T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI AKTİVİTESİ İLE SERUM SİSTATİN C VE FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Gökhan Yırgın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI AKTİVİTESİ İLE SERUM SİSTATİN C VE FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Gökhan Yırgın

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şule Poturoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince kıymetli bilgileri ve yönlendiriciliğiyle desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Şule Poturoğlu'na,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Zeynep Karaali ve Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu başta olmak üzere ihtisasım süresince üzerimde emeği olan hocalarıma,

Klinikte bir aile olduğumuzu hissettiren, mesleki ve sosyal açıdan katkılarını gördüğüm Uzm. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personellerine,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, fedakarlıklarıyla üzerimde büyük emekleri bulunan, her zaman sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim annem Gülseren Yırgın'a, babam Erdal Yırgın'a ve abim Yıldırım Yırgın'a,

Her konuda olduğu gibi asistanlığım ve tez hazırlama sürecimde desteğiyle yanımda olan, en zor günlerimde beni ayakta tutan sevgili eşim Kübra Yırgın'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
SİMGELER VE KISALTMALAR III
TABLO LİSTESİ IV
ŞEKİL LİSTESİ V
ÖZET VI
ABSTRACT VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Tarihçe 2
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Etyopatogenez 3
2.1.5. Ülseratif Kolit 6
2.1.6. Crohn Hastalığı 13
2.1.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisi 19
2.2. SİSTATİN C 21
2.3. FEKAL KALPROTEKTİN 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 24
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇLAR 41
KAYNAKLAR 42
EKLER 49
ÖZGEÇMİŞ 60

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CH: Crohn hastalığı

CHAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi

CRP: C reaktif protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

GİS: Gastrointestinal sistem

Hb: Hemoglobin

hsCRP: Yüksek hassasiyetli CRP

Htc: Hematokrit

HBİ: Harvey-Bradshaw indeksi

İBS: İrritabl bağırsak sendromu

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

İg: İmmünglobulin

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

NK: Doğal öldürücü hücre

pANCA: perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikoru

PG: Piyoderma gangrenozum

pI: İzoiyonik nokta

PSK: Primer sklerozan kolanjit

RA: Romatoid artrit

SES-CD: CH basit endoskopik skorlama sistemi

ÜK: Ülseratif kolit

TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü-β

Th: Yardımcı T hücresi

TNF: Tümör nekrozis faktör

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi 8
Tablo 2: Ülseratif kolitte tutulum genişliğine göre Montreal Sınıflandırması 9
Tablo 3: Ülseratif kolitte ciddiyete göre Montreal Sınıflandırması 10
Tablo 4: Truelove ve Witts Klinik Aktivite İndeksi 11
Tablo 5: Mayo Klinik Aktivite Skorlaması 12
Tablo 6: Seo Klinik Aktivite İndeksi 12
Tablo 7: CH Basit Endoskopik Skoru (SES-CD) 16
Tablo 8: Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması 17
Tablo 9: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAİ) 18
Tablo 10: Harvey-Bradshaw indeksi (HBİ) 19
Tablo 11: Sistatin C'nin Vücut Sıvılarındaki Düzeyleri 21
Tablo 12: Demografik veriler 26
Tablo 13: Çalışmaya katılan hastaların klinik bulguları 27
Tablo 14: Çalışmadaki hastaların komplikasyon ve ekstraintestinal bulgu görülme durumu 28
Tablo 15: Çalışmaya katılan hastaların hastalık aktivite durumu 29
Tablo 16: Çalışmaya katılan hastaların hastalık yaşı, tutulum yerleri ve kullandıkları ilaçlar 30
Tablo 17: Hastaların tutulum yerlerine ve kullandıkları ilaçlara göre hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi 31
Tablo 18: Çalışmadaki hastaların tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi 32
Tablo 19: Çalışmadaki hastaların fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi 34
Tablo 20: Sistatin C düzeyinin kalprotektin, CRP düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesi 34
Tablo 21: Çalışmadaki hastaların sistatin C düzeyleri ile sedimentasyon ve lökosit düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 35
Tablo 22: Çalışmadaki hastaların ekstraintestinal bulgu durumuna göre sistatin C düzeylerinin değerlendirilmesi 35
Tablo 23: Çalışmaya katılan hastaların tutulum yerlerine göre sistatin C düzeylerinin değerlendirilmesi 36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya katılan hastaların hastalık aktivitesi durumu 29
Şekil 2. Çalışmadaki CH ve ÜK hastalarının fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması 33
Şekil 3. Çalışmadaki CH ve ÜK hastalarının sistatin C düzeylerinin karşılaştırılması 33

ÖZET

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Aktivitesi ile Serum Sistatin C ve Fekal Kalprotektin Düzeylerinin İlişkisi

Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile takip edilen hastaların takibinde hastalık aktivitesi önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık aktivitesini belirlemede çeşitli klinik ve laboratuvar belirteçler kullanılmaktadır. Sistatin C ise ön planda renal fonksiyonları belirlemede kullanılan bir belirteç olarak bilinmesine rağmen aynı zamanda inflamasyonla ilgili bir belirteçtir. İnflamatuvar hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda ilgi konusu olmuşken literatürde inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkisini inceleyen kapsamlı bir çalışmaya rastlanmadı. Bu araştırmanın amacı inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) aktivitesi ile serum sistatin C düzeyi ve kalprotektin arasındaki ilişkiyi saptamak ve aynı zamanda iyi bilinen inflamasyon belirteci olan fekal kalprotektin ile serum sistatin C arasındaki korelayonu da incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza hastanemiz Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde 08.10.2019-23.12.2019 tarihleri arasında ayaktan veya yatarak takip edilmiş olan ve biyopsi ile kanıtlı inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan, 18-70 yaş aralığında toplam 138 hasta dahil edildi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların klinik bulguları, hemogram, CRP, sedimentasyon, üre ve kreatinin gibi rutin takiplerinde gönderilen laboratuvar parametrelerine ek olarak serum sistatin C ve fekal kalprotektin düzeyleri kullanıldı. Serum Sistatin C ve fekal kalprotektin için hastalardan alınan ek kan ve gayta numuneleri Biyokimya Laboratuvarında -80 °C'de saklanarak Biyokimya Laboratuvarınca temin edilen kalprotektin ve sistatin C elisa kitleriyle toplu şekilde çalışıldı.

Hastalık aktivitesini belirlemek için ülseratif kolit (ÜK) tanısı olanlarda Truelove ve Witts Hastalık Aktivite İndeksi, Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda Crohn Hastalığı Aktivite İndeksinden faydalanıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Sistatin C düzeyi tüm hastalarda ve ÜK grubunda hastalık aktivitesi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı ($p=0,004$

p=0,017). Sistatin C düzeyi ile CRP ve kalprotektin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivitesi tüm grupta pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,024).

Sonuçlar: Çalışmamızda serum sistatin C düzeyi tüm hastalarda ve ÜK grubunda hastalık aktivitesi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır. İBH hastalık aktivitesiyle anlamlı ilişki saptanan serum sistatin C, İBH hastalarının takibinde hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak görünmektedir. Serum sistatin C düzeyinin İBH aktivitesiyle ilişkisini derinleştirmek, İBH tanısında, ayırıcı tanısında ve tedavi izlemindeki yerini tespit etmek için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sistatin C, Kalprotektin, İnflamatuvar bağırsak hastalığı

ABSTRACT

Correlation between Inflammatory Bowel Disease Activity and Serum Cystatin C and Fecal Calprotectin Levels

Aim: Disease activity plays an important role in the follow-up of patients with inflammatory bowel disease. Various clinical and laboratory markers are used to determine disease activity. Although cystatin C is known as a marker used to predict renal functions, it is also a marker related to inflammation. While it has been the subject of interest in studies on inflammatory diseases, no comprehensive study has been found in the literature examining its relationship with inflammatory bowel diseases. The aim of this study is to determine the relationship between inflammatory bowel disease activity and serum cystatin C level and calprotectin, and also to examine the correlation between serum cystatin C and fecal calprotectin, a well-known inflammation marker.

Materials and Methods: A total of 138 patients between the ages of 18-70 and diagnosed with biopsy-proven inflammatory bowel disease who were followed up in Gastroenterology and Internal Medicine clinics between 08.10.2019-23.12.2019 were included in our study. Serum cystatin C and fecal calprotectin levels were used in addition to the clinical findings and routine laboratory parameters of the patients who were followed up for inflammatory bowel disease (IBD). In addition to routine tests such as hemogram, CRP, sedimentation, urea and creatinine, additional blood and stool samples for serum cystatin C and fecal calprotectin were requested from the patients and stored at -80 °C in the Biochemistry Laboratory and studied with calprotectin and cystatin C elisa kits provided by the Biochemistry Laboratory.

To determine the disease activity, Truelove and Witts Disease Activity Index was used in patients with UC (ulcerative colitis) and Crohn's Disease Activity Index was used in patients with Crohn's disease.

SPSS 15.0 for Windows program was used for statistical analysis. Statistical significance level of alpha was accepted as $p < 0.05$.

Results: Cystatin C level was found to be positively significantly associated with disease activity in all patients and the UC group ($p = 0.004$ $p = 0.017$). There was no statistically significant relationship between cystatin C level and CRP and

calprotectin. A statistically significant positive correlation was found between the calprotectin level and disease activity in the whole group ($p = 0.024$).

Conclusion: In our study, serum cystatin C level was found to be positively significantly associated with disease activity in all patients and the UC group. Serum cystatin C, which was found to be significantly correlated with IBD disease activity, appears to be a biomarker that can be used to determine disease activity in the follow-up of IBD patients. Further studies should be conducted to deepen the relationship of serum cystatin C level with IBD activity and to determine its place in the diagnosis, differential diagnosis and treatment follow-up of IBD.

Key words: Cystatin C, Calprotectin, Inflammatory bowel disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile takip edilen hastaların takibinde hastalık aktivitesi önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla klinik, laboratuvar, endoskopik belirteçler ve geliştirilmiş olan çeşitli aktivite indeksleri ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Fekal kalprotektin; bağırsak inflamasyonun hassas bir belirteci olup İBH hastalarında, mukozal hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). İBH hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için fekal kalprotektin düzeyi en iyi biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (2).

Sistatin C; sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin üyesidir. Renal fonksiyonları belirlemede kullanılan bir belirteç olarak bilinmesine rağmen aynı zamanda inflamasyonla ilgili bir belirteçtir (3). İnflamatuvar hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda ilgi konusu olmuşken literatürde inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla serum sistatin C ilişkisini inceleyen kapsamlı bir çalışmaya rastlanmadı.

Bu araştırmanın amacı inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivitesi ile serum sistatin C ve fekal kalprotektin arasındaki ilişkiyi saptamak ve aynı zamanda iyi bilinen inflamasyon belirteci olan fekal kalprotektin ile serum sistatin C arasındaki korelasyonu da incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) bağırsaklarda bozulmuş immün yanıt ile karakterize bağırsak inflamasyonuyla seyreden idiyopatik bir rahatsızlıktır. İBH'de görülen inflamasyonun bağırsak mikroflorasına bozulmuş mukozal immun yanıtın yol açtığı düşünülmektedir (4). İki ana İBH tipi, kolon ile sınırlı olan ülseratif kolit (ÜK) ve gastrointestinal sistemin (GİS) ağızdan anüse kadar herhangi bir bölümünü tutabilen Crohn hastalığıdır (CH). Bu iki hastalığın birbirinden farklı klinik ve patolojik özellikleri olmakla beraber birbirlerine benzeyen özellikleri de vardır.

2.1.2. Tarihçe

Ülseratif kolit ilk kez antik Yunanistan'da Hipokrat tarafından kronik ishal ve kanlı dışkı ile karakterize bir durum olarak tanımlandı. Bu durumun kalın bağırsağın ülserasyonu ve inflamasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. 1600'lerde Dr. Thomas Sydenham bu hastalığa "kanlı akış" adını verdi. 1859'da Dr. Samuel Wilks, ÜK'yi ayrı bir hastalık olarak tanımladı. (6)

Şu anda CH olarak kabul edilene benzeyen ayrı bir hastalık durumu 1913 yılında Dr. Kennedy Dalziel ince ve kalın bağırsakların transmural inflamasyonu olan hastaları bildirene kadar tanımlanamamıştır. Daha sonra 1932'de Dr. Burrill Crohn, Dr. Leon Ginzburg ve Dr. Gordon Oppenheimer, terminal ileumun inflamasyonuna neden olan ve bölgesel veya terminal ileit olarak adlandırdıkları bir durumu bildiren makaleler yayınladılar. Bu hastalık daha sonra Crohn hastalığı olarak adlandırılmaya başlandı. (6)

CH ve ÜK'li hastalarda semptomların kortikosteroidlere yanıt verdiğinin fark edildiği 1950'lerde İBH primer otoimmün bağırsak hastalığı olarak değerlendirilmeye başlandı. 1970'lerde, geleneksel immün modülatörler, ağırlıklı olarak tiyopürin analogları kullanılmaya başlandı ve birinci basamak steroidden kurtarıcı ajanlar haline geldi. 1997 yılında Targan ve arkadaşları (5) TNF biyolojik antikoru cA2'nin (infliksimab) luminal CH'de remisyon indüklenmesinde etkinliğini

değerlendiren Crohn Hastalığı cA2 Çalışmasını yayınladılar. Bu çalışma sonrasında biyolojik ajanlar orta ve şiddetli CH ve ÜK'de remisyonu indüklemek ve sürdürmek için kullanılan en etkili terapötik ajanlar olarak değerlendirilmeye başlandı. (6)

2.1.3. Epidemiyoloji

İBH sıklığı farklı coğrafyalarda değişiklikler göstermektedir. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da insidansı ve prevalansının diğer ülkelerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki endüstriyelleşmekte olan ülkelerde ise sıklığı artmaktadır (7). Kuzey Amerika'da CH prevalansı 44-201/100.000 aralığında, ÜK prevalansı 37,5-238/100.000 aralığında değişmekteyken Avrupa'da CH prevalansı 8-214/100.000 aralığında, ÜK prevalansı 21-294/100.000 aralığında değişmektedir (8). Türkiye'de ise CH prevelansı 7,7/100.000, insidansı 1,4/100.000 kişi-yıl; ÜK prevelansı 25,5/100.000, insidansı 2,6/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (9).

İBH her yaşta görülebilmekle birlikte CH en sık 20-30 yaşlarında ÜK ise en sık 30-40 yaşlarında görülür. 60-70 yaşlar arasında ikinci pik yaptığını destekleyen ve bimodal yaş dağılımı gösteren çalışmalar mevcuttur. (8)

Cinsiyete göre İBH insidanslarında çok az farklar vardır. CH'de hafif kadın cinsiyet baskınlığı varken, ÜK'de hafif erkek cinsiyet baskınlığı vardır (10). Türkiye'de ise hem CH hem ÜK erkeklerde daha sık olarak bildirilmiştir (9).

2.1.4. Etyopatogenez

İBH'nin kesin sebebi bilinmemekle birlikte genetik yapı, çevresel etkenler, immünolojik faktörler ve mikrobiyal flora arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (11).

2.1.4.1. Genetik faktörler:

İBH gelişimi açısından en önemli risk faktörü aile öyküsüdür. İBH tanılı hastaların %10-25'inde birinci derece akrabalarında İBH saptanmış olup klinik bulgular benzer özellikler göstermektedir (12). Monozigot ikizlerde insidansın artmış olduğu gösterilmiştir (13).

Yapılan genom çalışmalarında İBH ile ilişkili 200'ün üzerinde genetik lokus saptanmıştır. Doğal bağışıklıkla ilişkili NOD2 (CARD15) proteinini kodlayan IBD1 geni; otofaji ile ilişkili ATG16L1, IRGM ve LRRK genleri; kazanılmış bağışıklık ile ilişkili IL23R, IL12B, STAT3, JAK2, TNFSF15 ve TYK2 genleri; epitelyal fonksiyonlarla ilgili OCTN2, ECM1, CDH1, HNF4A, LAMB1, GNA12, Xbp-1; NOD2, ATG16L1 genleri İBH gelişimiyle ilişkili bulunmuşlardır (14).

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) çalışmalarına bakıldığında HLA-DR2 ÜK ile; HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5 CH ile ilişkili bulunmuştur (14).

Turner Sendromu, Hermansky-Pudlak Sendromu, glikojen depo hastalığı tip 1b gibi genetik sendromlar İBH gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (14).

2.1.4.2. Çevresel faktörler:

İBH'nin oluşumunda ve klinik gidişinde etkili olan birçok faktör suçlanmaktadır. Özellikle sigara ve apendektomi ile İBH gelişimi arasında açık bir ilişki gösterilmiştir. Sigara ve apendektomi ÜK riskini azaltırken aktif sigara tüketimi CH riskini artırmaktadır (8, 15). Sigarayı bırakan ÜK hastalarında ise klinik alevlenme riski artmaktadır (16).

Toplam yağ ve poliansatüre yağ asitlerinin fazla tüketimi İBH riskini artırmaktadır. Lifli gıdalar ve meyve tüketiminin CH riskini, sebze tüketiminin ise ÜK riskini azalttığı gösterilmiştir (17).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz inhibisyonu ile intestinal epitelyal bariyere hasar vermektedir ve İBH gelişme riskini artırmaktadır (18). Oral kontraseptifler östrojenin inflamatuvar yanıtı tetikleyici ve mikrovasküler trombojenik etkilerine bağlı olarak İBH riskini artırmaktadır (19).

Diyet, uyku süresi, fiziksel aktivite, obezite, stres ve çeşitli enfeksiyonlar İBH gelişiminde suçlanan diğer faktörlerdir.

2.1.4.3. Mikrobiyal faktörler:

İnsan bağırsağı, toplu olarak bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılan mikropların karmaşık ve bol bir birikimini barındırır. Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotasının konakçıya patojen koruması, beslenme, metabolizma ve bağışıklık sistemi ile ilgili bir dizi fayda sağladığı bilinmektedir. Yeni nesil sekanslama

teknolojisindeki son gelişmeler, İBH'de disbiyoz olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin ve işlevinin değiştirilmesini tanımlamıştır. İBH hastalarında antiinflamatuar kapasiteye sahip bakterilerin azalması ve inflamatuar kapasitelere sahip bakterilerin artışı gözlenir. Klinik ve deneysel veriler, disbiyozun İBH patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (20)

2.1.4.4. İmmünolojik faktörler:

İBH patogenezinde immün sistemin rolü oldukça fazladır. Esansiyel besin maddelerinin absorpsiyonu sırasında bağırsaklar, zararsız gıda antijenleri ile enfeksiyöz ve toksik ajanları ayırmalıdır. Bunun için mukozal bariyer, doğal ve kazanılmış immün sistem kullanılır. Efektif intestinal bariyer; goblet hücreleri tarafından salgılanan mukus tarafından çevrilmiş sağlam epitelyum tabakası, normal persitaltizm ve salgılanan koruyucu faktörleri içerir. Doğal bağışıklık; myeloid seri hücreleri (nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ve makrofajlar), doğal öldürücü (natural killer) hücreler (NK) ve doğal lenfoid hücrelerden oluşur. Kazanılmış immün sistem; spesifik immüniteyi oluşturan B ve T hücrelerinden oluşur. Kazanılmış immün sistem MHC ile dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler (APC) tarafından sunulan yabancı antijenlere yanıt verir. Humoral ve hücre aracılı mekanizmalar kazanılmış immün sistemi oluşturur. Bağırsaktaki humoral immüniteden çoğunlukla immünglobulin (İg) A salgılayan B hücreleri sorumludur. Hücresel bağışıklığa, işlevsel CD4+ yardımcı T hücreleri (Th), CD8+ T hücreleri (sitotoksik) ve düzenleyici T hücreleri şeklinde sınıflanabilen T lenfositleri aracılık eder. Tip 1 (Th-1) yardımcı T hücreleri başlıca interferon (IFN) gama, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa ve IL-2 salgılarken Th-2 hücreleri başlıca IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılar. (21)

Çeşitli antijenik uyaranlara yanıt olarak makrofajlar tarafından salgılanan sitokinler, farklı reseptörlere bağlanır ve otokrin, parakrin ve endokrin etkiler üretir. Sitokinler, lenfositleri farklı T hücresi tiplerine farklılaştırır. Th-1 hücreleri esas olarak Crohn hastalığı ile ilişkiliyken Th-2 hücreleri temel olarak ülseratif kolit ile ilişkilidir. Oluşan immün yanıt bağırsak mukozasını bozar ve kronik bir inflamatuvar sürece yol açar. (22)

2.1.5. Ülseratif Kolit

2.1.5.1. Klinik bulgular ve komplikasyonlar:

Mukuslu veya mukussuz kanlı ishal ülseratif kolitin ayırt edici özelliğidir. Başlangıç tipik olarak kademelidir, bunu genellikle spontan remisyon dönemleri ve nüksler takip eder. Aktif hastalık, rektumda (proktit) başlayan ve bazı durumlarda kolonun geri kalanına yayılan mukozal inflamasyon olarak kendini gösterir. Proktit sıklıkla dışkı aciliyeti ve taze kan geçişi ile ilişkili olsa da paradoksal olarak kabızlık ortaya çıkabilir. Proktosigmoidit, sol kolit, geniş kolit veya pankolit; diyare, sık kan ve mukus boşaltımı, aciliyet veya tenesmus, karın ağrısı, ateş, halsizlik ve kilo kaybına yol açabilir. Sol taraflı ülseratif kolitli hastalarda ve proktit veya proktosigmoiditli hastalarda apendiks girişi etrafında küçük bir inflamasyon alanı (çekal yama) tanımlanabilir, ancak bu bulgu spesifik değildir. Ülseratif kolitli hastalar için prognoz, tanıdan sonraki ilk on yılda, düşük kolektomi oranı ile genellikle iyidir; zamanla, çoğu hastada remisyon meydana gelir. (23)

Şiddetli kanama ve toksik megakolon gibi akut komplikasyonlar, yaygın veya şiddetli inflamasyonu olan hastalarda görülebilir; epitelyal displazi veya kanser gibi diğer problemler kronik fazda ortaya çıkabilir. Kanser için risk faktörleri; klinik aktiviteye bakılmaksızın uzun hastalık süresi, geniş tutulum, genç yaşta başlangıç, şiddetli inflamasyon, primer sklerozan kolanjit varlığı ve ailede kolorektal kanser öyküsü olmasıdır. Risk altındaki hastalar için kolonoskopi takibi önerilmesine rağmen, bu takibin sağkalımı artırdığına dair net bir kanıt yoktur. (23)

2.1.5.2. Ekstraintestinal bulgular:

ÜK kolon ile sınırlı olmasına rağmen vakaların yaklaşık üçte birinde ekstraintestinal bulgular görülebilir. ÜK ile ilişkili birçok ekstraintestinal bulgu vardır, ancak bunlar genellikle cildi, eklemleri, gözleri ve karaciğeri etkiler. Artropatiler en yaygın ekstraintestinal bulgulardır. (24)

Artrit, periferik veya aksiyal olarak ayrılır. Çoğu durumda, lümen inflamasyonu tedavi edildiğinde artrit düzelir. Genellikle, ÜK tedavisine ek olarak eklem inflamsyonu da tedavi edilmelidir. Romatoid artrit ve osteoartritin aksine, ÜK ile ilişkili artropatiler seronegatif ve nonerozifitir. (24)

Aksiyal artrit, ankilozan spondilit veya sakroileit olarak ortaya çıkabilir. Bu durumlar önemli morbidite ile sonuçlanabileceği gibi asemptomatik hastalarda görüntüleme sırasında tesadüfen saptanabilir. Semptomatik olduğunda, çoğu hasta inflamatuvar süreci azaltmak için tedaviye ihtiyaç duyacaktır. (24)

Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum (PG), ÜK'de en sık görülen iki immünolojik deri lezyonudur. Her iki koşul da bağırsak hastalığının aktivitesini izleyebilir, ancak PG ayrıca hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Eritema nodozum genellikle bağırsak hastalığının tedavisine cevap verse de PG sıklıkla intralezyonel enjeksiyonlar gerektirir ve büyük ülserlerde önemli morbiditeye neden olabilir. (24)

Primer sklerozan kolanjit (PSK), bağırsak inflamasyonuna paralel olmayan bir ekstraintestinal durumdur. ÜK'de tahmini prevalansı yaklaşık %5'tir. PSK erkeklerde daha sık görülür ve sıklıkla 30 ila 40 yaşları arasında teşhis edilir. Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir ve sadece dikkate değer laboratuvar bulguları yüksek transaminaz ve alkalin fosfataz düzeyleridir. Tanı tipik olarak manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile konur. PSK siroz ile sonuçlanan progresif bir hastalık olabileceği gibi kolanjiyokarsinom ve kolon kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür. Henüz hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı kanıtlanmış bir tıbbi tedavi yoktur. (24)

2.1.5.3. Laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulgular:

Tanısal olmasa da laboratuvar ölçümleri hastalık aktivitesini değerlendirmede, izlemede ve ülseratif koliti diğer kolit formlarından ayırmada yardımcı olur. Kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve dışkı laktoferrin veya kalprotektin düzeyi ölçümleri, inflamasyonun şiddetini belirlemeye yardımcı olur. Clostridium difficile, campylobacter türleri ve Escherichia coli 0157:H7 için dışkı kültürlerine bakılması bulaşıcı bir nedeni veya komplikasyonu ekarte etmesi önerilir. Şiddetli ve refrakter hastalığı olan hastalar sitomegalovirüs enfeksiyonu açısından histolojik, immünokimyasal, serolojik, kültür veya DNA testi ile değerlendirilmelidir. (23)

Ülseratif kolitli hastalarda endoskopik bulgular, mukozanın dolgunlaşmasına bağlı vasküler işaretlerin kaybını ve eritemli bir görünüm vermesini içerir. Ek olarak

mukoza, peteşiler, eksüdalar, ödem, erozyonlar, dokunmakla kırılganlık ve spontan kanama olabilir. Daha ciddi vakalarda makroülserasyonlar, bol miktar kanama ve çok fazla eksüda olabilir. Neoplastik olmayan psödopolipler, eski inflamasyon bölgelerinde bulunabilir. (25) Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (Tablo 1), ülseratif kolitin endoskopik olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (26).

Tablo 1: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (26)

Endoskopik bulgu	**Durum**	**Skor**
Granülasyon	Yok	0
	Var	2
Vasküler patern	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Mukozal hassasiyet	Yok	0
	Dokunmakla kanama	2
	Spontan kanama	4
Mukozal hasar (mukus,	Yok	0
fibrin, eksüda, erozyon,	Hafif	2
ülser)	Belirgin	4

Toplam skor <4 ise remisyon, ≥4 ise aktif hastalık olarak değerlendirilir.

Ülseratif koliti düşündüren biyopsi özellikleri arasında kript apseleri, kript dallanması, kısalma ve düzensizlik ve krip atrofisi bulunur. Müsin miktarında azalma ve Paneth hücre metaplazisi dahil olmak üzere epitelyal hücre anormallikleri görülebilir. Ülseratif kolitin inflamatuar özellikleri arasında lamina propria selülaritesinde artış, bazal plazmositoz, bazal lenfoid agregatları ve lamina propria eozinofiller bulunur. Bu özelliklerin hiçbiri ülseratif kolite özgü olmasa da iki veya daha fazla histolojik özelliğin varlığı ülseratif koliti oldukça düşündürür. Bazal plazmositoz, tam mukozal iyileşme gösteren iyi kontrol edilen ülseratif kolitli hastalarda nüksün bir göstergesi olabilir. (25)

2.1.5.4. Tanı:

Ülseratif kolit tanısı, klinik semptomların endoskopik ve histolojik incelemelerden elde edilen objektif bulgular ile doğrulanmasına dayanmaktadır. Enfeksiyöz (örneğin; bakteriyel, parazitik, viral ve fungal) ve enfeksiyöz olmayan (örneğin; mikroskobik kolit, safra asidinin malabsorpsiyonu, bakteriyel aşırı çoğalma, malign nedenler ve ilaç ile indüklenen ishal) sebepler ekarte edilmelidir. Tanıda tutulum değerlendirilmelidir, çünkü mukozal inflamasyonun anatomik kapsamını bilmek, uygun topikal tedavilerin seçimi için gerekli olmakla birlikte kısa ve uzun süreli takipte prognostik öneme sahiptir. (4)

2.1.5.5. Sınıflandırma ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi:

Ülseratif kolitin fenotipik sınıflandırılmasında Montreal sınıflandırması kullanılmaktadır. (Tablo 2) (Tablo 3) Montreal sınıflandırmasına göre ÜK, tutulum yerine göre ülseratif proktit, sol taraflı ÜK (distal ÜK), ekstensif ÜK (pankolit) olmak üzere üçe; ciddiyetine göre klinik remisyon, hafif ÜK, orta ÜK, ciddi ÜK olarak dörde ayrılmaktadır (27).

Tablo 2: Ülseratif kolitte tutulum genişliğine göre Montreal Sınıflandırması (27)

Tutulum Genişliği	**Anatomi**
E1: Ülseratif proktit	Rektumla sınırlı tutulum (Yani inflamasyonun proksimal yayılımı rektosigmoid bileşkenin distalindedir)
E2: Sol taraflı ÜK (distal ÜK)	Splenik fleksuranın distalinde sınırlı tutulum
E3: Ekstensif ÜK (pankolit)	Splenik fleksuranın proksimaline yayılan tutulum

Tablo 3: Ülseratif kolitte ciddiyete göre Montreal Sınıflandırması (27)

Ciddiyet	**Açıklama**
S1: Klinik remisyon	Asemptomatik
S2: Hafif ÜK	Günde dört veya daha az dışkı çıkışı (kanlı veya kansız), herhangi bir sistemik hastalığın olmaması ve inflamatuar belirteçlerin (ESR) normal olması
S3: Orta ÜK	Günde dörtten fazla dışkı çıkışı ancak minimum sistemik toksisite belirtilerinin eşlik etmesi
S4: Ciddi ÜK	Günde en az altı kez kanlı dışkı çıkışı, nabız en az 90/dakika, ateş en az 37.5˚C, hemoglobin 10.5 g/100 ml'den az ve ESR en az 30 mm/s

ÜK hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş aktivite indeksleri bulunmaktadır. ÜK hastalık aktivitesi ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma 1955 yılında yapılan aktif hastalıkta kortizonun etkinliğinin gösterildiği çalışmadır (28). Bunun sonucunda ÜK aktivitesinin belirlenmesinde en sık kullanılan skorlama sistemlerinden biri olan Truelove ve Witts Klinik Aktivite İndeksi geliştirilmiştir (28-30) (Tablo 4). Mayo Klinik Aktivite Skorlaması diğer bir sık kullanılan aktivite indeksidir (31) (Tablo 5). Bunların dışında hastalık aktivitesini değerlendirmek için Seo Klinik Aktivite İndeksi (32) (Tablo 6) ve Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (26) (Tablo 1) kullanılmaktadır.

Tablo 4: Truelove ve Witts Klinik Aktivite İndeksi (28-30)

	Hafif	**Orta**	**Ciddi**
(1) Defekasyon Sıklığı	≤4	Hafif- ciddi arasında	≥6
(2) Kanlı Dışkı	(-) veya (+)		(+++)
(3) Ateş	Yok		≥37,5 ^{o}C
(4) Taşikardi	Yok		≥90/dk
(5) Anemi	Yok		≤Hb 10 gr/dL
(6) ESR	Normal		≥30 mm/s

- *Hafif kategorisindeki 6 kriterin tümü karşılandığında "hafif" olarak derecelendirilir.*
- *Kriter (1), (2) ve sistemik semptomlar (3) veya (4)'ten karşılandığında ve 6 ölçekten en az 4'ü karşılandığında "ciddi" olarak derecelendirilir.*
- *"Ciddi" hastalığı olan hastalar arasında aşırı derecede şiddetli semptomlar gösteren hastalar "fulminan" hastalığa sahip olarak sınıflandırılır ve hastalığın başlangıcına bağlı olarak "fulminan" hastalık "akut fulminan" ve "tekrarlayan fulminan" hastalık olarak alt gruplara ayrılır.*
- *Fulminan ülseratif kolit tanısı için kriterler: Aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan hastalar "fulminan" hastalığa sahip olarak sınıflandırılır.*
  1) *"Şiddetli" hastalık kriterlerini karşılamak*
  2) *Günde 15 kez veya daha fazla sıklıkta kanlı dışkı olması*
  3) *İnatçı yüksek ateş (38 ° C veya daha yüksek)*
  4) *Lökosit sayısının 10.000/mm^3 veya üzerine çıkması*
  5) *Şiddetli karın ağrısı*

Tablo 5: Mayo Klinik Aktivite Skorlaması (31)

	0	**1**	**2**	**3**
Dışkı sıklığı	Normal sayıda	Normalden 1-2 fazla	Normalden 3-4 fazla	Normalden 5 veya daha fazla
Rektal kanama	Kan yok	Yarısından azında dışkıyla çizgiler şeklinde kan	Dışkıyla beraber çoğunlukla belirgin kan	Sadece kan
Endoskopik bulgular	Normal veya inaktif hastalık	Hafif hastalık (kızarıklık, azalmış vasküler patern, hafif frajilite)	Orta hastalık (kızarıklık, kaybolmuş vasküler patern, frajilite, erozyonlar)	Ciddi hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)
Hekimin global değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Ciddi

Puanlama 0-12 arasında değişir. 0-2 arası klinik remisyon, 3-5 arası hafif aktivite, 6-10 arası orta aktivite, 11-12 arası ciddi aktivite olarak değerlendirilir.

Tablo 6: Seo Klinik Aktivite İndeksi (32)

Aktivite	**İndeks değeri**
Hafif	<150
Orta	150-220
Ciddi	>220

Aktivite indeksi = 60 x kanlı dışkı + 13 x defekasyon + 0,5 x ESR (mm/s) - 4 x Hb (gr/dL) - 15 x albümin (gr/dL) + 200.

2.1.6. Crohn Hastalığı

2.1.6.1. Klinik bulgular ve komplikasyonlar:

Başvuru semptomları oldukça değişkendir, ancak hastalık fenotipi ve yeri ile bir miktar ilişkili olabilir. Bazı hastalarda CH tanısı konmadan yıllar önce belirtiler görülebilir. İnflamatuvar hastalığı olan hastalar genellikle karın ağrısı ve ishal ile başvururlar; ancak kilo kaybı, düşük dereceli ateşler ve yorgunluk gibi daha sistemik semptomlar geliştirebilirler. Sıklıkla striktürel hastalığı olan hastalarda bağırsak tıkanıklıkları gelişir (en sık olarak ince bağırsak). Bağırsak tıkanıklıkları, gaz ve bağırsak hareketlerinin olmaması, hiperaktif bağırsak sesleri, bulantı ve kusma ile karakterizedir. Penetran CH'li hastalar fistül veya apse geliştirebilir. Bir apse olduğunda, karın ağrısına ek olarak, hastalar ateş ve titreme gibi sistemik semptomlara sahip olabilir. Hastalar ayrıca akut peritonit bulguları ile başvurabilirler. Penetran hastalık ayrıca fistül yerleşimi ile ilgili semptomlara da neden olabilir: enteroenterik fistül vakalarında ishal, enterovezikül veya enteroüreteral fistülden idrar yolu enfeksiyonu veya enterovajinal fistül varlığında vajinadan dışkı gelmesi veya enterokütanöz fistül durumunda dışkının ciltten drenajı. Şiddetli CH kolit vakalarında kanlı dışkı bulunabilir, ancak klasik olarak bu ÜK ile daha sık ilişkilidir. (33)

2.1.6.2. Ekstraintestinal bulgular:

Crohn hastalığı cildi, eklemleri, gözleri, karaciğeri, damarları ve böbrekleri etkileyebilen ekstraintestinal bulgularla ilişkilidir. Artrit, CH'li hastaların yaklaşık %25'ini etkileyen en yaygın ekstraintestinal bulgudur. Hem periferik hem de aksiyel iskeleti içerebilir. (33)

Periferik artropatiler ayrıca Tip 1 ve genellikle bağırsaktaki hastalık aktivitesi ile alevlenen 6'dan daha az eklemi içeren akut, pausi-artiküler bir artrittir. Bu tür artrit kendi kendini sınırlar ve altta yatan CH'nin tedavisi ile düzelir. Tip 2 artrit 6'dan fazla eklem içerir ve kronik olabilir. Her ne kadar semptomlar bağırsaktaki hastalık alevlenmeleri ile başlasa da genellikle hastalık aktivitesinden bağımsızdır ve bağırsaktaki CH tedavi edildikten sonra da devam edebilir. Bu belirtiler genellikle migratuvardır. İBH ilişkili artritte sinovyal yıkım yoktur. Aksiyel artropatiler arasında ankilozan spondilit ve sakroiliit bulunur. Bu koşullar spinal fleksiyonu

kısıtlar ve çok zayıflatıcı olabilir. Başvuru semptomları, egzersizle hafifleyen sabah sertliği ve ağrıdır. (33)

CH ile ilişkili en sık görülen iki deri lezyonu eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur. Çoğu durumda eritema nodozum bağırsak hastalık aktivitesini yansıtırken, pyoderma gangrenozum bağırsak hastalık aktivitesinden bağımsızdır.

Primer sklerozan kolanjit de İBH ile ilişkilidir ve daha sık ÜK'de görülmekle birlikte CH'de de ortaya çıkabilir. Bağırsak hastalığına paralel değildir. PSK; siroz, portal hipertansiyon, kolanjiyokarsinoma ve kolon kanseri gibi komplikasyonları olan ilerleyici bir hastalık olabilir. (33)

Üveit, sklerit, osteoporoz, psöryazis, depresyon, nefrolitiyazis, B12 eksikliği, derin ven trombozu, kronik bronşit, bronşiektazi ve çocuklarda büyüme geriliği dahil olmak üzere CH ile çok sayıda ilişkilendirilen durum mevcuttur. (33)

2.1.6.3. Laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulgular:

Laboratuvar testleri Crohn hastalığı tanısını koymak, hastalık aktivitesini değerlendirmek, komplikasyonları belirlemel ve tedaviye yanıtı izlemek için faydalıdır. Başlangıç testleri genellikle beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, kan üre azotu, kreatinin, karaciğer enzimleri, CRP ve ESR'nin ölçümünü içerir. Gayta kültürü ve Clostridium difficile toksini testi yapılmalıdır. Escherichia coli dış membran porin ve Saccharomyces cerevisiae'ye karşı antikorların varlığı Crohn hastalığını düşündürürken perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikoru (pANCA) daha çok ülseratif koliti düşündürür. (34)

Demir, ferritin, toplam demir bağlama kapasitesi, B12 vitamini, folat, albümin, prealbümin, kalsiyum ve D vitamini ölçümü komplikasyonları takip etmek için yapılması gereken diğer testlerdir. Fekal laktoferrin ve kalprotektin, bağırsak inflamashyonu belirteçleridir ve inflamatuar durumlar ile irritabl bağırsak sendromu (İBS) arasında ayrım yapmaya yardımcı olabilir. Yüksek fekal kalprotektin seviyesi güvenilir bir şekilde Crohn hastalığı olan hastalarda relapsı gösterir. (34)

İleokolonoskopi ve biyopsi, ileum ve kolonun bileşkesindeki Crohn hastalığının tanısında değerlidir. Karakteristik endoskopik bulgular arasında atlama lezyonları, kaldırım taşı görünümü, ülserasyonlar ve darlıklar bulunur. Histolojik olarak nötrofilik inflamasyon, kazeöz olmayan granülomlar, Paneth hücre

metaplazisi ve bağırsak villüslerinin küntleşmesi görülebilir. İnce bağırsak tutulumlu Crohn hastalığının teşhisinde faydalı diğer tanı testleri arasında kapsül endoskopi, bilgisayarlı tomografi enterografisi, manyetik rezonans enterografisi ve enteroklizis sayılabilir. İnce bağırsak darlığı olan hastalarda kapsül endoskopisinden kaçınılmalıdır çünkü kapsül retansiyonu meydana gelebilir. Özofagogastroduodenoskopi; üst gastrointestinal semptomları olan veya demir eksikliği anemisi olan asemptomatik hastalar veya kolonoskopisi normal olan aktif Crohn hastalığı olan hastalarda önerilir. (34)

Crohn hastalığının endoskopik bulgulara göre sınıflandırılmasında CH basit endoskopik skorlama sistemi (SES-CD) kullanılmaktadır (35) (Tablo 7).

Tablo 7: CH Basit Endoskopik Skoru (SES-CD) (35)

	İleum	**Sağ kolon**	**Transvers kolon**	**Sol kolon**	**Rektum**
Ülser büyüklüğü 0: Yok 1: Aftöz (0,1-0,5 cm) 2: Geniş (0,5-2 cm) 3: Çok geniş (>2 cm)					
Ülserli yüzey 0: Yok 1: <%10 2: %10-30 3: >%30					
Etkilenen yüzey 0: Etkilenmemiş 1: <%50 2: %50-75 3: >%75					
Darlık varlığı 0: Yok 1: Tek, geçilebilir 2: Multipl, geçilebilir 3: Geçilemez					

Toplam SES-CD=(...)

2.1.6.4. Tanı:

Crohn hastalığının tanısı, endoskopik, histolojik, radyolojik ve/veya biyokimyasal testlerle birlikte klinik bulgulara dayanır. Öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar bulguları tanı koyma kararını yönlendirir. Hastanın toksik bir tablosu varsa, ilk test standart BT olmalıdır. Hastanın fulminan bir tablosu yoksa, ileokolonoskopi ile biyopsi ilk test olmalı ve çocuklar için

özofagogastroduodenoskopi düşünülmelidir. Kesitsel görüntüleme, endoskopi ile görülen hastalığın tam kapsamının belirlenebilmesi veya endoskopi ile görülmeyen hastalığı tanımlayabilmesi için yapılmalıdır. Bir tedavi planı geliştirmek için hastalığın tam kapsamını belirlemek önemlidir. İleokolonoskopi ve kesitsel görüntüleme normal ve Crohn hastalığı için şüphe hala yüksekse, kapsül endoskopi bir sonraki adım olacaktır. Bu çalışma da normalse, hastalık ekartasyonu orta derecede kesindir. (36)

2.1.6.5. Sınıflandırma ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi:

Crohn hastalığının fenotipik sınıflandırmasında Montreal sınıflandırması kullanılmaktadır (37) (Tablo 8).

Tablo 8: Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması (37)

Tanı anındaki yaşı	A1	<17
	A2	17-40
	A3	>40
Tutulum yeri	L1	Terminal ileal±sınırlı çekal hastalık
	L2	Kolonik
	L3	İleokolonik
	L4	İzole üst hastalık (terminal ileumun proksimali)
Davranış	B1	Striktürel ve penetran olmayan
	B2	Striktürel
	B3	Penetran
	P	Perianal hastalık (perianal ülser, apse veya fistül)

CH'yi hastalık aktivitesine göre sınıflandırmak için Crohn hastalığı aktivite indeksi (CHAİ) (38) (Tablo 9) ve Harvey-Bradshaw indeksi (HBİ) (39) (Tablo 10) kullanılmaktadır. CH'yi endoskopik olarak sınıflandırmak için ise CH basit endoskopik skorlama sistemi (SES-CD) (Tablo 7) kullanılmaktadır (35).

Tablo 9: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAİ) (38)

Klinik veya Laboratuvar Değişkeni	**Faktör Ağırlık Katsayısı**
Yedi gün boyunca her gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x 2
Yedi gün boyunca her gün karın ağrısı (Şiddete göre 0-3 arası derecelendirilir.)	x 5
Yedi gün boyunca her gün için iyilik hali; 0 (iyi) ile 4 (berbat) arasında subjektif olarak değerlendirilir.	x 7
Komplikasyonlar (artralji veya artrit; irit veya üveit;eritema nodozum, pyoderma gangrenozum veya aftöz ülser; anal fissür, fistül veya apse; diğer fistül; geçen hafta ateş)	x 20 (her biri için)
Diyare nedeniyle difenoksilat veyaopiyat kullanımı	x 30
Abdominal kitle (0: Yok, 2: Şüpheli, 5: Belirgin)	x 10
Hematokritin mutlak sapması (erkekte %47 – ölçülen hematokrit, kadında %42 – ölçülen hematokrit)	x 6
Standart kilodan sapma yüzdesi (100 x [ideal kilo – ölçülen kilo] / ideal kilo)	x 1

CHAİ <150 ise asemptomatik remisyon, CHAİ 150-220 ise hafif-orta aktivite, CHAİ 221-450 ise orta-şiddetli aktivite, CHAİ >450 ise ciddi aktivite-fulminan hastalık olarak sınıflandırılır.

Tablo 10: Harvey-Bradshaw indeksi (HBİ) (39)

Parametre	**Veri ve Skor**
Hasta iyilik hali (önceki gün)	0: çok iyi 1: ortalamanın biraz altında 2: kötü 3: çok kötü 4: berbat
Karın ağrısı (önceki gün)	0: yok 1: hafif 2: orta 3: şiddetli
Sıvı veya yumuşak dışkı sayısı (önceki gün)	
Abdominal kitle	0: yok 1: şüpheli 2: belirgin 3: belirgin ve gergin
Komplikasyonlar	Yoksa 0 puan, varsa her biri için 1 puan (artralji, üveit, eritema nodozum, aftöz ülser, pyoderma gangrenozum, anal fissür, yeni fistül görülmesi, apse)

Skor <5 ise remisyon, 5-7 ise hafif aktivite, 8-16 ise orta aktivite, >16 ise şiddetli aktivite olarak kabul edilir. 3 puanlık bir azalma klinik yanıtı tanımlamak için uygun olarak değerlendirilir.

2.1.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisi

Hafif inflamatuvar bağırsak hastalığında basamaklı bir yaklaşım uygulanabilir. Orta ve şiddetli İBH kalıcı hasarı önlemek için daha agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. (40)

Hafif İBH için ilaç tedavisindeki ilk adım genellikle aminosalisilatlardır. Bu ajanların, ülseratif kolit tedavisi için, Crohn hastalığına göre daha fazla etkinliği

olduğu görülmektedir. Crohn hastalığı için, metronidazol veya siprofloksasin özellikle perianal hastalık veya inflamatuar bir kitle için nadiren kullanılır. (40)

Hastalık yeterli aminosalisilat dozuna cevap vermezse, ikinci adım genellikle semptomların hızlı bir şekilde rahatlamasını ve inflamasyonda önemli bir azalma sağlama eğiliminde olan kortikosteroidlerdir. Ilımlı İBH alevlenmeleri için en yaygın aralık 10-40 mg/gün oral prednizon; daha şiddetli alevlenmeler için, aralığın daha üst sınırı kullanılır (bazen 60 mg/güne kadar). Klinik bir yanıt görüldüğünde, doz azaltılır. Oral kortikosteroid kullanan çoğu hasta, yanıt alındıktan sonra nispeten hızlı bir doz azaltılmasını tolere edebilir; bazen uzun süre steroidlere maruz kalmış hastalarda nüksü önlemek için steroid doz azaltımı çok uzun sürmesi gerekebilir. Semptomlar tekrarlanmadan steroidlerin azaltılamadığı durumlarda alternatif ilaçların (immünomodülatörler veya anti-TNF tedavisi) kullanımı düşünülmeye başlanmalıdır. Steroidlerin avantajı, hızlı çalışmaları ve akut alevlenmeler için etkili olmalarıdır; ancak remisyonun sürdürülmesinde etkili değildir. (40)

İmmün modifiye edici ajanlar, kortikosteroidler başarısız olursa veya daha hafif hastalık için uzun süre gerekliyse kullanılır; orta ve şiddetli hastalık için öncelikli olarak kullanılabilirler. Anti-TNF monoklonal antikor tedavileri hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitte etkilidir; bazı çalışmalarda azatiyoprin'den daha etkin oldukları gösterilmiştir. Anti-TNF ajanları, Crohn hastalığı steroidlere ve immünosüpresanlara yanıt vermediğinde uygulanmıştır; bununla birlikte, bu ajanların komplike, şiddetli veya muhtemelen agresif İBH riski yüksek olanlarda immünosüpresanlarla birlikte erken başlanması, hastalık seyrini değiştirme potansiyeline sahiptir ve genellikle devam edilir. (40)

Farklı terapötik sınıflardan ilaçlar ek olarak kullanılabilir. Orta ila şiddetli veya yüksek riskli hastalığı olan hastalarda, komplikasyonları önlemek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için anti-TNF ajanları gibi daha güçlü ajanların erken başlanmasını içeren basamaklı bir yaklaşım önerilmektedir. Özellikle anti-TNF ajanlarının veya diğer biyolojiklerin erken kullanımının açıkça hastanın yararına olduğu daha şiddetli hastalığı olan hastalarda birçok durum vardır. (40)

Genel olarak, ana amaçlardan biri, steroidlerin uzun süreli olumsuz etkilerini önlemek için hastayı bu ajanlardan en kısa sürede kurtarmaktır. (40)

2.2. SİSTATİN C

Sistein proteazları, protein döngüsü, pro-protein işleme, kemik yeniden modelleme, antijen sunumu ve apoptoz gibi çoklu biyolojik süreçlerde rolleri vardır. Ayrıca kardiyovasküler hastalık ve inflamasyon gibi çok sayıda patolojik süreçte rol oynarlar. (41) Bu enzimlerin hem hücre içi hem hücre dışı etkileri, sistatin C gibi proteaz inhibitörleri tarafından kontrol edilir. (42)

Sistatin C, sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesi olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Bu ailenin 11 üyesi vardır ve sistatin C, endojen sistein proteazlarının fizyolojik olarak en önemli inhibitörü olarak kabul edilir. Sistatin C glikozillenmemiş, 120 aminoasit içeren bir polipeptid zincirinden oluşan, iki disülfür köprüsü içeren 13359 Da ağırlığında düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (43, 44). Doğal proteinin pl'si yaklaşık 9,3'tür; ancak pI değeri 7,8 olan ek form idrardan izole edilmiştir (45, 46).

Sistatin C tüm vücut sıvılarında farklı düzeylerde ölçülmüştür (46). Düzeyi özellikle beyin omurilik sıvısında (BOS) ve seminal sıvıda diğer vücut sıvılarına göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11: Sistatin C'nin Vücut Sıvılarındaki Düzeyleri (46)

Vücut Sıvısı	**Sistatin C Konsantrasyonu (mg/L)**
BOS	3,2-12,5
Seminal plazma	41-62
Tükürük	0,36-4,8
İdrar	0,03-0,29
Süt	~2,0
Amniyotik sıvı	~1,0
Sinovyal sıvı	~2,0
Serum	0,5-1,2
Göz yaşı	~1,0

Sistatin C'nin çok sayıda immünolojik süreçte yer aldığı gösterilmiştir. Çeşitli inflamatuvar aracılar tarafından regülasyona tabi tutulan sistatin C, sırasıyla inflamasyonu ve indüklenen bağışıklık tepkilerini etkiler. Sistatin C, sistein

proteazlarının aktivitesini kontrol ederek veya inhibitör fonksiyonu ile ilgili olmayan diğer mekanizmalarla çeşitli immünomodülatör fonksiyonlar uygular. Sistatin C'nin, immün hücrelerdeki pro-granzimlerin ve diğer substratların proteolitik işlenmesine, MHC-II antijen sunumuna, dendritik hücrelerin olgunlaşmasına, integrin fonksiyonunun modülasyonuna ve deri bariyerinin oluşumuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Gerçekte, sistatin C ile birçok inflamatuvar hastalık arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, hücre dışı sistatin C seviyeleri tanısal değere sahip olmakla birlikte birçok inflamatuvar bozuklukta hastalık prognozu için belirteç olarak kullanılmıştır. Nitekim, sistatin C'nin, patojenlerin girişinden son bağışıklık bozukluklarına kadar inflamasyon ve bağışıklığın her aşamasında yer aldığı gösterilmiştir (3).

Çeşitli in vitro çalışmalardan, bazı uyaranların sistatin C üretimini değiştirdiği gösterilmiştir. Örneğin, deksametazonun, HeLa hücrelerinde sistatin C üretiminde doza bağlı olarak %50'den fazla artışa neden olduğu gösterilmiştir (47). Fare embriyo hücrelerinin, pro-fibrojenik bir büyüme faktörü olan dönüştürücü büyüme faktörü-β'ye (TGF-β) maruz kalması, sistatin C haberci RNA üretimini artırır ve alveolar makrofajların arsenik okside maruz kalması da sistatin C üretiminde bir artışa neden olabilir (48). Aksine, monositlerin ve makrofajların lipopolisakkarit ile aktivasyonu, sistatin C ekspresyonunda bir azalmaya neden olabilir (46, 49).

Sistatin C molekül ağırlığının hafif olması ve vücut sıvılarının fizyolojik pH'sinde pozitif yüklü olması dolayısıyla glomerüler filtrasyon sırasında glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekresyona uğramaz, tamamına yakını proksimal tübülden absorbe edilir ve böbrekte katabolize edilir (50). Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı hesaplamalarında kullanılmıştır (51). Ancak sistatin C düzeyini etkileyen çok sayıda böbrek dışı faktör bildirilmiştir. Bu faktörler yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi, diyabet, tiroid bozuklukları, malignite, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyondur (52). Sistatin C seviyesinde her 20 yaş için %4,3, kadın cinsiyette %9,2, siyahlarda ise %1,9 daha düşük saptanmıştır. Diyabet %8,5 daha yüksek sistatin C seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek C-reaktif protein ve beyaz kan hücresi sayısı ve daha düşük serum albümini, daha yüksek sistatin C seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (53).

Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, astım, uyku apnesi, dislipidemi, Alzheimer hastalığı, vasküler anevrizmalar, hiperhomosisteinemi ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla sistatin C düzeyinin bağlantısını araştıran çalışmalar mevcuttur (54-62)

2.3. FEKAL KALPROTEKTİN

İnflamatuvar bağırsak hastalığı takibinde ve aktivitesini belirlemede en değerli yöntem invazif bir tetkik olan endoskopi ve biyopsi almaktır. İnvazif olmayan tetkilerden sıklıkla kullanılanlar beyaz küre sayısı, CRP ve ESR gibi laboratuvar tahlilleridir. Ancak bu tetkiklerin özgüllüğü düşüktür. Kalprotektin ise kullanımı gittikçe artan ve diğer spesifik olmayan laboratuvar tahlillerine göre daha değerli invazif olmayan bir fekal bir belirteçtir. Fekal kalprotektin düzeyinin, İBH için %81 duyarlılığa ve %87 özgülüğe sahip olduğu gösterilmiştir (63). İlk olarak 1980 yılında tanımlanan kalprotektin, insan nötrofillerinin ve makrofajlarının sitozolünde bulunan kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir (64). Kalprotektin plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı, dışkı, tükürük, sinovyal sıvı ve kolon biyopsilerinde tespit edilebilir (65). Hücre stresi veya hasarı durumunda hücre dışına salınır ve gaytada tespit edilebilir ve bu nedenle bağırsak inflamasyonunun hassas bir belirteci olarak kullanılabilmektedir. Oda sıcaklığında yedi güne kadar gaytada stabildir ve homojen bir dağılıma sahiptir (66). Fekal kalprotektinin; İBH tanısında yararlı olduğu, mukozal hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve tedaviye veya nükse yanıtın tahmin edilmesine yardımcı olabileceği gösterilmiştir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız için S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.07.2019 tarih ve 2019-20 numaralı kararıyla etik kurul onayı alınmıştır. (Ek-1) Çalışmamıza hastanemiz Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde 08.10.2019-23.12.2019 tarihleri arasında ayaktan veya yatarak takip edilmiş olan ve biyopsi ile kanıtlı inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan, 18-70 yaş aralığında toplam 138 hasta dahil edildi. İBH dışında ek kronik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların klinik bulguları, rutin takiplerinde gönderilen laboratuvar parametrelerine ek olarak serum sistatin C ve fekal kalprotektin düzeyleri kullanıldı. Hemogram, CRP, sedimentasyon, üre ve kreatinin gibi rutin tetkikler için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına örnekleri gönderildi. Serum sistatin C ve fekal kalprotektin için ise hastalardan istenen ek kan ve gayta numuneleri Biyokimya Laboratuvarında -80 °C'de saklanarak Biyokimya Laboratuvarınca temin edilen kalprotektin ve sistatin C elisa kitleriyle toplu şekilde çalışıldı. Serum sistatin C ve fekal kalprotektin kitlerinin temini için S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan bütçe onayı alınmıştır. (Ek-2) Serum Sistatin SN analizleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile Bioassay Technology Laboratory marka, Human Cystatin SN ELISA kiti kullanılarak yapılmıştır (Katalog no: E2106Hu, Shanghai, China). Fekal Kalprotektin analizleri ELISA yöntemi ile Epitope Diagnostics, Inc. marka Quantitative Fecal Calprotectin ELISA kiti kullanılarak yapılmıştır (Referans no: KT-849, San Diego, USA). Kit üreticisinin önerdiği cut-off değer 42.2 µg/g'dır.

Ülseratif kolit hastalarının aktiviteleri Truelove ve Witts Hastalık Aktivite İndeksi kullanılarak hafif, orta ve ağır aktiviteli hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi verilerinden faydalanılarak CHAİ <150 olanlar hafif aktiviteli, CHAİ 150-220 orta aktiviteli ve CHAİ >220 olanlar ağır aktiviteli hastalık olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan olarak verildi.

Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapılıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 78'i erkek, 60'ı kadın olmak üzere toplam 138 İBH tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 75'i CH, 63'ü ÜK tanılıydı. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 43,6±13,1 idi. Demografik özelliklerden CH hasta grubunun sigara kullanımı (paket/yıl) ortalaması ÜK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,015). Tanı gruplarının yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, kilo, boy, VKİ ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,200 p=0,893 p=0,990 p=0,285 p=0,227 p=0,430). (Tablo 12)

Tablo 12: Demografik veriler

			Tanı		
		Toplam	**CH**	**ÜK**	p
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		43,6±13,1 (18-70)	44,9±13,1 (18-70)	42,1±13,0 (18-70)	0,200
Cinsiyet n (%)	**Erkek**	78 (56,5)	42 (56,0)	36 (57,1)	0,893
	Kadin	60 (43,5)	33 (44,0)	27 (42,9)	
Sigara (paket/yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		9,9±14,6 (0-90)	12,2±15,9 (0-90)	7,2±12,5 (0-45)	0,015
Alkol n (%)	**Yok**	124 (90,5)	67 (90,5)	57 (90,5)	0,990
	Var	13 (9,5)	7 (9,5)	6 (9,5)	
Boy Ort.±SD (Min-Maks)		167,9±8,6 (149-190)	167,1±8,6 (149-190)	168,7±8,6 (150-185)	0,285
Kilo Ort.±SD (Min-Maks)		73,0±14,5 (46-120)	71,4±13,7 (47-100)	74,9±15,3 (46-120)	0,227
VKİ Ort.±SD (Min-Maks)		25,9±4,7 (15,5-40,4)	25,6±4,9 (15,5-40,4)	26,2±4,6 (17,3-37,9)	0,430

ÜK tanı grubunun ateş ve kanlı dışkı sayısı ortalaması CH tanı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,009 p=0,007). Tanı gruplarının karın ağrısı değerlendirme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,039). ÜK tanı grubunda karın ağrısı olmayanların oranı yüksekti. (Tablo 13)

Tablo 13: Çalışmaya katılan hastaların klinik bulguları

			Tanı		
		Toplam	**CH**	**ÜK**	p
		Ort.±SD (Min-Maks)	Ort.±SD (Min-Maks)	Ort.±SD (Min-Maks)	
Nabız		79,6±10,6 (56-104)	78,6±9,5 (60-100)	80,6±11,8 (56-104)	0,271
Ateş		36,5±0,1 (36,2-36,7)	36,4±0,1 (36,2-36,6)	36,5±0,1 (36,2-36,7)	0,009
Sıvı dışkı		3,4±2,9 (0-15)	3,1±2,7 (0-15)	3,8±3,1 (0-15)	0,265
Kanlı dışkı		0,5±1,3 (0-7)	0,2±0,7 (0-4)	0,9±1,7 (0-7)	0,007
Karın	Yok	75 (54,3)	37 (49,3)	38 (60,3)	0,039
ağrısı	Hafif	48 (34,8)	33 (44,0)	15 (23,8)	
n (%)	Orta	10 (7,2)	4 (5,3)	6 (9,5)	
Genel iyilik		4,6±0,7 (1-5)	4,5±0,7 (1-5)	4,6±0,8 (2-5)	0,609

CH tanı grubunun komplikasyon görülme oranı ÜK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,008). CH tanı grubunun ateş, anal fistül, anal apse görülme oranı ÜK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,039 p=0,005 p=0,011). (Tablo 14)

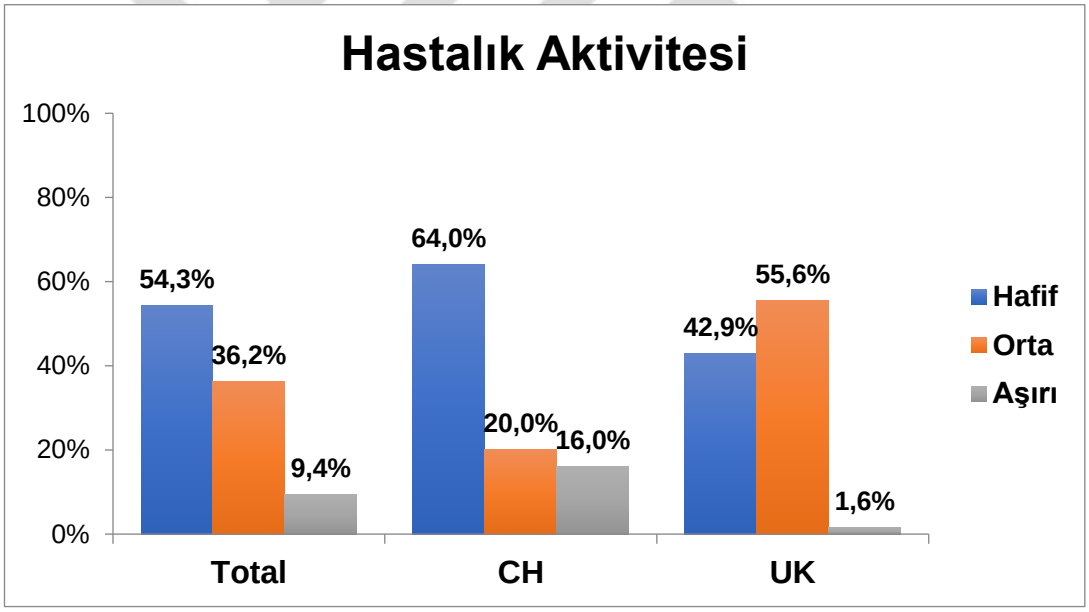
Tablo 14: Çalışmadaki hastaların komplikasyon ve ekstraintestinal bulgu görülme durumu

		Tanı						
		Total		**CH**		**ÜK**		
			%		%			p
Komplikasyon	Yok	64	46,4	27	36,0	37	58,7	0,008
	Var	74	53,6	48	64,0	26	41,3	
	Artralji	46	33,3	30	40,0	16	25,4	0,070
	Üveit	3	2,2	3	4,0	0	0,0	0,250
	Ateş	9	6,5	8	10,7	1	1,6	0,039
	Anal fistül	16	11,6	14	18,7	2	3,2	0,005
	Anal fissür	10	7,2	8	10,7	2	3,2	0,110
	Anal apse	11	8,0	10	13,3	1	1,6	0,011
	Aftöz stomatit	10	7,2	3	4,0	7	11,1	0,185
	Diğer fistül	17	5,1	6	8,0	1	1,6	0,125
	Pyoderma gangrenozum	1	0,7	1	1,3	0	0,0	1,000
	Abdominal kitle	7	5,1	5	6,7	2	3,2	0,454
Diğer ekstraintestinal bulgular		56	40,6	33	44,0	23	36,5	0,372

Çalışmaya katılan hastaların %54,3'ü hafif, %36,2'si orta ve %9,4'ü ağır aktiviteliydi. Tanı gruplarının hastalık aktivite düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). CH tanı grubunun hafif ve ağır aktivite oranı yüksek, orta aktivite oranı düşüktü. (Tablo 15) (Şekil 1)

Tablo 15: Çalışmaya katılan hastaların hastalık aktivite durumu

		Tanı						
		Total		**CH**		**ÜK**		
		N	%	n	%	N	%	
Aktivite	**Hafif**	75	54,3	48	64,0	27	42,9	<0,001
	Orta	50	36,2	15	20,0	35	55,6	
	Ağır	13	9,4	12	16,0	1	1,6	



Şekil 1. Çalışmaya katılan hastaların hastalık aktivitesi durumu

Çalışmaya katılan hastaların hastalık yaşı ortalaması 8,3±6,7 idi, ÜK ve CH tanı grupları arasında anlamlı fark yoktu. Tanı gruplarının tutulum yeri oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). CH tanılı hastaların %41,9'u ileum, %41,9'u ileokolon %16,1'i kolon tutulumlu iken, ÜK tanılı hastaların %42,9'u pankolit, %38,8'i sol kolon tutulumlu, %18,4'ü proktit idi. ÜK grubunun mesalazin

kullanım oranı CH grubuna göre, CH grubunun azotiyopirin ve infliksimab kullanım oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,018 p=0,013 p=0,033). (Tablo 16)

Tablo 16: Çalışmaya katılan hastaların hastalık yaşı, tutulum yerleri ve kullandıkları ilaçlar

		Tanı						
		Total		**CH**		**ÜK**		
		Ort.± SD	Min-Maks (Median)	Ort.± SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	P
Hastalık yaşı		8,3± 6,7	0-35 (6)	8,8± 7,4	1-35 (7)	7,6±5,6	0-20 (6)	0,677
		N	%	n	%	N	%	
Tutulum yeri	İleum	26	23,4	26	41,9	0	0,0	<0,001
	İleokolon	26	23,4	26	41,9	0	0,0	
	Kolon	10	9,0	10	16,1	0	0,0	
	Pankolit	21	18,9	0	0,0	21	42,9	
	Sol kolon	19	17,1	0	0,0	19	38,8	
	Proktit	9	8,1	0	0,0	9	18,4	
Kullanılan İlaçlar	Mesalazin	108	78,3	53	70,7	55	87,3	0,018
	Azatiyoprin	48	34,8	33	44,0	15	23,8	0,013
	İnfliksimab	26	18,8	19	25,3	7	11,1	0,033
	Adalimumab	10	7,2	6	8,0	4	6,3	0,755
	Prednizolon	13	9,4	6	8,0	7	11,1	0,533
	Sulfasalazin	8	5,8	7	9,3	1	1,6	0,071
	Budesonid	5	3,6	4	5,3	1	1,6	0,375
	Vedolizumab	3	2,2	3	4,0	0	0,0	0,250
	Sertolizumab	1	0,7	1	1,3	0	0,0	1,000

Hastalık aktivitesi hafif ve orta olan hastalarda tanı gruplarının tutulum yeri oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). Hastalık aktivitesi hafif olan hastalarda ÜK grubunun mesalazin kullanım oranı CH grubuna göre, CH grubunun azotiyopirin kullanım oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,027 p=0,042). (Tablo 17)

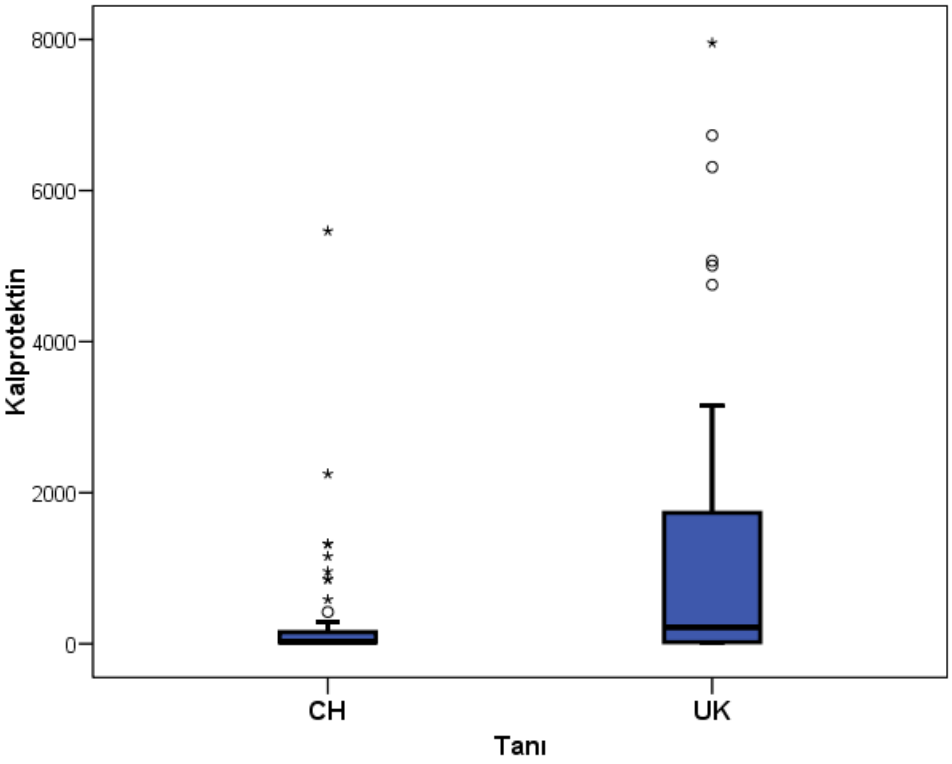
Tablo 17: Hastaların tutulum yerlerine ve kullandıkları ilaçlara göre hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

	Hastalık Aktivitesi														
	Hafif					**Orta**					**Ağır**				
	CH		ÜK			CH		ÜK			CH		ÜK		
	N	%	n	%	P	n	%	n	%	P	n	%	n	%	p
Tutulum yeri															
İleum	19	51,4			<0,001	2	15,4			<0,001	5	41,7			0,078
İleokolon	9	24,3				10	76,9				7	58,3			
Kolon	9	24,3				1	7,7								
Pankolit			7	36,8				13	44,8				1	100	
Sol kolon			9	47,4				10	34,5						
Proktit			3	15,8				6	20,7						
Kullanılan İlaçlar															
Mesalazin	34	70,8	25	92,6	0,027	11	73,3	29	82,9	0,462	8	66,7	1	100	1,000
Azatiyoprin	22	45,8	6	22,2	0,042	6	40,0	9	25,7	0,333	5	41,7	0	0,0	1,000
İnfliksimab	9	18,8	2	7,4	0,309	6	40,0	5	14,3	0,065	4	33,3	0	0,0	1,000
Adalimumab	4	8,3	1	3,7	0,648	2	13,3	3	8,6	0,629					-
Prednizolon	3	6,3	2	7,4	1,000	2	13,3	4	11,4	1,000	1	8,3	1	100	0,154
Sulfasalazin	6	12,5	0	0,0	0,082	1	6,7	1	2,9	0,514					-
Budesonid	3	6,3	0	0,0	0,549	0	0,0	1	2,9	1,000	1	8,3	0	0,0	1,000
Vedolizumab	1	2,1	0	0,0	1,000	2	13,3	0	0,0	0,086					-
Sertolizumab					-	1	6,7	0	0,0	0,300					-

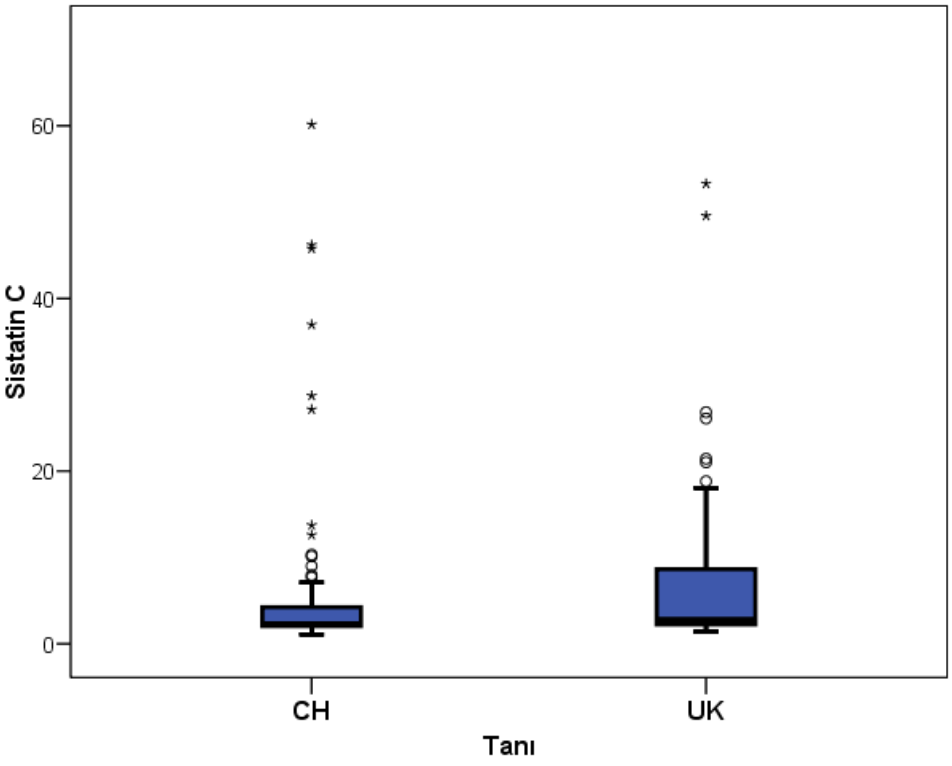
ÜK tanı grubunun kalprotektin düzeyi ortalaması CH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001). (Tablo 18) (Şekil 2) Hastalık gruplarının sistatin c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 18) (Şekil 3)

Tablo 18: Çalışmadaki hastaların tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi

		Tanı			
		Toplam	**CH**	**ÜK**	**P**
Lökosit	Ort.±SD	7765,6±2205,5	7559,7±2117,9	8014,7±2299,5	0,231
	Min-Maks (Median)	2910-15720 (7550)	3420-15720 (7570)	2910-14230 (7435)	
Hb	Ort.±SD	14,1±9,9	14,8±13,3	13,3±1,8	0,751
	Min-Maks (Median)	8,4-127 (13,6)	8,4-127 (13,6)	8,6-17,2 (13,6)	
Htc	Ort.±SD	39,9±4,8	40,0±5,0	39,7±4,5	0,777
	Min-Maks (Median)	27,1-49 (40,4)	27,1-49 (40,4)	29,5-47,4 (40,5)	
Sedimentasyon	Ort.±SD	17,1±14,9	16,9±14,8	17,4±15,2	0,898
	Min-Maks (Median)	2-68 (11,5)	2-68 (12)	2-56 (10,4)	
Üre	Ort.±SD	27,7±8,5	28,3±8,1	27,0±8,9	0,363
	Min-Maks (Median)	8,5-52,2 (27)	14-52,2 (28)	8,5-50 (25,6)	
Kreatinin	Ort.±SD	0,72±0,17	0,72±0,17	0,72±0,18	0,935
	Min-Maks (Median)	0,37-1,25 (0,73)	0,40-1,25 (0,72)	0,37-1,08 (0,74)	
CRP	Ort.±SD	9,5±25,5	8,1±9,1	11,2±36,3	0,135
	Min-Maks (Median)	0,1-280 (4,2)	0,2-41,1 (5)	0,1-280 (2,95)	
Kalprotektin	Ort.±SD	723,1±1493,8	274,1±771,9	1284,4±1936,4	<0,001
	Min-Maks (Median)	15-7955 (33)	15-5465 (21)	16-7955 (220,5)	
Sistatin C	Ort.±SD	7,32±11,43	6,92±11,75	7,83±11,09	0,074
	Min-Maks (Median)	1,08-60,1 (2,55)	1,08-60,1 (2,32)	1,41-53,3 (2,75)	



Şekil 2. Çalışmadaki CH ve ÜK hastalarının fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Çalışmadaki CH ve ÜK hastalarının sistatin C düzeylerinin karşılaştırılması

Kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivitesi tüm grupta pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı(p=0,024). (Tablo 19)

Tablo 19: Çalışmadaki hastaların fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Kalprotektin	
	R	**p**
Toplam	0,208	0,024
CH	0,206	0,100
ÜK	0,109	0,441

Sistatin C düzeyi tüm hastalarda ve ÜK grubunda hastalık aktivitesi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,004 p=0,017). Sistatin C düzeyi ile CRP ve kalprotektin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 20)

Tablo 20: Sistatin C düzeyinin kalprotektin, CRP düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesi

		Sistatin C	
		R	p
Toplam Hasta	Kalprotektin	0,037	0,692
	CRP	0,002	0,987
	Aktivite	0,262	0,004
CH	Kalprotektin	0,043	0,731
	CRP	0,008	0,948
	Aktivite	0,202	0,107
ÜK	Kalprotektin	-0,149	0,293
	CRP	0,059	0,680
	Aktivite	0,328	0,017

Sistatin C düzeyi ile sedimentasyon ve lökosit düzeyleri arasında çalışma ve tanı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 21)

Tablo 21: Çalışmadaki hastaların sistatin C düzeyleri ile sedimentasyon ve lökosit düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Toplam		**CH**		**ÜK**	
	Sistatin C		**Sistatin C**		**Sistatin C**	
	R	P	r	p	r	p
Sedimentasyon	0,081	0,479	0,086	0,555	0,045	0,817
Lökosit	-0,045	0,632	-0,073	0,565	-0,066	0,644

Tanı gruplarında ekstraintesinal bulgusu olan ve olmayan hastaların sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,480 p=0,435). (Tablo 22)

Tablo 22: Çalışmadaki hastaların ekstraintestinal bulgu durumuna göre sistatin C düzeylerinin değerlendirilmesi

			Sistatin C		
		Ekstraintesinal bulgu	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	P
Tanı	**CH**	Yok	6,63±12,24	1,4-60,15 (2,215)	0,480
		Var	7,34±11,26	1,08-46,2 (2,55)	
	ÜK	Yok	8,86±12,80	1,41-53,29 (2,76)	0,435
		Var	5,70±6,10	1,43-21,02 (2,58)	

Tanı gruplarında tutulum yerlerinde sistatin C ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,233 p=0,442). (Tablo 23)

Tablo 23: Çalışmaya katılan hastaların tutulum yerlerine göre sistatin C düzeylerinin değerlendirilmesi

		Sistatin C		
	Tutulum yeri	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	P
CH	İleum	3,28±2,34	1,52-10,32 (2,335)	0,233
	İleokolon	8,92±13,53	1,08-60,15 (2,82)	
	Kolon	2,97±2,13	1,59-7,96 (2,12)	
ÜK	Pankolit	9,95±13,31	1,94-53,29 (3,11)	0,442
	Sol kolon	4,49±5,22	1,87-21,02 (2,7)	
	Proktit	7,56±10,45	1,64-26,1 (3,01)	

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gastrointestinal sistemi tutan, alevlenme ve remisyon ataklarıyla seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. İBH'de hastalık seyrini tespit edebilmek, tedaviyi etkin bir şekilde düzenleyebilmek ve tedavi yanıtını takip edebilmek için hastalık aktivitesini nesnel bir şekilde belirlemek büyük önem taşımaktadır. İBH'de klinik, biyokimyasal, endoskopik ve histopatolojik verilere dayanarak ve geliştirilmiş olan hastalık aktivite indeksleri kullanılarak hastalık aktivitesi belirlenebilmektedir. Endoskopi ve biyopsi en değerli yöntem olarak değerlendirilmekle birlikte invazif olması, pahalı olması ve vakit gerektirmesi dezavantajlarıdır (67). Ülseratif kolittte endoskopik bulgulara dayanan Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (26), ciddiyete göre Montreal sınıflandırması (27) ve sıklıkla kullanılan klinik bulgulara ve laboratuvar sonuçlarına dayalı Truelove ve Witts Klinik Aktivite İndeksi (28) kullanılmaktadır. Mayo Klinik Aktivite Skorlaması (31) ve Seo Klinik Aktivite İndeksi (32) diğer kullanılan ÜK aktivite indeksleridir. Crohn hastalığında ise endoskopik bulgulara dayanan CH basit endoskopik skorlama sistemi (SES-CD) (35), klinik ve laboratuvar bulgularına göre Crohn hastalığı aktivite indeksi (CHAİ) (38) ve Harvey-Bradshaw indeksi (HBİ) (39) kullanılmaktadır. Fekal kalprotektin; invazif olmaması, bağırsak inflamasyonuna karşı yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olması dolayısıyla sıklıkla kullanılmakta olan bir bağırsak inflamasyon belirtecidir. Fekal kalprotektin, inflamatuvar bağırsak hastalıklarını, inflamatuvar olmayan durumlardan ayırmak için kullanılmakta olduğu gibi, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile takip edilen hastalarda endoskopik hastalık aktivitesiyle de korele olduğu gösterilmiştir (68). Fekal laktoferrin ise daha az sıklıkla kullanılan bir başka bağırsak inflamasyon belirtecidir (69). CRP, ESR, albümin, lökosit ve trombosit sayısı diğer sık kullanılan ancak İBH için duyarlılığı ve özgüllüğü düşük, invazif olmayan testlerdir (70, 71). İrritabl bağırsak sendromu semptomları olan, CRP ve kalprotektin düzeyleri normal olan hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı olasılığı <%1 saptanmıştır (72).

13 kDa ağırlığında bir protein olan sistatin C, çekirdekli hücrelerin çoğunluğu tarafından üretilir ve glomerüler filtrasyona uğradıktan sonra renal tübüler hücreler tarafından katabolize edilir. Sistatin süper ailesinin bir üyesi olan sistatin C'nin işlevi, sistein proteazların aktivitesini düzenlemektir ve sistatin C, insan biyolojik sıvılarının

ana sistein proteaz inhibitörü olarak görünmektedir (73). Sistatin C sıklıkla glomerüler filtrasyon hızı hesaplamalarında kullanılan bir belirteç olmakla birlikte sistatin C düzeyini etkileyen yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi, diyabet ve inflamasyon gibi çok sayıda böbrek dışı faktör bildirilmiştir (53). Sistatin C'nin inflamasyonla ilişkisi çeşitli çalışmalarda ilgi konusu olmuştur. Pek çok inflamatuvar hastalıkta hastalık aktivitesiyle ve inflamasyonla ilişkili bulunmuş olan sistatin C düzeyi ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma literatürde tespit edilmemiştir. Çalışmamızda sistatin C düzeyi ile inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivitesi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamızda serum sistatin C düzeyi tüm hastalarda ve ÜK grubunda hastalık aktivitesi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (p=0,004 p=0,017) (Tablo 20). Geçmişte farklı inflamatuvar hastalıklarla yapılan çalışmalarda benzer şekilde serum sistatin C düzeyi hastalık aktiviteleri ve inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Romatoid artritli (RA) hastalarda yapılan bir çalışmada sistatin C konsantrasyonu; yüksek hastalık aktivitesi, uzun süreli RA ve hipertansiyonu olan hastalarda ve erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sistatin C seviyesinin klinik, fonksiyonel hastalık aktivitesi belirteçleri ve inflamasyon belirteçleri ile belirgin olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (74). Gut artriti olan hastalarda yapılan bir çalışmada sistatin C ve katepsin B ile lokal artrit aktivite skoru, lökosit ve nötrofil sayısı gibi eklem inflamasyonun belirteçleri arasında yüksek bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (75). Sistemik lupus eritemozus tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada sistatin C, hastalık aktivitesi ve inflamasyon belirteçleri olan ESR ve CRP ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (76). Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada sistatin C düzeyinin kreatininden bağımsız olarak TNF α ve IL 6 düzeyleriyle pozitif korelasyonu olduğu ve inflamasyonla ilişkili bir belirteç olduğu gösterilmiştir. CRP ile serum sistatin C arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (77). Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada serum sistatin C, KOAH'ın hem alevlenme hem de iyileşme dönemlerinde hsCRP ile pozitif korelasyon gösterdiği ve iyileşen KOAH hastalarında solunum fonksiyon testlerindeki iyileşme bulgularıyla negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, serum sistatin C, KOAH hastalarında pozitif bir akut faz reaktanı olarak belirlenmiş ve KOAH'ın ilerlemesi

sırasında sistemik inflamasyonu gösterdiği bildirilmiştir (78). 70-79 yaş arasındaki erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada serum sistatin C ve TNF α düzeyi arasında saptanan pozitif korelasyon sistatin C düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (79).

Çalışmamızda serum sistatin C düzeyi ile inflamasyon belirteçleri olan CRP, ESR ve lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 20-21). CRP ve ESR, İBH hastalarında hastalık aktivitesini belirlemek için rutin olarak kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir. Ancak, bağırsak inflamasyonunu yansıtmak için düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahip oldukları bilinmektedir (80). İnflamatuvar bağırsak hastalığının, invazif olmayan belirteçlerle olan ilişkisini inceleyen bir çalışmada ESR, CRP, prokalsitonin ve fekal kalprotektin düzeyiyle endoskopik aktivite indekleri olan SES-CD ve Mayo skoru arasındaki ilişki incelenmiş. Fekal kalprotektin hastalık aktivitesiyle en yüksek korelasyonu gösteren belirteç olarak saptanırken ESR ve CRP'nin hastalık aktivitesiyle korelasyonu daha zayıf olarak saptanmış, prokalsitonin düzeyiyle hastalık aktivitesi arasında ilişki tespit edilmemiştir. CRP'nin sensitivitesinin düşük olması, ESR'nin ise akut inflamasyona geç yanıt vermesi dolayısıyla hastalık aktivitesiyle zayıf korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür. (81)

Bugüne kadar yapılmış çalışmalar ışığında, İBH hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için fekal kalprotektinin en iyi biyobelirteç olduğu bilinmektedir (2). Çalışmamızda fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivitesi pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (p=0,024) (Tablo 19). Ancak fekal kalprotektin düzeyi ile serum sistatin C arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (Tablo 20). Sistatin C ve fekal kalprotektin düzeyleri hastalık aktivitesiyle ayrı ayrı ilişkili bulunmasına rağmen kendi aralarında korelasyon saptanmaması çalışma popülasyonumuzun küçük olmasıyla ve ağır aktiviteli hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda İBH'li hastaların aktivitesini saptamak için yaygın bir şekilde kullanılan klinik skorlama sistemleri olan CHAİ ve Truelove-Witts aktivite indeksleriyle birlikte iyi bilinen bir bağırsak inflamasyon belirteci olan fekal kalprotektin düzeyleri ile serum sistatin C arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup endoskopik görüntülemeleri yapılmamıştır. Endoskopik aktivitenin

değerlendirilememiş olması, hasta popülasyonun küçük olması ve ağır aktiviteli hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Serum sistatin C düzeyi ile İBH hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olması serum sistatin C düzeyinin İBH aktivitesini belirleyici olarak pratikte kullanılabilecek yeni bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar daha büyük hasta popülasyonunda, endoskopik aktiviteyi de değerlendirerek ve kontrol grubu dahil edilerek yapılacak çalışmaların faydalı olacağını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda serum sistatin C düzeyi tüm hastalarda ve ÜK grubunda hastalık aktivitesi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (p=0,004 p=0,017).

2. İBH hastalık aktivitesiyle anlamlı ilişki saptanan serum sistatin C, İBH hastalarının takibinde hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak görünmektedir.

3. Daha büyük hasta popülasyonunda ve endoskopik aktivite de değerlendirmeye alınarak yapılacak çalışmalar serum sistatin C düzeyinin İBH hastalık aktivitesiyle ilişkisini değerlendirmek için daha değerli sonuçlar verecektir.

4. Serum sistatin C düzeyi İBH tanısında kullanılabilecek bir belirteç olarak görünmekte olup; sağlıklı kontrol grubu eklenerek yapılacak çalışmalar serum sistatin C düzeyinin İBH tanısındaki yerini ortaya koymak için faydalı olacaktır.

4. İnflamasyonla ilişkisi net bir şekilde ortaya konmuş olan serum sistatin C düzeyinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ayırıcı tanısında inflamatuvar olmayan bağırsak hastalıklarından ayırmak için kontrol grubu eklenerek daha geniş popülasyonlu çalışmalar yapılabilir.

5. Serum sistatin C düzeyinin hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuş olması İBH hastalarında tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Serum sistatin C düzeyinin İBH tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için daha geniş popülasyonda prospektif çalışmalar yapılabilir.

6. Literatürde İBH ve sistatin C ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız serum sistatin C düzeyi ile İBH aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma olmuştur. Çalışmamızın serum sistatin C düzeyi ile İBH arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutacak değerde olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Smith LA, Gaya DR. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2012;18(46):6782-6789. doi:10.3748/wjg.v18.i46.6782.

2. Manceau, H., Chicha-Cattoir, V., Puy, H., & Peoc'h, K. (2017). Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. Clinical chemistry and laboratory medicine, 55(4), 474–483. https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0522.

3. Zi, M., & Xu, Y. (2018). Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. Immunology letters, 196, 80–90. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.006.

4. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. Lancet (London, England), 380(9853), 1606–1619. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0.

5. Targan, S. R., Hanauer, S. B., van Deventer, S. J., Mayer, L., Present, D. H., Braakman, T., DeWoody, K. L., Schaible, T. F., & Rutgeerts, P. J. (1997). A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. The New England journal of medicine, 337(15), 1029–1035. https://doi.org/10.1056/NEJM199710093371502.

6. Malik T. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. The Surgical clinics of North America, 95(6), 1105–v. https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006.

7. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J., Chan, F., Sung, J., & Kaplan, G. G. (2018). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet (London, England), 390(10114), 2769–2778. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

8. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology, 140(6), 1785–1794. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055.

9. Tozun, N., Atug, O., Imeryuz, N., Hamzaoglu, H., Tiftikci, A., & Parlak, E. et al. (2009). Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. Journal Of Clinical Gastroenterology, 43(1), 51-57. doi: 10.1097/mcg.0b013e3181574636.

10. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(6):857. Epub 2016 Nov 14.

11. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1):91- 99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91.

12. Kabaçam, G., & Törüner, M. (2011). İltihabi Barsak Hastalıkları. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji - Özel Konular, 4(1), 8-18. Retrieved from https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-iltihabi-barsak-hastaliklari-59931.html.

13. Tysk, C., Lindberg, E., Järnerot, G., & Flodérus-Myrhed, B. (1988). Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut, 29(7), 990–996. https://doi.org/10.1136/gut.29.7.990.

14. Scott B Snapper, Dermot P B McGovern. Genetic factors in inflammatory bowel disease. In: UpToDate. (Accessed on 03.05.2020).

15. Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clinic proceedings, 81(11), 1462–1471. https://doi.org/10.4065/81.11.1462.

16. Beaugerie, L., Massot, N., Carbonnel, F., Cattan, S., Gendre, J. P., & Cosnes, J. (2001). Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. The American journal of gastroenterology, 96(7), 2113–2116. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03944.x.

17. Hou, J. K., Abraham, B., & El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. The American journal of gastroenterology, 106(4), 563–573. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.44.

18. Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L. M., Huang, E. S., Khalili, H., Richter, J. M., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2012). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. Annals of internal medicine, 156(5), 350–359. https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007.

19. Cutolo, M., Capellino, S., Sulli, A., Serioli, B., Secchi, M. E., Villaggio, B., & Straub, R. H. (2006). Estrogens and autoimmune diseases. Annals of the New York Academy of Sciences, 1089, 538–547. https://doi.org/10.1196/annals.1386.043.

20. Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clinical journal of gastroenterology, 11(1), 1–10. https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5.

21. Snapper S.B., Abraham C. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: UpToDate. (Accessed on 29.05.2020).

22. Rowe W.A. Inflammatory Bowel Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Emedicine.medscape.com. (Accessed on 28.05.2020).

23. Danese, S., & Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. The New England journal of medicine, 365(18), 1713–1725. https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942.

24. Feuerstein, J. D., Moss, A. C., & Farraye, F. A. (2019). Ulcerative Colitis. Mayo Clinic proceedings, 94(7), 1357–1373. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018.

25. Peppercorn M. A., Kane S. V. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. In: Uptodate (Accessed on 04.06.2020).

26. Rachmilewitz D. (1989). Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ (Clinical research ed.), 298(6666), 82–86. https://doi.org/10.1136/bmj.298.6666.82.

27. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut, 55(6), 749–753. https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909.

28. Truelove, S. C., & Witts, L. J. (1955). Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. British medical journal, 2(4947), 1041–1048. https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041.

29. Choi, C. H., Moon, W., Kim, Y. S., Kim, E. S., Lee, B. I., Jung, Y., Yoon, Y. S., Lee, H., Park, D. I., Han, D. S., & IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (2017). Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. Intestinal research, 15(1), 7–37. https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.1.7.

30. Ueno F., Hibi T. Guidelines for the management treatment of ulcerative colitis in Japan. IBD Res. 2010;4:189–239.

31. Schroeder, K. W., Tremaine, W. J., & Ilstrup, D. M. (1987). Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. The New England journal of medicine, 317(26), 1625–1629. https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603.

32. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. The American journal of gastroenterology. 1992;87(8):971-6.

33. Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clinic proceedings, 92(7), 1088–1103. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010.

34. Wilkins, T., Jarvis, K., & Patel, J. (2011). Diagnosis and management of Crohn's disease. American family physician, 84(12), 1365–1375.

35. Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., Sostegni, R., Rocca, R., Pera, A., Gevers, A., Mary, J. Y., Colombel, J. F., & Rutgeerts, P. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointestinal endoscopy, 60(4), 505–512. https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01878-4.

36. Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. American family physician, 98(11), 661–669.

37. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5A-36A. doi:10.1155/2005/269076.

38. Best, W. R., Becktel, J. M., Singleton, J. W., & Kern, F., Jr (1976). Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology, 70(3), 439–444.

39. Harvey, R. F., & Bradshaw, J. M. (1980). A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet (London, England), 1(8167), 514. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92767-1.

40. Rowe W.A. Inflammatory Bowel Disease Treatment & Management: Approach Considerations, Symptomatic Therapy/Supportive Care, Overview of Therapy. Emedicine.medscape.com. (Accessed on 16.06.2020).

41. Turk, V., Stoka, V., Vasiljeva, O., Renko, M., Sun, T., Turk, B., & Turk, D. (2012). Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. Biochimica et biophysica acta, 1824(1), 68–88. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.10.002.

42. Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. Immunol Cell Biol. 2015;93(5):442-451. doi:10.1038/icb.2014.121.

43. Grubb A. O. (2000). Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. Advances in clinical chemistry, 35, 63–99. https://doi.org/10.1016/s0065-2423(01)35015-1.

44. Abrahamson, M., Mason, R. W., Hansson, H., Buttle, D. J., Grubb, A., & Ohlsson, K. (1991). Human cystatin C. role of the N-terminal segment in the inhibition of human cysteine proteinases and in its inactivation by leucocyte elastase. The Biochemical journal, 273 (Pt 3)(Pt 3), 621–626. https://doi.org/10.1042/bj2730621.

45. Popović, T., Brzin, J., Ritonja, A., & Turk, V. (1990). Different forms of human cystatin C. Biological chemistry Hoppe-Seyler, 371(7), 575–580. https://doi.org/10.1515/bchm3.1990.371.2.575.

46. Newman D. J. (2002). Cystatin C. Annals of clinical biochemistry, 39(Pt 2), 89–104. https://doi.org/10.1258/0004563021901847.

47. Bjarnadóttir, M., Grubb, A., & Olafsson, I. (1995). Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 55(7), 617–623. https://doi.org/10.3109/00365519509110261.

48. Solem, M., Rawson, C., Lindburg, K., & Barnes, D. (1990). Transforming growth factor beta regulates cystatin C in serum-free mouse embryo (SFME) cells. Biochemical and biophysical research communications, 172(2), 945–951. https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)90767-h.

49. Warfel, A. H., Cardozo, C., Yoo, O. H., & Zucker-Franklin, D. (1991). Cystatin C and cathepsin B production by alveolar macrophages from smokers and nonsmokers. Journal of leukocyte biology, 49(1), 41–47. https://doi.org/10.1002/jlb.49.1.41.

50. Randers, E., & Erlandsen, E. J. (1999). Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. Clinical chemistry and laboratory medicine, 37(4), 389–395. https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.064.

51. Roos, J. F., Doust, J., Tett, S. E., & Kirkpatrick, C. M. (2007). Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. Clinical biochemistry, 40(5-6), 383–391. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026.

52. Čabarkapa V. (2015). CYSTATIN C - MORE THAN THE MARKER OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE. Medicinski pregled, 68(5-6), 173–179. https://doi.org/10.2298/mpns1506173c.

53. Stevens, L. A., Schmid, C. H., Greene, T., Li, L., Beck, G. J., Joffe, M. M., Froissart, M., Kusek, J. W., Zhang, Y. L., Coresh, J., & Levey, A. S. (2009). Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. Kidney international, 75(6), 652–660. https://doi.org/10.1038/ki.2008.638.

54. Mares, J., Stejskal, D., Vavrousková, J., Urbánek, K., Herzig, R., & Hlustík, P. (2003). Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 147(2), 177–180.

55. O'Rourke, R. W., Johnson, G. S., Purnell, J. Q., Courcoulas, A. P., Dakin, G. F., Garcia, L., Hinojosa, M., Mitchell, J. E., Pomp, A., Pories, W. J., Spaniolas, K., Flum, D. R., Wahed, A. S., & Wolfe, B. M. (2019). Serum biomarkers of inflammation and adiposity in the LABS cohort: associations with metabolic disease and surgical outcomes. International journal of obesity (2005), 43(2), 285–296. https://doi.org/10.1038/s41366-018-0088-z.

56. Muslimovic, A., Tulumovic, D., Hasanspahic, S., Hamzic-Mehmedbasic, A., & Temimovi, R. (2015). Serum cystatin C - marker of inflammation and cardiovascular morbidity in chronic kidney disease stages 1-4. Materia socio-medica, 27(2), 75–78. https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.75-78.

57. Piñón, P., & Kaski, J. C. (2006). Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. 'Nuevas aportaciones o información redundante? [Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and cystatin C. New insights or redundant information?]. Revista espanola de cardiologia, 59(3), 247–258.

58. Arpegård, J., Ostergren, J., de Faire, U., Hansson, L. O., & Svensson, P. (2008). Cystatin C--a marker of peripheral atherosclerotic disease?. Atherosclerosis, 199(2), 397–401. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.025.

59. Tejera-Segura, B., de Vera-González, A. M., López-Mejías, R., González-Gay, M. A., & Ferraz-Amaro, I. (2016). Serum cathepsin S and cystatin C: relationship to subclinical carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology, 34(2), 230–235.

60. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism: clinical and experimental, 59(2), 241–246. Lee, S. H., Park, S. A., Ko, S. H., Yim, H. W., Ahn, Y. B., Yoon, K. H., Cha, B. Y., Son, H. Y., & Kwon, H. S. (2010). https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.019.

61. Bastard, J. P., Couffignal, C., Fellahi, S., Bard, J. M., Mentre, F., Salmon, D., Katlama, C., Raffi, F., Leport, C., Capeau, J., & ANRS CO, APROCO-COPILOTE Cohort study group (2019). Diabetes and dyslipidaemia are associated with oxidative stress independently of inflammation in long-term antiretroviral-treated HIV-infected patients. Diabetes & metabolism, 45(6), 573–581. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.008.

62. Nagai, A., Murakawa, Y., Terashima, M., Shimode, K., Umegae, N., Takeuchi, H., & Kobayashi, S. (2000). Cystatin C and cathepsin B in CSF from patients with inflammatory neurologic diseases. Neurology, 55(12), 1828–1832. https://doi.org/10.1212/wnl.55.12.1828.

63. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). Gastroenterology. 2019;157(3):851-854. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.004.

64. Fagerhol, M. K., Dale, I., & Andersson, T. (1980). A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire, 16 Suppl, 273–282. https://doi.org/10.1016/b978-0-08-027379-2.50028-4.

65. Johne, B., Fagerhol, M. K., Lyberg, T., Prydz, H., Brandtzaeg, P., Naess-Andresen, C. F., & Dale, I. (1997). Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. Molecular pathology : MP, 50(3), 113–123. https://doi.org/10.1136/mp.50.3.113.

66. Røseth, A. G., Fagerhol, M. K., Aadland, E., & Schjønsby, H. (1992). Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. Scandinavian journal of gastroenterology, 27(9), 793–798. https://doi.org/10.3109/00365529209011186.

67. Klinger, A. L., & Kann, B. R. (2019). Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. The Surgical clinics of North America, 99(6), 1063–1082. https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.005.

68. D'Haens, G., Ferrante, M., Vermeire, S., Baert, F., Noman, M., Moortgat, L., Geens, P., Iwens, D., Aerden, I., Van Assche, G., Van Olmen, G., & Rutgeerts, P. (2012). Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases, 18(12), 2218–2224. https://doi.org/10.1002/ibd.22917.

69. Kane, S. V., Sandborn, W. J., Rufo, P. A., Zholudev, A., Boone, J., Lyerly, D., Camilleri, M., & Hanauer, S. B. (2003). Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. The American journal of gastroenterology, 98(6), 1309–1314. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x.

70. Holtman, G. A., Lisman-van Leeuwen, Y., Reitsma, J. B., & Berger, M. Y. (2016). Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Pediatrics, 137(1), 10.1542/peds.2015-2126. https://doi.org/10.1542/peds.2015-2126.

71. Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?. Gut, 55(3), 426–431. https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476.

72. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Menees, S. B., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. D. (2015). The American journal of gastroenterology, 110(3), 444–454. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6.

73. Grubb A. (1992). Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Clinical nephrology, 38 Suppl 1, S20–S27.

74. Targońska-Stepniak, B., & Majdan, M. (2011). Cystatin C concentration is correlated with disease activity in rheumatoid arthritis patients. Scandinavian journal of rheumatology, 40(5), 341–346. https://doi.org/10.3109/03009742.2011.571219.

75. Chu, S. C., Yang, S. F., Tzang, B. S., Hsieh, Y. S., Lue, K. H., & Lu, K. H. (2010). Cathepsin B and cystatin C play an inflammatory role in gouty arthritis of the knee. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 411(21-22), 1788–1792. https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.07.037.

76. Lertnawapan, R., Bian, A., Rho, Y. H., Raggi, P., Oeser, A., Solus, J. F., Gebretsadik, T., Shintani, A., & Stein, C. M. (2012). Cystatin C is associated with inflammation but not atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Lupus, 21(3), 279–287. https://doi.org/10.1177/0961203311425527.

77. Okura, T., Jotoku, M., Irita, J., Enomoto, D., Nagao, T., Desilva, V. R., Yamane, S., Pei, Z., Kojima, S., Hamano, Y., Mashiba, S., Kurata, M., Miyoshi, K., & Higaki, J. (2010). Association

between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. Clinical and experimental nephrology, 14(6), 584–588. https://doi.org/10.1007/s10157-010-0334-8.

78. Zhang, M., Li, Y., Yang, X., Shan, H., Zhang, Q., Ming, Z., Xie, Y., Chen, H., Liu, Y., & Zhang, J. (2016). Serum Cystatin C as an Inflammatory Marker in Exacerbated and Convalescent COPD Patients. Inflammation, 39(2), 625–631. https://doi.org/10.1007/s10753-015-0287-x.

79. Keller, C. R., Odden, M. C., Fried, L. F., Newman, A. B., Angleman, S., Green, C. A., Cummings, S. R., Harris, T. B., & Shlipak, M. G. (2007). Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. Kidney international, 71(3), 239–244. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002042.

80. Xu, M., Cen, M., Chen, X., Chen, H., Liu, X., & Cao, Q. (2019). Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. BioMed research international, 2019, 6517549. https://doi.org/10.1155/2019/6517549.

81. Chen, J. M., Liu, T., Gao, S., Tong, X. D., Deng, F. H., & Nie, B. (2017). Efficacy of noninvasive evaluations in monitoring inflammatory bowel disease activity: A prospective study in China. World journal of gastroenterology, 23(46), 8235–8247. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8235.

EKLER

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI AKTİVİTESİ İLE SERUM SİSTATİN C VE FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Gökhan Yırgın

TIPTA UZMANLIK TEZİ EKLER

EK-1: S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

EK-2: S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Bütçe Onay Formu

EK-3: S.B.Ü. Akademik Kurulu Tez Konusu Onay Formu

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Gökhan Yırgın

Doğum yeri ve tarihi: Tokat, 12.08.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tamamlandı / 2019

İletişim adresi ve telefonu: gokhanyirgin@gmail.com /

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

S.B.Ü. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Tokat Fen Lisesi, Tokat

Tokat Plevne İlköğretim Okulu, Tokat

Tokat Namık Kemal İlköğretim Okulu, Tokat

III- Ünvanları

Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Tokat Devlet Hastanesi / Tabip (2014-2015)

S.B.Ü. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları / Asistan Doktor (2016-2017)

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları / Asistan Doktor (2017-2020)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Katipoglu, B., Katipoğlu, Z., Ates, I., Yırgın, G., Demir, B. F., & Acehan, F. (2017). A rare cause of pericardial effusion and ascites: POEMS syndrome. Hematology reports, 9(4), 7384. https://doi.org/10.4081/hr.2017.7384
2. Demir, B.F., Katipoglu, B., Yırgın, G., Acehan, F., & Ates, I. (2018) A Rare Case Due to Intramusculer Diclofenac Injection: Necrotizing

Fasciitis, Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. Ulutas Med J. 4(1):50-52 DOI: 10.5455/umj.20180207122003

3. Yırgın, G., Ateş, İ., Katipoğlu, B., Demir, B. F., & Yılmaz, N. (2018). Pulmonary embolism due to synthetic cannabinoid use: Case report. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir, 46(5), 411–413. https://doi.org/10.5543/tkda.2018.84425
4. Katipoglu, B., Ates, I., Demir, B., Yırgın, G., Yilmaz, N., & Dede, F. (2019). Relationship Between Monocyte/HDL Cholesterol Ratio and Urinary Protein Excretion in Patients with Primary Hypertension with Reverse Dipper Pattern. Turkish Journal Of Nephrology, 28(1), 62-67. doi: 10.5152/turkjnephrol.2019.3203
5. Demir, B. F., Karahan Meteris, A., Yırgın, G., Comoglu, M., Katipoglu, B., Yılmaz, N., & Ates, I. (2019). Parvovırus-induced thrombocytopenıa. Hematology/oncology and stem cell therapy, 12(4), 226–227. https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.05.003
6. Katipoğlu, B., Yırgın, G., Demir, B. F., & Ateş, İ. (2019). An unusual cause of chronic diarrhea: plastron appendicitis. Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 12(1), 74–75.