

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA
SERUM BETA 2 MİKROGLOBULİN DÜZEYİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Uzm. Dr. Bülent YILMAZ

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA
SERUM BETA 2 MİKROGLOBULİN DÜZEYİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Uzm.Dr.Bülent YILMAZ

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Serap ARSLAN

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında değerli katkılarından dolayı tez yöneticisi olan Prof. Dr. Serap Arslan hocama, çalışmanın gerçekleşmesinde önemli katkı ve desteği bulunan Doç. Dr. Seyfettin Köklü bey'e, çalışmanın istatistiğini yapan ve büyük emek harcayan Doç. Dr. Osman Yüksel bey'e, ünite hemşirelerimiz ve tüm çalışanlarına, gastroenteroloji laboratuvarında görevli personelimiz Mahmut bey'e, gereçlerin temininde yardımlarından dolayı Ferring ilaç şirketlerine, fedakarlık ve desteklerinden dolayı değerli eşim Güneş hanımefendiye teşekkür ederim.

ÖZET

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Serum Beta 2 Mikroglobulin Düzeyinin Hastalık Aktivitesi İle İlişkisi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji yandal uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır, Ankara 2013. İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Kolon ve/veya ince barsak mukozasında yaygın lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu inflamatuvar reaksiyonda lenfokinler, sitokinler, lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörler rol alır. Beta 2 mikroglobulin (β 2M) lenfositlerden salınan düşük moleküler ağırlıklı (11800 d) bir proteindir. Bu çalışmamızda İBH'da serum β 2M düzeyinin hastalık aktivitesi ve tutulum ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), beyaz küre sayısı (BK) ve C- reaktif proteinin (CRP), inflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalık aktivitesini iyi predikte ettiği bilinmektedir. Serum β 2M seviyeleri bütün kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda artış gösterir ve bu artış hastalığın şiddeti ile de ilişkilidir(5,6). Bu ilişkinin İBH'da aktivasyon ve gastrointestinal kanaldaki tutulum ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma 78 İBH (43 Ülseratif kolit-35 Crohn) tanısı almış olan hasta ile 30 sağlıklı kontrol olguyu içermektedir. Çalışmamızda enzimatik metot kullanılarak serum β 2M düzeyleri ölçüldü. İBH hastaları hastalık aktivitesine göre aktif ve remisyonda olmak üzere iki gruba ayrıldı. Anatomik tutulum bölgelerine göre Ülseratif kolit(ÜK) hastaları sol tip ve pankolit; Crohn hastaları(CH) hastaları ileit, ileokolit (az sayıda izole kolit olguları bu gruba dahil edildi) olarak gruplara ayrıldı. Tüm bu gruplarda β 2M düzeyleri karşılaştırıldı.

Sonuç olarak CH ve ÜK hastalarında ortalama serum β 2M düzeyleri sağlıklı (kontrol) gruptan belirgin olarak yüksekti. Hastaların aktif dönemlerinde β 2M düzeyleri remisyona dönemlerine göre anlamlı yüksek bulundu. ÜK ve CH grupları arasında β 2M düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Serum β 2M seviyeleri İBH hastalarında hastalık aktivitesini göstermekte kullanılabilir bir parametredir.

Anahtar kelimeleri: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, beta 2 mikroglobulin

ABSTRACT

The Role of Serum Beta 2 Microglobulin in Evaluating Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease, Prepared as an Internal Medicine Gastroenterology subspecialty thesis, Ankara 2013. The inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammation of the digestive tract. The mucosa of the colon and small intestine of patients are common lymphoplasmacytoid cell infiltration. The inflammatory markers plays role in this inflammatory reaction such as lymphokines, cytokines and leukotriene. Beta 2 microglobulin (β 2M) is a low molecular weight protein (11800 d) mainly released from activated lymphocytes. In the study we examined β 2M serum levels in patients suffering from IBD, to assess the extent of the disease and the possible correlation between these serum levels and the activity of IBD. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood cell count (WBC) and C-reactive protein (CRP) are known to be good predictors of disease activity in IBD. Serum β 2M levels increase in all chronic inflammatory and autoimmune disease. This increase is linked to the severity and extant of inflammation. Overall, 78 IBD patients and 30 healthy controls were enrolled. We examined β 2M serum levels in 43 ulcerative colitis (UC) patients, 35 with Crohn's disease (CD) and 30 control subjects, using an enzymatic method. UC and CD patients were divided into two groups according to disease activity: Active and remission. Subjects were divided into two groups according to extend of disease: Left and pancolitis for UC ; İleitis and ileocolitis for CD. All groups were compared for the mean serum β 2M levels. As a result, mean β 2M values were significantly higher in UC and CD patients than in healthy controls. Mean β 2M values were significantly higher in IBD activity than remission. The difference between groups (UC and CD) in terms of serum β 2M levels was statistically insignificant. Serum β 2M levels may be used as indicator to demonstrate disease activity in patient with İBH.

Keywords: Ulcerative colitis, Crohn disease, beta 2 microglobulin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
GRAFİKLER.....	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA.....	28
SONUÇLAR.....	31
KAYNAKLAR.....	32
EKLER.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

İBH	İnflamatuar Barsak Hastalıkları
GİS	Gastrointestinal Sistem
ÜK	Ülseratif Kolit
CH	Crohn Hastalığı
İK	İndetermine Kolit
β2M	Beta 2 Mikroglobulin
CRP	C-Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
Hb	Hemoglobin
IFN	İnterferon
İL	İnterlökin
CDAİ	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
HBI	Harvey Bradshaw İndeksi
HLA	İnsan Lökosit Antijeni

ŞEKİLLER

Şekil.1: İBH etyopatogenezi.....	3
Şekil.2 : Barsaklarda intraluminal patojenlere karşı oluşan immun cevap.....	4
Şekil.3 : CH yaygın tutulum özellikleri.....	5
Şekil.4 : ÜK yaygın tutulum özellikleri.....	6

TABLOLAR

Tablo.1 Ülkemizde İBH Epidemiyolojisi.....	2
Tablo.2 ÜK-Hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması (Mayo skoru).....	7
Tablo.3 ÜK hastalarında kullanılan tanımlamalar.....	8
Tablo.4 CDAİ hesaplanırken alınan parametreler ve ağırlık katsayıları.....	9
Tablo.5 Harwey-Bradshaw indeksi (HBI).....	9
Tablo.6 Grupların analizi.....	16
Tablo.7 Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar verileri.....	17
Tablo.8 ÜK ve CH'nın mikroglobulin ve değişkenlerin korelasyon analizi.....	19
Tablo.9 ÜK ve Kontrol grubunda inflamasyon belirteçlerinin ROC analizi.....	21
Tablo.10 CH ve Kontrol grubunda inflamasyon belirteçlerini ROC analizi.....	22
Tablo.11 Aktif ve remisyonadaki ÜK hastaların verilerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo.12 Aktif ve remisyonadaki ÜK hastaların belirteçlerinin ROC analizleri.....	24
Tablo.13 Aktif ve remisyonadaki CH'nın verilerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo.14 Aktif ve remisyonadaki CH'nın belirteçlerinin ROC analizleri.....	27

GRAFİKLER

Grafik.1	Gruplarda mikroglobulin düzeyleri.....	19
Grafik.2	ÜK grubu ve Kontrol grubu inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrileri..	20
Grafik.3	CH grubu ve Kontrol grubu inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrileri....	21
Grafik.4	Aktif ve remisyonadaki ÜK hastaların mikroglobulin düzeyleri.....	23
Grafik.5	Aktif ve remisyonadaki ÜK inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrileri.....	24
Grafik.6	Aktif ve remisyonadaki CH mikroglobulin düzeyleri.....	26
Grafik.7	Aktif ve remisyonadaki CH inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrileri.....	26

GİRİŞ VE AMAÇ

İBH gastrointestinal sistemin(GİS) çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. ÜK, CH ve kliniğin tam olarak tanımlanamadığı İndetermine kolit (İK) olarak 3 grupta incelenmektedir. İBH'nın etiyolojisinden genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve konakçı immün cevabı gibi faktörler sorumludur. İBH klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler. ÜK hastalarında inflamatuvar cevap genellikle mukoza ve submukozaya sınırlı iken, CH'nda inflamasyon, mukozadan serozaya kadar transmural yayılımlıdır. CH en sık olarak distal ince barsak ve kolonu tutarsa da gastrointestinal kanalı herhangi bir lokalizasyonda atake edebilir.

İBH'da tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. Anamnez ve muayenenin yanında gaita tetkiki, biyokimyasal testler, serolojik testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmaktadır. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli yöntem kolonoskopi ve histopatolojik incelemelerdir.

İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda serum β 2M düzeylerinin yüksek bulunduğu ve bu artışın inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamız İBH (ÜK ve CH) 'nın kronik inflamatuvar bir süreç olduğu gerçeğinden hareketle, β 2M düzeylerinin hastalık aktivitesini belirlemekte kullanılabilir bir belirteç olup olmadığını araştırmak amacı ile planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İBH, ülseratif kolit ve crohn hastalığı ve her iki hastalıkla benzer özellikleri bulunan indetermine kolit olmak üzere üç tip noninfeksiyöz gastrointestinal inflamatuvar hastalığını ifade eder. CH, tüm gastrointestinal sistem mukozasını transmural segmenter tarzda ağızdan anüse kadar herhangi bir veya birkaç alanda tutulum gösteren granülomatoz bir inflamasyondur. ÜK ise rektumdan başlayan diffüz yüzeyel mukoza-submukozada sınırlı inflamasyon gösterir. Her iki hastalık da akut alevlenme ve remisyonlar ile seyreder (1). CH’da inflamasyon tüm gastrointestinal kanalda yer yer (patchy) yerleşimlidir. Cerrahi girişim, komplikasyonların tedavisi için endikedir. ÜK’de inflamasyon genellikle kolon ile sınırlıdır ve pankolitde kolektomi küratif bir işlemdir (2).

İBH klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler. Hastalığın başlama yaşı bimodal dağılım gösterir, semptomlar 15-25 yaş (erken yetişkin dönemde) ve 40-60 yaş arasında pik yapar (3).

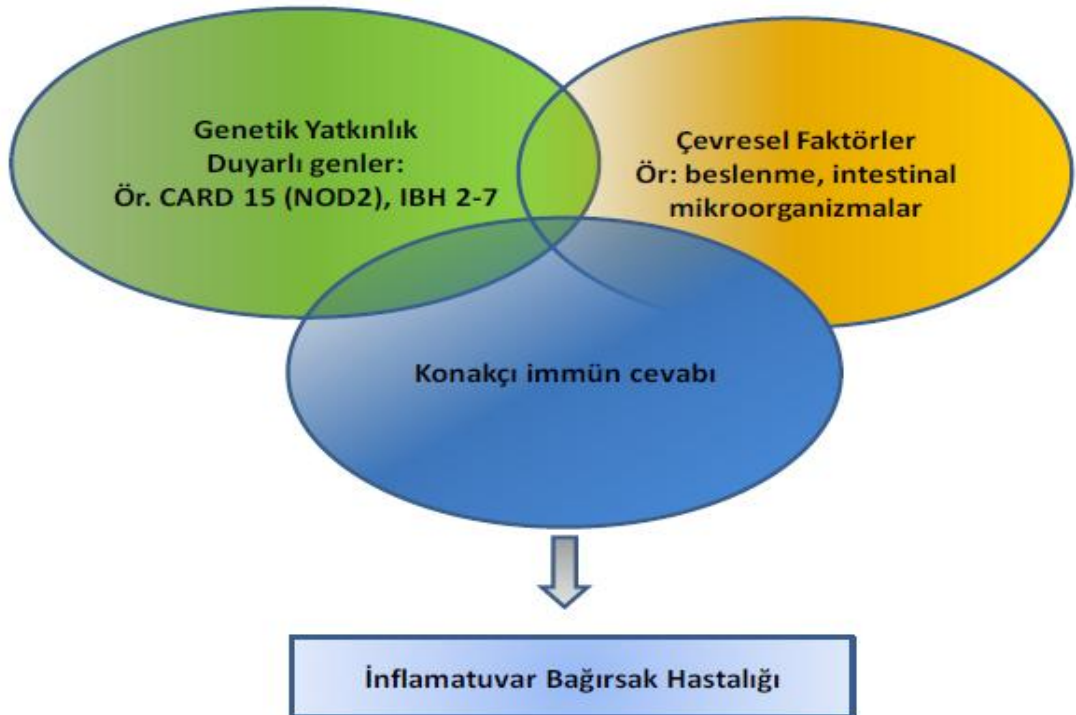
Ülkemizde İBH sıklığını belirlemek açısından epidemiyolojiye yönelik 2007 yılında N.Tözün ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada (12 merkez ve 3954 İBH hastası) değerli bilgilere ulaşılmıştır(Tablo 1) (4).

	Prevalans	İnsidans	Ortalama Yaş
İBH	36/100.000	4.1/100.000	41.4 ± 14.3
ÜK	25.5/100.000	2.6/100.000	42.1 ± 14.6
CH	7.7/100.000	1.4/100.000	37.4 ± 12.8

Tablo 1 : Ülkemizde İBH Epidemiyolojisi

Patogenezi:

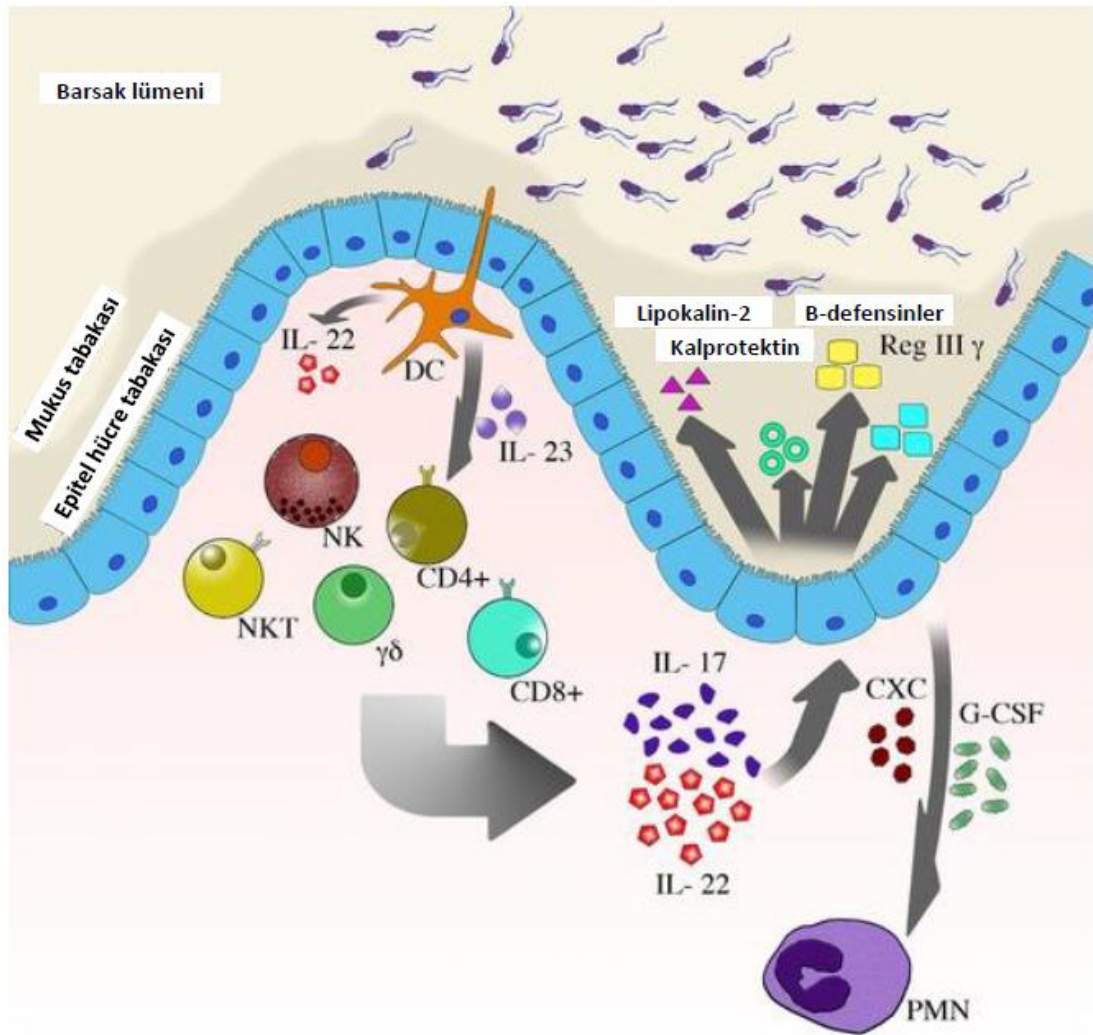
ÜK ve CH etyopatogenezi ve ilgili mekanizmalar henüz netlik kazanmamakla beraber son 10 yılda önemli gelişmeler olmuştur. Patogenezi genetik, çevresel ve immün mekanizmalar suçlanmaktadır. İmmün mekanizmalar, hücresel ve humoral (otoimmün) immünite bozukluğudur. Mukozal immün sistem mukozal bakteri ve luminal antijenlerle sürekli ilişki halindedir. İmmün sistemin efektör bölümü "kontrollü inflamasyon" un devamını sağlar. İmmünregülatuar faktörler immün yanıtı etkiler. Regülatuar veya supresör hücrelerin yetersizliği, ya da efektör hücrelerin artışı, veya her ikisi artmış yanıtı neden olabilir. Bireyin genetik yapısı oluşturulan efektör T-hücresinin tipini belirler. CH'da T-hücresi immün yanıtı Th1 dominanttır, interferon (IFN)-gama ve INF-alfa üretiminde belirgin artış vardır. Makrofaj aktivasyonu ve geç tip hipersensitivite yanıtı oluşur. ÜK'de ise Th2 dominanttır, interlökin artışı (İL-5) görülür, humoral immünite söz konusudur. Bu immünolojik süreçte insan lökosit antijeni (HLA) molekülü antijenin immün sistem tarafından tanınmasında rol oynamaktadır. HLA turnoveri sonucunda da β 2M artışı görülür. Sonuçta genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörlerin etkisinde gelişen uygunsuz immün cevap İBH ile sonuçlanır (Şekil 1).



Şekil 1: İBH etyopatogenezi

İBH immünopatogenezi geçici 3 farklı evreden oluşur:

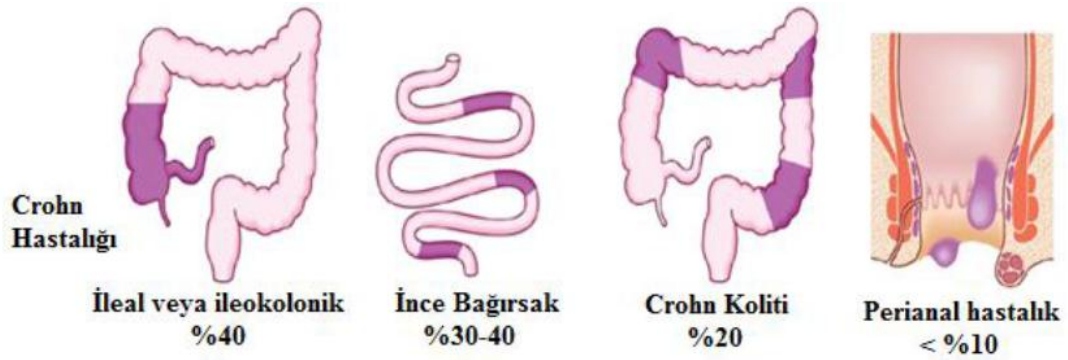
- 1) enfeksiyon gibi bazı çevresel faktörlerin veya kalıtsal mukozal bariyer bozukluklarının kolaylaştırmasıyla, luminal içeriğin aşağı dokulara geçebilmesi,
- 2) makrofajlardan pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesindeki bozukluğa bağlı olarak, yabancı moleküllerin barsak duvarından temizlenmesinde bozulma,
- 3) kronik inflamatuvar cevaba yol açarak karakteristik İBH lezyonlarının gelişmesine olanak sağlayan kompensatuvar kazanılmış immün cevap, uygunsuz yanıt olarak özetleyebiliriz(Şekil 2).



Şekil.2 : Barsaklarda intraluminal patojenlere karşı oluşan immün cevap

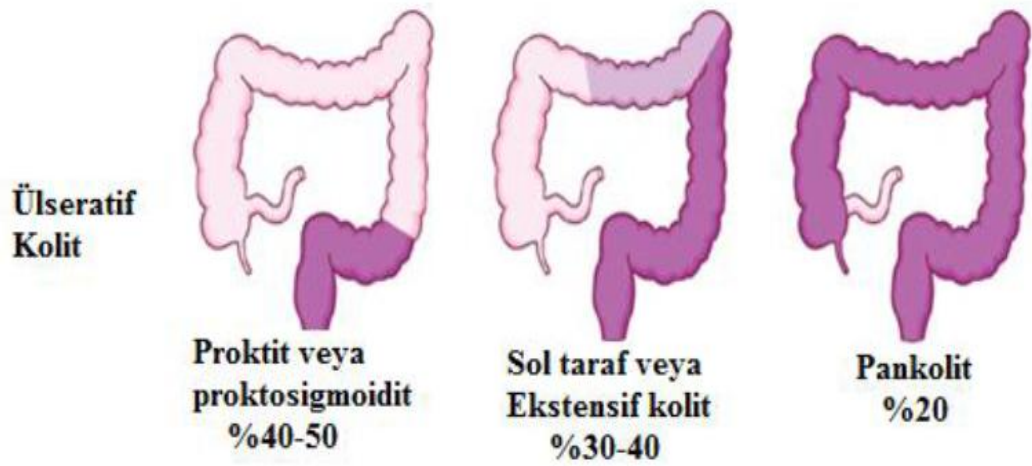
Tutulum

CH'larının yaklaşık %80'inde ince barsak; özellikle de distal ileum tutulumu vardır. Hastaların %40'inde hem ileum hem de kolon tutulumunun birlikte olduğu ileokolit vardır. Yalnızca %20'sinde tek başına kolon tutulumu görülür. ÜK'in aksine yarısında rektum korunmuştur. Hastaların 1/3'ünde ise perianal hastalık tespit edilir. %5'den daha az vakada ağırlıklı olarak ağız ve diğer GİS tutulumu görülür (5,6) (Şekil 2).



Şekil 3: CH yaygın tutulum özellikleri

ÜK'de inflamatuvar cevap mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. İnflamasyon rektumdan başlar. %95 olguda rektum tutulumu vardır. Tutulumuna göre klinik proktosigmoidit, sol kolon koliti ve pankolit olarak sınıflanır. Nadiren ileoçekal valvin hastalığına bağlı olarak 'backwash ileiti' olarak tabir edilen ince barsak (terminal ileum) tutulumu ortaya çıkabilir. Hastaların 1/3'ü pankolit olup, %30-40'ı rektosimoid bölgeye sınırlıdır (7). Fulminan kolit hastalığın nadir ve çok ciddi bir formudur ki; tüm intestinal duvar tutularak sıklıkla toksik megakolon, kolonik perforasyon ve peritonitle sonuçlanabilen ölümcül sonuçlara yol açabilir (Şekil 4) (8).



Şekil 4: ÜK yaygın tutulum özellikleri

Hastalık Aktivitesi

Kolonoskopi bugüne kadar hastalığın değerlendirilmesinde en geçerli yöntem olmuştur. Ancak pahalı, invazif ve bazı riskleri taşıyan bir inceleme yöntemi olması nedeniyle son yıllarda mukozal inflamasyonu gösteren non-invazif ve ucuz belirteçler için araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. İdeal belirtecin sadece endoskopik iyileşme ile değil, subklinik/mikroskopik inflamasyon ile korelasyon göstermesi gerektiği düşünülmektedir.

ÜK'li hastaları değişik belirti ve bulgular ile karşımıza çıkarlar. Hastaların semptomatolojisi genellikle hastalığın anatomik yaygınlığı ile de korelasyon gösterir ki, tedavi ve prognoz açısından diğer önemli bir parametredir.

Hastalığın ciddiyetini belirleme ve tedavi takibinde kullanılan önemli bir skorlama sistemi olan ÜK için Mayo skorlama sistemi sıkça kullanılan bir yöntemdir. Hastalara 0'dan 12'e kadar puan verilir ve daha yüksek puanlar, daha ciddi hastalığı gösterir. Bu sistemde hastaların klinik ve endoskopik bulguları birleştirilmiştir (Tablo 2) (9).

Mayo index	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı	Normal	Normalden 1-2/gün fazla	Normalden 3-4/gün fazla	Normalden 5/gün fazla
Rektal kanama	Yok	İnce çizgilenme	Aşıkır	Çoğunluğu kan
Mukoza	Normal	Hafif frajil	Orta dereceli frajil	Spontan kanama
Değerlendirme	Normal	Hafif	Orta dereceli	Ciddi

Tablo 2: ÜK-Hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması (Mayo skoru)

Hafif şiddette hastalık genellikle rektum, rektosigmoid bölgeye sınırlı hastalığı olanlarda görülür ve aralıklı rektal kanama ile mukusun eşlik ettiği günde 4'den az hafif ishal ile karşımıza çıkar. Ayrıca hafif kramp tarzı karın ağrısı, tenesmus ve kabızlık dönemleri sıklıkla görülse de ciddi karın ağrısı, aşırı kanama, ateş, kilo kaybı hafif şiddetteki hastalıkta görülmesi beklenmez.

Orta şiddette hastalıkta ise, hastalığın anatomik olarak distal kolondan daha fazla tutulduğu ve genellikle de inflamatuvar sürecin en azından splenik fleksuraya (sol taraf koliti) kadar ulaştığı durumlarda karşımız çıkar. Klinik tablo ishal ve kanlı ishal sayısı artmış (günde 10'a kadar), kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemi, ciddi olmayan karın ağrısı ve hafif ateş ile karakterizedir.

Ciddi hastalık ağır veya fulminan semptomlar ile karakterize ve çekum tutulumun çoğunlukla eşlik ettiği (pankolit) yaygın kolit durumlarında söz konusudur. Bu hastalar genellikle ciddi kramp tarzı karın ağrılarının eşlik ettiği sık dışkılama (günde 10'dan fazla), 39,5 C°'ye varan ateş ve sıklıkla kan transfüzyonu gerektiren derin anemi ve rektal kanama ile karakterizedir.

Tutulum	Hastalık şiddeti
Proktosigmoidit: rektum ve sigmoid ile sınırlı hastalık. İnen kolon etkilenmemiştir.	Hafif: Aralıklı mukuslu, kanlı dışkılama. Dışkılama sayısı $\leq 4/\text{gün}$. Hafif kramp tarzı karın ağrısı/tenezim.
Sol veya distal kolit: rektumdan splenik fleksuraya kadar uzanan tutulum	Orta: Dışkılama sayısı $< 10/\text{gün}$, hafif anemi, karın ağrısı ve subfebril ateş. Beslenme yerinde.
Ekstansif/Pankolit: Splenik fleksurayı aşan tutulum. Çekuma kadar uzanım gösterirse pankolit denir.	Ağır: Dışkılama sayısı $\geq 10/\text{gün}$, şiddetli kramplar, ateş, transfüzyon gerektiren kanama ve kilo kaybı.

Tablo.3 ÜK hastalarında kullanılan tanımlamalar

CH'nda hastalığın aktivite seyrini değerlendirmek daha zordur. Barsak hareketlerinin sayısında artma, genel olarak kişinin kendisini iyi hissetmemesi, karın ağrısı, akıntılı fistüllerin gelişimi, kilo kaybı, hematokrit değerinde düşme, inflamasyonla uyumlu endoskopik görünüm, patolojik abnormalite, artmış ESH aktif hastalıkta ortaya çıkar. Fakat düzelme ya da kötüleşme mutlaka bunlarla paralel seyretmez. Cıvık kıvamlı günlük defekasyon sayısı, karın ağrısı, genel olarak kişinin kendini nasıl hissettiği, sistemik bulgular, antidiyareik ajan kullanıp kullanmama durumu, abdominal kitle varlığı, hematokrit ve vücut ağırlığının dikkate alınıp aritmetik olarak puan verildiği Crohn hastalığı aktivite indeksinin (CHAI) ölçülmesi; hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde tercih edilen bir skorlama yöntemidir. (Tablo 4) (10). CH aktivitesini değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntem de Harvey-Bradshaw aktivite indeksidir (Tablo 5) (11).

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 kann ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
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

Tablo.4 CH aktivite indeksi(CHAI) (CHAI skorunun < 150 olması klinik remisyonu, 150-450 orta şiddette >450 ciddi aktif hastalığı)

	<i>Skor</i>
Genellikle iyilik hissi	
Çok iyi	0
Ortalamanın hafif altı	1
Kötü	2
Çok kötü	3
Korkunç	4
Abdominal Ağrı	
Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Ciddi	3
Defakasyon/gün	
Abdominal Kitle	
Yok	0
Şüpheli	1
Belirgin	2
Belirgin ve duyarlı	3

Tablo.5 Harwey-Bradshaw Aktivite İndeksi (HBI)

Laboratuvar markerları

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

ESH klinik durumdaki değişikliklere çok duyarlı bir belirteç olmayıp seviyenin normale dönmesi klinik durumun düzelmesinden birkaç gün sonra gecikmeli olarak gerçekleşir. Bu nedenle ESH hastalık aktivitesi için çok kaba bir belirteç olarak kabul edilmektedir. ÜK hastalarında yapılan çalışmalarda ESH'nin klinik, endoskopik ve histolojik aktivite ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (12-14). Ancak aynı çalışmalarda proktit ve proktosigmoiditte ESH'nin normal seviyelerde kalabildiği gözlenmiştir.

C-reaktif proteini (CRP)

CRP ağırlıklı olarak karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktandır. Yapımı inflamasyon yerinden salınan IL-6, tümör nekrozis faktör (TNF- α) ve IL-1 β aracılığıyla tetiklenmektedir (15,16). CRP birçok inflamatuvar hastalığının aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir belirteçtir. Karaciğer tarafından üretildiği için karaciğer yetmezliği dışında inflamasyon şiddetini doğru orantılı bir şekilde göstermektedir (15). CRP'nin yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve inflamasyon varlığında üretimi hemen artmaktadır. Uyarının ortadan kalkmasıyla da serum düzeyleri hızlı bir şekilde normal seviyelere dönmektedir. Bu özellikleri nedeniyle CRP, İBH aktivitesinin takibinde çok değerli bir belirteç olmuştur. CH'da daha iyi olmakla birlikte, CRP'nin ÜK hastalarında hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan iki çalışmada CRP düzeyinin klinik aktivite skoru ve endoskopik aktivite ile korele olduğu ancak histolojik inflamasyon derecesiyle korelasyon göstermediği gözlenmiştir (16,17). İBH hastaları üzerinde yapılan başka çalışmalarda CRP'nin klinik aktivite indeksi, radioaktif madde ile işaretlenmiş dışkı granulosit ekskresyonu ve dışkı kalprotektin ile korele olduğu gösterilmiştir (18,19). Ancak bazı hastalarda, özellikle düşük vücut kitle indeksi olanlarda, aktif hastalığı olduğu halde CRP düzeylerinin normal seviyelerde kalabildiği bilinmektedir (20). Ayrıca CRP'nin relaps riskini tahmin etmedeki değeri günümüzde halen tartışma konusudur. Bu nedenle başka belirteçlere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir

Beta 2 Mikroglobulin

β 2M, düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Molekül ağırlığı ise 11.800 daltondur. Hemen hemen bütün hücrelerin yüzeyinde Klas I antijenlerinin major histokompatibilite kompleksinin hafif zincirin devamlı bir parçası olarak bulunmaktadır. Endojen üretimi oldukça sabittir ve hemen hemen sadece glomerüllerden filtre edilir. Yaklaşık %99'u proksimal tubulden reabsorbe edilerek metabolize edilir. Bu nedenle β 2M düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Plazmanın normal yapısında bulunan bu maddenin normal plazma konsantrasyonu 1.1-2.7 ng/L arasında değişiklik göstermektedir. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve yaştan bağımsızdır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. Glomerüler filtrasyon hızını azaltan renal hastalıklarda, dializdeki hastalarda, kronik inflamatuvar hastalıklarda, karaciğer veya malign hastalığı, özellikle multipl myeloma, B hücreli lenfoma ve kronik lenfositik lösemisi olanlarda belirgin artış göstermektedir (21-23).

İBH ve Beta 2 Mikroglobulin İlişkisi

Tedavinin başarısını önceden belirlemek için aktif olan ÜK ve CH'lu olgularda tedavi öncesi belirleyici değeri olan bazı aktivasyon parametrelerine bakılabilir. Bu parametreler ateş yüksekliği, kilo kaybı, gross kanama (kolitli olgularda), lokalizasyon gibi klinik bulgular ile, CRP, ESR, serum albümin, anemi gibi laboratuvar belirteçleridir (24,25). Düşük moleküler ağırlıklı bir kan proteini olan β 2M akut faz reaktanı olarak bazı çalışmalarda ele alınmıştır. β 2M düzeyi nonspesifik fakat göreceli olarak sensitif bir belirteç olarak çeşitli neoplastik, inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda artabilir. Sağlıklı bireylerin serumlarında HLA sirkülasyonunun sonucu olarak, hücre membranlarından salınımını yansıtan düşük konsantrasyonlarda serbest β 2M bulunur (26). Lenfosit ve monosit yüzeyleri β 2M yönünden zengindir ve lenfosit sentez ve salınımı mitojenler ve interferonların stimülasyonu ile arttırılabilir (27,28). Jatal ve arkadaşlarının çalışmasına göre serum β 2M düzeyi serum kreatinin ve hatta kreatinin klirensine oranla daha hassas ve doğru olarak glomerüler filtrasyon hızını göstermektedir (29).

Diabetik nefropatide, diyaliz hastalarında, multipl myelomalı hastalarda, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs, hepatit C gibi bazı viral enfeksiyonlarda, sistemik lupus eritematoziste β 2M düzeyleri yüksek bulunmuştur (30-35). β 2M, HLA molekülünün rol oynadığı tüm inflamatuvar ve otoimmün olaylarda yükselir. Bu yükselme aynı zamanda inflamasyonun derecesi ve yaygınlığı ile ilişkilidir.

İBH, kronik, inflamatuvar hastalıklardır ve hasta kolon ya da ince barsak mukozasında yaygın lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu vardır. Bu inflamatuvar reaksiyonda lenfokinler, sitokinler, lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörler de rol oynarlar. Bu sırada immünolojik olarak aktive olmuş yoğun bir lenfosit biosentez ve salınımı ve buna bağlı β 2M artışı olmaktadır.

Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar az sayıda ve yeterli değildir. Bu çalışmaların bir kısmında CH'nda β 2M düzeyi hastalık aktivitesi ile paralel olarak yüksek saptanmış ve β 2M düzeylerinin aktivasyon kriteri olarak diğer immünolojik belirteçlere ek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (36-38).

Çalışma amaçları

Bu bulgular ışığında beta 2 mikroglobulin düzeyi ile inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Birincil amaç:

Ülseratif kolit ve Crohn hastaları ile kontrol olguları arasında serum beta 2 mikroglobulin düzeyi açısından farklılığı araştırmak.

İkincil amaçlar:

1. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmak.
2. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyinin diğer belirteçler ile korelasyonunu araştırmak.
3. ÜK ve CH arasında beta 2 mikroglobulin düzeyi açısından farklılığı araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi ve ilk değerlendirme

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji ünitesinde yerel etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar, 2006-2012 yılları arasında kliniğimizde izlenen uluslararası çalışma grubu kriterlerine göre İBH tanısı almış, 19-71 yaş aralığında 78 hastalardan oluşmaktaydı. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran İBH hastaları çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirilmiş, onayları alınan hastalar çalışma şartlarına uygunluk yönünden gözden geçirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Otoimmün hastalık hikayesi,
2. Malign hastalık hikayesi,
3. Renal işlevlerde bozukluk yaratan durum ya da hastalıklar,
4. Hamilelik şüphesi,
5. Madde/ilaç bağımlılığı olması,
6. Organ nakli hastaları,
7. Son 1 ay içinde herhangi bir enfeksiyon geçirmiş olmak (Üst/alt solunum yolu, idrar yolu).
8. Viral hepatiti olan hastalar

Kontrol grubu

Kontrol grubu, 18-50 yaşları arasında sağlıklı gönüllü, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş hastane personelimizden oluşmaktaydı. İBH için kullanılan çalışmaya dahil edilmeme kriterleri kontrol bireylerine de uygulanarak değerlendirme yapıldı.

Laboratuvar incelemeleri

Venöz kan örnekleri (20 ml) 8-12 saatlik gece açlığı sonrası sabah saat 08:00-09:00 arasında alındı. Alınan kanın 2,5 ml'si etilendiamintetraasetik asit içeren tüpe aktararak 1 saat içinde tam kan sayımı ve ESH hesaplanması yapıldı. Kanın geri kalan kısmı 2 adet normal tüpe aktarıldıktan sonra tüpler pıhtılaşma gerçekleşene kadar 10 dakika bekletildi. Oda sıcaklığında 4000 rpm hızla santrifüj edildikten sonra elde edilen serum eppendorf tüplere aktararak çalışmanın sonunda çalışılmak üzere -40°C'de saklandı. Tam kan sayımı Beckman Coulter GEN*S LH

780 hematoloji analizatör ile çalışılarak hemoglobin (Hb), trombosit sayımı, total beyaz küre sayımı (BK) değerleri kaydedildi. CRP düzeyleri nefelometri yöntemi ile “IMMAGE 800 immunochemistry system” cihazı (Beckman Coulter Inc. Ireland) ile orijinal kitler kullanılarak ölçüldü.

Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi

Serumda Beta 2 mikroglobulin düzeyi Siemens ADVIA 2400 sisteminde lateks güçlendirmeli immünotürbidimetrik test prensibi ile belirlendi. Bu test yönteminde serum örnekleri seyreltildikten sonra β 2M için spesifik antikorlarla kaplı lateks parçacıkları içeren bir tamponla reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda antijen-antikor kompleksi oluşumu parçacık yoğunluğunun artışıyla sonuçlandı ve bu da, 545 nm’de emilen ışık miktarıyla ölçüldü. Örnekteki β 2M konsantrasyonu boş reaktif emilimi ve tek düzeyli kalibratörden elde edilen standart bir eğri oluşturularak belirlendi.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler “Statistical Package for the Social Sciences” yazılımının (13.0, Chicago, IL) versiyonu kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için varyans analizi tek yönlü ANOVA testi ve student *t* testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Pearson korelasyon mikroglobulin ve demografi veya laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi mikroglobulin ve diğer inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapıldı. MPV ve diğer inflamatuvar belirteçler için maksimum duyarlılık ve özgüllüğü veren eşik değerlerinin tespiti için receiver operating characteristic(ROC) analiz kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Tanımlayıcı istatistik

İBH hastalığı tanısı olan 78 (43ÜK, 35CH) hasta ve 30 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan 43 ÜK'li hastanın 17'si kadın, 26'si erkek olgu ortalama yaşları $42,72 \pm 13,52$ (dağılım =19-71) idi. Lokalizasyonlarına göre 29 olgu sol taraf kolit ve 14 olgu pankolit idi. ÜK hastalarının ortalama hastalık süreleri 5,04 yıl, 14 hasta remisyonda, 29 hasta aktif süreçte idi. Çalışmaya alınan 35 Crohn hastasının 19'u kadın, 16'sı erkek olgu, ortalama yaşları $38,28 \pm 13,15$ (dağılım 19-68) idi. Lokalizasyonlarına göre 24 olgu ileit, 11 olgu ileokolit idi. Crohn hastalarının ortalama hastalık süresi 4,5 yıl, 12 olgu remisyonda 23 olgu aktif hastalık dönemindeydi. Kontrol grubu oluşturan 30 olgunun 18'i kadın, 12'si erkek, ortalama yaşları $38,90 \pm 11,05$ (dağılım 23-62) idi. Her üç grupta da cinsiyet dağılımı benzerdi ($p > 0,05$). Kontrol ile hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$), ÜK ile CH grupları arasında anlamlı yaş farklılığı yoktu (Tablo 6). ($p > 0,05$).

Kontrol grubu ortalama $\beta 2M$ değerleri = 1.71 ± 0.44 mgr/mL idi. ÜK'lilerde ortalama $\beta 2M$ düzeyi = 2.41 ± 0.87 mgr/mL, CH grubunda = 2.24 ± 1.01 idi.

	Kontrol n:30	Ülseratif Kolit n:43	Crohn hastalığı n:35	P
Yaş	38.90 ± 11.05	42.72 ± 13.52	38.28 ± 13.15	0.254
Cinsiyet				
Kadın	18 (%60)	17 (%39.5)	19 (%54.3)	0.188
Erkek	12 (%40)	26 (%60.5)	16 (%45.7)	
Hastalık süresi(yıl)	-	5.04 ± 5.81	4.50 ± 3.70	0.729
Hastalık Aktivasyonu				
Remisyonda		14 (%32.6)	12 (%34.3)	
Aktif		29 (%67.4)	23 (%65.7)	
Hastalık Lokalizasyonu		Sol tip 29 (%67.4) Pankolit 14(%32.6)	İleal tip 24 (%68.6) İleokolit 11 (%31.4)	

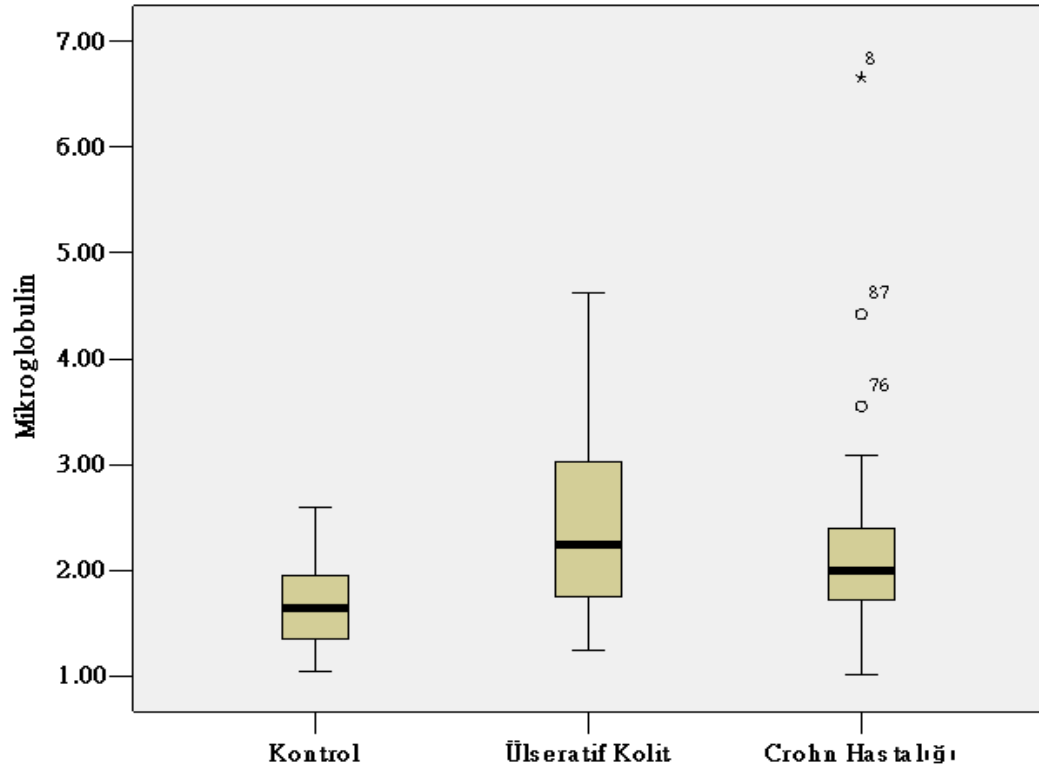
Tablo.6 Grupların analizi

	Kontrol n:30	ÜK n:43	CH n:35	P	
Mikroglobulin	1.71±0.44	2.41±0.87	2.24±1.01	0.002	ÜK*K 0.002 CH*K 0.033 ÜK*CH 0.642
CRP	0.57±0.83	1.82±2.94	1.59±2.79	0.118	
Sedimantasyon	10.18±11.31	21.21±18.37	22.76±22.81	0.021	ÜK*K 0.047 CH*K 0.026 ÜK*CH 0.931
Beyaz küre 10 ³	7.09±1.75	7.52±2.84	7.48±3.91	0.190	
Trombosit 10 ³	263.21±74.2	289.29±105.5	348.55±158.5	0.016	ÜK*K 0.647 CH*K 0.017 ÜK*CH 0.087
Hemoglobin	14.25±1.91	12.77±2.15	12.48±1.83	0.002	ÜK*K 0.009 CH*K 0.002 ÜK*CH 0.811
Albumin	4.43±0.24	4.00±0.62	4.05±0.63	0.005	ÜK*K 0.006 CH*K 0.023 ÜK*CH 0.916

Tablo.7 Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar verileri

- **β2M düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.** p = 0,002. Alt grup analizi yapıldığında ÜK grubunda ve Crohn grubunda beta 2 mikroglobulin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Sırasıyla p = 0,002 , p = 0,033. ÜK grubunda mikroglobulin düzeyi Crohn grubundan daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. p = 0,642 (Tablo 7)
- Gruplar CRP açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. p = 0,118 (Tablo 7)
- Gruplar beyaz küre açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. p = 0,19 (Tablo 7)
- **Sedimantasyon düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.** p = 0,021. Alt grup analizi yapıldığında ÜK ve Crohn grubunlarında sedimentasyon düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Sırasıyla p = 0,047 , p = 0,026 (Tablo 7)

- Ancak ÜK ve CH grupları arasında sedimentasyon açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu . $p = 0,931$ (Tablo 7)
- **Trombosit düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.** $p = 0,021$. Alt grup analizi yapıldığında ÜK grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. $p = 0,647$. Crohn grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. $p = 0,017$. Ancak ÜK ve Crohn grupları arasında trombosit düzeyi açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu . $p = 0,087$ (Tablo 7)
- **Hemoglobin düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.** $p = 0,002$. Alt grup analizi yapıldığında ÜK ve Crohn grubunlarında hemoglobin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Sırasıyla $p = 0,009$, $p = 0,002$. Ancak crohn grubunda hemoglobin düzeyi ÜK grubundan daha düşük saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. $p = 0,811$ (Tablo 7)
- **Albumin düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.** $p = 0,005$. Alt grup analizi yapıldığında ÜK ve Crohn grubunlarında albumin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Sırasıyla $p = 0,006$, $p = 0,023$. ÜK ve CH grubunda albumin düşüklüğünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. $p = 0,916$ (tablo 7)

Grafik.1 Gruplarda mikroglobulin düzeyleri**Korelasyon analizi**

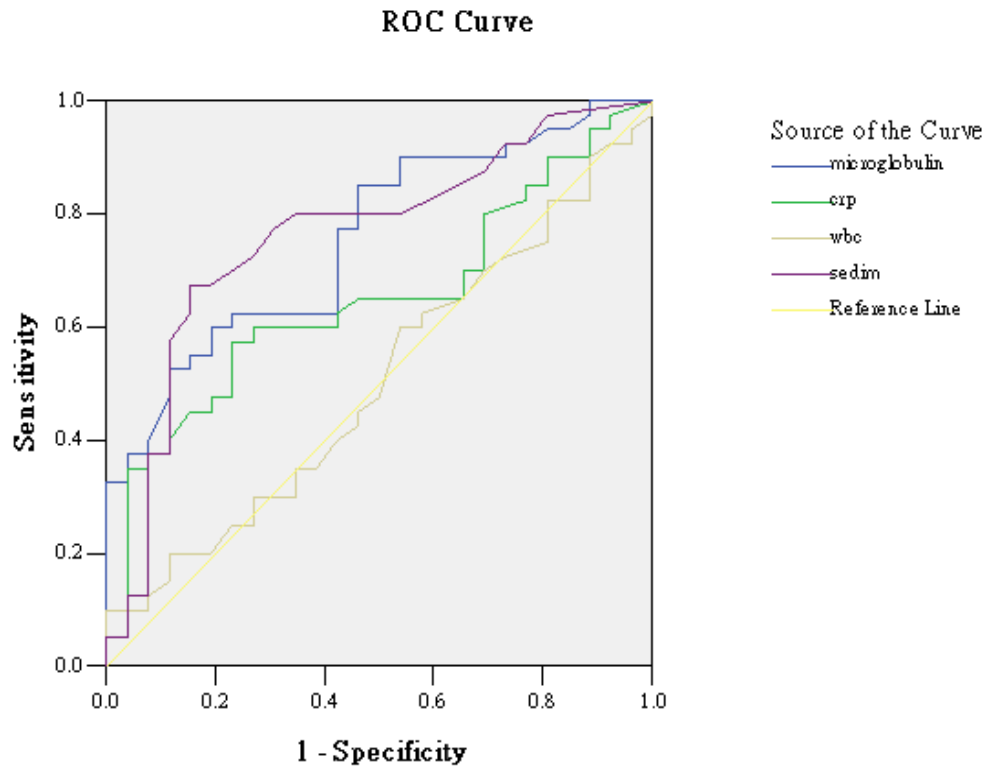
Ülseratif Kolit N: 43			Crohn Hastalığı N: 35		
	Mikroglobulin			Mikroglobulin	
	r	P		r	P
CRP	0.281	0.079	CRP	0.790	0.001
Sedimentasyon	0.140	0.383	Sedimentasyon	0.765	0.001
Beyaz Küre	0.222	0.162	Beyaz Küre	0.023	0.897
Trombosit	0.246	0.121	Trombosit	0.518	0.002
Yaş	0.166	0.286	Yaş	0.568	0.001
Hastalık süresi	-0.085	0.595	Hastalık süresi	0.077	0.667

Tablo 8. ÜK ve CH'nın mikroglobulin ile diğer değişkenlerin korelasyon analizi

ÜK hastalarında $\beta 2M$ düzeyi ile CRP, sedimentasyon, beyaz küre, trombosit, yaş ve hastalık süresi korelasyon analizine tabi tutulduğunda $\beta 2M$ hiçbirisi ile anlamlı korelasyon göstermedi. Ülseratif kolitin tanısında $\beta 2M$, CRP, sedimentasyon, trombosit ve beyaz küreyi içeren regresyon analizi sonucunda **$\beta 2M$ bağımsız bir faktör olarak saptandı** ($p = 0.007$).

Crohn hastalarında **$\beta 2M$ düzeyi ile CRP, sedimentasyon, beyaz küre, trombosit, yaş ve hastalık süresi korelasyon analizine tabi tutulduğunda mikroglobulinin CRP, sedimentasyon, trombosit ve yaş ile istatistiksel anlamlı pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı.** Beyaz küre ve hastalık süresi ile $\beta 2M$ düzeyi anlamlı bir korelasyon göstermiyordu.

Grafik.2 ÜK grubu ve Kontrol grubu ayırımında inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrileri



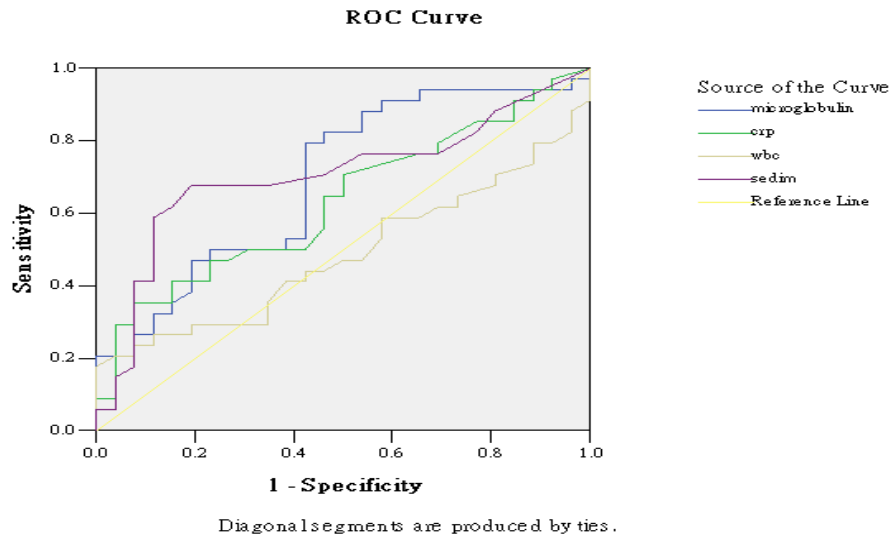
Diagonalsegments are produced by ties.

	AUC	Sensitivity	Specifity	PPV	NPV
Mikroglobulin (Cut-off:1.96)	0.757	62.7	76.7	79.4	58.9
CRP (Cut-off:0.47)	0.651	60.0	70.4	75.0	54.2
Beyaz Küre 10^3 (Cut-off:6.75)	0.505	60.9	46.4	62.5	44.8
Sedimentasyon (Cut-off:10.5)	0.763	73.1	70.3	78.9	63.3

Tablo.9 ÜK grubu ve Kontrol grubu ayırımında inflamasyon belirteçlerinin ROC analizi

- β 2M düzeyi için (cut-off değeri=1,96) ÜK hastaları kontrol grubu ayırımında (AUC=0,757) ve sensivitesi %62,7 spesifitesi %76,7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 9).
- CRP düzeyi için (cut-off değeri=0,47) ÜK grubunda kontrol grubu ayırımında (AUC=0,651) ve sensivitesi %60 spesifitesi %70,4 olarak tespit edilmiştir (Tablo 9).
- Beyaz küre (cut-off değeri=6,75) ÜK hastaları ile kontrol grubu ayırımında (AUC=0,505) ve sensivitesi %60,9 spesifitesi %46,4 olarak tespit edilmiştir(Tablo 9).
- Sedimentasyon (cut-off değeri=10,5) ÜK hastaları kontrol grubu ayırımında (AUC=0,763) ve sensivitesi %73,1 spesifitesi %70.3 olarak tespit edilmiştir(Tablo 9).

Grafik.3 Crohn grubu ve Kontrol grubu ayırımında inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrisi



	AUC	Sensitivity	Specifity	PPV	NPV
Mikroglobulin(Cut-off:1.70)	0.693	0.80	53.3	66.7	69.5
CRP (Cut-off:0.33)	0.632	63.6	51.9	61.7	53.8
Beyaz Küre 10 ³ (Cut-off:6.85)	0.487	47.1	50.0	53.3	43.7
Sedimentasyon (Cut-off:11.5)	0.705	67.6	77.8	79.3	65.6

Tablo.10 Crohn grubu ve Kontrol grubu ayırımında inflamasyon belirteçlerinin ROC analizi

- β 2M düzeyi için (cut-off değeri=1,7) Crohn hastaları kontrol grubu ayırımında (AUC=0,693) ve sensivitesi %80 spesifitesi %53,3 olarak tespit edilmiştir (tablo 10).
- CRP düzeyi için (cut-off değeri=0,33) Crohn grubunda kontrol grubu ayırımında (AUC=0,632) ve sensivitesi %63,6 spesifitesi %51,9 olarak tespit edilmiştir (tablo 10).
- Beyaz küre (cut-off değeri=6,85) Crohn hastaları ile kontrol grubu ayırımında (AUC=0,487) ve sensivitesi %47,1 spesifitesi %50 olarak tespit edilmiştir (tablo 10).
- Sedimentasyon (cut-off değeri=11,5) Crohn hastaları kontrol grubu ayırımında (AUC=0,705) ve sensivitesi %67,6 spesifitesi %77,8 olarak tespit edilmiştir (tablo 10).

Aktif ve remisyonunda olan hasta gruplarının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen bütün İBH hastaları klinik, endoskopik görünüm ve laboratuvar özellikleri dikkate alınarak aktif ve remisyonunda hastalık olarak iki gruba ayrıldı. Klinik özellikleri değerlendirilirken ateş, ishal sayısı, hematokezya varlığı, karın ağrısı şikayetleri değerlendirildi. Ayrıca hastalık aktivitesini gösteren beyaz küre, ESH ve CRP değerleri de aktivite kriteri olarak değerlendirildi.

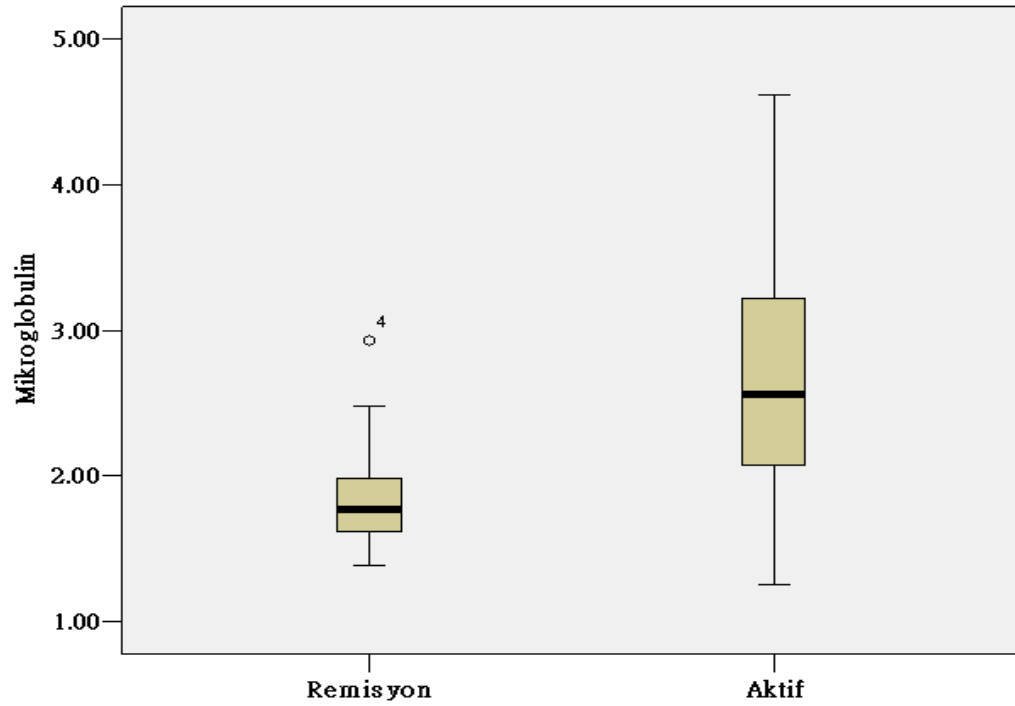
Aktif-Remisyonunda ÜK ayrımı

	Remisyon Ülseratif Kolit n:14	Aktif Ülseratif Kolit n:29	P
Mikroglobulin	1.88±0.41	2.66±0.92	0.004
CRP	0.41±0.27	2.43±3.34	0.046
Sedimantasyon	14.00±7.85	24.20±20.65	0.106
Beyaz küre 10 ³	6.41±1.47	7.96±3.16	0.119
Trombosit 10 ³	248.25±75.84	306.27±112.47	0.110
Hemoglobin	13.18±2.03	12.60±2.21	0.440
Albumin	3.99±0.50	4.01±0.67	0.948

Tablo.11 Aktif ve remisyonadaki Ülseratif kolit hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

- **Aktif ÜK grubunda** β 2M düzeyi remisyonadaki hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (tablo 11). $p = 0.004$
- **CRP düzeyi aktif ÜK hastalarında** remisyonadaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (tablo 11) . $p = 0,046$

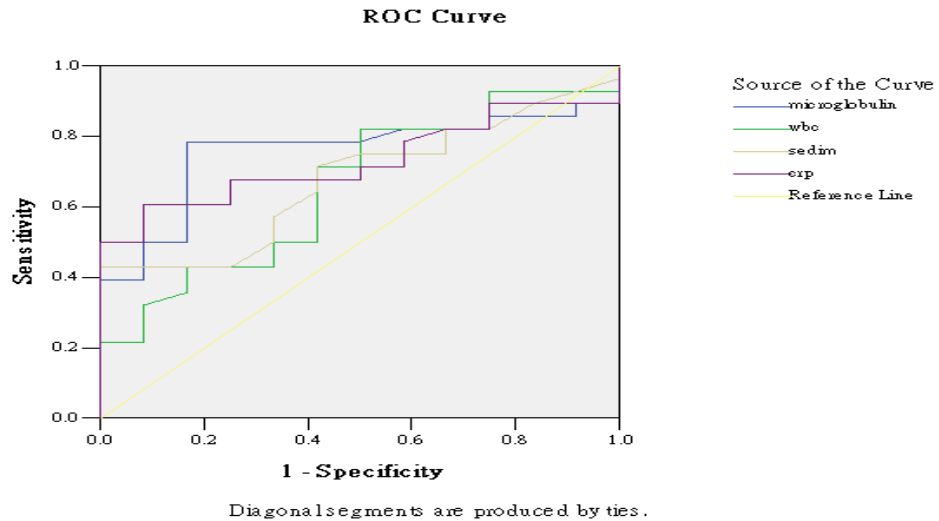
Grafik.4 Aktif ve remisyonadaki ÜK hastaların mikroglobulin düzeyleri



	AUC	Sensitivity	Specifity	PPV	NPV
Mikroglobulin(Cut-off:2.02)	0.757	79.3	78.6	88.5	64.7
CRP (Cut-off:0.55)	0.731	67.9	75.0	86.4	50.0
Beyaz Küre 10 ³ (Cut-off:6.50)	0.656	72.4	58.3	80.8	46.7
Sedimentasyon(Cut-off:14.5)	0.677	69.0	58.3	80.0	43.8

Tablo.12 Aktif ve remisyonadaki ülseratif kolitli hastaların ayırımında inflamasyon belirteçlerinin ROC analizleri

- β 2M düzeyi için (cut-off değeri= 2,02) aktif ve remisyonadaki ÜK hastaları ayırımında (AUC=0,757) ve sensitivitesi %79,3 spesifitesi %78,6 olarak tespit edilmiştir (tablo 12).
- CRP düzeyi için (cut-off değeri=0,55) Aktif ve remisyonadaki ÜK hastaları ayırımında (AUC=0,731) ve sensitivitesi %67,9 spesifitesi %75 olarak tespit edilmiştir (tablo 12).
- Beyaz küre (cut-off değeri=6,59) aktif ve remisyonadaki ÜK hastaları ayırımında (AUC=0,656) ve sensitivitesi %72,4 spesifitesi %58,3 olarak tespit edilmiştir (tablo 12).
- Sedimentasyon (cut-off değeri=14,5) aktif ve remisyonadaki ÜK hastaları ayırımında (AUC=0,677) ve sensitivitesi %69 spesifitesi %58,3 olarak tespit edilmiştir (tablo 12).



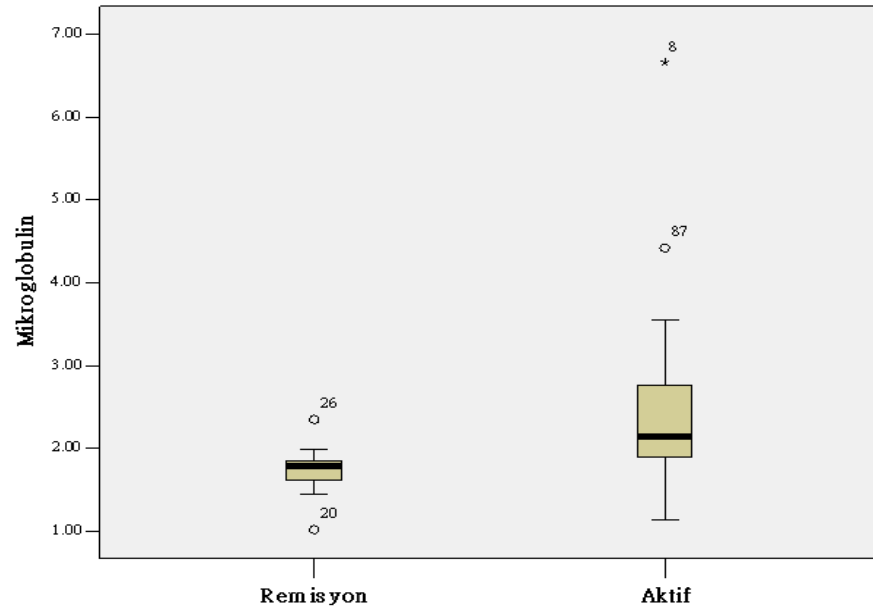
Grafik.5 Aktif ve remisyonadaki ülseratif kolitli hastaların ayırımında inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrileri

Crohn Hastalığı Aktif-Remisyon Ayrımı

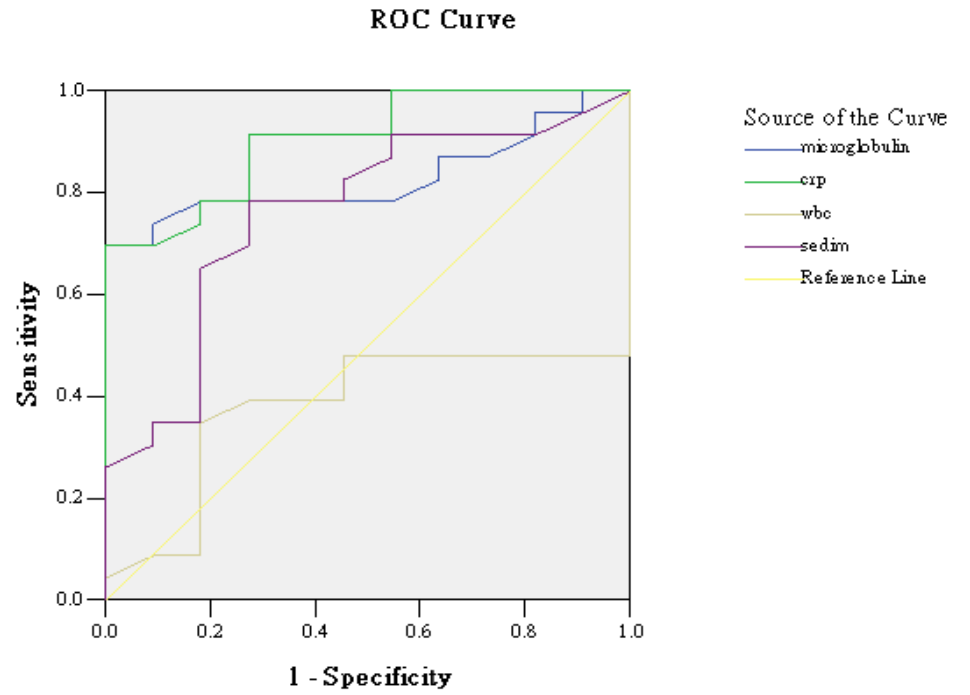
	Remisyon Crohn n:12	Aktif Crohn n:23	P
Mikroglobulin	1.73±0.31	2.50±1.15	0.033
CRP	0.24±0.12	2.23±3.22	0.050
Sedimantasyon	11.45±11.21	28.17±25.08	0.044
Beyaz küre 10 ³	7.81±2.28	7.33±4.53	0.742
Trombosit 10 ³	288.81±75.84	377.13±180.90	0.131
Hemoglobin	13.16±1.27	12.16±1.99	0.141
Albumin	4.50±0.42	3.83±0.60	0.002

Tablo.13 Aktif ve remisiyondaki Crohn hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

- **Aktif crohn grubunda β 2M düzeyi remisiyondaki hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti**
(Tablo 13). $p = 0.033$
- **CRP düzeyi aktif Crohn hastalarında remisiyondaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi**
(Tablo 13). $p = 0,05$
- **Sedimantasyon düzeyi aktif Crohn hastalarında remisiyondaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi**
(Tablo 13). $p = 0,044$
- **Albumin düzeyi aktif Crohn hastalarında remisiyondaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi**
(Tablo 13). $p = 0,002$



Grafik.6 Aktif ve remisyonadaki Crohn hastaların mikroglobulin düzeyleri



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik.7 Aktif ve remisyonadaki CH inflamasyon belirteçlerinin ROC eğrileri

	AUC	Sensitivity	Specifity	PPV	NPV
Mikroglobulin(Cut-off:1.84)	0.828	78.3	75.0	85.7	64.3
CRP (Cut-off:0.35)	0.903	78.3	81.8	90.0	64.3
Beyaz Küre 10^3 (Cut-off:6,80)	0.379	47.8	56.5	68.8	33.3
Sedimentasyon(Cut-off:13.5)	0.761	78.3	72.7	85.7	61.5

Tablo.14 Aktif ve remisiyondaki Crohn hastalarının ayırımında inflamasyon belirteçlerinin ROC analizleri

- $\beta 2M$ düzeyi için (cut-off değeri=1,84) aktif ve remisiyondaki Crohn hastaları ayırımında (AUC=0,828) ve sensivitesi %78,3 spesifitesi %75 olarak tespit edilmiştir (Tablo 14).
- CRP düzeyi için (cut-off değeri=0,35) aktif ve remisiyondaki Crohn hastaları ayırımında (AUC=0,903) ve sensivitesi %78,3 spesifitesi %81,8 olarak tespit edilmiştir (Tablo 14).
- Beyaz küre (cut-off değeri=6,8) aktif ve remisiyondaki Crohn hastaları ayırımında (AUC=0,379) ve sensivitesi %47,8 spesifitesi %56,5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 14).
- Sedimentasyon (cut-off değeri=13,5) aktif ve remisiyondaki Crohn hastaları ayırımında (AUC=0,761) ve sensivitesi %78,3 spesifitesi %72,7 olarak tespit edilmiştir(Tablo 14).

TARTIŞMA

β 2M neoplastik, inflamatuvar ve enfeksiyöz olaylarda, nefropatilerde ve kronik böbrek yetmezliğinde artmaktadır (39-44). Spesifik değil, ancak sensitif bir belirteçtir. Bu çalışmanın amacı inflamatuvar barsak hastalıklarında hastalık aktivitesi ile β 2M düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyerek ilgili literatürle karşılaştırmaktır. Mevcut literatür tarandığında bu konuda farklı sonuçların olduğu görüldü. Aşağıda ayrıntılı belirtildiği gibi bazı çalışmalarda İBH hastaları ile kontrol grubu arasında β 2M düzeyi arasında anlamlı fark bulunmazken bazı çalışmalarda tedavi sonucunu öngören bir belirteç olarak gösterilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmada ÜK ve CH olgularında kontrollere göre β 2M düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Her iki hastalıkta aktif dönemde β 2M düzeyi remisyona göre yüksek bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde İBH’da aktivasyon kriteri olarak β 2M düzeyinin çalışıldığı araştırmalarda sonuçlar çelişkilidir. Descos ve arkadaşları, β 2M düzeylerinin **CH aktivitesi ile korelasyon gösterdiğini** belirtmişlerdir. İzlemde β 2M düzeyleri ölçümünün relaps için belirleyici olabileceğini belirtmişlerdir (37). Kruis ve arkadaşları ise 36 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu β 2M düzeyleri arasında fark bulamamış ve β 2M’in CH aktivitesinde değerli bir belirteç olmadığını bildirmişlerdir (45). Daniel H. Monicourt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aktif ve remisyondaki Crohn hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında β 2M düzeylerinin korelasyon gösterdiği, buna karşılık aktif hastalar ile remisyondaki hastalar arasındaki β 2M düzeylerinde farklılık olmadığı belirtilmiştir (46). Ricci ve arkadaşları çeşitli barsak hastalarında yaptıkları bir çalışmada olgular, aktif-remisyondaki CH ve ÜK, non-ülseratif proktosigmoidit, divertikülozis ve divertikülitli olarak ayrılmışlar. Hiçbir olgu grubunda β 2M farklı bulunmamıştır (47). Bollbach R. ve arkadaşları CH ve ÜK hastalar için akut faz proteinlerini ölçtüler. Orosomucoid, CRP, prealbümin ve β 2M düzeyleri aktif hastalarda bakıldı. Prealbümin ve β 2M düzeylerinin klinik aktivite ile açık bir korelasyon göstermediği saptandı (48). β 2M düzeyi İBH’da tedavi etkinliğinin belirlenmesinde prognostik önemini araştıran Belousova ve arkadaşları 73 aktif İBH hastasında yüksek β 2M düzeyi olanlarda tedavi başarısızlığı ve rezistansın anlamlı

olarak fazla olduğu görüldü ve β 2M başlangıç düzeylerinin İBH'lı hastalarda tedavi etkinliğinde prognostik bir kriter olabileceği bildirildi (49). Yamamoto JK ve arkadaşları 60 ÜK hastasında β 2M düzeyine remisyonda, hafif, orta ve şiddetli hastalık dönemlerinde ölçerek pozitif korelasyon olduğunu gösterdiler (50). Zissis M. ve arkadaşları Crohn hastalarında β 2M düzeyinin sadece hastalık şiddeti ve aktivitesiyle değil tedavinin etkinliği hakkında da öngörüle bulunmaya yardımcı olduğunu belirtmişlerdir (51).

Tunç B. ve arkadaşları 117 olgu (46 ÜK, 25 CH ve 55 sağlıklı) üzerine yaptıkları çalışmalarında hastaları 3 gruba (aktif, kısmi remisyon, komplet remisyon) ayırmışlar. CH tedaviye yanıtı göre yanıt (tam, kısmi remisyon) ve yanıtız olarak gruplandırmışlar. Tüm bu gruplarda β 2M düzeyi çalışarak hastalarda β 2M düzeyini kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuşlardır. CH ve ÜK hastalarında β 2M düzeyi arasında anlamlı fark bulmamışlar ve CH tedaviye yanıt açısından yanıtız hastalarda β 2M düzeyi yanıt gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir (52). Fischerova ve arkadaşları β 2M düzeyinin Crohn hastalığında hastalık aktivitesini gösteren diğer immunolojik belirteçlere ek olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (53). İlgili literatürler incelendiğinde ağırlıklı görüş β 2M düzeyi aktivasyon belirteci olarak İBH hastalarında kullanılabileceği yönündedir.

Fakat biz çalışmamızda aktif hastaları hafif, orta ve şiddetli aktif olarak ayırmadığımız için aktivite derecesi ile β 2M düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyamadık. Çalışmamızda diğer inflamasyon markerlarını (CRP, sedimantasyon, beyaz küre) aktif hastalarda yüksek tespit ettik. Bazı araştırmalarda CRP düzeyinin Crohn hastalığında aktiviteyi iyi predikte etmesine rağmen ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesini iyi yansıtmadığını ifade etmektedir (54,55). Beyaz küre düzeyinin aktif hastalık döneminde yüksek olmakla birlikte tedavi altındaki hastalarda BK düzeyinin etkilenmesi nedeniyle (steroid ile lökositöz, immünmodilatör ilaçlarla lökopeni) hastalık aktivitesi ile ilgili yorum yapmak uygun değildir. Albumin düzeyi beklediğimiz gibi İBH hastalarında negatif akut faz reaktanı olduğu için kontrol grubundan düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda ÜK ve CH olgularında aktif dönemde β 2M düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. **Sonuç olarak**, her iki hastalık (CH ve ÜK) hücrel ve humoral (otoimmün) immün sistemlerin rol oynadığı inflamatuvar

hastalıklardır. CH sistemik, geniş tutulumu, patogenezindeki bilgilerimizle lenfosit hakimiyeti ve hücrel immüitenin sitokinlerin oynadığı rolü ile uyumlu olarak saptanan β 2M yüksekliğı dikkat çekicidir. ÜK olgularında saptanan daha yüksek β 2M değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda β 2M düzeylerinin İBH'da aktiviteyi belirleyebildiğini doğrulamıştır. β 2M düzeylerinin bilinen aktivite belirleyicilerinin yerine kullanılabilir mi, tedaviyi yönlendirebilir mi, bu sorulara cevap verebilecek daha büyük olgu sayısını içeren çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda ülseratif kolit ve Crohn hastaları ile kontrol grubu arasında **β 2M düzeyi açısından anlamlı fark saptandı.** Fakat ülseratif kolit ile Crohn hastalığı arasında β 2M düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. İBH'nın aktif döneminde β 2M düzeyinde anlamlı artış olmaktadır. Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında hastalığın bağırsakta tutulum alanı arttıkça β 2M düzeyi de artmaktadır. **İBH hastalarında diğer inflamasyon belirteçleri gibi β 2M düzeyi de aktivite indeksi olarak kullanılabilir, kanaatine ulaşılmıştır.**

KAYNAKLAR

- 1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM. *et al*: Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012, 142(1):46-54.
- 2 Gismera CS, Aladrén BS: Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008, 14(36):5491-5498.
- 3 Karlinger K, Györke T, Makö E, *et al*: The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000, 35(3):154-167.
- 4 Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO. *et al*: Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43(1):51-57.
- 5 Ruthruff B: Clinical review of Crohn's disease. *J Am Acad Nurse Pract* 2007, 19(8):392-397.
- 6 Rogler G: Medical management of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009, 27(4):542-547
- 7 Swaminath A, Feingold D: Images in clinical medicine. Fulminant ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2010, 362(7):635.
- 8 Autenrieth DM, Baumgart DC: Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2011.
- 9 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al*. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86
- 10 Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83
- 11 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active colitis: a randomized trial. *Br Med J* 1989; 298:82-6.
- 12 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.

- 13 Sachar DB, Smith H, Chan S, et al. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8(6):647-50.
- 14 Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, et al. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(6):643-6.
- 15 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.
- 16 Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest.* 1982;12(4):351-9.
- 17 Solem CA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):707-12.
- 18 Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, et al. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut.* 1986;27(7):809-13.
- 19 Hammer HB, Kvien TK, Glennas A, et al. A longitudinal study of calprotectin as an inflammatory marker in patients with reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(1):59-64.
- 20 Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, et al. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(3):306-11.
- 21 Thomas L. Beta 2 Microglobulin. In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: ThBooks Verlagsgesellschaft, 1998:685-8
- 22 Bethea M, Forman DT. Beta 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20:163-8
- 23 Tomlinson PA Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol.* 1992 Nov;6(6):565-71.
- 24 Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease* 1998; Chap 101 : 1719-20.
- 25 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 204-11.

- 26 Sidky K, and Walker R. Beta-2 microglobulin in nonmalignant and malignant human breast : a future of differentiation. J Path 1984; 142 : 135-40.
- 27 Marc Bathea, and Donald T. Forman, Ph.D : Beta-2 microglobulin :Its significance and Clinical Usefulness : Ann. Of Clin And Lab Science 1990; 20: 163-8.
- 28 Forman, D. Serum B2-microglobulin as an indicator on neoplasia. J Clin Immunoassay 1982; 6 : 229-33.
- 29 Jialal I, Nathao BC, Bejai S, Joubert SM. Serum B-2 microglobulin estimation as an indicator of the glomerular filtration rate. S. Afr. Med J GI. 1982; 953-4.
- 30 Viberti Gc, Keen H, Mackintosh D. B-2 microglobulinemia : A sensitive index of diminishing renal function in diabetics. Br Med J 1981; 282: 95-8.
- 31 Editorial Review: B-2 microglobulin, its significance in the evaluation of renal function. Kidney International 1987; 32:635-41.
- 32 Jerry A Katzmman, Philip R. Greipp, et al. Serum B2-Microglobulin Laboratory Med Mayo Clin Proc 1986; 61: 752-3.
- 33 Van Dobbenburgh, O Rodenhuis, S Oukhuizen, et al. Serum beta-2 microglobulin: a real improvement in the management of multiple myeloma? Brit. J. Haematol. 1985; 61: 611-20.
- 34 Falus H, Wiik A, Permin H, et al. High serum beta-2 microglobulin levels and circulating immune complexes containing B2M and anti B2M antibodies in Felty's syndrome. Arthritis Rheum 1983; 26:721.
- 35 Bennett and Plum: Cecil Textbook of Medicine, 20th edition 1996; 1424-31.
- 36 Daniel H. Manicourt MD, Serge Orloff MD. University Hospital Brugman. Serum levels of B2-microglobulin in Crohn's disease. The N Engl J of Med 1980; 20; 302:696.
- 37 Descos L, Andre C, Beorchia S. et al. Serum levels of beta2- microglobulin a new marker of activity in Crohn's disease. N. Engl. J. Med. 1979; 301:440-1
- 38 Fischerova E, Kojacky Z, Benysek L, Matouskova I. Increased serum beta-2 microglobulin level in patients with inflammatory bowel disease. Boll 1st Sieroter Milan 1982; 61:230-4.

- 39 Viberti Gc, Keen H, Mackintosh D. B-2 microglobulinemia : A sensitive index of diminishing renal function diabetics. *Br Med J* 1981;282:95-8.
- 40 Editorial Review: B-2 microglobulin, its significance in the evaluation of renal function. *Kidney International* 1987; 32:635-41.
- 41 Jerry A Katzmman, Philip R. Greipp, et al. Serum B2-Microglobulin Laboratory Med Mayo Clin Proc 1986; 61: 752-3.
- 42 Van Dobbenbugh,O Rodenhuis, S Oukhuizen, et al. Serum beta-2 microglobulin: a real improvement in the management of multiple myleoma? *Brit. J. Haematol.* 1985; 61:611-20.
- 43 Falus H, Wiik A, Permin H, et al. High serum beta-2 microglobulin levels and circulating immune complexes containing B2M and anti B2M antibodies in Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1983; 26:721.
- 44 Bennett and Plum: Cecil Textbook of Medicine, 20th edition 1996; 1424-31.
- 45 Kruis W, Fateh Mogadam A, Sandel P. Serum levels of beta-2 microglobulin. A new marker of activity in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1979; 301:1348.
- 46 Daniel H. Manicourt MD, Serge Orloff MD. University Hospital Brugman. Serum levels of B2-microglobulin in Crohn's disease. *The N Engl J of Med* 1980; 20; 302:696.
- 47 Ricci G, D'Ambrosi A, Resca D, Masotti M, et al. Comparison of serum total sialic acid, c-reactive protein, alpha 1-acid glycoprotein and beta-2 microglobulin in patients with nonmalignant bowel disease. *Biomed Pharmacother* 1995; 49:259-62.
- 48 Bollbach R, Rotthauwe HW. Acute phase proteins and beta-2 microglobulin in the follow-up Crohn's disease and ulcerative colits. *Klin Padiatr* 1985; 197:106-10.
- 49 EA Belousova, TS Mishwovskaja, LI Vinnitsky, Moscow Regional Research Clinic Institute, Russia (Falk Sempozyumu).
- 50 Yamamoto-Furusho JK, Camacho-Escobedo J, Téllez-Avila F, et al. Serum levels of beta2 microglobulin and ultrasensitive c-reactive protein as markers of histological activity in ulcerative colitis. *Gac Med Mex.* 2010 Jan-Feb;146(1):31-5.

- 51 Zissis M, Afroudakis A, Galanopoulos G, et al. B2 microglobulin: is it a reliable marker of activity in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2177-83.
- 52 Tunç B, Yalınkılıç M, Aktaş S, et al. Serum β 2-mikroglobulin düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivitesini belirlemekteki değeri. *Akademik gastroenteroloji dergisi*, 2002; 1 (2): 67-73
- 53 Krc I, Fischerova E, Kojecy Z, et al. Increased serum beta-2-microglobulin level in patients with inflammatory bowel disease. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1982;61(3):230-4.
- 54 S Vermeire, G Van Assche, and P Rutgeerts. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006 March; 55(3): 426–431.
- 55 Pepys MB, Druguet M, Klass HJ, et al. Immunological studies in inflammatory bowel disease. In: Porter R, Knight J, eds. *Immunology of the gut*, CibaFoundation Symposium. Amsterdam: Elsevier/Excerpta Medica/NorthHolland, 1977:283–97

EK-1

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hasta Grubu)

(Hekimin Açıklaması)

İnflamatuvar barsak hastalıkları olan ülseratif kolit ve crohn hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “***İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Beta 2 Mikroglobulin Düzeyinin Hastalık Aktivitesi İle İlişki***”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktif döneminde Beta 2 mikroglobulin düzeyinde artış olduğunu göstermektir. Bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Bülent Yılmaz veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Beta 2 mikroglobulin düzeyi ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlemlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler,etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Bülent Yılmaz tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Bülent Yılmaz'ı 0 312 305 1712 (iş) veya 0 505 299 30 76 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı,Gastroenteroloji Ünitesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-2

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Kontrol Grubu)

(Hekimin Açıklaması)

İnflamatuvar barsak hastalıkları olan ülseratif kolit ve crohn hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Beta 2 Mikroglobulin Düzeyinin Hastalık Aktivitesi İle İlişki**”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktif döneminde beta 2 mikroglobulin düzeyinde artış olduğunu göstermektir. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarla karşılaştırmak üzere, sizde normal seviyede olmasını beklediğimiz, ‘beta 2 mikroglobulin’ adlı maddenin kan seviyesine bakılacaktır. Bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Bülent Yılmaz veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Beta 2 mikroglobulin düzeyi ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler,etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik

olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Bülent Yılmaz tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Bülent Yılmaz'ı 0 312 305 1712 (iş) veya 0 505 299 30 76 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı,Gastroenteroloji Ünitesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

