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit, fekal kalprotektin, kolonoskopi.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No:161518026).

ABSTRACT

THE COMPARISON OF FECAL CALPROTECTIN VALUE WITH ENDOSCOPIC ACTIVITY SCORE IN FOLLOW UP OF EXACERBATED CASES OF ULCERATIVE COLITIS

Dr. Emine Ülkü OKUMUŞ

Thesis of Medical Specialty

KONYA 2019

Aim: Inflammatory bowel diseases are chronic inflammatory disease with remission and exacerbations that can contribute any part of the gastrointestinal tract. Ulcerative colitis, Crohn's disease and indeterminate colitis are included in this group. Disease activity scores and some laboratory markers are used to reveal the disease activation. The purpose of this study was to prove calprotectin levels in stool samples taken from patients with ulcerative colitis in admission to hospitals with their complaints as abdominal pain, diarrhea/dysentery and to determine the effectiveness of determining the need for colonoscopy and fecal calprotectin as a noninvasive marker to predict disease activation and the comparison of endoscopic activity scoring during colonoscopy to assess intestinal mucosal inflammation in patients with suspicion of exacerbation.

Method: After determining 50 stool samples of patients diagnosed with ulcerative colitis were included in this study between 19-68 age group who were presented to Konya Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hepatology / IBD outpatient clinic and were determined as result of the evaluation and included to endoscopy schedule between September-2016 and February-2018. Fecal calprotectin measurement was carried out at Konya Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Medical Microbiology Laboratory. Fecal calprotectin was measured by *CalFast* (EUROSPITAL, Italy) immunochromatographic test kit. Test cards were read by *CalFast* READER to obtain

numerical values. Pearson correlation coefficient was calculated to determine the association between the endoscopic activity index and fecal calprotectin measurements as a result of the colonoscopic investigations was performed at the department of gastroenterology of our hospital. Endoscopy score was taken as a gold standard for diagnostic value of fecal calprotectin diagnostic test and Receiver Operating Characteristic Curve analysis was performed. Values of 50, 70 and 100 mg/kg were selected as cut-offs for fecal calprotectin. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analysis was performed with sensitivity and specificity ratios calculated for these values.

Results: Fecal calprotectin levels in ulcerative colitis patients were consistent with the endoscopic activity index. The correlation of fecal calprotectin level with endoscopic activity index in ulcerative colitis patients is consistent with the results of most previous studies. Cut-off was found to have a high specificity of sensitivity to 50 mg/kg. While the specificity was 100% for 100 mg/kg the Negative Predictive Value (NPV) was low. The cut-off points from 50, 70 and 100 mg/kg values, 70 mg/kg cut-off point were evaluated to be more useful in demonstrating mucosal healing or disease activity in ulcerative colitis patients. When different cut-off values were evaluated with 50, 70 and 100 mg/kg ROC curve analysis, it was thought that 70 mg/kg cut-off would be a more suitable cut-off point in evaluating mucosal activity and disease activity in ulcerative colitis disease.

Conclusion: Fecal calprotectin is a biomarker that is important for the detection of patients with ambiguous symptoms and for patients with need for endoscopy for the diagnosis of Inflammatory bowel diseases, for the treatment of efficacy, for predicting disease exacerbation, non-invasive but at the same time non-specific, with a significant cut-off.

Key Words: Inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, fecal calprotectin, colonoscopy.

This study was supported by Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Scientific Research Projects Coordinators (Project No: 161518026).

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	X
RESİMLER DİZİNİ.....	XI
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez.....	4
2.1.5. Klinik.....	5
2.1.6. Komplikasyonlar.....	6
2.1.7. Tanı.....	6
2.1.7.1. Laboratuvar Tanısı.....	6
2.1.7.2. Radyolojik Tanı.....	7
2.1.7.3. Endoskopi.....	7
2.1.7.4. Histopatolojik Tanı.....	8

2.1.8. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi.....	8
2.1.9. Tedavi.....	11
2.1.9.1. Medikal Tedavi.....	11
2.1.9.2. Nütrisyonel Tedavi.....	12
2.1.9.3. Cerrahi Tedavi.....	12
2.2. Kalprotektin.....	13
2.2.1. Fekal Kalprotektinin İBH İçin Klinik Önemi.....	15
2.2.2. Dışkı Kalprotektini Ölçmek İçin Kullanılan Yöntemler.....	18
2.3. Mikrobiyolojide Kullanılan Hızlı Testlere Genel Bakış.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Fekal Kalprotektin Ölçümü	22
3.1.1. Numunelerin Hazırlanması.....	22
3.1.2. Testin Çalışılması ve İnkübasyon.....	23
3.1.3. Testin Değerlendirilmesi.....	23
3.2. Endoskopik İnceleme.....	24
3.3. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	33
7.KAYNAKLAR.....	35

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Rachmilewitz Endoskopik İndeksi

Tablo 2.2. ÜK'de Truelove-Witts Kriterleri

Tablo 2.3. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Tablo 2.4. Fekal kalprotektin düzeyi yüksek saptanan hastalıklar

Tablo 2.5. Takipte İBH hastaları için fekal kalprotektin test sonuçlarının yorumlanması

Tablo 2.6. Fekal kalprotektin için ticari olarak mevcut bazı test kitleri

Tablo 2.7. İmmunokromatografik test, şematize edilmiş görünüm.

Tablo 4.1. Demografik veriler

Tablo 4.2 Cinsiyete göre FK ortalama değerleri

Tablo 4.3. Hastalık aktivite durumuna göre olguların dağılımı ve FK değerleri

Tablo 4.4. Farklı FK değer aralıklarına göre olguların dağılımı

Tablo 4.5. Farklı cut-off değerleri için testin değerlendirilmesi

RESİMLER

Resim 3.1/3.2. Numunelerin Hazırlanması

Resim 3.3/3.4. Testin Çalışılması ve İnkübasyon

Resim 3.5 /3.6. Testin Değerlendirilmesi

Resim 4.1. FK ve EAI'nin Karşılaştırıldığı Korelasyon eğrisi

Resim 4.2. Farklı cut-off Değerleri Kullanılarak Oluşturulan ROC eğrisi

KISALTMALAR VE SİMGELER

ANCA: Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor

5-ASA: 5-aminosalisilik asit

ASCA: Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antikoru

AUC: Area Under Curve

AZA: Azatiopürin

CDAI: Crohn Disease Activity Index

CH: Crohn Hastalığı

CRP: C-reaktif protein

ELISA: Enzim Linked Immunosorbent Assay

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FK: Fekal Kalprotektin

ICAM-1: Inter Cellular Adhesion Molecule-1

IFN- γ : İnterferon-gamma

IL: İnterlökin

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

6-MP: 6-merkaptopürin

MTX: Metotreksat

NPV: Negatif Prediktif Value

PPV: Pozitif Prediktif Value

ROC: Receiver Operating Characteristic

Sn: Sensitivite

Sp: Spesifite

TGF- β 1: Transforming growth factor-beta 1

Th: T helper

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

K: Ülseratif Kolit

VCAM-1: Vasküler Cell Adhesion Molecule-1



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), (Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH)) remisyon ve aktivasyon dönemleriyle ilerleyen, etiyolojisi bilinmeyen kronik bağırsak hastalıklarıdır (Erbayrak 2009). Genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi faktörler etyopatogeneze sorumlu tutulmaktadır (Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe,2013).

ÜK insidans ve prevalansı üm dünyada giderek artmaktadır. Önceleri gelişmekte olan ülkelerde nadir görülürken batı tarzı yaşam alışkanlıklarının ve endüstrileşmenin yaygınlaşması neticesinde bu ülkelerde de sorun olmaya başlamıştır (Hanauer 2010). Türkiye'de İBH Derneği verileri dikkate alındığında ÜK prevalansının 0.079/100.000 olduğu görülmektedir (Dağlı 2006). Hiçbirisi kesin tanı koydurucu olmamakla beraber ÜK teşhisi klinik, endoskopik ve histopatolojik inceleme ile konulur. Tanı genellikle 30'lu yaşlarda konulmaktadır ancak herhangi bir yaşta da hastalık ortaya çıkabilmektedir. Her iki cinsiyet de hastalıktan yaklaşık eşit oranda etkilenmektedir (Dağlı 2006). En önemli risk faktörü aile hikayesinin olmasıdır (Feldman 2010). Hastalığın tedavisinde klinik remisyonun sağlanması, klinik remisyonun sürdürülmesi, yaşam kalitesinin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve hastaneye yatma/cerrahi gereksinim ile toplam maliyetin azaltılması amaçlanır. Ülseratif kolitte tedavinin ne şekilde olacağı (medikal ya da cerrahi) hastalığın tipi, lokalizasyonu, hastalık aktivitesi, hastalığın davranış şekli, sistemik tutulum olup olmaması göz önüne alınarak belirlenir. Hastalık kolonda mukoza ve submukoza ile sınırlı inflamasyona yol açar. Vakaların neredeyse tamamında proksimale doğru yayılım gösteren rektum tutulumu bulunur. ÜK'de terminal ileum tutulumunun olmaması tipiktir(Friedman 2003).

Medikal tedavide aminosalisilatlar ilk tercih ilaçlardır. Kortikosteroidler, azatiopürin (AZA), 6-merkaptopürin (6-MP), metotreksat (MTX), infliksimab ve diğer farmakolojik tedavi seçenekleridir(Bulut 2003,Üzerk 2009,Ünal 2012). Gereklilik durumunda acil veya elektif kolektomi cerrahi tedavi yöntemi olarak uygulanabilir. Cerrahi girişim ÜK için küratiftir(Cima 2005). CH'nin aksine diyetle ilgili girişimler ÜK'de inflamasyonu azaltmaz(Harrison's 2013).

Remisyondaki ÜK hastalarında klinik ve laboratuvar bulguları düzelirken kronik karın ağrısı, dışkılama sıklığında ve kıvamında değişiklik sık görülen hastaneye başvuru sebebi olarak devam edebilmektedir(Edwards 2001,Farrokhvar 2006,Minderhoud 2004,Siegel 2009). Truelove-Witts (**Tablo 2**) aktivite skoru ÜK'de hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilen klinik aktivite skorlarından birisidir. Endoskopik aktivite skorlaması için ise Rachmilewitz indeksi (**Tablo 1**) kullanılabılır. Rachmilewitz indeksinin değerlendirilmesinde toplam skor <4 ise remisyon, ≥4 ise aktif hastalık kabul edilir (Lichtenstein 2006).

Hastalığın tanısının konulması yanında hastalığın aktivasyonun ortaya çıkartılması ve tedaviye yanıtın bilinmesi açısından özgül laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç vardır (Erbayrak 2009,Bousvaros 2007,Mack 2007,Uslu 2011,Foell 2009). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, trombosit, fekal kalprotektin gibi belirteçler hastalık

aktivitesinin gösterilmesinde yararlıdır (Cakal 2009). Fekal kalprotektinin lümende artışı gastrointestinal mukozaya nötrofil göçünü işaret eder. İnflamasyona neden olan diğer durumlardan etkilenmediğinden ESH ve CRP gibi sistemik inflamatuvar göstergelerle karşılaştırıldığında fekal kalprotektin, barsak inflamasyonunda daha kullanışlı bir belirteçtir (Gisbert 2009). Kolonoskopi ise mukozal iyileşmeyi görmede ideal yöntem olup invaziv, pahalı, zaman alıcı olması ve hastalar tarafından kabul görmeme ihtimali dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kalprotektin kalsiyum ve çinko bağlayıcı 36 kDa ağırlığında bir nötrofilik protein olup 1 hafif zincir ve 2 ağır polipeptid zincir içermektedir. Nötrofil, makrofaj ve monosit sitoplazmasında bulunur (Sohnle 1991,Dale 1985). ÜK hastalarında artmış dışkı kalprotektin düzeyi hastalığın nüksü/alevlenmesi ile ilişkili olabilir (Otten 2008). Kalprotektin inflamasyona spesifiktir fakat hastalığa spesifik değildir. Kolorektal maligniteler, viral ya da bakteriyel gastroenteritler, divertikülit, çölyak hastalığı, peptik ülser, non-steroid enteropatisi ve pelvik radyasyon gibi durumlarda da kalprotektin düzeyleri yüksek bulunabilir (Manz 2012). Psikolojik faktörler, yaş, obezite ,fiziksel aktivite, lifli beslenme kalprotektin düzeylerini etkileyebilir. Fekal kalprotektin kolon bakterilerinden etkilenmez. Bir hafta süreyle oda ısısında stabildir. En az 5 gram gayta numunesinden ELISA yöntemi ile çalışılabilmektedir (Roseth 1992).

Bu çalışmada ülseratif kolit hastalarından karın ağrısı, ishal/kanlı ishal gibi şikayetlerle yaptıkları hastane başvurusunda alınan gaita numunesinden ölçülen kalprotektin düzeyini, aynı hastalarda alevlenme şüphesi ile intestinal mukozal enflamasyonu değerlendirmek için yapılan kolonoskopi esnasında ortaya konulan endoskopik aktivite skorlaması ile karşılaştırmayı amaçladık. Dışkı kalprotektininin noninvaziv bir belirteç olarak hastalık aktivasyonunu tahmin etmede ve kolonoskopi ihtiyacını belirlemedeki etkinliğini ortaya koymak istedik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH); ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve indetermine kolitin içinde bulunduğu remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Etyopatogeneze genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı ile ilgili faktörler sorumludur. İBH inflamasyon, ülserasyon, gastrointestinal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize, sık nüksler gösteren, idiyopatik kronik hastalıklardır (Özden 2013). Bu hastalıkların başlıca ortak özellikleri; klinik seyirlerinin alevlenme ve remisyon dönemleri şeklinde olması, genetik yatkınlık, ekstraintestinal belirtiler ve ileri dönemde görülebilen kanser riskidir (Friedman 2003).

Ülseratif kolit kolonda mukoza-submukoza ile sınırlı inflamasyona yol açar. Ülseratif kolit vakalarının neredeyse tamamında proksimale doğru yayılım gösteren rektum tutulumu bulunur. ÜK'de terminal ileum tutulumunun olmaması tipiktir. Crohn hastalığı ise ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı arada lezyonsuz bölgeler olacak şekilde tutabilir. İnflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyuncadır (Friedman 2003).

2.1.2. Epidemiyoloji

Özellikle gelişmiş ülkelerin hastalığı olan İBH'nin iki şekli olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığı dünyada insidans ve prevalansı giderek artan sağlık problemleridir. Batı tarzı yaşam alışkanlıklarının ve endüstrileşmenin yaygınlaşması neticesinde önceden nadir görüldükleri gelişmekte olan ülkelerde de sorun olmaya başlamışlardır (Hanauer 2010).

CH ve ÜK insidansı Sri Lanka'da 0.09-0.69/100.000 gibi düşük değerlerde seyretmekte iken Avustralya'da 17.4-11.2/100.000 gibi yüksek değerler belirlenmektedir (Niriella 2010, Wilson 2010). Kuzey Amerika 'da ÜK insidansı 2.2-14.3/100.000 iken prevalansı 37-246/100.000 arasında, CH insidansı 3.1-14.6/100.000 iken prevalansı 26-199/100.00 arasında bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Trakya Bölgesi'nde ülseratif kolit insidansı 0.59-0.89/100.000 ve prevalansı 4.9/100.000 olarak bulunmuştur (Tezel 2003). Yine Türkiye'de İBH Derneği verileri dikkate alındığında, CH prevalansı 0.047/100.000, ÜK prevalansı 0.079/100.000 olduğu görülmektedir (Dağlı 2006).

CH'nin en fazla görüldüğü yaş grubu 15 ile 25 yaş arasındır; 55-65 yaşları arasında 2. pik görülebilmektedir (Saunders 1999). İBH'de insidans kadın ve erkek cinsiyette genellikle eşit olarak kabul edilmekle birlikte Crohn hastalığı kadınlarda %20-30 daha sık görülmektedir (Sandler 2004).

Ülseratif kolit genellikle 30'lu yaşlarda tanı alır ancak herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilmektedir. ÜK her iki cinsi de yaklaşık eşit oranda etkilemektedir (Dağlı 2006).

2.1.3. Etiyoloji

Ülseratif kolit için de Crohn hastalığı için de patolojiye neyin sebep olduğu net değildir ve ortaya atılmış bir çok hipotez bulunmaktadır. Genetik, enfeksiyöz, immünolojik, çevresel, ve psikolojik faktörlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (Dotan 2002)

Klinik çalışmalar genetik faktörlerin İBH gelişme riskini arttırdığını göstermektedir. İBH’de en önemli risk faktörü aile hikayesinin olmasıdır. İBH’li hastaların birinci derece akrabalarında İBH gelişme riski 4-20 kat daha fazladır. Genetik zeminin önemini destekleyen diğer bir durum da Aşkenazi Yahudilerinin kendileriyle aynı bölgede yaşayan ve yahudi olmayan popülasyona göre 2-4 kat daha fazla inflamatuvar barsak hastalıklarına yakalanma riskine sahip olmalarıdır. Crohn hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın ortaya çıkma riskinin genel popülasyona göre 14-15 kat daha fazla bulunmuştur (38). İBH monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha sıktır (Jarnerot 2007). Genetik faktörlerin etkisi CH’da ÜK’e göre daha fazladır (Duerr 2002).

İmmün sistemin İBH gelişiminde önemli rolü vardır. Barsak mukozası ve lümeninde fizyolojik olarak antijen ve bakterilere karşı sürekli mevcut olan düşük dereceli inflamasyon, normal şartlarda kontrol altındadır. Ancak İBH’de bu durum kontrolsüz ve kronik bir hal alır. İmmün cevabın oluşumunda humoral ve hücrel immünite birlikte rol almaktadır (Baykal 2005).

Bakteri, virüs, parazit ve mantarların içinde olduğu bazı enfeksiyöz etkenlerin İBH nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bakteriler doğrudan veya toksinler, enzimler ya da sitokinler aracılığıyla etki edebilirler. ÜK ve basilli dizanteri arasında ilişki kuran çalışmalar bulunmaktadır. Vakaların %7’sinde dışkıda *Shigella* üretilmiştir. Benzer şekilde *E. coli* suşları, *Campylobacter*, *Yersinia* ve *Salmonella* da saptanmıştır. *Mycobacterium*lar özellikle CH’da dikkat çekmiştir (Hermon-Tylor 2001, Quirke 2001). *Entamoeba histolytica* gibi parazitler, kızamık virüsü gibi bazı virüsler ve anaerob bakterilerin, etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir (Lavy 2001, Haslam 2000). Kültürde üretilmediği için gösterilemeyen mikroorganizmaların İBH’ye neden olması da mümkündür.

İBH gelişiminde çevresel bir etken olarak sigaranın etkisi karmaşıktır (Calkins 1989). Oral kontraseptifler, östrojen etkilerine bağlı olarak İBH gelişim riskini artırabilir ve trombojenik etkileri nedeniyle multifokal gastrointestinal infarktların oluşmasında rol oynayabilirler (Cutolo 2006). Mukozal hasara neden olabileceğinden dolayı steroid olmayan antiinflamatuvarların kullanımı İBH gelişim riskini artırmaktadır (Felder 2000). Ülseratif kolit riskinin apendektomi sonrasında anlamlı olarak azaldığının gösterilmesine karşın, Crohn hastalığında bu ilişki net değildir (Felder 2000).

Psikolojik stres İBH’nın etyoloji ve patogeneizinde rol oynadığı düşünülen diğer bir çevresel faktördür. Bazı gözlemsel araştırmalarda stres ile hastalık arasında pozitif ilişki tespit edilirken, bazı çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmamıştır (Mawdsley 2005).

2.1.4. Patogenez

Sağlıklı bireylerde barsak mukozasında besin maddeleri ve mikrobiyal ajanların etkisiyle fizyolojik inflamasyon oluşmaktadır. Bu inflamasyon normal şartlarda CD4+ T hücrelerinden salınan *transforming growth factor-beta 1* (TGF- β 1), interlökin 10 (IL-10) ve T helper (Th) hücreleri ile bastırılır. İmmün tolerans denen bu olay neticesinde inflamasyon belli bir düzeyde tutulur ve barsakların zarar görmesi engellenir. İBH'de ise abartılı bir inflamatuvar cevap oluşmaktadır (Sands 2006).

İBH'de B ve T hücrelerinden oluşan karışık tipte bir hücrel infiltrasyon bulunur. Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda oluşacak bozulmanın ya da proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasının İBH'nin temelini oluşturabilecek mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Th1 hücreleri inflamatuvar cevap esnasında normalin çok üzerinde artar ve bu cevabın devam etmesini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Th2 hücrelerinden ise antiinflamatuvar sitokinler salgılanır. Crohn hastalığında Th1 aktive olur ve IL-2 ile interferon-gamma (IFN- γ) yapımını tetikler. Ülseratif kolitte ise Th2 aktivasyonu neticesinde IL-4 ve IL-10 salınımında artış olur (Williams 1990).

İBH'de normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelmektedir. Antijen sunan hücre barsak epitel hücresidir. Aktive olmuş fagositer hücreler, lenfositler ve terminal kompleman parçaları hücre nekrozuna yol açar, matriks proteininin hasarlanması sonucu ödem gelişir. Oluşan sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri ile villöz atrofi, kript hiperplazisi, vasküler hasar ve doku hasarı meydana gelir. Artan mezenkim hücre proliferasyonu ve kollajen sentezi fibroze yol açar (Mullin 1992, Caradonna 2000).

İBH'de barsak epitelinin geçirgenliğinin artması, normalde bu bariyeri geçemeyen antijenleri ve proinflamatuvar molekülleri barsak epitelini geçebilir hale getirir. İBH'nin, bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu sıklıkla tutması, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (Guslandi 2003).

2.1.5. Klinik

Crohn hastalığında sinsi ya da akut semptomlarla karakterize bir seyir görülebilir. Klinik belirtiler nonspesifik belirgin olmayan gastrointestinal şikayetler olabileceği gibi, yüksek ateş, halsizlik ve taşikardi gibi ciddi sistemik bulgular da görülebilir. Crohn hastalığında öne çıkan semptomlar diyare (%70-90), karın ağrısı (%45-66) ve kilo kaybı (%65-70)'dir. Kolon tutulumunun ön planda olduğu hastalarda, perianal fistül, rektal kanama, toksik megakolon, deri ve eklem bulguları görülebilir (Tozer 2009, Kaymakoglu 2001).

Ülseratif kolitte sık rastlanan şikayetler kanlı-mukuslu ishal, karın ağrısı, sıkışma hissi ve tenezmidir. Rektal tutulumlu Crohn hastalarında az hacimli, acil dışkılama hissi ve tenezm ile beraber oluşan diyare görülür. İncebarsakta sınırlı hastalıkta daha hacimli olan dışkılamaya

acil dışkılama hissi ve tenezzüm genellikle eşlik etmez. Proktit varsa taze kırmızı kan şeklinde rektal kanama görülür ve dışkının sadece yüzeyindedir. Daha proksimale doğru olan lezyonlarda gaita kan ve mukusla bulaşık şekilde olabilir (Su 2006). Karın ağrısının karakteri hastalığın yerleşim yerine göre değişir. İleal tutulumu olan hastalarda ağrı daralmış intestinal lümenin parsiyel aralıklı obstrüksiyonuna bağlıdır. Yemeklerden sonra kramp tarzı sağ alt kadranda ağrısı şeklindedir. Karın ağrısına bulantı, kusma, abdominal distansiyon eşlik edebilir. Ateş genelde aktif hastalığa eşlik eden bir bulgudur. Diyare, malabsorbsiyon ve oral alımın yetersiz olmasının sebep olduğu kilo kaybı birçok hastada görülür (Kaymakoglu 2001).

İBH primer olarak barsağı tutan hastalıklardır ancak diğer organ sistemlerinde de eşlik eden bulgular olabilir (Charles 2002). CH'da eklem tutulumu en sık görülen ekstraintestinal bulgudur (Veloso 2011). İBH'ye eşlik eden en sık cilt lezyonu eritema nodozumdur. Bunu piyoderma gangrenozum ve kronik ülser lezyonları takip eder (Kethu 2006). Oral aftlar ise hastalığın aktif döneminde karşımıza çıkabilen diğer lezyonlardır (Trost 2005). Episklerit, sklerit ve üveit en sık oküler tutulumlardır (Felekis 2009). Hepatobiliyer tutulumu gösteren primer sklerozan kolanjit, perikolanjit, kolanjiokarsinom, otoimmün kronik aktif hepatit, portal fibrozis, siroz, granüloma, hepatik vasküler anormallikler ve safra taşları şeklinde görünüşleri olabilir (Edward 1997, Wiesner 1980). Hidronefroz, nefrotik sendrom, tübulo-interstisyel nefrit, üriner obstrüksiyon, enterovezikal-enterovaginal fistül gibi genitoüriner sistem bulguları diğer ekstraintestinal bulgulardır (Kiran 1999).

2.1.6. Komplikasyonlar

a. Ülseratif Kolitin Komplikasyonları

Toksik megakolon, masif hemoraji, perforasyon, darlıklar.

b. Crohn Hastalığının Komplikasyonları

Gastrointestinal fistüller, perforasyon, intraabdominal ve pelvik abseler, masif hemoraji, malabsorbsiyon, şiddetli perianal hastalık, intestinal obstrüksiyon (Harrison's 2013).

2.1.7. Tanı

2.1.7.1. Laboratuvar Tanısı

İBH'de laboratuvar tetkikleri hastalığın tanımlanmasında, hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesinde, hastalığın seyrinin tahmin edilmesinde ve tedavi girişimlerine yanıtın öngörülmesinde invaziv olmayan yöntemler olarak faydalıdır. Akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçler İBH'de sık başvuru laboratuvar belirteçleridir. Anemi, demir, B12 vitamini veya folik asit eksikliği nedeniyledir, sıklıkla gözlenir. Şiddetli hastalığa hipotalbüminemi, hipergamma globulinemi ve hipokalemi bulguları eşlik edebilir. CRP ve ESH artışı ve trombositoz hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli belirteçlerdir (Chiarantini 1997). İBH'de geçirgenliği artmış inflamasyonlu barsak mukozasından barsak

lümenine nötrofillerden kaynaklanan protein belirteçlerin salınımı artar (Tibble 2001,Angriman 2007). İnflamasyon sırasında feçesle atılımı artan fekal kalprotektin, fekal S100A12, fekal laktoferrin gibi belirteçler İBH'de klinik ve endoskopik hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir (Tibble 2000,Walker 2007).

Serolojik markerlardan anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA)'nın İBH'da daha çok p-ANCA (perinükleer patern) paterni gözlenir. p-ANCA pozitifliği Crohn hastalarında %2-28 arasında iken, ülseratif kolit hastalarında %20-85'tir.  K için duyarlılık %56, özgüllük %89'dur.(Peyrin-Biroulet 2007,Reese 2006) Anti-*saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA) Crohn hastalarının %39-69'unda, ülseratif kolit hastalarının %5-15'inde bulunur (Vermeire 2004,Reumaux 2003).  K ile CH arasındaki ayırıcı tanısında p-ANCA ve ASCA birlikte değerlendirilmektedir (T z n 2004).

2.1.7.2. Radyolojik Tanı

Radyolojik yöntemler özellikle incebarsak tutulumunun ön planda olduğu Crohn hastalığı için kullanılmaktadır. Ülseratif kolitte ise daha çok komplike olgularda tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Lindberg 1992).

2.1.7.3. Endoskopi

İnflamatuvar barsak hastalıkları tanısında gastrointestinal sistemin endoskopik incelenmesinin rolü çok önemlidir. Tanı, ayırıcı tanı, hastalık yaygınlığının belirlenmesi, hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve takibi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi, ameliyat öncesi değerlendirme, kitle, darlık, neoplazi takibi gibi başlıklar altında ba vurulabilen vazgeçilmez bir tanı yöntemidir.

a. K'de Endoskopik Bulgular

 K sadece kolonu tutar.  K'de endoskopik bulgular, anal kanalın girişinde ba lar, rektum daima tutulmuştur.Lezyonlar proksimale doğru devam eder. Sağlam mukoza görülmeyecek şekilde kesintisiz ve çepeçevre bir barsak tutulumu vardır. İnflamasyonlu bölgeden normal mukozaya tedrici bir geçiş bulunur (Waye 1977).  K tanısını destekleyen endoskopik bulgu kolonda distalden proksimale doğru giderek azalan bir inflamasyon görülmesidir (Waye 1990).

 K'de yüzeyel kan akımının artmasına bağlı mukozada kızarıklık ve vasküler konjesyon en sık görülen endoskopi bulgusudur. Oluşan bu erken doku cevabının neticesinde oluşan ödeme bağlı olarak submukozadaki damar a ının görülmesi zorlaşır. Kriptlerdeki  demin yol açtığı granüler görünüm ı ı ın küçük noktalar halinde yansımasına neden olur(ıslak zımpara ka ıdı görünümü) (Waye 1977). İnflamasyon ve  dem mukozayı frajil bir hale getirir. Bu durum kendini kolonoskopi esnasında kendiliğinden ya da kolonoskopun de mesi ile kanama olarak belli eder. Ps dopolipler  K'de daha sıktır ancak spesifik değildir (Waye 1977).  K

hastalarında distal ileumda inflamasyon varlığı Backwash ileiti olarak isimlendirilir. CH olmadığı gösterilen hastalarda prevalans % 17 civarındadır (Haskell 2005).

b.CH'da Endoskopik Bulgular

CH tüm gastrointestinal sistemi ağızdan anüse kadar tutabilir. Tutulum tüm barsak katlarını içine alabilir. Hastalıklı ve normal alanların iç içe geçtiği görülür. Bu durum ÜK'den farklıdır. CH'nın hem tanısına özgül olan ve hem de ÜK'dan ayırımında kolaylık sağlayan en temel endoskopik bulgular şu şekildedir (Pera 1987):

1. Aftöz Ülseratif Lezyonlar: CH'nın erken bulgusu olarak mukozada iyi sınırlı, küçük ülserlere rastlanır. Başlangıçta küçük olan inflamatuvar erozyonlar birleşip genişleyerek daha büyük ve derin ülserlere dönüşürler.

2. Kaldırım Taşı Manzarası: Ülseratif lezyonlar çizgisel olarak kolonun uzun eksenini boyunca devamlılık gösterebilir (Waye 1977). Bu yapılar CH'na özgü kaldırım taşı görünümüne sebep olur.

3. Lezyonların Aralıklı Olması: CH'da tipik bir bulgudur. Ülserli ve normal doku yan yana görülebilir. Bu durum atlamalı bölgelerin (*skip area*) oluşmasına yol açar (Zwas 1996).

Fistüllerin ve darlıklar CH'da önemli komplikasyonlardır. Endoskopik inceleme darlıklarının sebebinin fibrozis mi, inflamasyon mu ya da malign mi olduğunu tespitinde faydalıdır. Endoskopi esnasında fistüllerin iç ağzı tespit edilebilir ve darlıklar tedavi edilebilir (Lux 1978).

2.1.7.4. Histopatolojik Tanı

a.Ülseratif kolitte görülen endoskopik biyopsi bulguları: Ülser/erozyon, diffüz aktif kolit, , kript absesi, kript distorsiyonu, lamina propria da nötrofil ve mononükleer hücrelerin olduğu diffüz mikst tip inflamasyon, displazi, bazal lenfoplazmositoz, epitelde müsin azalması, psödo villöz yüzey şeklindedir. Kolektomi materyalinde rektumu içine alacak şekilde tüm kolonun etkilendiği görülürken bazı ağır vakalarda toksik megakolon bulguları, psödopolipler, fulminan kolitte tümüyle kanamalı-ülserli mukoza tespit edilebilmektedir (Dağlı 2006).

b.Crohn hastalığında görülen endoskopik biyopsi bulguları: Aftöz ülser/erozyon, fokal aktif kolit, fokal kriptit, paralel kriptler, lamina propria da fokal hafif şiddette nötrofil infiltrasyonu, distorsiyonun olmaması, yüzey epitelinin intakt olması, nonkazeifiye granülom, transmural inflamasyon, transmural lenfoid agregatlar, derine ilerleyen fissür tarzında ülserler, muskularis mukozada kalınlaşma, peneth hücre metaplazisi, mukozal/submukozal lenfanjiyektazi, duvar içi sinir liflerinde hipertrofi, lokalize vaskülit şeklindedir (Dağlı 2006).

İBH tanısı geleneksel olarak klinik görünüm, radyolojik yöntemler, endoskopik bulgular ve histopatolojik incelemeler kullanılarak konulur.

2.1.8. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

Ülseratif kolitte hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilen klinik aktivite skorlarından birisi Truelove-Witts (**Tablo 2.2**) aktivite skorudur. Endoskopik aktivite skorlaması için ise Rachmilewitz indeksi (**Tablo 2.1**) kullanılabilir. Rachmilewitz indeksinin değerlendirilmesinde toplam skor <4 ise remisyon, ≥ 4 ise aktif hastalık kabul edilir (Lichtenstein 2006).

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI),(**Tablo 2.3**) Crohn hastalığında tedavi etkinliğini değerlendirebilmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetini ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standardize edilerek değerlendirilebilmesi için oluşturulmuştur. Toplam değer 150 ve altında ise remisyondan, 150-220 arasındaysa hafif aktif hastalık, 220-450 arasındaysa orta şiddette hastalık, 450'den büyükse ağır olarak yorumlanır (Ünal 2012).

Tablo 2.1. Rachmilewitz Endoskopik İndeksi

Endoskopik bulgular	Skor
İŞİĞİ DAĞITAN GRANÜLASYON	
Yok	0
Var	2
VASKÜLER PATERN	
Normal	0
Silinmiş/bozulmuş	1
Kaybolmuş	2
MUKOZANIN FRAJİLİTESİ	
Yok	0
Dokunmayla kanama	2
Spontan kanama	4
MUKOZAL HASAR (MUKUS, EKSUDA, ÜLSER, VB.)	
Yok	0
Hafif	2
Belirgin	4

≥ 4 puan aktif hastalık lehinedir.

Tablo 2.2. ÜK'de Truelove-Witts Kriterleri

Aktivite	Hafif	Orta	Ağır
Günlük kanlı dışkılama sayısı	<4	4 - 6	>6
Vücut sıcaklığı (°C)	<37,5	≤37,8	>37,8
Nabız (dk)	<90	≤90	>90
Hb (gr/dL)	>11,5	≥10,5	<10,5
ESH (mm/s)	<20	20 - 30	>30

Tablo 2.3. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Klinik veya laboratuvar değişkenleri	Faktör ağırlık katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arası)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı;	x20
Artralji veya artrit,	
Üveit, irititis	
Eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, ülser	
Anal fissür, fistül ya da abse	
Diğer intestinal fistüller	
Ateş	
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0:yok; 2:şüpheli; 5:kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47 kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

2.1.9. Tedavi

Hastanın yakınmalarına, hastalığın yerleşim yerine ve şiddetine göre tedavi planı değişmektedir İBH'de tedavinin amacı inflamasyonu azaltmak, semptomları gidermek, klinik remisyon oluşturmak, komplikasyonları önlemek ve hastaya normal bir sosyal yaşam sağlamaktır. Bu amaçla medikal, nütrisyonel ve gereklilik halinde cerrahi tedaviler uygulanabilir (Lichtenstein 2006).

2.1.9.1. Medikal Tedavi

Aminosalisilatlar İBH'de ilk tercih ilaçlardır. Sülfasalazin, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve sülfapiridinden oluşmaktadır. 5-ASA antiinflamatuvar etkiye sahiptir, dışkı ile atılır. Günlük idame dozları sülfasalazinde 2-4 g, 5-ASA'da 1-4 g'dır. ASA bileşiklerinin suppozituar, köpük veya lavman şeklinde hazırlanmış rektal yolla kullanılabilen preparatları da bulunmaktadır (Bulut 2003).

Kortikosteroidler, hastalığın aktifleşmesi halinde temel tedavi tercihi olarak önemini korumaktadır. 40-60 mg/gün prednizolon yeterli klinik cevap oluşturabilmektedir. Ağır durumlarda parenteral uygulanması mümkündür. Yeni oral bir preparat olan budesonid %90'ının karaciğer ve eritrositlerde metabolize olması, sistemik dolaşıma daha az geçmesi nedeniyle kortikosteroidlerin sık görülen yan etkilerinden kaçınmak için tercih edilebilmektedir (Bulut 2003).

Azatiopürin (AZA) ve 6-Merkaptopürin (6-MP) lenfositlerin proliferasyonunu engelleyip, T hücre fonksiyonlarını baskıladıkları için direkt antiinflamatuvar etkiye sahip immünmodülatör ilaçlardır. 6-MP için 1.0-1.5 mg/kg/gün ve AZA için 2.0-2.5 mg/kg/gün dozlarında kullanımları uygun görülmektedir. Klinik etkilerinin 2-3 aylık kullanım sonrası ortaya çıkması beklenmektedir (Bulut 2003).

Metotreksat (MTX) diğer bir tedavi seçeneğidir. AZA ve 6-MP tedavilerini tolere edemeyen veya eklem bulgularının eşlik ettiği hastalarda kullanılabilir. Tedaviye cevabın oluşması ortalama 3.ayda olmaktadır. Başlangıç dozu 25 mg/hafta im olarak ayarlanır. Beraberinde kullanılan kortikosteroidin dozunun azaltılması ve daha sonra kesilmesi için ilacın etkisini göstermesi beklenir. Oral MTX 25 mg/hafta dozunda tedaviye devam edilir. Steroid intoleransı olan hastalarda ve sistemik toksisite bulguları gösteren aktif ülseratif kolitte siklosporin veya takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir (Üzerk 2009).

İnfliksımab anti-Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) monoklonal antikorudur. (TNF- α)'ya karşı geliştirilen çeşitli antikorlar içinde İBH tedavisinde klinik kullanımdaki tek ilaçtır (89). Bakteriyel aşırı çoğalma, perianal hastalık ve septik komplikasyon varlığında antibiyotik tedavisi faydalı olabilir. Bu amaçlarla İBH'de tercih edilen antibiyotikler metronidazol ve siprofloksasindir (Ünal 2012).

2.1.9.2. Nütrisyonel Tedavi

Diyetle alınan antijenler mukozal immün cevabı uyarabilirler. Aktif CH'li hastalar total parenteral beslenme (TPN) yoluyla sağlanan barsak istirahatine cevap verirler. Barsak istirahati ve TPN aktif CH'de remisyonun sağlanmasında glukokortikoidler kadar etkilidir ancak idame tedavisinde etkisizdir. Elemental ya da peptid tabanlı preparatlarla yapılan enteral nutrisyon da yine glukokortikoidler veya TPN kadar etkilidir fakat bu diyetlerin tadı kötüdür. Enteral diyetlerle hücre büyümesi için gerekli hayati besinler ince barsaklara

ulaşmış olur ve TPN’de olduğu gibi komplikasyonları da yoktur. CH’nin aksine diyetle ilgili girişimler ÜK’de inflamasyonu azaltmaz (Harrison’s Principles of Internal Medicine Türkçe 2013).

2.1.9.3. Cerrahi Tedavi

İBH’de medikal tedavi kararı verilirken hastanın ÜK ya da CH olup olmadığını bilmek çok önemli değildir. Ancak cerrahi tedaviye karar verilirken bu ayırım önemlidir. Çünkü kolektomi ÜK için küratif bir girişimdir(Cima 2005).

Ülseratif kolitte cerrahi tedavi acil gerekli olabilir veya elektif olarak planlanabilir. Yüksek doz medikal tedaviye rağmen fulminan kolit, toksik megakolon, perforasyon ve kanama olması ÜK’de acil cerrahi gerektiren durumlardır. Medikal tedaviye dirençli hastalık aktivitesi, kronik medikal tedaviye bağlı komplikasyon, intestinal displazi veya kitle, kolorektal kanser, çocuklarda büyüme geriliği olması ise elektif cerrahi endikasyonları oluşturur (Cima 2005).

Crohn hastalığında ise hastalığın sık nüks etmesi sebebiyle cerrahi tedavi ile tam kür sağlanması beklenmez. Bu nedenle cerrahi tedaviye karar verilirken inflamatuvar sürecin eradikasyonu değil palyasyonu amaçlanmalıdır. Crohn hastalığında medikal tedaviye cevapsızlık, obstrüksiyon, fistül veya abse, kanama, büyüme geriliği, perforasyon, karsinom, ekstraintestinal tutulumlar gibi komplikasyonlar cerrahi endikasyonları oluşturur (Bulut 2003).

2.2. Kalprotektin

Kalprotektin ilk olarak 1980 yılında Fagerhol ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Literatürde kalprotektin için farklı isimlendirmeler (S100A8/S100A9 kompleksi, 27E10 antijeni, makrofaj inhibe edici faktör ilişkili protein, MRP8/14, L1L ve L1H proteinleri, calgranulin A/B gibi) kullanılmaktadır (Striz 2004). Nötrofillerdeki total proteinin yaklaşık %5’ini ve nötrofil sitozolündeki çözünebilir proteinlerin %60’ını kalprotektin oluşturur. İnflamasyonda nötrofil varlığını gösteren bir belirteç olarak kalprotektin seviyelerinin pek çok inflamatuvar olayda arttığı (**Tablo 2.4**) görülmektedir (Langhorst 2008). Temel olarak monosit ve aktive makrofajlar tarafından salgınmakla birlikte (Montalto 2013); keratinize ve non-keratinize skuamöz epitel, kemik iliği hücreleri, bazı mukoza epitel hücreleri, mikrovasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar da aktive olmaları halinde kalprotektin üretebilirler (Vaos 2013).

Tablo 2.4. Kalprotektin düzeyi yüksek saptanan hastalıklar

İnflamatuvar barsak hastalığı
İshal
Juvenil İdiyopatik Artrit
Nekrotizan Enterokolit
Kolorektal karsinom
Çölyak hastalığı
İntestinal kistik fibrozis
HIV enfeksiyonu
Diğer (nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı)

Kalprotektin S100 protein ailesinden nötrofilik, sitozolik, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İmmünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri bulunmaktadır. (Dale 1983,Bunn2001). Molekül ağırlığı 36.5 kDa olan heterodimer yapıda bir proteindir. Kalprotektin moleküler yapısı her biri iki kalsiyum bağlayan bölge içeren bir hafif (MRP8) (macrophage inhibitory factor related protein –MRP) ve iki ağır polipeptid zincirden (MRP14) oluşmaktadır. Ayrıca sahip olduğu çinko bağlayan bölüm antibakteriyel özelliğini sağlamaktadır (Striz 2004). S100A12 ile beraber kalprotektin (S100A8/S100A9) immun sistemde pro-inflamatuvar rol oynamaktadır. Hücrel stres olduğu zaman hasar gören veya aktive olan hücrelerden kalprotektin salınımı arttığından DAMPs adı verilen hasar ilişkili moleküllerin bir parçasıdır. İnflamasyon durumlarında kalprotektin ve S100A12'nin serum konsantrasyonları önemli ölçüde artış göstermektedir (Foell 2007). Kalprotektin, en fazla nötrofillerde bulunur. Monosit ve makrofajlarda da bulunabilmektedir. Nötrofil aktivasyonu veya ölümü açığa çıkmasına sebep olmaktadır (Fagerberg 2007).

Kalprotektin granülositlerin stoplazmasında bulunan antimikrobiyal bir proteindir. Artmış granülosit yapımı için plazma belirteci aranırken keşfedilmiştir (Dale 1983). İleriki zamanlarda inflamasyonu işaret eden bir belirteç olarak kalprotektin molekülünün, enflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda endotel hücrelerle birlikte rol oynadığı görülmüştür (Roth 2001). Kalprotektinin aktif inflamasyonla ilişkili birçok farklı hücreyi etkileyen fonksiyonları bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar çoğunlukla antibakteriyel savunma mekanizmaları, otoimmün reaksiyonlar veya allograft rejeksiyonlarda Th ilişkili cevap şeklindedir (Striz 2004).

Fagositer hücreler inflamasyonlu endotel ile temas ettiğinde kalprotektin salınımı uyarılmaktadır. Lökosit göçü, adezyon ve inflame dokuya transendotelial göç esnasında mediyatör görevi üstlenen kalprotektinin inflamasyonu ilerletmesi proinflamatuvar kemokinler, adezyon molekülleri (örneğin VCAM-1(*Vasküler Cell Adhesion Molecule-1*) ve ICAM-1 (*Inter Cellular Adhesion Molecule-1*)) ve $\beta 2$ -integrin aracılığı ile olmaktadır (Foell 2009,Newton 1998).

Kalprotektinin antimikrobiyal ve apoptozisi başlatıcı etkisi bulunmaktadır. Çinko bağlayıcı özelliği ile matriks metalloproteinazları kullanarak embriyo gelişiminde, yara iyileşmesinde, anjiogenezde, enflamasyon ve kanserde rol oynayan çinko bağımlı enzimleri inhibe eder. Bu şekilde vücuttaki çok sayıda fizyolojik sürecin işleminde görev alır (Striz 2004). Kalprotektin çinko ile yarışarak mikrobiyal çoğalmayı durdurucu etki de göstermektedir. Kalprotektin taşıyan hücrelerin sitoplazmalarına mikroorganizmaların girmesini engeller (Clohessy 1995).

Serum ve bazı vücut sıvılarında ölçülen kalprotektin seviyelerinden inflamasyon belirteci olarak faydalanılabilir. İnflamasyon ve nötrofil döngüsü devam ederken plazma, sinoviyal sıvı, idrar ve gaytada kalprotektin düzeyleri artmış olarak saptanır (Berntzen 1991, Holt 1983, Szarszewski 2003). Bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalprotektin seviyeleri, ateşi takiben ilk sekiz saat içinde yükselir. Pnömoni, sepsis, menenjit gibi ciddi enfeksiyon durumunda 40-130 kat artar (Sander 1984). Th1 lenfosit aracılı immun yanıtta ve akut inflamasyonda kalprotektin artışı belirgindir (Striz 2004). Akut inflamasyonda erken hücre infiltrasyonunda rol alan monositlerde kalprotektin heterodimeri oluşmaktadır. Kronik enflamasyonda ise bu oluşum gözlenmemektedir. Kalprotektin akut inflamasyona özgü bir belirteçtir (Holt 1983). Kronik gidişli inflamatuvar hastalıkların akut alevlenmelerinde de yüksek kalprotektin düzeyleri ölçülebilmektedir. Mesela romatoid artritte artmış plazma kalprotektin seviyeleri hastalık aktivitesini gösterir (Madland 2002). Kalprotektin organ transplantasyonları sonrasında gelişen komplikasyonları takipte kullanılabilen duyarlılığı yüksek bir testtir. Böbrek ve kalp nakli alıcılarında bakteriyel enfeksiyon veya akut rejeksiyon gelişmesi halinde serum kalprotektin düzeyleri hızla yükselmektedir (Striz 2001).

2.2.1. Fekal Kalprotektinin İBH İçin Klinik Önemi

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) olan hastalarda inflamasyonun şiddetinin ve süresinin objektif olarak izlenmesi etkili hastalık yönetiminin vazgeçilmez bir parçasıdır. Monitörizasyon spesifik olarak, yeni semptomların iltihap aktivitesindeki bir değişimi yansıtır yansıtmadığını ve tedavi optimizasyonunun gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için kullanılır. Mukozal inflamasyonun doğrudan endoskopik muayenesi altın standarttır. Sık endoskopi her zaman pratik veya uygulanabilir değildir. Bu nedenle, dışkı kalprotektini (FK) gibi yerine geçecek bir biyobelirtecin kullanılması, bu hastaların yönetiminde önemli avantajlar sağlayabilir. İBH'de bağırsak mukozasının nötrofiller ve makrofajlar tarafından infiltrasyonu ile oluşan iltihaplanma dışkıda görülebilen sitozolik proteinlerin salınmasına yol açar (Kopylov 2014). Kalprotektin, plazmada ve diğer vücut sıvılarında ölçülebilmekle beraber dışkıda, kandaki düzeyine göre 6 kat daha fazla konsantrasyonda bulunmaktadır (Summerton 2002). Kalprotektin, nötrofil sitozolik proteininin% 60'ını oluşturan bir kalsiyum ve çinko bağlayıcı proteindir (Roseth 1992). Fekal kalprotektin, barsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebilir (Uslu 2011, Vermeire 2006, Fagerhol 1980). Dışkıda oda sıcaklığında bir

haftaya kadar stabildir. Böylece, FK barsaktaki inflamatuvar yükün doğru bir değerlendirmesini sağlayabilir.

İdeal bir biyolojik belirteç, iltihaplanmayı iltihabik olmayan hastalıktan etkili ve doğru bir şekilde ayırmalı, endoskopik inflamasyon ile korele olmalı, tedaviye yanıt göstermeli ve nüksü öngörmelidir (van Rheenen 2010, Sydora 2012). Buna ek olarak, biyolojik belirteç testi kolaylıkla kullanılabilir, kullanımı kolay ve uygun fiyatlı olmalıdır. FK, bu kriterlerin çoğunu karşılar, dünya genelinde mevcuttur ve İBH bakımını önemli ölçüde geliştirme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, İBH'li hastalarda FK'deki değişiklikler iyi duyarlılık ve özgüllük sergilemekle birlikte, klinisyenler, artmış FK düzeylerinin çeşitli İBH olmayan koşullarda da bulunabileceğinin farkında olmalıdır (Kopylov 2014, Roseth 1992, van Rhenen 2010).

C-reaktif protein (CRP) gibi kan temelli biyolojik belirteçler genellikle daha kabul edilebilir belirteçlerdir. Ancak aktif ülseratif kolitli (ÜK) hastaların en az% 50'sinde normal CRP düzeylerine rastlanır. Bu yüzden sınırlı bir hassasiyete sahiptir (Lewis 2011). CRP'nin, özellikle enfeksiyonlu hastalarda, romatoid veya diğer otoimmün bozukluklarda sınırlı özgüllüğü vardır (Kopylov 2014). CRP, bazı İBH hastalarında yararlı olabilirken yükselmiş FK seviyeleri CRP ölçümleri ile karşılaştırıldığında aktif hastalıkla anlamlı derecede üstün korelasyon göstermektedir (Sipponen 2008).

Bağırsak hareketi arasındaki zaman arttıkça FK seviyeleri azalır. Bu nedenle, örneklerin günün ilk bağırsak hareketinden elde edilmesi önerilir. FK düzeylerindeki günlük değişiklikler nedeniyle benzeri zamanlarda ard arda iki gün numune alınması tercih edilir (Lasson 2015).

FK, iltihaplanmanın güvenilir bir belirteci olmasına rağmen, klinik olarak asemptomatik İBH hastalarında FK düzeylerinin rutin olarak izlenmesinin rolü tam olarak değerlendirilmemiştir. Nüksün saptanması üzerine tedavinin erken optimizasyonu ile birlikte rutin gözlem stratejisinin sağlık sonuçlarını iyileştirip iyileştirmeyeceği henüz bilinmemektedir (van Rhenen 2014, Tibble 2000). Yine de bu klinik olarak faydalı bir yaklaşım olabilir ve daha ileri araştırmalara kapı aralayacaktır.

Şüphelenilen bir alevlenme söz konusu olduğunda FK düzeylerini değerlendirmek, enflamasyonun ve 'gerçek zamanlı' hastalık aktivitesinin doğru ve uygun bir şekilde onaylanmasını sağlar. Birkaç yeni deneme ve meta-analiz, FK'nin İBH hastalarında aktif endoskopik hastalığın belirlenmesinde yüksek duyarlılığı (% 70 ila% 100) ve özgüllüğü (% 44 ila% 100) olan doğru bir ikame belirteç olduğunu tespit etmiştir (Sipponen 2008, Lasson 2015, van Rhenen 2014, Tibble 2000, D'Haens 2012). Genel olarak, FK seviyeleri, aktif hastalığı bulunan hastalarda en yüksektir, sessiz hastalığı olan hastalarda daha azdır ve İBH olmayan kontrol kişilerde daha düşüktür (Roseth 1997).

FK seviyelerinin rutin kullanımı, tedaviye yanıtı, postoperatif nüksü veya sessiz İBH'de alevlenme riskini izlemek için halen önerilmez. Bütün bu göstergeler üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Sessiz hastalığı bulunan hastalarda artan seviyeleri

gösteren seri FK ölçümleri, alevlenme riskini aktif olarak izlemek için yararlı olabilir (Tibble 2000, D'Haens 2012, Roseth 1997, Lewis 2011). 12 ay takip edilen ardışık İBH hastalarını içeren bir çalışmada yüksek FK seviyeleri ($> 340 \mu\text{g/g}$), relaps için 18 kat daha yüksek bir risk olduğunu göstermiştir (Kallel 2010). Tersine, FK düzeylerindeki düşüşler İBH hastalarında tedaviye daha iyi tepki ile ilişkilendirilmiştir (De Vos 2012, Wagner 2008, Feagan 2013, Ho 2009).

Enflamasyonun biyolojik belirteçlerinden biri olan FK'nin, tedavinin yoğunlaşmasına duyarlı olduğu gösterilmiştir. Sessiz ÜK'li hastaları içeren randomize bir çalışma, mesalaminin dozunu arttırarak FK seviyelerinin düştüğünü bulmuştur (Osterman 2014). Dahası, FK düzeyleri $> 200 \mu\text{g/g}$ olan hastalarda, daha düşük FK seviyeleri olanlara nazaran nüksetme ihtimalinde artış olduğu görülmektedir ($p = 0.01$). Bu durum, FK'nin ÜK hastalarının izlenmesinde bir rol oynadığını, klinisyenin klinik bir alevlenmeyi önlemek için yüksek seviyelere tepki vermesine imkan tanıyan bir yöntem olduğunu düşündürmektedir (Orlando 2006).

Postoperatif nüks açısından hastaları izlemek için FK düzeylerini kullanmak altı ila 12 aylık izlemde kolonoskopi ihtiyacını azaltabilir ve İBH gidişatını optimize etmeye yardımcı olabilir. Crohn hastalığında ileokolon rezeksiyonu yapılan hastalarda postoperatif nüks için FK'nin prediktif değeri belirlenmiştir (Orlando 2006). Bununla birlikte, postoperatif dönemde FK düzeyleri, diğer klinik durumlarda olduğu gibi tutarlı olmayabilir (Scarpa 2007).

İntestinal inflamasyon taramasında kullanılan fekal kalprotektin eşik değeri (cut-off) $50 \mu\text{g/g}$ 'dır. $100 \mu\text{g/g}$ ve $50 \mu\text{g/g}$ eşik değerleri arasında maliyet etkinlik farkını araştıran bir çalışmada $50 \mu\text{g/g}$ eşik değerinin ciddi maliyet artışına neden olmaksızın tanınal kesinliği arttırdığı gösterilmiştir (Yang 2014).

Sonuçların değerlendirilmesinde kullanılmak üzere farklı cut-off değerleri önerilmiştir; bununla birlikte, bireysel hasta değişkenliği mevcuttur. Bu nedenle, belirli bir hastada, zamanla yükselen FK seviyeleri, o birey için artmış hastalık aktivitesinin en iyi göstergesidir. FK testinin güvenilirliğini artırmak için bir diğer yaklaşım da bilinen bir aktif enflamasyon periyodunda bazal FK seviyesini elde etmek olacaktır. Bu bağlamda yüksek bir FK seviyesi, bireysel bir hastadaki inflamasyonu izlemek için FK'nin güvenilir bir biyolojik belirteç olup olmadığının belirlenmesinde klinisyene yardımcı olacaktır (Gisbert 2009).

En uygun cut-off değerleri hakkında tartışmalar sürmektedir. Sonuçlar, kullanılan spesifik teste göre de değişir (Gisbert 2009). Aktif hastalık için bir belirteç olarak FK'nin duyarlılığı ve özgüllüğünün çeşitli cut-off değerlerinde farklı olduğu bulunmuştur. 13 çalışmanın ($n = 1471$) bir meta-analizinde, $50 \mu\text{g/g}$, $100 \mu\text{g/g}$ ve $250 \mu\text{g/g}$ cut-off FK düzeyleri karşılaştırıldığında yüksek FK seviyelerinde özgüllük artarken sensitivitenin azaldığı görülmüştür (Lin 2014). Ön test ile olasılığı% 66 olan aktif hastalığa sahip hastalarda (endoskopi-pozitif vakalar) yüksek bir FK seviyesi olasılığı% 90'a yükseltirken, negatif bir FK

testi olasılığı % 26'ya düşürmüştür (Lin 2014). Mevcut kanıtlara dayanan cut-off değerleri ve yönetim stratejileri **Tablo 2.5'**te gösterilmektedir.

Tablo 2.5. *Takipte İBH hastaları için fekal kalprotektin test sonuçlarının yorumlanması*

FK SEVİYESİ	YORUM	ÖNERİ
<50-100 µg/g	Muhtemel sessiz hastalık	Tedaviye devam
100-250 µg/g	İnflamasyon ihtimali	İnflamasyon varlığını değerlendirmek için ileri testlere (ilave FK testi, kolonoskopi, kesitsel görüntüleme vb.) ihtiyaç var
>250 µg/g	Muhtemel aktif inflamasyon	Devam eden inflamasyonu gidermek için tedaviyi optimize et

2.2.2. Dışkı Kalprotektini Ölçmek İçin Kullanılan Yöntemler

Dışkı kalprotektinin ölçüm yöntemlerinin tümü dimerik kalprotektin molekülü üzerindeki çeşitli epitoplara hedefleyen poliklonal veya monoklonal antikorları kullanan, immünokimyasal tekniklere dayanır. Kantitatif bir sonuç üretenler ve pozitif veya negatif sonuç üreten yani kalitatif sonuçlar verenler olarak ayrılırlar. İkincisi öncelikli olarak bakım noktası ayarında kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Ve sonuç görsel olarak ya da ölçme cihazı ile okunabilir. İlk yöntemlerin hepsi laboratuvar içi olarak çalışılan enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) teknikleridir. Ticari tahliller artık yaygın olarak mevcuttur ve bazıları **Tablo 2.6'**da listelenmiştir. Ticari olarak bulunan ELISA'ların hepsi çok benzerdir ve çeşitli ELISA platformları kullanılarak manuel veya yarı otomatik olarak gerçekleştirilebilir. ELISA formatının bir dezavantajı, bir defada 35-40 örneğin çalışıldığı bir toplu analiz biçimidir. Bu tarz testler kalprotektin ölçümleri için geri dönüş süresini sınırlama etkisi taşır. Bir dizi üretici, son yıllarda floresan, kemilüminesans veya immünoturbidimetrik tespiti temel alan randomize erişim immünokimyasal yöntemleri başlatmıştır. Bütün kantitatif tayinlerin analitik performansı benzerdir. Ancak rastgele erişim yöntemleri parti boyutlarında daha fazla esnekliğe ve dolayısıyla kısa test sonuçlandırma sürelerine imkan tanır. Son zamanlarda altı fekal kalprotektin yönteminin karşılaştırması yayınlanmıştır (Labaere 2014). Kalprotektin ölçüm kitlerinin performansı da gözden geçirilmeye konu olmuştur (Kok 2012).

Dışkı kalprotektini için kullanılan tüm yöntemler, kalprotektini dışkı numunelerinden analiz için bir tampona çıkarmak için bir takım ön muamele gerektirir. Ekstraksiyon için "altın standart" yöntem, belirli miktarda dışkıyı tampona koymaktır. Bu açıkçası emek yoğun bir

tekniktir ve bir takım ekstraksiyon cihazları piyasaya sürülmüştür. Bunların dışının yoğunluğuna bağlı olarak değişen sulanmış dışkı numunelerinde daha düşük olmak üzere çeşitli seviyelerde iyileşmeler ve geri kazanımlara sahip oldukları bildirilmiştir (Walsham 2016).

Tablo 2.6. Fekal kalprotektin için ticari olarak mevcut bazı test kitleri

ÜRETİCİ FİRMA	TEST
Bühlmann	EK-CAL ELISA – quantitative (two versions) Quantum Blue – rapid quantitative immunochromatography (two versions) FCAL Turbo – quantitative immunoturbidimetric
Calpro	Calpro ELISA – quantitative (two versions)
Eurospital	Calprest ELISA – quantitative Calfast – rapid quantitative immunochromatography
Immundiagnostik	ELISA – quantitative
Phadia	Immunocap Elia Calprotectin – quantitative fluorescence enzyme immunoassay Immunochromatographic semiquantitative test
Preventis	Immunochromatographic semiquantitative test
Diasorin	Liaison XL – quantitative chemiluminescent immunoassay
Biotec	Certest – semiquantitative immunochromatography

2.3. Mikrobiyolojide Kullanılan Hızlı Testlere Genel Bakış

İmmünokromatografik testler diğer ismiyle yandan akımlı testlerin (lateral flow test) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Vücut örneklerinde antijen veya antikor aranması

esasına dayanır. Hızlı testlerin avantajları kolay uygulanabilirlik, kısa sürede sonuç verme, eğitilmiş personele daha az ihtiyaç duyulması, dayanıklılık ve nispeten ucuz olması olarak sayılabilir (Korkmaz 2011).

Hızlı tanı testlerinde genellikle üç tip antikor vardır. 'Capture line' tabir edilen tutan yakalayan antikorlar kontrol çizgi antikorlarıdır. Konjuge antikorlar ise hareketli faza aittir. Herhangi bir boya ile küçük parçacıklara (mikrosfer) bağlanmıştır (Korkmaz 2011).

Tablo 2.7. İmmunokromatografik test, şematize edilmiş görünüm.

ABSORBAN BANDI	MEMBRAN	KONJUGE PED	ÖRNEK PEDİ
----------------	---------	-------------	------------



Resim 2.1. İmmunokromatografik fekal kalprotektin testi

Örnek pedi üzerine örneğin damlatıldığı kısımdır. Emici selüloz veya cam elyaf benzeri bir maddedir. Membrana düzenli ve kontrollü salınım sağlar. Bazı testlerde konjuge ped örnek pedi ile aynı yerde bulunur. Bu durumda emilen örnek hemen yandaki konjuge pede geçer. Membran, kullanılan antijen veya antikorun özelliğine göre nitroselüloz, selüloz asetat, cam fiber gibi maddelerden oluşabilir. Membran yüzeyine bağlanan proteinlerin çoğu bağlanma sonrası immunolojik aktivitelerini kaybetmektedirler. İmmunolojik olarak aktif proteinlerin membranda kontrol ve test çizgilerine bağlanarak aktivitelerini korumaları ve sabitlenmeleri gereklidir. Sıklıkla protein bağlama özelliği yüksek olan nitroselüloz tercih edilmektedir. Bağlanma elektrostatik veya hidrofilik olarak veya hidrojen bağları ile olur. Membranda gözenek büyüklüğü firmalar arasında değişiklik gösterir. Nitroselüloz membran hidrofobiktir. Genellikle sürfaktan yardımıyla hidrofilik hale getirilir. Böylece su ile temas edince açılan gözenekli bir yapıya kavuşturulur. Hızlı tanı testlerinde membran gözeneklerinin çapı ve kapiller akış zamanı (örneğin test kartının diğer ucuna varış süresi) testi etkileyen unsurlardandır. Membran kaplanması sürfaktana batırılıp çıkarılarak gerçekleştirilir. Böylece işaretli konjuge ve proteinlerin membranda başka bölgelere bağlanmaları engellenir (Korkmaz 2011).

Mikrosfer (işaretlemede kullanılan parçacıklar) farklı polimerlerden çeşitli boyutlarda üretilir. Mikrosfer genellikle lateks parçaları veya altın parçalarıdır. Görünür hale gelmeleri için lateks parçaları renkli boyalar, flouresan boyalar, manyetik veya paramanyetik

parçalarla kaplanır. Mikrosferlerin uygulandığı membran kısmı sükröz, etkisiz polimerler veya sürfaktan ile kaplanarak membranla teması engellenir. Böylece membranla mikrosfer arasında hidrofilik bir etkileşim oluşmaz ve örnek akış hızı etkilenmez. İdeal substrat membrandaki akış hızını etkilemeden membran ıslatıldığında eriyerek örnekte aranan maddenin mikrosfere kolayca bağlanmasına izin vermelidir. Lateks partikülleri 100-200 mikron, altın parçacıkları 20-40 mikron boyutlarındadır. Altın parçacıkları proteinlere pasif absorpsiyonla bağlanır. Kovalent bağlanma isteniyorsa test kitinde lateks partikülleri kullanılması gerekir (Korkmaz 2011).

Konjuge pedi ped kısmının sürfaktan gibi bir madde ile kaplandıktan sonra kurutulması ve elyaf, polyester ya da rayon(sun'î ipekli kumaş) gibi bir konjuge maddenin eklenmesi ile oluşan bölümdür. Konjuge materyal testin raf ömrünce aktif kalmalı ve düzgün bir şekilde bandın üzerinde ilerleyebilmelidir. Konjuge de boya ile işaretli koloidal altın veya lateks parçacıkları ile işaretlenmektedir (Korkmaz 2011).

Absorban(fitil) ped yüksek yoğunlukta selülozdan oluşur. Hızlı test şeridinin temel taşı olup son bölümdedir. Buraya ulaşan sıvının yeterli süre kalması ve hiçbir şekilde geri kaçmaması için tasarlanmıştır. Geri kaçış yalancı pozitif sonuçlara sebep olabilir (Korkmaz 2011).(**Tablo 2.7, Resim 2.1**)

Hızlı tanı testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi/raporlanması genellikle var mı/yok mu, pozitif, negatif, şüpheli gibi kalitatif şekilde olmaktadır. Testler genellikle bir antijen veya antikoru tespit etmeye yöneliktir. Kantitatif sonuçların önemli olduğu durumlar için sayısal değerli sonuç verebilen hızlı testler de vardır. Bu testlerde 1.adım firmanın önerdiği doğrultuda her zamanki gibi uygulandıktan sonra oluşan reaksiyon/reng test kitinin bir parçası olan bir ölçüm cihazında değerlendirilir. Alt ve üst sınırlar için < ve > şeklinde, aradaki değerler için tam bir sayısal netice elde edilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül-2016 ve Şubat-2018 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hepatoloji/İBH polikliniğine başvuran ve yapılan değerlendirme sonucu endoskopi planlanan ülseratif kolit tanılı 19-68 yaş aralığındaki 50 hasta dahil edildi. Fekal kalprotektin ölçümü Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Rutin mikrobiyolojik laboratuvar incelemelerinde viral, bakteriyel veya parazitolojik barsak enfeksiyonu olduğu düşünülenler çalışmaya alınmadı.

Fekal kalprotektin ölçüm yöntemlerinin hepsi enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) teknikleridir. Ticari tahliller artık yaygın olarak mevcuttur ve bunlardan bazıları **Tablo 2.6'**da listelenmiştir. İlk geliştirilen ELISA formatının dezavantajı, bir defada 35-40 örneğin çalışıldığı bir toplu analiz biçimi olmasıdır. Bu tarz testler kalprotektin ölçümleri için geri dönüş süresini sınırlama etkisi taşır. Bir dizi üretici, son yıllarda floresan, kemilüminesans veya immünoturbidimetrik tespiti temel alan randomize erişim imünokimyasal yöntemleri başlatmıştır. Bütün kantitatif tayinlerin analitik performansı benzerdir. Ancak hızlı test tabir edilen yöntemler bir defada çalışılacak örnek sayısında daha fazla esnekliğe ve dolayısıyla kısa test sonuçlandırma sürelerine imkan tanır (Labaere 2014). Konu ile ilgili tez çalışmaları ve bilimsel makaleler incelendiğinde çoklu ELISA ve immunokromatografik hızlı kart testlerden her ikisinin de kullanılmış olduğu görüldü. Son yıllarda tercih hızlı testlerden yana ağır basmaktaydı(Kwapisz 2015,Lin 2015,İpek 2016), (Yök Tez Merkezi Tez No:415155, 369885, 369879, 347856, 330031, 314561, 314349, 225960).

Her hasta için yaklaşık 20-50 g olarak toplanan dışkı örnekleri vida kapaklı plastik dışkı kabına alındı. Çalışma gününe kadar kit prosedürüne uygun olarak -20 santigrat derecede saklandı. Çalışmadan 24 saat önce +4 santigrat dereceye alındı. 2 saat önce buzdolabından alınarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Fekal kalprotektin ölçümü *CalFast* (EUROSPİTAL, İtalya) immunokromatografik test kiti ile yapıldı. *CalFast*(EUROSPİTAL, İtalya) dışkıda kalprotektin proteininin tespit edilmesi için tasarlanmış bir immunokromatografik hızlı testtir. Yanal akış teknolojisiyle çalışır. Katı faz olarak kalprotektin antijenine karşı oluşan monoklonal ve poliklonal antikorların uygun karışımı kullanılmıştır.

Test kartları *Cal Fast* READER ile okunarak sayısal değerler elde edildi. Kullanılan versiyonun okuma aralığı 50-300 mg/kg'dır. Elde edilen sonuçlar <50 mg/kg, 50-300 arası sayısal değer ve >300 mg/kg şeklindedir.

İntestinal inflamasyon taramasında kullanılan fekal kalprotektin eşik değeri (cut-off) 50 mg/kg'dır. 100 mg/kg ve 50 mg/kg eşik değerleri arasında maliyet etkinlik farkını araştıran bir çalışmada 50 mg/kg eşik değerinin ciddi maliyet artışına neden olmaksızın tanısal kesinliği arttırdığı gösterilmiştir (Yang 2014). Genel olarak FK seviyeleri, aktif hastalığı bulunan hastalarda en yüksektir, sessiz hastalığı olan hastalarda daha azdır ve İBH olmayan kontrol

kişilerde daha düşüktür. Solunum yolları hastalığı olan kişiler nötrofil içeren mukuslarını yuttuklarından dolayı kalprotektin testi pozitif çıkabilir. Bu durumda enfeksiyon geçtikten sonra testi yaptırmaları veya yaptırdılsa tekrar ettirmeleri önerilir. Anti-inflamatuvar ilaçlar granülositleri baskıladığından test negatif çıkabilir. Klinik olarak hastalığı düzelmiş fakat fekal kalprotektin testi pozitif çıkmış olan hastalarda hastalığın kısa bir süre içerisinde (6 ay) nüksetme olasılığı çok yüksektir (Roseth 1997).

3.1. Fekal Kalprotektin Ölçümü

3.1.1. Numunelerin Hazırlanması:

- Çalışılacak dışkı ekstraksiyon tüpüne kendi çubuğu yardımıyla alındı (**Resim 3.1**).
- 1-2 dakika vortekslendi.
- Tüp santrifüj cihazına yerleştirilip 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi (**Resim 3.2**).
- Ekstrakte edilmiş örneğin bulunduğu tüpten 20 mikrolitre alınarak 980 mikrolitre dilüent solüsyon ilavesiyle dilüe edildi.



Resim 3.1



Resim 3.2

3.1.2. Testin Çalışılması ve İnkübasyon:

- Dilüe edilmiş numuneden 100 mikrolitre kaset test örnek kuyucuğuna konuldu (**Resim 3.3**).
- 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi (**Resim 3.4**).



Resim 3.3



Resim 3.4

3.1.3. Testin değerlendirilmesi:

- Test kaseti *Cal Fast* READER'a yüklendi.
- Örnek bilgileri (protokol no, soyadı, adı, doğum tarihi) ekrana girildikten sonra test okutuldu (**Resim3.5**).
- Her bir hastaya ait sayısal değerle ifade edilen mg/kg birimiyle kantitatif sonuç elde edildi (**Resim 3.6**).



Resim 3.5.

☐	CalFast	23.02.2018	70116911	EMINE ÇELİK	89	☐	< 50 mg/Kg
☐	CalFast	23.02.2018	6697326	ALI KAĞIR	24	☐	< 50 mg/Kg
☐	CalFast	23.02.2018	7817774	AYFER GAGACI	25	☐	89.93 mg/Kg
☐	CalFast	23.02.2018	7139960	CANAN KARA	26	☐	152.52 mg/...
☐	CalFast	23.02.2018	6390520	TUĞBA İNAL	29	☐	< 50 mg/Kg
☐	CalFast	23.02.2018	6752048	BURAK GENÇ	18	☐	139.42 mg/...
☐	CalFast	23.02.2018	6937922	YASİN TOPALLI	22	☐	279.60 mg/...
☐	CalFast	23.02.2018	6841842	HAVVA KAYA	75	☐	301.05 mg/...
☐	CalFast	23.02.2018	6841842	HAVVA KAYA	75	☐	414.00 mg/...

Resim 3.6

3.2. Endoskopik İnceleme

Kalprotektin ölçümü için dışkı numuneleri alınan hastaların kolonoskopi tetkikleri hastanemiz gastroenteroloji bölümünde gerçekleştirildi. Değerlendirmede *Rachmilewitz Endoskopik İndeksi (Tablo 2.1)* kullanıldı. İndekse göre skor ≥ 4 ise aktif hastalık lehine bulgu olarak kabul edildi. Skorlama indeksi < 4 ise hasta remisyonda olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz: FK tanı testi ile endoskopi skoru arasındaki ilişkinin belirlenmesi için pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. FK tanı testinin tanısal değeri için, endoskopi skoru altın standart olarak alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi yapıldı. FK için 50, 70 ve 100 mg/kg değerleri cut-off olarak seçildi. Bu değerler için hesaplanan duyarlılık ve özgüllük oranları ile ROC analizi gerçekleştirildi. Kullanılan test kiti için en uygun cut-off değeri belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun 30'u erkek (%60), 20'si kadın (%40)'dı. Çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalaması 43,56 olarak bulundu.

Olguların fekal kalprotektin ölçümleri kolonoskopi tetkikleri esnasında belirlenen Endoskopik Aktivite İndeksi (EAI) ile karşılaştırıldı. Farklı cut-off değerleri kullanıldığında FK testinin endoskopik hastalık aktivitesini öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi değerlendirildi.

Endoskopik Aktivite İndeksine göre remisyonda (Rachmilewitz skorlaması yapıldığında $EAI < 4$) kabul edilen Ülseratif Kolit hasta grubunda ortalama fekal kalprotektin düzeyleri 58,04 mg/kg (50,00-89,42) ve yine EAI'ne göre aktif kabul edilen (Rachmilewitz skorlaması yapıldığında ≥ 4) Ülseratif Kolit hasta grubunda ortalama fekal kalprotektin düzeyleri 149,44 mg/kg (50,00-300,00) bulundu (**Tablo 4.3**). Endoskopik olarak aktif olgularda erkeklerin sayıca fazla olduğu görüldü. Olguların cinsiyet ve yaş dağılımları **Tablo 4.1**'de verilmiştir. (**Tablo 4.4**)'de değerlendirilen farklı FK değer aralıklarına göre olguların dağılımına bakıldığında FK test değerlendirme kriterlerine göre aktivasyon belirtisi olarak kabul edilen 50 mg/kg üzeri değerlerin daha çok erkek olgulara ait olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Demografik veriler

<u>TOPLAM OLGU SAYISI</u>	<u>CİNSİYET</u>		<u>YAŞ</u>
	<u>Kadın</u>	<u>Erkek</u>	<u>ort (minimum-maksimum)</u>
50	20 (%40)	30 (%60)	43,56 (19-68)

Tablo 4.2 Cinsiyete göre FK ortalama değerleri

<u>CİNSİYET</u>	<u>ÖRNEK SAYISI</u>	<u>FK mg/kg(ORTALAMA)</u>
Kadın	20	79,06 (50,00-159,78)
Erkek	30	135,99 (50,00-300,00)

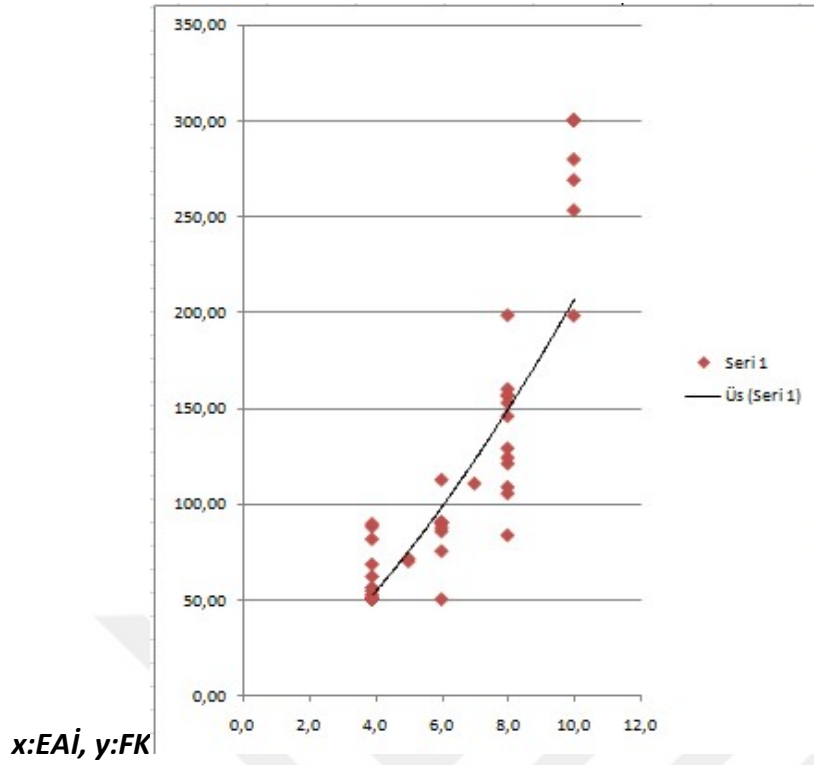
Tablo 4.3. Hastalık aktivite durumuna göre olguların dağılımı ve FK değerleri

ENDOSKOPİK DEĞERLENDİRME SONUCUNA GÖRE	OLGU SAYISI	FK mg/kg (ORTALAMA)
Remisyonda ÜK (EAI<4)	19 10 kadın, 9 erkek	58,04 (50,00-89,42)
Aktif ÜK (EAI≥4)	31 10 kadın, 21 erkek	149,44 (50,00-300,00)

Tablo 4.4. Farklı FK değer aralıklarına göre olguların dağılımı

FK (mg/kg)	≤50	51-149	≥150
Toplam:50	11 (%22) 6 kadın, 5 erkek	27 (%54) 9 kadın, 16 erkek	12 (%24) 3 kadın, 9 erkek

Çalışmaya alınan hastaların Endoskopik Aktivite İndeksleri ile dışkı kalprotektin değerleri karşılaştırıldığında korele olduğu görüldü ($r=0,888661$)($p<0,001$) (**Resim 4.1**).



Resim 4.1. Korelasyon eğrisi ($r=0,888661$)($p<0,001$)

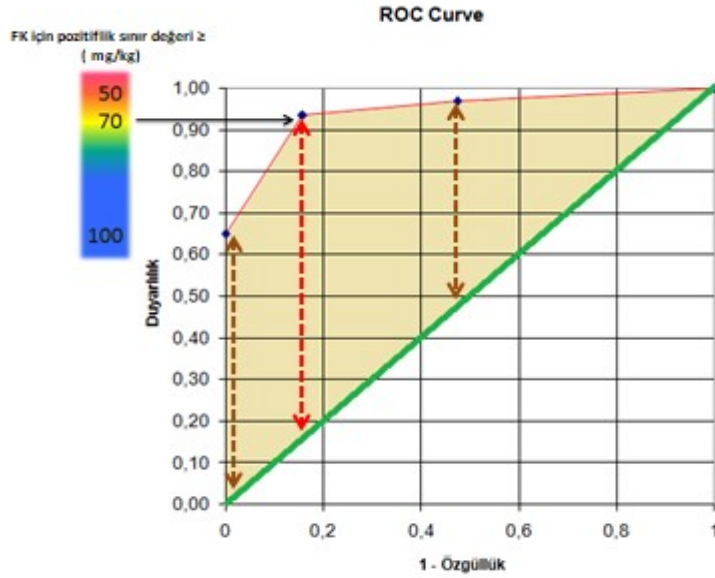
Farklı cut-off değerleri için duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerlendirildi. (**Tablo 4.5**) Cut-off 50 mg/kg için duyarlılık yüksek, özgüllük düşük bulundu. 100 mg/kg için ise özgüllük %100 iken NPV daha düşük olarak gerçekleşti. 50, 70 ve 100 mg/kg cut-off değerlerinden 70'in kesme noktası olarak alınmasının ÜK hastalarında mukozal iyileşmeyi ya da hastalık aktivitesini göstermede daha faydalı olduğu değerlendirildi.

Tablo 4.5. Farklı cut-off değerleri için testin değerlendirilmesi

Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV	Youden index
50 mg/kg	%97	%53	0,77	0,91	0,50
70 mg/kg	%94	%84	0,91	0,89	0,78
100 mg/kg	%65	%100	1,00	0,63	0,65

FK ile EAİ için ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,95 bulundu. Buna göre istatistiksel olarak FK testinin tanısallık anlam ve değeri taşıdığı düşünüldü.

50, 70 ve 100 mg/kg cut-off değerlerinin sensitivite ve spesifiteleri Youden indeksi ile (**Tablo 4.5**) değerlendirildi. Kullanılan test kiti için 70 mg/kg cut-off olarak kullanıldığı takdirde testin ÜK hastalığında mukozal aktiviteyi ve hastalık aktivitesini değerlendirmede daha isabetli olacağı düşünüldü (**Resim 4.2**), (**Tablo 4.5**).



Resim 4.2. ROC eğrisi (AUC: 0,95)

5.TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastaları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik inflamatuvar hastalıklardır. Klinik olarak remisyonda İBH hastalarında İBH kliniği ve laboratuvar bulguları düzelirken kronik karın ağrısı, dışkılama sıklığında ve kıvamında değişiklik sık görülen belirti ve bulgular olarak devam etmektedir (Edwards 2001, Farrokhyar 2006, Minderhoud 2004, Siegel 2009).

Klinik olarak remisyonda olan veya tedavi altındaki İBH hastalarında barsak mukozasında düşük dereceli inflamasyon ve kalıcı değişiklikler ortaya çıkar (Saverymuttu 1986). Remisyonadaki İBH hastalarında tedavinin ana hedefi mukozal iyileşmedir (Pineton de Chambrun 2010). Bu hastaların takibinde hastalık aktivite indeksleri, akut faz reaktanları, kalprotektin ve endoskopik görüntüleme kullanılabilir (Girardin 2012). Hastalık aktivite indeksleri ile karın ağrısı belirtisi arasındaki ilişki zayıftır. Benzer şekilde hastalık aktivite indeksleri ile endoskopik iyileşme arasında da ilişki saptanmamıştır (Schirbel 1994). Remisyonda olan İBH hastaları için akut faz reaktanlarından C-reaktif proteinin (CRP) spesifitesi ve sensitivitesi düşük olarak değerlendirilmektedir (Henriksen 2008). Tam mukozal iyileşmeyi gösterebilmek için en ideal yöntem kolonoskopidir. Ancak invaziv, pahalı ve zaman alıcı olması, hastalar tarafından kabul görmeme ihtimali dezavantajları arasındadır. Fekal kalprotektin barsak inflamasyonunda önde gelen biyokimyasal bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (Sohnle 1991, Dale 1985).

İBH hastalarında fekal kalprotektin düzeyi hastalık aktivitesini gösteren klinik, endoskopik ve histolojik parametreler ile korelasyon gösterir (D’Haens 2012). Klinik görünümüne bakılarak remisyonda olduğu değerlendirilen hastalarda fekal kalprotektin seviyelerinin artmış olması histopatolojik düzeyde inflamasyon göstergesidir. İBH hastalarında fekal kalprotektin düzeylerinin yüksekliği hastalığın nüksü ile ilişkili olabilir (Otten 2008).

İBH hastalarında fekal kalprotektin seviyeleri ile bu hastaların klinik, endoskopik ve histolojik aktivitelerinin korelasyonu birçok çalışmada gösterilmiştir. Başta Crohn hastalarında olmak üzere İBH’de semptomlara dayanan aktivite indeksleri ile gerçek mukozal inflamasyon arasındaki kısıtlı ilişki ve laktoferrin, fekal kalprotektin gibi klinik iyileşmeyi gösteren objektif inflamasyon markerlerinin önemi önceden beri vurgulanmaktadır (Sipponen 2008, Langhorst 2008, Schoepfer 2010). Fekal kalprotektin ve laktoferrin gibi biyobelirteçler mukozal iyileşmeyi gösterme konusunda da umut vericidir (Rutgeerts 2007).

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı koyma, prognoz, hastalık aktivitesinin, şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi konularda hekimler için hala bazı sorunlar mevcuttur. Bu durumların her biri için tek bir altın standart test yoktur. Tanı koymak, hastalığın şiddetini değerlendirmek ve tedavi etkinliğini tahmin etmek için semptomlar, klinik muayene, laboratuvar bulguları, radyoloji ve biyopsili endoskopinin kombinasyonu kullanılmaktadır (Vermeire 2006).

CRP, ESR ve inflamasyonun diğer serum göstergeleri, barsak mukozasındaki inflamasyona her zaman eşlik etmediklerinden mukozal inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığını güvenilir bir şekilde yansıtmaktan uzaktırlar (Minderhoud 2007). Bu durumda fekal markerlar araştırmalarda ön plana çıkmıştır. Fekal markerlar için mevcut testlerin İBH'li hastalarda dışkıda kolay uygulanabilir olması araştırma değerini artırmaktadır. Ayrıca serumdaki biyobelirteçler barsak inflamasyonu dışındaki durumlarda da artabilmektedir. Fekal markerlar, gastrointestinal sistemde bakteriyel, paraziter veya viral enfeksiyon yokluğunda İBH için daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Ayrıca dışkıya ait bu belirteçlerin İBH'li hastalarda mukozal inflamasyonu gösterdiği düşünülürse, endoskopik incelemeye gerek görülmeyebilir. Fekal laktoferrin, elastaz, lizozim, myeloperoksidaz, kalprotektin gibi araştırma konusu olmuş dışkıda çok sayıda nötrofil kaynaklı protein bulunmaktadır. İçlerinde en değerli olanı kalprotektin olup 36 kDa ağırlığında kalsiyum ve çinko bağlayan bir proteindir. Kalprotektin granülositlerde sitozolik proteinlerin %60'ını oluşturmasıyla diğer nötrofil markerlarından farklıdır (Vermeire 2006). Kalprotektinin dışkıdaki konsantrasyonu, inflame barsak duvarından lümeneye artmış nötrofil göçünü yansıtır (Roseth 1999). Fekal kalprotektin feçeste plazmadan 6 kat daha yüksek seviyelerde bulunur. Bakteriyostatik ve fungistatik özellikleri vardır (Montalto 2007). Kalprotektin inflamasyonun çok sensitif bir belirteci olmakla beraber bir hastalığa spesifik değildir. Neoplazi, enfeksiyon, gastrointestinal polip gibi hallerde de düzeyleri artabilir. (Vermeire 2006)

Biz çalışmamızda fekal kalprotektinin endoskopik aktivite indeksiyle korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık. Bu konuyla ilgili daha önce yapılan benzer çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bazılarında korelasyon olduğu gösterilirken, bazılarında da korelasyon gösterilememiştir.

Langhorst ve ark. (2008) çalışmasında, ülseratif kolitli hastalarda endoskopik skorun fekal kalprotektin ile korele olduğu fakat CRP ile korele olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada Crohn hastalarının endoskopik skorunun hem fekal kalprotektin hem de CRP ile korele olduğu saptanmıştır. Roseth ve ark. (1997) ülseratif kolit hastaları ile yaptıkları çalışmada fekal kalprotektin ile endoskopik aktivite arasında belirgin korelasyon bulmuşlardır. Vieira ve ark. (2009) hem Crohn hem de ülseratif kolit hastalarında fekal kalprotektin seviyelerinin endoskopik aktivite skorları ve CRP düzeyleri ile korele olduğunu göstermişlerdir. Costa ve ark. (2005) ise, ülseratif kolitli hastalarda fekal kalprotektin değerleri ile endoskopik aktivite arasında bir korelasyon bulmuşlar ancak Crohn hastalarında aynı sonuç ortaya çıkmamıştır. Ayrıca hastalık relapsının belirlenmesinde fekal kalprotektinin Crohn hastalarına göre ülseratif kolitli hastalarda daha güçlü bir prediktif değerinin olduğu sonucuna varmışlardır. Schoepfer ve ark. (2008) irritabl barsak sendromundan İBH'nin ayırdedilmesi konulu çalışmalarının subgrup analizinde, hem Crohn hem de ülseratif kolit hastalarını endoskopik aktivitelerine göre hastalık şiddetin yönünden hafif ve orta olarak iki gruba ayırmışlardır. Orta gruplarda hafif gruplara göre fekal kalprotektin düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ricanek ve ark. (2011) ülseratif kolit hastalarında ölçtükleri fekal kalprotektin

seviyelerini endoskopik aktivite ve CRP düzeyleri ile karşılaştırmışlardır. Her ikisi ile de anlamlı ilişki bulmuşlardır. Ülseratif kolit hastaları endoskopik açıdan değerlendirildiğinde; hafif aktiviteli olanlar ile orta aktiviteliler arasında kalprotektin düzeyleri açısından anlamlı fark olduğu görülürken orta ve şiddetli hastalığı olanlar arasında fark saptanmamıştır. Schoepfer ve ark. (2009) 134 ülseratif kolit hastası ile yaptıkları çalışmada endoskopik aktiviteyi Rachmilewitz aktivite indeksi ile saptamışlardır. Endoskopik aktivite indeksinin kalprotektin, CRP, lökosit sayısı ve klinik aktivite indeksi ile anlamlı şekilde korele olduğunu bulmuşlardır.

Roseth ve ark. (2004) fekal kalprotektin düzeyi $<50 \mu\text{g/g}$ olacak şekilde klinik remisyonda olan toplam 44 hasta (28 ÜK, 17 CH) ile yaptıkları çalışmada, hastalara mukozal iyileşme açısından endoskopi yaparak biyopsi almışlar ve 44 hastadan 38'inde tam mukozal iyileşme göstermişlerdir.

Mukozal iyileşmenin bir göstergesi olarak fekal kalprotektin kullanılabilir (Arnott 2002). Ayrıca fekal kalprotektin düzeyleri düşükse hastalığın prognozu daha iyidir ve nüks riski de daha azdır (Tibble 2002).

Bizim çalışmamızda; ülseratif kolit hastalarında fekal kalprotektin düzeylerinin, endoskopik aktivite indeksi ile uyumlu olduğu görüldü. Fekal kalprotektinin ülseratif kolit hastalarında endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonunun bulunması, daha önceki çoğu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Sonuçlar ayrıca farklı cut-off değerleri kullanılarak değerlendirildi. Cut-off 50 mg/kg için duyarlılık yüksek, özgüllük düşük bulundu. 100 mg/kg için ise özgüllük %100 iken NPV düşük olarak gerçekleşti. 50, 70 ve 100 mg/kg cut-off değerlerinden 70 kesme noktasının ÜK hastalarında mukozal iyileşmeyi ya da hastalık aktivitesini göstermede daha faydalı olduğu değerlendirildi. Farklı cut-off değerleri olarak 50, 70 ve 100 mg/kg ROC analizi ile değerlendirildiğinde 70 mg/kg cut-off'un ÜK hastalığında mukozal aktiviteyi ve hastalık aktivitesini değerlendirmede daha uygun bir kesme noktası olacağı sonucuna varıldı.

ÜK, alevlenme ve remisyon döngüsü ile seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların, hastalık şiddetine ve lezyonların bulunduğu bölgeye göre ayrılarak FK-EAI korelasyonunun değerlendirilmesi çalışmaların özgünlüğünü artıracak ve literatüre olan katkısı daha belirgin olacaktır. Ayrıca diğer laboratuvar belirteçlerinin de beraberinde değerlendirilip karşılaştırılması fekal kalprotektinin hastalık tanısında, aktivite tahmin ettirmede ve tedavi cevabının ortaya konulmasındaki etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesini sağlayacaktır.

İBH hastalarında klinik sonuçları ve FK cut-off düzeylerini değerlendirecek gelecek çalışmalar, ticari olarak sunulmuş hangi FK ölçüm testinin kullanıldığını göz önünde bulundurmalıdır çünkü FK cut-off düzeyleri her ELISA testi için ayrı ayrı ayarlanmış ve doğrulanmıştır (Kristensen 2015). Endoskopik olarak aktif İBH'yi inaktiften ayıran cut-off seviyesi ilgili yapılmış çalışmalar muhtemelen farklı ticari kitlerin kullanılması nedeniyle farklı

sonuçlar ortaya koymaktadır. Bunlardan biri sadece Crohn hastalığı (CD) hastalarında çalışılmış ve Calpro AS, Oslo, Norveç'ten bir ELISA testi kullanarak en uygun FK kesme seviyesini 100 µg/g olarak bulmuştur (Sipponen 2008). ÜK hastalarında ise Calpro AS'nin aynı testi kullanılarak, 110 µg/g'ın uygun bir cut-off düzeyi olduğu değerlendirilmiştir (Kristensen 2014). Genova Diagnostics, Asheville, North Carolina ABD'den bir ELISA testi kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada hem ÜK hem de CD hastaları araştırılmış ve 250 µg/g kesme seviyesi ile sonuçlanmıştır (D'Haens 2012). Kristensen ve ark. (2014) endoskopik olarak aktif ÜK'yi inaktiften ayıran cut-off seviyesini Bühlmann Laboratories, Schönenbuch, Switzerland tarafından üretilen FK testi ile 259 µg/g olarak bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada farklı bir mukozal enflamasyonun bile FK düzeylerini etkilediği sonucuna varmışlardır. Sadece Mayo Skorlaması 0 (yani normal endoskopi) endoskopik remisyon olarak kabul edildiğinde bu durumun daha düşük kesme seviyeleri ile sonuçlandığı görölmüştür (Calpro için 61 µg /g ve Bühlmann için 96 µg /g). Bu nedenle, endoskopik olarak normal olan bir mukozada histolojik tutulumun artmış FK'ye katkıda bulunup bulunmayacağına araştırılması ve bir değişken olarak histopatolojinin eklenmesinin tanısai doğruluğu artırıp artırmayacağı üzerinde düşünölmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

CRP, İBH tanı ve takibinde tüm laboratuvar markerları arasında en çok üzerinde çalışılan ve şimdiye kadar faydası gösterilmiş en iyi belirteç gibi görünmektedir. Diğer biyobelirteçlere göre avantajları olsa da intestinal enfamasyon söz konusu ise CRP ideal bir marker olmanın uzağındadır. Ayrıca CRP'nin CH olan hastalara göre ÜK'li hastalarda hastalık aktivitesi açısından korelasyonu daha düşük bulunmuştur. ESH, lökosit ve trombosit sayısı, albümin, beta-2 mikroglobulin, serum neopterin düzeyi, C3, C4, interlökin 2 gibi belirteçler de İBH'de çalışılmış ve hastalık aktivitesini göstermede faydalı bulunmuştur (Ertuğrul 2007, Tunç 2002 , Erdil 2003).

İBH tanılı hastalarda barsak inflamasyonunu belirlemede fekal markerların daha spesifik ve umut verici oldukları ortaya çıkmaktadır. Gerek CH'da gerekse ÜK'de fekal kalprotektinin hastalık aktivitesi ile yakın korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Roseth 1997).

İBH'de hastalığın tanısının konulması, aktivasyonunun tespiti, tedaviye cevabın ve bu cevabın devamlılığının öngöröllebilmesi için özėül laboratuvar belirteçlerin bulunması gün geçtikçe daha da önemli hale gelmektedir. İntestinal enflamasyonun izlenmesi için sıklıkla kullanılan CRP, ESH, ve diğer akut faz reaktanları gibi belirteçlerin intestinal hastalık aktivitesi ile korelasyonun düşüktür. Bu nedenle intestinal hastalık aktivitesini yüksek özėüllük ve duyarlılıkla gösterecek ideal belirteçler araştırılmakta ve özellikle fekal belirteçler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu yeni belirteçlerden fekal kalprotektinin Foell ve ark. (2009) alışmasına göre İBH'nin ayırıcı tanısının yapılabilmesinde duyarlılığı %63-100, özėüllüėü %79-93, pozitif prediktif değeri %75-90 ve negatif prediktif değeri %51-100 olarak bulunmuş ve son derece önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.

Ünal ve ark. (2012) pediatrik hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada ÜK grubunun tamamında FK değerlerini kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Hastalığın aktivitesi arttıkça FK değerlerinde de artışın gözlenmesi ÜK'li hastalarda FK'nin tanı ve takip için kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Uslu ve ark. 2011) pediatrik çalışmalarında fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivite indeksleri arasında bir korelasyon saptamamışlardır. Diğer değerlendirilen parametrelerden ise sadece fekal kalprotektin düzeyi ile trombosit sayımı arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur. Hasta sayısının az olmasının sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Yalçın Taymez (Tıpta Uzmanlık Tezi/yök tez no:412663/Yalçın Taymez/2015) 30 aktif,30 inaktif ÜK hastasını dahil ettiği Ülseratif kolit olgularında inflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde hızlı fekal kalprotektin testinin değeri başlıklı tez çalışmasında FK düzeylerini Mayo ve Rachmilewitz skorlama indeksleri ile karşılaştırmış ve her iki grupta da pozitif korelasyon olduğu olduğu sonucuna varmıştır. Aktif ÜK'li grupta CRP ve FK düzeyleri inaktif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. FK sensitivite ve spesifitesini 50-100-150-250 µg /g cut-off değerleri için değerlendirdiğinde inaktif hastalığı değerlendirmede 50 µg /g ve altındaki değerleri, aktif hastalığı değerlendirmede 150 µg /g ve üzeri değerleri güvenli olarak saptamıştır (Taymez 2015).

L Kwapisz ve ark. (2015)çalışmasında 126 İBH tanılı ya da ön tanılı hastanın FK düzeyleri endoskopik belirtilerle karşılaştırıldığında aktif organik hastalığı göstermede 100 µg /g'ın altındaki sonuçlar için Sn =% 83, Sp =% 67, PPV =% 65 ve NPV =% 85 olarak belirlendi. 200 µg /g'dan daha yüksek FK değerlerini kullanıldığı takdirde Sn =% 66, Sp =% 82, PPV =% 73 ve NPV =% 77 idi.Hastalığın yeri dikkate alındığında kolonda hastalık aktivitesi tespit edilmesi durumunda FK seviyelerinin daha fazla korele olduğu görüldü.

Wei-Chen Lin ve ark. 2015) Asya bölgesinden toplam 88 İBH hastası (36 Crohn hastalığı ve 52 ülseratif kolit) ile yapmış oldukları çalışmada CH hastaları için FK'yi, CDEIS (Crohn Disease Endoscopic Index of Severity) (r = 0.465, P = 0.005) ve CRP (r = 0.528, P = 0.001) ile korele bulmuşlardır. ÜK hastalarında da FK seviyelerini UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) (r = 0.696, P <0.0001) ve CRP (r = 0.529, P = 0.0005) ile korele bulmuşlardır. FK'nin, CD hastalarında, cut-off olarak 918 µg/g kullanıldığında, endoskopik remisyonu (CDEIS <6) % 50 duyarlılık ve % 100 özgüllük (AUC: 0.74) ile öngörebileceğini düşünmüşlerdir. ÜK hastalarında da cut-off olarak 191 µg /g kullanıldığında,% 88 duyarlılık ve% 75 özgüllükle (AUC: 0.87) endoskopik remisyonu (UCEIS <3) tahmin etmek için kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ülseratif kolit hastalarında alevlenme şüphesi ile intestinal mukozal enflamasyonu değerlendirmek için yapılan kolonoskopi esnasında ortaya konulan endoskopik aktivite skorlamasını gaita numunesinden ölçülen kalprotektin değeriyle karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamıza, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hepatoloji/İBH polikliniğine Eylül-2016 ve Şubat-2018 tarihleri arasında başvuran ve kolonoskopi yapılan 50 olgu dahil edildi.

- 1- *İmmünokromatografik hızlı test kiti*yle ölçülen fekal kalprotektin düzeyleri 11 hastada 50 mg/kg ve altında, 27 hastada 51-149 mg/kg arasında, 12 hastada 150 mg/kg ve üzerinde bulundu. Test çalışma prosedürüne göre 50 ve üzeri değerler hastalık aktivitesi yönünden anlamlı kabul edilmekteydi.
- 2- Kalprotektin ölçümü için dışkı numuneleri alınan hastaların kolonoskopi tetkikleri hastanemiz gastroenteroloji bölümünde gerçekleştirildi. Değerlendirmede *Rachmilewitz Endoskopik İndeksi* kullanıldı. İndekse göre skor ≥ 4 ise aktif hastalık lehine bulgu olarak kabul edildi. Remisyonadaki ülseratif kolit olguları için skarlama < 4 olarak alındı.
- 3- FK tanı testi ile endoskopi skoru arasındaki ilişkinin belirlenmesi için pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu($r=0,888661$)($p<0,001$).FK tanı testinin tanısal değeri için, endoskopi skoru altın standart olarak alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi yapıldı. (AUC) 0,95 olarak gerçekleşti. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. FK için 50, 70 ve 100 mg/kg değerleri cut-off olarak seçildi. Bu değerler için hesaplanan duyarlılık ve özgüllük oranları ile ROC analizi gerçekleştirildi. Kullanılan test kiti için hastalık aktivitesini tahmin ettirici en uygun cut-off değeri olarak 70 mg/kg belirlendi.
- 4- Çalışmamızda ülseratif kolit hastalarında fekal kalprotektin düzeylerinin, endoskopik aktivite indeksi ile korele olduğu görüldü. Fekal kalprotektinin ülseratif kolit hastalarında endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonunun bulunması, daha önceki çoğu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Sonuçlar ayrıca farklı cut-off değerleri kullanılarak değerlendirildi. Cut-off 50 mg/kg için duyarlılık yüksek, özgüllük düşük bulundu. 100 mg/kg için ise özgüllük %100 iken NPV düşük olarak gerçekleşti. 50, 70 ve 100 mg/kg cut-off değerlerinden 70 kesme noktasının ÜK hastalarında mukozal iyileşmeyi ya da hastalık aktivitesini göstermede daha faydalı olduğu değerlendirildi. Farklı cut-off değerleri 50, 70 ve 100 mg/kg ROC analizi ile değerlendirildiğinde 70 mg/kg cut-off'un ÜK hastalığında mukozal aktiviteyi ve hastalık aktivitesini değerlendirmede daha uygun bir kesme noktası olacağı düşünüldü.
- 5- Çalışmamızın sonuçlarına göre dışkı kalprotektin ölçümü ülseratif kolit alevlenmesini öngörmede ve belirsiz semptomları olan hastaların endoskopi ihtiyacını belirlemede

ve tedavi takibinde kullanılabilecek invaziv olmayan bir yöntemdir. Test kitinin bizim kullandığımız versiyonunun 300 mg/kg'ın üzerindeki değerleri sayısal olarak vermemesi, laboratuvar tarafı olduğumuzdan hastaların klinik durum ve ilaç kullanım öykülerini sorgulayamamak bizim çalışmamızın kısıtlılıklarıydı.

- 6- Literatüre bakıldığında FK'nin çokca araştırılmış ancak bağırsağın nötrofilik inflamasyonunda hastalıkla ilgili spesifik bir biyogösterge olmayan bir biyobelirteç olduğu görülür. Belirsiz semptomları olan hastaların ve İBH teşhisi için endoskopi gereksinimi olan kişilerin belirlenmesinde , tedavi etkinliğinin gözlenmesinde, hastalık alevlenmesini tahmin etmede invazif olmayan yararlı bir göstergedir. FK, ÜK ve CH'daki hastalık aktivitesiyle yakından alakalıdır ve mukozal iyileşmenin nesnel bir biyolojik belirteçidir. Bununla birlikte, farklı hastalık dereceleri için onaylanmış cut-off değerleri hala bulunmamaktadır. Ve ortaya konulup kabul ettirilmesi de büyük olasılıkla kolay değildir. Klinik remisyonu olan hastalarda seri ölçümlerde FK yükselmesi klinik nüksü öngörebilir. Hastalık aktivitesi, objektif inflamasyon belirteçleriyle izlenirken terapiye ve terapötik sonuçlarla bağlantı kurmada FK'nin ilgi çekici bir seçenek olmaya devam edeceğini düşünüyoruz.

7.KAYNAKLAR

A Tezel, G Dökmeci, M Eskiocak, H Ümit and AR Soylu. Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya, Turkey. The Journal of International Medical Research 2003; 31(2): 141-8

A.G. Roseth, E. Aadland&K. Grzyb Normalization of Fecal Calprotectin:a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2004;39:1017-1020

Ahmet ERDİL , Ahmet TÜZÜN , Nuri ERÇİN , Uğur MUŞABAK , Zeki YEŞİLOVA , Sait BAĞCI_ Ülseratif Kolitli hastalarda immün aktivasyon göstergeleri. Türkiye Klin J Gastroenterohepatoloji 2003;14:121-125

Angriman I, Scarpa M, D’Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. Clin Chim Acta 2007;381(1):63-8

Arnott IDR, Watts D, Ghish S.Is clinical remission the optimum therapeutic goal in the treatment of Crohn’s disease? Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(5):857-67

Baykal Y,Naharcı Mİ İnflamatuvar barsak hastalığı. Sendrom 2005; 17(4):61-84.

Bernstein CN Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterol. 2002; 18(4): 428-34.**Berntzen HB**, Olmez U, Fagerhol MK. The leukocyte L1 protein in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 1991; 20(2): 74-82.

Bilge TUNÇ, Z.Mesut Yalın KILIÇ , Semra AKTAŞ , Erkan PARLAK , Aysel ÜLKER , Mustafa BALCI. Serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivitesini belirlemedeki değeri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2002;1(2):67-73

Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;44(5):653-74.

Bulut T. İnflamatuvar barsak hastalıklarında medikal ve cerrahi tedavi prensipleri. Ankem Dergi 2003; 17(4): 365-370.

Bunn SK, Bisser WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32(2): 171-7.

Cakal B, Gokmen A, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54(4): 842-7.

Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989; 34(12): 1841-54.

Caradonna L, Amati L, Lella P. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(6): 1495-502.

Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1994; 35(2):231-5.

Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA, Cellai P, Ilari I, Prisco D, et al. Persistence of hemostatic alterations in patients affected by Crohn's disease after bowel surgery. *Thromb Res*. 1997;87(6):539-46

Cima RR, Pemberton JH. Medical and Surgical Management of Chronic Ulcerative Colitis. *Arch Surg*. 2005; 140(3): 300-10.

Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol*. 1995; 42(5): 551-6.

Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54(3):364-8

Cutolo M, Capellino S, Sulli A. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1089: 538-47.

D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218-24

Dağlı Ü, Törüner M, Hamzaoglu H, Tezel A, Ensari A. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı (Dağlı Ü, ed), 2006; 3-10

Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of highly immunogenic human leukocyte protein, L1 antigen. *Eur J Biochem*. 1983; 134(1): 1-6.

Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and

immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. *Am J Clin Pathol.* 1985; 84(1):24-34

Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1999; 44(1): 1-13.

De Vos M, Dewit O, D'Haens G, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012; 6(1):557-62.

Dotan I, Mayer L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2002; 18(4): 421-7.

Duerr H. R. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North Am.* 2002;31(1):63-76.

Edwards J.T., Radford-Smith G.L., Florin T.H. Chronic narcotic use in inflammatory bowel disease patients: prevalence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16(11):1235–8.

Erbayrak M, Turkey C, Eraslan E, Çetinkaya H, Kasapoğlu B, Bektaş M. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(5):421-5.

F Ünal, E Semizel, M Serdar, Ç Ö Ecevit, Y Karaca, E M Yılmaz, Çocuklarda Ülseratif Kolit Tanısının Belirlenmesinde Fekal Kalprotektinin Rolü. *Güncel Pediatri* 2012; 10: 80-4

Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, et al. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(4) 414–20.

Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leukocyte derived protein (L1). *Scand J Hematol.* 1980; 24: 393-398.

Farrokhyar F., Marshall J.K., Easterbrook B., Irvine E.J. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12(1): 38–46

Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.

Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(8): 1949-54.

Feldman M, Friedman SL, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. In: Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. Philadelphia,2010:1942-1947

Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, Asproudis I, Tsianos EV. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestation in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15(6): 29-34.

Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58(6): 859– 68.

Foell D, Wittkowski H, Vogl T, et al. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol.* 2007; 81(1): 28–37.

Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology, Second edition, McGraw-Hill Company 2003, 108-130.

Girardin M., Manz M., Manser C.,et al First-Line Therapies in Inflammatory Bowel Disease *Digestion* 2012;86(1):6–10

Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2009;41(1):56-66.

Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol.*2003; 98(3): 520-1.

Hanauer SB, Hommes DW, Inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 ;6(4):499-500

Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe, Çeviri Editörü: Prof.Dr.Kadir Biberoglu Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2013 Cilt:2, 1886-1899. ISBN:978-975-420-971-6.

Haskell A, Andrews CW Jr, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of 'backwash' ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(11):1472-81

Haslam N, Mayberry JF, Hawthorne AB, et al. Measles, month of birth and Crohn's disease. *Gut* 2000;47(6):801-3.

Henriksen M, Jahnsen J. et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57(11):1518-23

Hermon-Tylor J. Protagonist. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49(6):755-56.

Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):673-8.)

Holt J, Fagerhol MK, Dale I. Quantitation of leukocyte L1 protein in urine. *Acta Paediatr Scand.* 1983; 72(4): 615-6.

I Striz, I Trebichawsky. Calprotectin-a pleotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 2004; 53(3): 245-53

İbrahim ERTUĞRUL ,Ömer Faruk YOLCU,Salih CESUR,Ülkü DAĞLI,Ömer BAŞAR,İlhami YÜKSEL. İnflamatuvar barsak hastalıkları aktivitesi ile serum neopterin düzeyi arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007;6(2):56-61

İpek S, Çekiç C, İnflamatuvar barsak hastalığında fekal kalprotektinin akut faz reaktanları ve endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonu ve hastalık şiddetine göre fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2016; 15(1):5-10

Jarnerot G, Halfvarson J, Tysk C. Twin studies in inflammatory bowel disease-a review. *Austral-Asian Journal of Cancer* 2007; 6(1):1-9

Kallel L, Ayadi I, Matri S, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(3): 340-5.

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. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(11): 2925-31.

Kaymakoğlu S, Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A, eds. *Gastroenteroloji Nobel Tıp Kitapevleri* İstanbul 2001, 189-211.

Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(6): 467-75.

Kok L, Elias SG, Witteman BJ, et al. Diagnostic accuracy of point-of care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. *Clin Chem.* 2012; 58(6):989-98

Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(4):742-56.

Kristensen V, Moum B. Correspondence: fecal calprotectin and cut-off levels in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 50(9): 1183-4.

Kristensen V, Klepp P, Cvancarova M, Roseth A, Skar V, Moum B. Prediction of endoscopic disease activity in ulcerative colitis by two different assays for fecal calprotectin. *J Crohns Colitis* 2015; 9(2):164-9.

L Kwapisz, M Mosli, N Chande, B Yan, M Beaton, J Micsko, et al. Rapid Fecal Calprotectin Testing to Assess for Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease: A Diagnostic Cohort Study *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(6):360-6.

Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2014; 2(1):30-7.

Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):162-9

Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, et al. The intra-individual variability of fecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9(1):26-32

Lavy A, Brodie E, Reif S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study. *Dig Liver Dis.* 2001;33(6):472-6.

Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140(6):1817-26.

Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006 130(3): 940-87,

Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(8):1407-15.

Lin W-C, Wong J-M. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(48): 13566-73

Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33(6): 779-82.

Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Lindor KD, Larusso NF. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Dis.* 1997; 3(4): 288-302.

Lux G, Fruhmorgen P, Phillip J, Zeus J. Diagnosis of inflammatory diseases of the colon: Comparative endoscopic and roentgenological examinations. *Endoscopy* 1978; 10(4):279-84

Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007 ;119(6): 1113-9.

Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson R, Brun JG. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31(6): 351-4.

Manz M, Burri E ,Rothen C, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort:an observational study. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:5

Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54(10): 1481-91.

Metin Korkmaz, Ülgen Zeki Ok, Parazitolojide Laboratuvar, Türk Parazitoloji Derneği Yayın No:23, 16.Bölüm Adı: Hızlı Tanı Testleri Yazar: Sema Ertuğ, s.255-258 / Bornova/İZMİR 2011/Meta Basım

Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci.* 2004; 49(3): 469–74

Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. What Predicts Mucosal Inflammation in Crohn's Disease Patients? *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(12):1567-72

Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Fecal calprotectin in first-degree relatives of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(1):132-6

Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(2):1569-82.

Mullin GE, Lazenby AJ. Increased interleukin-2 mRNA is in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not UC. *Gastroenterology* 1992; 102(5): 1620-7.

Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol.* 1998; 160(3): 1427–35.

Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10:32

Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: A comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(1):17-22.

Osterman MT, Aberra FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(11):1887-93.

Otten CM, Kok L, Witteman BJ et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(9):1275-80.

Özden A. Güncel Gastroenteroloji (Türkiye'de iltihabi barsak hastalığı tarihine kısa bakış) 2013; 17/4: 294-298.

Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987; 92(1):181-5.

Peyrin-Biroulet L, Standaert –Vitse A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: fact and perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(12):1561-6.

Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7(1):15-29.

Quirke P Antagonist. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49(6):757-60.

Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(0):2410-22.

Reumaux D, Sendid B, Poulain D, et al. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Prac Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17(1):19-35.

Ricanek P, STEPHAN Brackmann S, Perminow G, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46(9):1081-91

Roseth A, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(9):793-8.

Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58(2):176-80.

Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(1):50-4.

Roth J, Goebeler M, Sorg C. S100A8 and S100A9 in inflammatory diseases. *Lancet* 2001; 357(9261):1041.

Rutgeerts P, Vermeire S. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007; 56(4):453-5.

Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS. Plasma levels of the leukocyte L1 protein in febrile conditions: relation to etiology, number of leukocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44(4): 357-62.

Sandler RS, Loftus Jr EV. Kirsner's inflammatory Bowel Disease. (Epidemiology of inflammatory bowel diseases)(Sartor RB, Sandborn WJ, eds). Philadelphia, Saunders, 2004; 245-262.

Sands BE, Crohn's Disease. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, (Feldman M, ed), Eighth edition, Saunders, 2006; 2459-2498.

Saunders MD, Surawicz CM. Clinical Practice of Gastroenterology (Crohn's disease of the colon) (Brandt LJ, ed). Philadelphia 1999; Vol. 1, 685-695.

Saverymuttu SH. Clinical remission in Crohn's disease-assessment using faecal 111 in granulocyte excretion. *Digestion* 1986; 33(2):74-79.

Scarpa M. D'Inca R, Basso D, et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(6):861-9.

Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, 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. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(1):162-9

Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(12):1851-8.

Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 ;14(1):32-9.

Siegel C.A. MacDermott R.P. Is chronic pain an extraintestinal manifestation of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(5):769–71.

Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 ;14(1):40-6.

Sohnle PG, Collins-Lech c, Wiessner JH. Antimicrobial activity of an abundant calcium-binding protein in the cytoplasm of human neutrophils. *J Infect Dis.* 1991; 163(1):187-92.

Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vitko S. MRP8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Ann Transplant.* 2001; 6(2): 6-9.

Su C, Lichtenstein GR. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ulcerative Colitis) (Feldman M, ed). Eighth ed. Saunders,2006; 2499-2548.

Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(8): 841-5.

Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2):207-14.

Szarszewski A, Korzon M, Kurlenda J, Liberek A, Kamińska B, Bogotko- Szarszewska M, Zagierski M. Faecal calprotectin: a new acute inflammatory reactant in the diagnosis of childhood Inflammatory Bowel Disease- own experience. *Med Sci Monit.* 2003; 9(4): 11-13.

Taymez Yalçın /Tıpta Uzmanlık Tezi/yök tez no:412663/2015

Tibble J, Teahon K,Thjodleifsson B,Roseth A, Sigthorssin G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M,Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47(4):506-13.

Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2001; 7(4):460-65.

Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119(1):15-22.

Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol* 2002; 123(2):450–60.

Tozer PJ, Whelan K, Phillips RK, Hart AL. Etiology of perianal Crohn's disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(10): 1591-8.

Tözün N, Atuğ Ö. Klinik Gastroenteroloji (İltihabi Barsak Hastalıkları, Memik F, Ed.) Nobel & Güneş Kitabevi /Bursa, 2004; 448-461.

Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005; 81(959): 580-5.

Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N ve ark. Çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011; 54(1): 22-27.

Ünal HÜ. Crohn hastalığında tedaviye güncel bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 2012; 16(1): 11-25.

Üzerk M, Çetinkaya H. Ülseratif kolitin klasik tedavisine genel bakış ve anti-TNF ajanların rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2009; 13(1): 41-47.

van Rheenen P. Do not read single calprotectin measurements in isolation when monitoring your patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20(8):1416-7.

van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010; 15;341:c3369.

Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:542363.

Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(22):2702-7.

Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10(5):661-5.

Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful magic or unnecessary toys. *Gut*. 2006; 55(3): 426-31.

Vieira A, Fang CB, Rolim EG, et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes*. 2009;2:221.

Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(36):5584-9.

Walker TR, Land ML, Kartashov A, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44(4):414-22

Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9:21–29.

Waye J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am*. 1990; 74(1):51-65

Waye J. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease *Gastrointest Endosc*. 1977; 23(3):150.

Wei-Chen Lin, Jau-Min Wong, Chien-Chih Tung, Ching-Pin Lin, Jen-Wei Chou, Horng-Yuan Wang. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21(48):13566-73.

Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79(2):200-6.

Williams JG, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990; 31(2): 187-93.

Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(9):1550-6.

Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(2):253-62.

Zwas F, Cirillo NW, el-Serag H, Eisen RN. Colonic mucosal abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastrointest Endosc*. 1996; 43(5):463-6.

TEZ YAZARININ AKADEMİK ÇALIŞMALARI

Sunduğu seminerler:

- Solunum sistemi ile ilgili virüsler
- Otoantikorların laboratuvar tanısı
- Tüberküloz şüpheli klinik örneklerin mikrobiyolojik değerlendirmesi
- Fungal infeksiyon etkenlerinin laboratuvar tanısı
- Leyişmanyaz, genel bakış, tedavi, mikrobiyolojik tanı

Sunduğu literatürler:

- Human Listeriosis Caused by *Listeria ivanovii*/Emerging Infectious Diseases www.cdc.gov/eid
Vol. 16, No. 1 January 2010
- Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*
frontiers in Microbiology 2015; 6:658.
- Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease
Scandinavian Journal of Gastroenterology 2015; 50: 74–80

Posterler:

- Kan Kültürlerinden İzole Edilen Klebsiella Türlerinin Antibiyotik Duyarlılıkları

Metin Doğan, Selin Uğraklı, Emine Ülkü Okumuş, Mahmut Baykan, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

XXXVII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi-2016

- Kan Kültürlerinde Üreyen Acinetobacter Türlerinin Kolistin, Tigesiklin ve Diğer Antibiyotiklere Karşı Direnç Profilleri

Metin Doğan ,Selin Uğraklı ,Emine Ülkü Okumuş, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

XXXVII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi-2016

- *Fusarium spp.* ' nin Etken Olduğu Bir Peritonit Vakası

Selin Uğraklı, Metin Doğan, Bahadır Feyzioğlu, Emine Ülkü Okumuş, Halil Zeki Tonbul, Mehmet Asıl, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD

31. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanım Kongresi-2016

Yayınlar:

-Research Article: Identification of Bacterial Pathogens in Blood Specimens and Antibiotic Resistance Profiles of Acinetobacter Species in a University Hospital, Konya

Selin Ugrakli ,Emine Ülkü Okumuş, Metin Doğan

Journal of Clinical Microbiology and Biochemical Technology/DOC-20170119-WA0001

