

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA
HASTALIK TANISINI VE AKTİVİTESİNİ BELİRLEMEDE
BELİRTEÇLERİN ÖNEMİ

Dr. Erdinç ÇETİNKAYA

Temel Cerrahi Araştırmalar Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2025

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA
HASTALIK TANISINI VE AKTİVİTESİNİ BELİRLEMEDE
BELİRTEÇLERİN ÖNEMİ

Dr. Erdinç ÇETİNKAYA

Temel Cerrahi Araştırmalar Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Derya KARAKOÇ

ANKARA
2025

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA HASTALIK TANISINI VE AKTİVİTESİNİ
BELİRLEMEDE BELİRTEÇLERİNİN ÖNEMİ**

Erdinç ÇETİNKAYA

Danışman: Prof. Dr. Derya KARAKOÇ

Bu tez çalışması 28/07/2025 tarihinde jürimiz tarafından "Temel Cerrahi Araştırmalar Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Ersin Gürkan DURLU <i>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi</i>
Üye:	Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI <i>Hacettepe Üniversitesi</i>
Üye:	Doç. Dr. Diğdem YÖYEN ERMİŞ <i>Uludağ Üniversitesi</i>
Üye:	Doç. Dr. Neşe ÜNVER <i>Hacettepe Üniversitesi</i>
Üye:	Doç. Dr. Z. Ekim TAŞKIRAN <i>Hacettepe Üniversitesi</i>

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

26 *Agustos 2025*

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

24/08/2025

Dr. Erdiñ ÇETİNKAYA

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanın önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Derya KARAKOÇ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Dr. Erdiñ ÇETİNKAYA

TEŞEKKÜR

Sadece doktora eğitimim boyunca değil her zaman kıymetli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, fikirlerimi destekleyerek çalışmalarımda beni cesaretlendiren, zor zamanlarımda yanımda olan değerli hocam, danışmanım Prof. Dr. Derya KARAKOÇ' a,

Tez çalışmamda emeğini ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI'ya, örneklerin değerlendirilmesinde katkı sağlayan Doç. Dr. Neşe ÜNVER'e ve Dr. Ece TAVUKÇUOĞLU'na,

İnfalomatuar bağırsak hastalarının tanı ve takibinde birlikte yol aldığım arkadaşım gastroenterolog Doç. Dr. Öykü Tayfur YÜREKLİ'ye,

Her zaman yanımda olan, sabır ve fedakarlıklarıyla bana güç veren sevgili annem, babam, ablam, ağabeyim ve tüm aileme,

Bu zorlu süreçte en büyük destekçim olan, varlığıyla her daim yanımda hissettiğim biricik eşim Aslıhan'a ve hayatımın en kıymetli armağanı sevgili kızım Duru'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Çetinkaya E., İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Hastalık Tanısını Ve Aktivitesini Belirlemede Belirteçlerin Önemi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Cerrahi Araştırmalar Programı Doktora Tezi, Ankara, 2025. Bu çalışmanın amacı, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanısı alan hastaların inflamasyonun gözlemlendiği patolojik mukozal bölgeleri ile makroskopik olarak sağlıklı mukozal dokularında seçilmiş bazı proinflamatuvar ve sitotoksik belirteçlerin düzeylerini karşılaştırmalı olarak incelemek ve bu belirteçlerin klinik anlamı ile biyolojik ajan tedavilerindeki potansiyel belirleyici rollerini değerlendirmektir. Mart 2025 – Haziran 2025 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde, endoskopi sonrası yeni İBH tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Her hastadan kolonoskopi sırasında hem makroskopik olarak sağlıklı görünen mukozadan hem de patolojik mukozadan biyopsi örnekleri alındı. Alınan örneklerden interlökinler (IL-17A, IL-2, IL-4, IL-10, IL-6), apoptozla ilişkili moleküller (Fas, Fas Ligandı [FasL]) ve sitotoksik yanıt göstergeleri (IFN- γ , Granzyme A, Granzyme B, Perforin, Granulyisin) kantitatif olarak ölçüldü. Patolojik mukozada IL-6, Fas, Granzyme B ve Perforin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Buna karşılık, Granzyme A düzeyinin normal mukozal dokuda, patolojik mukozaya kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi. Korelasyon analizi sonucunda, yaş ile Granzyme B ve Perforin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. IL-6, Fas, Granzyme B ve Perforin düzeylerinin patolojik doku varlığını ayırt etmede yüksek diskriminatif güce sahip olduğu gösterildi. Beyaz küre, CRP, trombosit ve hemoglobin değerlerinin belirteçler ile anlamlı korelasyonu bulunmadı. Sonuç olarak, İBH hastalarında biyopsi temelli inflamatuvar ve sitotoksik belirteç düzeylerinin değerlendirilmesi, hastalığın moleküler özelliklerine göre şekillendirilecek kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına bilimsel zemin sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Mukozal belirteçler, Kişiselleştirilmiş tedavi.

ABSTRACT

Çetinkaya E., The Importance of Markers in Determining Diagnosis and Activity in Inflammatory Bowel Disease, Hacettepe University Health Sciences Graduate School, Department of Basic Surgical Research, Ankara, 2025. The aim of this study is to comparatively analyze the levels of selected pro-inflammatory and cytotoxic markers in pathologically inflamed mucosal regions and macroscopically healthy mucosal tissues of patients diagnosed with Inflammatory Bowel Disease (IBD). Between March 2025 and June 2025, patients who were newly diagnosed with IBD after endoscopy were included in the study at Ankara Bilkent City Hospital. Biopsy samples were collected from both macroscopically healthy and pathological mucosa during colonoscopy. Quantitative measurements were performed for interleukins (IL-17A, IL-2, IL-4, IL-10, IL-6), apoptosis-related molecules (Fas, Fas Ligand [FasL]), and cytotoxic response indicators (IFN- γ , Granzyme A, Granzyme B, Perforin, Granulysin). Significant elevations in IL-6, Fas, Granzyme B, and Perforin levels were observed in pathological mucosa. Conversely, Granzyme A levels were found to be significantly higher in normal mucosa compared to pathological mucosa. Correlation analysis revealed a significant positive relationship between age and Granzyme B and Perforin levels. IL-6, Fas, Granzyme B, and Perforin demonstrated high discriminative power in distinguishing pathological tissue presence. No significant correlations were found between these markers and white blood cell count, CRP, platelet count, or hemoglobin levels. In conclusion, the assessment of biopsy-based inflammatory and cytotoxic marker levels in patients with IBD offers a scientific foundation for the development of personalized therapeutic strategies tailored to the molecular characteristics of the disease.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Mucosal Markers, Personalized Treatment.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.1. Küresel Dağılım ve Zaman İçindeki Değişim	5
2.2.2. Türkiye’de Epidemiyoloji	6
2.2.3. Yaş, Cinsiyet ve Etnik Dağılım	6
2.3. Etiyoloji	7
2.3.1. Genetik Yatkınlık	7
2.3.2. Çevresel Faktörler	9
2.3.3. Mikrobiyota Disbiyozisi	10
2.3.4. İmmün Disregülasyon	10
2.4. Patofizyoloji	10
2.4.1. Epitel Bariyer Bütünlüğü	11
2.4.2. Mikrobiyota ve Disbiyozis	11
2.4.3. Doğuştan Gelen İmmün Sistem	11
2.4.4. Edinsel İmmün Sistem ve Sitokinler	12
2.4.5. Düzenleyici Hücreler ve Tolerans Mekanizmaları	12

2.5. Tanı	13
2.5.1. Klinik	13
2.5.2. Laboratuvar	14
2.5.3. Endoskopi	16
2.5.4. Radyoloji	16
2.5.7. Ayırıcı Tanıda Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Hastalıklar	21
2.6 Tedavi Yaklaşımları	22
2.6.1. ÜK Tedavisi	22
2.6.2. CH Tedavisi	23
2.6.3. Destekleyici ve Takip Tedavileri	24
2.7. Takip	24
2.8. Komplikasyonlar	26
2.8.1. Crohn Hastalığına Özgü Komplikasyonlar	27
2.8.2. Ülseratif Kolite Özgü Komplikasyonlar	27
2.8.3 Ekstraintestinal Bulgular	28
2.8.4. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar	28
2.8.5. Psikososyal Komplikasyonlar ve Yaşam Kalitesi	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM	30
3.1. İstatistiksel analizler	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	64
Ek-1. Etik Kurul Onayı	
Ek-2. Orijinallik Raporu	
Ek-3. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
ASA	: Aminosalisilik Asit
ASCA	: Anti-Saccharomyces Cerevisiae antikor
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
CDAI	: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
GKB	: Gastrointestinal Kan-Bağırsak Bariyerini
GWAS	: Genome-Wide Association Studies
HBI	: Harvey-Bradshaw İndeksi
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KRK	: Kolorektal kanser
mi RNA	: MikroRNA
MMP-9	: Matriks metaloproteinaz-9
MTX	: Metotreksat
NSAID	: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NOD2	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing Protein 2
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
SES-CD	: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
STRIDE-II	: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease – II
TH	: Yardımcı T hücreler
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktörü
Treg	: Düzenleyici T hücreler
ÜK	: Ülseratif kolit

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları 2020 Küresel Epidemiyolojik Haritası	5
2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Genom	9
2.3. Paneth Hücre Disfonksiyonunda Gen Hassasiyetinin Varsayılan Rolü	12
2.4. Genetik-İmmün-Mikrobiyal Etkileşimi	13
4.1. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki IL-6 düzeyleri.	37
4.2. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki FaS düzeyleri	37
4.3. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Granzyme A düzeyleri	38
4.4. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Granzyme B düzeyleri	38
4.5. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki FaSL düzeyleri	39
4.6. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Perforin düzeyleri	39
4.7. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki IFN γ düzeyleri	40
4.8. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Granulyisin düzeyleri	40
4.9. Heatmap analizi	41

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. Serolojik antikor pozitifliği ve hastalık ile ilişkisi	15
2.2. İBH'da kullanılan yeni nesil belirteçler	20
2.3. İBH'da ekstraintestinal bulgular	28
4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri	33
4.2 Laboratuvar Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler	33
4.3. Hastalıklı ve Normal Dokudaki Belirteçler	34
4.4. Belirteçlerin Cut-off değerleri	34
4.5. Her hastanın belirteç düzeyleri.	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), bağırsak duvarında kronik ve tekrarlayan inflamasyonla karakterize, immün-aracılı bir grup hastalığı kapsamaktadır. Başlıca alt tipleri olan Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK), farklı klinik ve patofizyolojik özellikler gösterir. Patolojik ve klinik olarak tam ayrımı yapılamayan %10 hasta grubu da indeterminate kolit olarak adlandırılır. Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesinde transmural inflamasyonla seyrederken, ülseratif kolit kolon ve rektumun mukozal tabakasıyla sınırlıdır (1). İBH'nin etiyolojisi multifaktöriyeldir; genetik yatkınlık, çevresel faktörler (diyet, sigara), bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz ve immün sistem disregülasyonu hastalığın gelişiminde önemli rol oynar (2). Global olarak İBH prevalansı artmaktadır; Batı ülkelerinde insidans 100.000'de 10-30 iken, Asya ve Orta Doğu gibi bölgelerde son on yılda belirgin bir artış gözlenmiştir (3). Türkiye'de de İBH insidansı, yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte artmakta olup, 2015-2020 yılları arasında yapılan çalışmalarda 100.000'de 4-10 vaka bildirilmiştir (4).

İBH, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, remisyon ve alevlenme dönemleriyle seyreden bir hastalıktır. Klinik belirtiler arasında kronik diyare, karın ağrısı, rektal kanama, kilo kaybı ve sistemik semptomlar yer alır. Bağırsak dışı komplikasyonlar (örneğin, artrit, üveit, primer sklerozan kolanjit) ve artmış kolorektal kanser riski, hastalığın yönetimini zorlaştırmaktadır (5). Tanı, endoskopik bulgular, histopatolojik inceleme, biyobelirteçler (C-reaktif protein, fekal kalprotektin) ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile konulur (6). Ancak, İBH'nin heterojen doğası ve bireysel yanıt farklılıkları, etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.

Tedavi stratejileri, hastalığın şiddeti, lokalizasyonu ve hastanın bireysel özelliklerine göre kişiselleştirilebilir. Geleneksel "step-up" yaklaşımı, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) türevleri, kortikosteroidler ve immünomodülatör ajanlar (azatiyoprin, 6-merkaptopürin) ile başlar (7). Ancak, refrakter veya ciddi vakalarda biyolojik tedaviler, özellikle anti-tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF α) ajanlar

(infiximab, adalimumab), anti-integrinler (vedolizumab) ve anti-interlökinler (ustekinumab), tedavi yaklaşımlarını değiştirmiştir (8). Son yıllarda, Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi küçük molekül inhibitörleri de İBH tedavisinde onay almıştır (9). Ancak, bu yaklaşımın dezavantajları tedavi yanıtının gecikmesi, özellikle ciddi veya refrakter vakalarda hastalık progresyonunun kontrol altına alınamaması ve uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı osteoporoz, enfeksiyon riski yan etkilerdir (10). Ayrıca, step-up yaklaşımı, hastalık aktivitesinin erken evrede yeterince baskılanamaması durumunda bağırsak hasarının ilerlemesine ve kompleks cerrahi gereksinim riskinin artmasına yol açabilir (11). Bu strateji, özellikle maliyet-etkin görölse de, uzun vadede hastaneye yatış ve komplikasyonlara bağlı maliyetler artabilir .

Buna karşılık, top-down tedavi yaklaşımı, hastalığın erken evresinde biyolojik ajanlar veya immünomodölatörler gibi potent tedavilerin başlatılmasını savunur ve özellikle yüksek riskli hastalarda (yaygın hastalık, fistül varlığı, genç yaş) mukozal iyileşmeyi hızlandırmayı hedefler (12). Bu yaklaşım, hastalık progresyonunu erken dönemde kontrol altına alarak mukozal iyileşmeyi sağlama potansiyeline sahiptir. Ancak, top-down yaklaşımının yüksek maliyeti, biyolojik tedavilere bağlı yan etkiler (enfeksiyon, tüberküloz reaktivasyonu, malignansi) ve tüm hastalarda agresif tedavinin gerekliliğine dair kanıt eksikliği, uygulanabilirliğini sınırlamaktadır (5). Her iki tedavi yaklaşımının avantaj ve dezavantajları göz önüne alındığında; çalışmamızda kişiselleştirilmiş tedavi ile hastalara tanı anından başlanarak en fazla fayda göreceği tedaviyi belirleyebilmeyi amaçladık. Bu bağlamda, İBH'nin patofizyolojik mekanizmalarına dair güncel bilgiler ışığında, tedavi yanıtını optimize edecek yenilikçi yaklaşımlar ve biyobelirteçlerin klinik entegrasyonu değerlendirilecektir.

Spesifik olarak bu çalışmada;

1. Hastalıklı dokudaki IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, Fas, FasL, IFN- γ , Granzyme A, Granzyme B, Perforin ve Granulysin düzeyleri normal dokudan farklı mıdır?

2. Bu belirteçlerin cut-off değerleri, kişiselleştirilmiş biyolojik ajan tedavisini yönlendirmede kullanılabilir mi?
3. Yaş, cinsiyet, beyaz küre ve C-reaktif protein, belirteç düzeyleriyle ilişkilidir mi?

Bu çalışma ayrıca; İBH yönetiminde gastroenteroloji, genel cerrahi, radyoloji, psikiyatri, klinik nutrisyon gibi kliniklerin ve patoloji, immünoloji ve genetik gibi temel bilimlerin dahil olduğu multidisipliner yaklaşıma katkı sağlamayı, etkin bir değerlendirme ve tedavi modeli sunmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin kronik ve tekrarlayan inflamasyonu ile karakterize, multifaktöriyel etiyojijye sahip, immün aracılı bir hastalık grubudur. İBH esas olarak iki majör klinik formda ortaya çıkar; Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK). Ayrıca klinik ve patolojik özellikleriyle her iki hastalığın özelliklerini taşıyan bir form daha vardır ve indetermine grup olarak adlandırılır. Her iki form da bağırsak mukozasında, doğuştan gelen (innate) ve kazanılmış (adaptive) bağışıklık sistemlerinin patolojisine bağlı olarak gelişen anormal immün yanıtların bir sonucu olarak kabul edilmektedir (13).

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir segmentini (ağızdan anüse kadar) etkileyebilen, transmural inflamasyonla karakterize, genellikle segmenter dağılım gösteren bir hastalıktır. Klinik tablo sıklıkla abdominal ağrı, ishal, kilo kaybı, ateş, anemi, fistül, striktür ve abse gibi komplikasyonlarla seyredir. Öte yandan ÜK, rektumdan başlayarak proksimale doğru yayılan ve sadece kolonun mukozal tabakasını tutan yüzeysel inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalar genellikle rektal kanama, mukuslu ishal ve tenesmus gibi semptomlarla başvururlar (14).

İBH, sadece bağırsakla sınırlı bir hastalık olmayıp, sıklıkla artrit, üveit, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, sklerozan kolanjit gibi ekstraintestinal tutulumlar ile de seyredebilir (15). Bu durumlar hastalığın tanı, takip ve tedavi sürecini daha da karmaşık hale getirmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

İBH, dünya genelinde giderek artan prevalans ve insidans oranlarıyla dikkat çekmektedir. Önceleri sanayileşmiş ülkelerde yaygın olan hastalık, artık gelişmekte

olan bölgelerde de belirgin şekilde artmaktadır. Bu durum, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı değişikliklerinin hastalık yükü üzerindeki etkisini göstermektedir (16).

2.2.1. Küresel Dağılım ve Zaman İçindeki Değişim

İBH görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve epidemiyolojik aşamalara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İnsidans; gelişmekte olan ülkelerde 100.000'de 0.5'in altında, yeni sanayileşmiş ülkelerde 100.000'de 6-11, batı ülkelerinde ise 100.000'de 12-26 aralığındadır. Hastalığın prevalansının batı ülkelerinde 2000'lerde %0.5 civarından 2030'da %1'e ulaşması beklenirken, yeni sanayileşmiş ülkelerde prevalans artışı dikkat çekmektedir (17).

Molodecky ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede, Kuzey Amerika'da ÜK insidansı yılda 8-24/100.000, CH insidansı ise 6-20/100.000 olarak bildirilmektedir. Avrupa'da benzer insidans oranları rapor edilmiştir (18). Bu bölgelerde artış yavaşlamış olsa da, prevalans giderek artmaktadır. Öte yandan Asya, Orta Doğu, Latin Amerika ve Afrika gibi bölgelerde İBH sıklığı önceleri daha düşükken, bu oranlarda son yıllarda ciddi bir artış gözlenmiştir (1).



Şekil 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları 2020 Küresel Epidemiyolojik Haritası (17)

2.2.2. Türkiye’de Epidemiyoloji

Türkiye’de İBH prevalansı, Batı ülkelerine göre daha düşük olmakla birlikte, özellikle kentsel bölgelerde ve son on yılda belirgin bir artış eğilimindedir. Artan tanı olanakları, hastalık farkındalığı ve yaşam tarzı değişiklikleri bu artışta etkili faktörler arasında yer alır. Türkiye’de 2009 yılında yapılan bir çalışmada, ÜK prevalansı 100.000’de 4.9, CH prevalansı ise 100.000’de 2.2 olarak bildirilmiştir (4). Ülkemiz için güncel başka çalışma olmamakla birlikte küresel bağlamda İBH epidemiyolojisinin araştırıldığı çalışmalar Türkiye gibi yeni sanayileşmiş ülkeler için genel bir çerçeve sunar.

2.2.3. Yaş, Cinsiyet ve Etnik Dağılım

İBH genellikle bimodal yaş dağılımı sergiler; birinci pik 20-30 yaş arasında, ikinci pik ise 50-60 yaş arasında gözlenir. Cinsiyet açısından bakıldığında, CH her iki cinsiyette eşit oranda görülürken, ÜK kadınlarda biraz daha fazla görülmektedir (19).

İBH, etnik kökene göre farklı prevalans göstermektedir. En yüksek görülme sıklığı Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da yaşayan Kafkas ırkında bildirilmiştir. Özellikle Yahudi kökenli Ashkenazi topluluklarında CH başta olmak üzere İBH formlarının prevalansı belirgin şekilde artmıştır (20). Bunun genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda göç eden popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda, Batı ülkelerine göç eden Asyalı ve Afrikalı bireylerde, özellikle de ikinci nesilde, İBH insidansında artış gözlenmiştir. Bu durum, çevresel maruziyetlerin, batı tarzı beslenme alışkanlıklarının ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin hastalık gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (1).

2.3. Etiyoloji

İBH'nin etiyojisi multifaktöriyeldir ve hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik ve bağışıklık sisteminin disregülasyonu etkileşim halindedir. Bu faktörler arasındaki karmaşık ilişki, mukozal bağışıklık sisteminin antijenlere karşı tolerans kaybıyla sonuçlanarak kronik inflamasyona neden olur (21).

2.3.1. Genetik Yatkınlık

İBH, genetik duyarlılıkla çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kompleks bir hastalıktır. Genetik yatkınlık, özellikle CH'da daha belirgin olmakla birlikte, ÜK ile ilişkili birçok genetik lokus da tanımlanmıştır. Yapılan aile, ikiz ve genetik ilişkilendirme çalışmaları, İBH'nin kalıtsal bir bileşene sahip olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Epidemiyolojik veriler, İBH hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın görülme olasılığının 10-15 kat arttığını göstermektedir. CH ile özellikle NOD2/CARD15 genindeki mutasyonlar arasında güçlü bir ilişki tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, ATG16L1, IL23R, IRGM, TNFSF15 gibi genlerdeki varyantlar da hastalık gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (22). Bu genetik bozukluklar, antijen tanıma, otofaji, epitel bariyer bütünlüğü ve sitokin üretimi gibi süreçleri etkileyerek hastalığın patogeneze katkı sağlar.

Aile ve İkiz Çalışmaları

Birinci derece akrabasında İBH bulunan bireylerde hastalık riski 10-15 kat artar. Tek yumurta ikizlerinde CH için konkordans oranı %30-50'ye kadar çıkarken, ÜK'de bu oran genellikle %10'un altındadır. Bu bulgular, özellikle CH'nin genetik bileşeninin daha güçlü olduğunu göstermektedir (23).

NOD2/CARD15 Gen Mutasyonları

CH ile ilişkili en güçlü genetik risk faktörü, NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) genidir. Bu gen, bakteriyel peptidoglikan bileşenlerini tanıyarak NF-κB yolunu aktive eder ve böylece immün yanıtı başlatır (24). NOD2 mutasyonları, özellikle Avrupa kökenli bireylerde CH riskini artırır. En yaygın üç varyant (R702W, G908R ve 1007fs) genellikle ileal tutulum ve striktür ile seyreden fenotiplere yol açar (25).

ATG16L1 ve IRGM Genleri (Otofaji ve Bakteri Temizliği)

CH ile ilişkili diğer önemli genlerden ATG16L1 ve IRGM, otofaji süreçlerinde görev alır. Otofaji, hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir savunma mekanizmasıdır. Bu genlerdeki polimorfizmler, özellikle invaziv bakterilere karşı yetersiz cevapla ilişkilidir ve Paneth hücre fonksiyonlarını bozar (26).

IL23R, STAT3 ve Th17 Yolağı

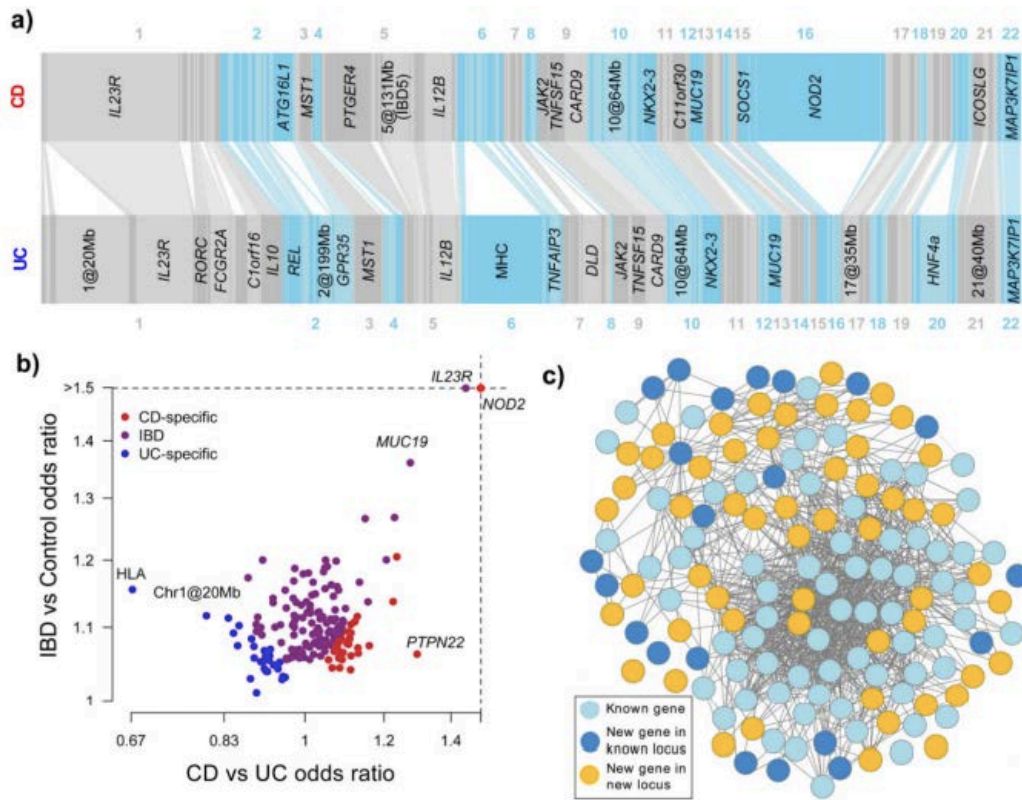
Hem CH hem de ÜK'de IL23R geni ile ilişkili varyantlar tespit edilmiştir. IL-23, Th17 hücrelerinin proliferasyonunu ve inflamatuvar sitokin üretimini destekleyen önemli bir sitokindir. IL23R genindeki koruyucu varyantlar, İBH riskini anlamlı şekilde azaltmaktadır (27). Bu genetik değişiklikler, mukozal bağışıklık sisteminde aşırı Th17 aktivasyonuna ve kronik inflamasyona neden olur.

HLA Bölgesi ve ÜK

ÜK, HLA (human leukocyte antigen) genetik bölgesi ile daha güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir. Özellikle HLA-DRB101 ve HLA-DQA105:01 allelleri, ÜK için risk artışı ile ilişkilidir. Bu genler, antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu gibi temel immün süreçleri düzenler (28).

Genetik Yük ve Poligenik Risk Skorları

GWAS (Genome-Wide Association Studies) çalışmaları, İBH ile ilişkili 240'tan fazla risk lokusu tanımlamıştır. Ancak bu lokusların her biri, hastalık riskine düşük katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, poligenik risk skorları (PRS) geliştirilerek bireysel genetik risk profilleri oluşturulmaktadır (22). Bu skorlar, tanı ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında giderek daha fazla kullanılmaktadır.



Şekil 2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Genom (22)

2.3.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler, İBH'nin insidansındaki coğrafi farklılıkların açıklanmasında önemli rol oynar. Batı tipi diyet (yüksek şeker ve doymuş yağ içeriği), düşük lif alımı, işlenmiş gıda tüketimi, sigara kullanımı (özellikle CH'de hastalık riskini artırır, ÜK'de koruyucu olabilir), oral kontraseptifler, antibiyotik kullanımı ve stres gibi faktörler İBH gelişiminde etkili bulunmuştur (29).

Ayrıca hijyen hipotezine göre, çocukluk çağında patojenlere yeterince maruz kalınmaması, bağışıklık sisteminin gelişimini olumsuz etkileyerek aşırı immün yanıtın ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde, özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde İBH sıklığı daha fazladır (30).

2.3.3. Mikrobiyota Disbiyozisi

Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası, immün toleransın korunması ve patojenlerin baskılanmasında önemli rol oynar. İBH hastalarında mikrobiyota çeşitliliğinde azalma, antiinflamatuvar *Firmicutes* türlerinde azalma, proinflamatuvar bakterilerden *Proteobacteria* artışı ve özellikle invaziv *E. coli* suşlarının artışı gibi değişiklikler bildirilmiştir (31). Bu durum, bağırsak epiteli ile mikrobiyota arasındaki simbiyotik ilişkinin bozulmasına ve inflamatuvar yanıtların ortaya çıkmasına neden olur.

2.3.4. İmmün Disregülasyon

İBH'nin patogenezinde immün sistemin tolerans mekanizmalarındaki bozulmalar kritik rol oynar. Özellikle Th1 (CH'de) ve Th17 (ÜK ve CH'de) hücrelerinin aşırı aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin (örn. TNF- α , IL-6, IL-17, IFN- γ) artışı ile mukozal inflamasyona neden olur (32). Ayrıca düzenleyici T hücrelerinin yetersizliği de hastalığın progresyonuna katkıda bulunur.

2.4. Patofizyoloji

İBH'nin patofizyolojisi, bağışıklık sisteminin, genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyiciler sonucu bağırsak mikrobiyotasına karşı anormal yanıt vermesiyle şekillenir. Süreç, epitel bariyer disfonksiyonu, antijen tanıma mekanizmalarının bozulması, mukozal immün sistemin aşırı aktivasyonu ve düzenleyici mekanizmaların yetersizliği ile karakterizedir.

2.4.1. Epitel Bariyer Bütünlüğü

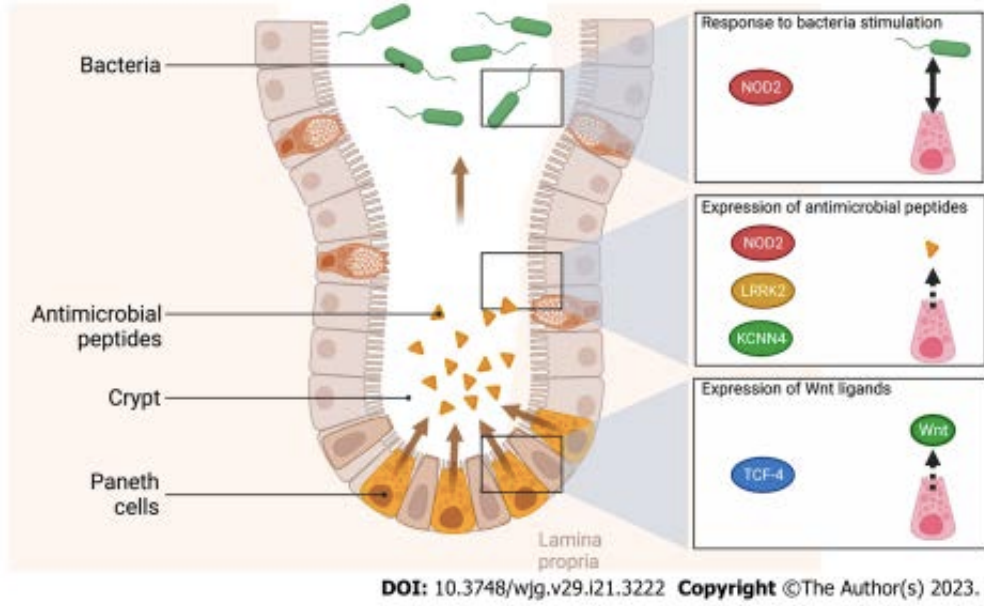
Sağlıklı bireylerde bağırsak epiteli, sıkı bağlantılar (tight junctions) ile desteklenen fizyolojik bir bariyer görevi görür. Bağırsak bariyeri; dışta bağırsak mikrobiyotasının bulunduğu mukus tabakasından, ortada epitelyal hücre birleşim komplekslerinin bulunduğu epitel tabakasından ve içte adaptif bağışıklık hücrelerinin bulunduğu lamina propriadan oluşan bir yapıdır. Bu bariyer, zararlı makromoleküllerin ve mikroorganizmaların geçişini düzenler. Ancak İBH hastalarında bu bariyer fonksiyonu bozulur ve intestinal permeabilite artar. Bu durum, luminal antijenlerin lamina propriaya geçişine ve immün sistemle daha sık karşılaşmasına neden olur (33). Ayrıca Paneth ve goblet hücre fonksiyonlarındaki bozulmalar da mukozal savunmayı zayıflatır.

2.4.2. Mikrobiyota ve Disbiyozis

İBH'de mikrobiyotanın bileşiminde dikkate değer bir değişiklik (disbiyozis) gözlenir. Bu hastalarda anaerob bakteriler (örneğin *Firmicutes*) azalırken, proinflatuar fakültatif anaeroblar (örneğin *Proteobacteria*) artar. Özellikle adherent-invasive E. coli (AIEC) gibi patojenik türler, epitele yapışarak mukozal inflamasyonu tetikler (31).

2.4.3. Doğuştan Gelen İmmün Sistem

Doğuştan gelen immün sistemin reseptörleri (örneğin Toll-like reseptörler - TLR'ler ve NOD2 gibi sitoplazmik sensörler), mikrobiyal antijenleri tanıyarak sinyal yollarını başlatır. Paneth hücreleri özellikle görev alır ve en çok ileumda bulunur. NOD2 mutasyonları bu sistemin düzgün çalışmasını engelleyerek bakteriyel peptidoglikanlara karşı aşırı ya da yetersiz yanıt gelişmesine neden olur (34).



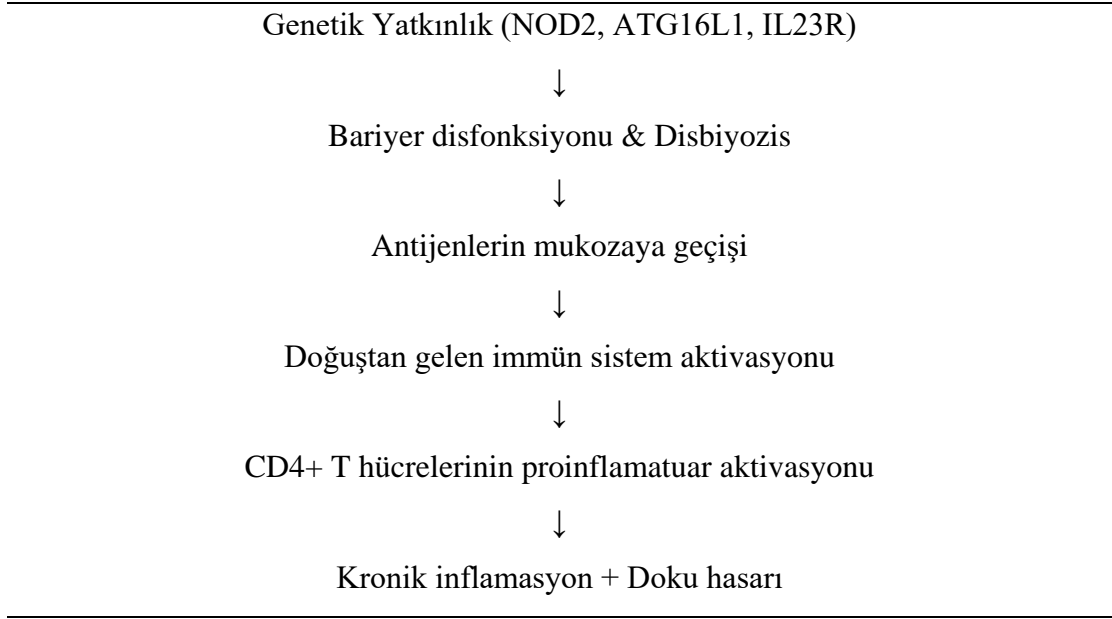
Şekil 2.3. Paneth Hücre Disfonksiyonunda Gen Hassasiyetinin Varsayılan Rolü (25)

2.4.4. Edinsel İmmün Sistem ve Sitokinler

İBH, özellikle mukozal düzeyde CD4⁺ T hücrelerinin disfonksiyonu ile karakterizedir. CH'de sıklıkla Th1 hücre yanıtları baskındır; bu hücreler IL-17, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar. ÜK'de ise daha çok Th2 benzeri sitokin profili gözlenir (örn. IL-5, IL-13) (32). Bu sitokinler mukozal hasarı artırır, apoptozisi tetikler ve hücreler arası bağlantıyı bozar.

2.4.5. Düzenleyici Hücreler ve Tolerans Mekanizmaları

Sağlıklı bağırsaklarda regülatör T hücreleri (Treg) ve IL-10 üretimi, immün homeostazı korur. İBH'de bu hücrelerin fonksiyonunda bozulmalar ve sayıca azalma, inflamasyonun devamlılığına neden olur (35).



Şekil 2.4. Genetik-İmmün-Mikrobiyal Etkileşimi

2.5. Tanı

İBH’da kesin tanı için spesifik bir test ya da parametre yoktur. Tanısı klinik, serolojik, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik verilerin çok boyutlu analizini gerektirir. Çoğu zaman tek bir testin yeterli olmadığı bu süreçte, doğru tanı koymak için tanı araçlarının bir arada ve sistematik şekilde değerlendirilmesi gerekir (36).

2.5.1. Klinik

Tanı süreci, detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. İBH’de semptomların süresi genellikle dört haftadan uzun sürer ve tipik olarak alevlenme–remisyon döngüleri gösterir.

Başlıca Klinik Semptomlar:

- Kronik ishal: ÜK’de kan ve mukus içerebilir; CH’de daha çok nonspesifik ve intermitan ishal şeklindedir.

- Karın ağrısı: CH'de daha belirgindir, özellikle terminal ileum tutulumu varsa sağ alt kadranda hissedilir.
- Rektal kanama: ÜK için tipiktir.
- Tenesmus ve inkontinans: Rektal tutulum varlığında sık görülür.
- Kilo kaybı ve malnütrisyon: CH'de sık, ÜK'de daha nadirdir.
- Subfebril ateş, halsizlik: Sistemik inflamasyon göstergeleridir.
- Ekstraintestinal bulgular: Üveit, artrit, eritema nodozum, sklerozan kolanjit gibi belirtiler tanı ipuçlarıdır (6).

2.5.2. Laboratuvar

Sistemik İnflamatuvar Belirteçler

- CRP (C-Reaktif Protein): Karaciğerden sentezlenen akut faz reaktandır. CH'de duyarlılığı daha yüksektir ancak ÜK'de daha sınırlıdır. Klinik remisyon olsa dahi subklinik inflamasyonu gösterebilir. Ancak bu değer normal olması İBH'nı ekarte ettirmez. CH akut ataklar sırasında dahi %15 hastada CRP yükselmeyebilir (37).
- ESR (Sedimentasyon): Nonspesifik inflamasyon göstergesidir. CRP'ye göre daha yavaş normalleşir ve yaşla birlikte artış gösterebilir (38).
- Lökositoz, trombositoz ve anemi (özellikle normokrom-normositik): Aktif inflamasyonun göstergelerindedir (37).
- Ferritin, vitamin B12, folat, D vitamini düzeyleri: Malabsorpsiyon değerlendirmesi için önemlidir (37).

Fekal Belirteçler

- Fekal Kalprotektin: Nötrofillerden salınan antimikrobiyal bir proteindir. Barsak inflamasyonunun noninvaziv en duyarlı belirteçidir. Hastalığın aktif olduğunu anlatan ROC curve analizleri ile belirlenmiş klinik eşik değeri 50 olarak değerlendirilir (39).
- Fekal Laktoferrin: Mukozal nötrofil infiltrasyonunun göstergesidir; kalprotektin kadar duyarlıdır ancak stabilitesinin düşük olması nedeniyle sınırlı bir kullanım alanına sahiptir (37)
- Dışkı kültürü ve parazit araştırması: Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. coli O157, Entamoeba histolytica, diğer ayırıcı tanılar ve eşlik eden durumlar açısından dışlanmalıdır.
- *Clostridioides difficile* toksin A/B testi: Özellikle antibiyotik sonrası alevlenmelerde mutlaka bakılmalıdır.

Serolojik Belirteçler

Serolojik testler tanı koydurucu olmamakla birlikte, CH ile ÜK ayırımında destek sağlar. Anti-Saccharomyces Cerevisiae antikoru (ASCA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p ANCA) farklı oranlarda pozitifliğe sahiptir (Tablo 2-1).

Tablo 2.1. Serolojik antikor pozitifliği ve hastalık ile ilişkisi

Marker	Pozitiflik (%)	Hastalık ile İlişkisi
ASCA (IgA/IgG)	%50–70	Crohn hastalığı
pANCA	%60–80	Ülseratif kolit
Anti-OmpC, CBir1, Anti-I2	~%30–50	Crohn'da daha sık

ASCA + / pANCA – profili CH için tipik iken; pANCA + / ASCA – profili ÜK için daha anlamlıdır (40). Ancak bu belirteçlerin sensitivitesi ve spesifitesi orta düzeydedir.

2.5.3. Endoskopi

Endoskopi, hem tanı koydurucu hem de hastalık yayılımını ve aktivitesini belirleyici temel yöntemdir.

Kolonoskopi (Total) + Terminal İleum İncelemesi

CH'de segmenter tutulumla ilgili olarak "atlamalı lezyonlar (skip lesions)", aftöz ülserler, lineer ülserasyonlar, "kaldırım taşı (cobblestoning)" görünümü ve striktürler izlenebilir. ÜK'de diffüz, kesintisiz inflamasyon vardır. Mukozada frajilite, yüzeysel ülserler, psödopolipler görülebilir (41).

Üst GIS Endoskopisi

CH'de özefagus, mide, duodenumda mukozal erozyon, granülom veya ülserler görülebilir. Özellikle pediatrik hastalarda tanıda önemlidir.

Rektosigmoidoskopi

Akut rektal semptomu olan hastalarda değerlendirme için tercih edilebilir.

2.5.4. Radyoloji

Manyetik Rezonans Enterografi (MRE):

İnce bağırsak segmentlerinin inflamasyon, ülserasyon, fistül, striktür açısından değerlendirilmesinde altın standarttır. Kontrastlı görüntüleme ile bağırsak duvar kalınlığı (>3 mm), hiperemi, lenfadenopati ve fistül formasyonları gözlemlenir (42). Radyasyon içermediği için özellikle çocuklarda ve izlemde tercih edilir.

Bilgisayarlı Tomografi Enterografi (BTE):

Özellikle perforasyon, abse, mezenterik iskemiler gibi acil durumlarda faydalıdır. Ancak iyonizan radyasyon içerdiği için uzun dönem izlemde önerilmez (43).

Ultrasonografi (USG):

Kolay ulaşılabilir olması, maliyetinin daha az ve radyasyon riskinin olmaması nedeniyle özellikle zayıf hastalarda son dönemlerde popüler hale gelen bir tetkiktir. Ancak yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Barsak duvar kalınlığı (>4 mm), perienterik sıvı, fistül, abse tespiti için faydalıdır (44).

Kapsül Endoskopi:

Özellikle non-striktüran CH'de, endoskopi ile ulaşamayan ince barsak mukozasının değerlendirilmesinde faydalıdır. Striktür riski varsa radyopak kapsül ile ön test yapılmalıdır (42).

2.5.5. Patolojik tanı

Endoskopi sırasında farklı alanlardan alınan çoklu biyopsiler inflamasyonun dağılımının daha iyi anlaşılmasını sağlar. Bu hastalarda malignansi gelişme riski de arttığı için bağırsak duvarının her iki tarafından en az beş farklı bölgeden alınan çoklu biyopsiler tarama açısından da değerlidir. Bu incelemelerde hematoksilen ve eozin ile yapılan rutin boyama tanı için yeterlidir. Rutinde özel boyalar veya immünohistokimya tanı anında ihtiyaç duyulmamaktadır (45).

Ülseratif Kolit:

- Kriptit ve kript absesi
- Mukozal sınırlı inflamasyon
- Sürekli tutulum
- Plazma hücresi infiltrasyonu

Crohn Hastalığı:

- Transmural inflamasyon (submukoza ve muskularis propria'ya yayılım)
- Non-kazeifiye granülom (tanı koydurucudur ama %30–50 hastada izlenir)
- Kript distorsiyonu ve fokal kript kaybı
- Lenfoid agregatlar

2.5.6. Güncel Tanı Yöntemleri ve Yaklaşımlar

Klasik tanı yöntemleri (klinik değerlendirme, laboratuvar testleri, endoskopi, histopatoloji ve radyoloji) halen altın standart olarak kabul edilse de, son yıllarda bu yöntemlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak, hastalığın erken evrelerde tespiti, alt tip ayrımı ve tedaviye yanıtı değerlendirme için yeni nesil tanı teknolojileri geliştirilmektedir (46).

Moleküler Tanı Yöntemleri

Genetik Belirteçler ve Genomik Analizler

İBH'nin genetik zemini, tanı ve hastalık sınıflandırmasında giderek önem kazanmaktadır. NOD2/CARD15, IL23R, ATG16L1, IRGM gibi gen varyantlarının

özellikle CH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Bu genetik varyantların bazıları, belirli fenotiplerle de ilişkilidir (örneğin NOD2 mutasyonları ile ileal tutulum ve striktür formasyonu). Klinik uygulamada henüz rutin tanı sürecine tam olarak girmemiştir; ancak ileri merkezlerde hastalık predispozisyonu ve prognoz tayininde kullanılmaktadır. Gelecek perspektifinde ise genetik profil ile bireyselleştirilmiş tanı ve tedavi modelleri (farmakogenetik) geliştirilmektedir.

RNA Bazlı Tanılar (Transkriptomik)

Bireyin DNA'sından transkripsiyon yoluyla üretilen mRNA, miRNA, lncRNA ve diğer RNA türlerini içerir ve gen ekspresyonunun anlık bir görüntüsünü sağlar. Mukoza biyopsilerinden elde edilen RNA ekspresyon profilleri, hastalığın aktif veya remisyon fazda olup olmadığını belirleyebilir (47). Mukozal dokulardaki gen ekspresyon değişikliklerini inceleyerek patogenezi anlamada ve biyobelirteçleri tanımlamada kritik bir rol oynar. Örneğin, CH ve ÜK hastalarında bağırsak mukozasında IL-6, TNF- α veya diğer inflamatuvar yollarla ilişkili genlerin artmış ekspresyonu, transkriptomik çalışmalarla tespit edilmiştir. Avantajı endoskopik aktivite ile yüksek korele doğruluk iken, sınırlılığı doku örneği gereksinimi ve yüksek maliyettir.

Mikrobiyota Temelli Tanı

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler hem hastalık gelişiminde hem de aktivite seviyesinde belirleyici olabilir. Son yıllarda dışkı örneklerinden 16S rRNA dizileme yöntemiyle mikrobiyal profilin çıkarılması mümkün olmuştur. İBH ile ilişkili mikrobiyal değişiklikler:

- Azalan türler: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*
- Artan türler: *Escherichia coli*, özellikle *adherent-invasive E. coli (AIEC)*

Bu profillemeye, CH olan bireylerde tanı duyarlılığını artırabilir ve probiyotik/prebiyotik kullanım kararlarını yönlendirebilir (48).

Fekal ve Serum Biyobelirteçlerde Gelişmeler

Klasik fekal kalprotektin dışında yeni nesil belirteçler hastalık alt tiplerinin ayırımında ve tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılmaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. İBH’da kullanılan yeni nesil belirteçler

Belirteç	Numune Türü	Klinik Kullanım
Fekal Lipokalin-2	Dışkı	Aktif iltihabi süreçte artar
Serum MMP-9 (Matriks metaloproteinaz-9)	Kan	Mukozal hasarın göstergesi
Serum osteoprotegerin	Kan	İltihap şiddetini gösterebilir
Fekal S100A12	Dışkı	Nötrofil kaynaklıdır

Bu belirteçler halen araştırma düzeyinde olsa da, bazıları ileri merkezlerde kullanılmaktadır (49).

Yapay Zeka (AI) Destekli Endoskopi

Makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmaları, endoskopik görüntüler üzerinden İBH lezyonlarını otomatik olarak tanımlayabilmekte ve inflamasyonun şiddetini derecelendirebilmektedir (50). Avantajı subjektif değerlendirmeye bağlı hataları azaltır. Japonya ve bazı Avrupa merkezlerinde klinik kullanımı test edilmektedir.

Multi-Omik Yaklaşım: Geleceğin Tanı Stratejisi

Tanıda klasik biyobelirteçlerin ötesine geçilerek, genomik, transkriptomik, epigenetik, proteomik ve metabolomik verilerin birlikte analiz edildiği multi-omik yaklaşım ile bireyselleştirilmiş tanı olanakları gelişmektedir (51).

- Genomik + Mikrobiyom verisi: İBH alt tiplerinin moleküler fenotiplenmesi
- Proteomik: Akut alevlenmelerde serum protein düzeyleri
- Metabolomik: Dışkı ve serumdaki küçük moleküller ile inflamasyon ilişkisi

Bu yaklaşım, “hastalık aktivitesi–moleküler profil” eşlemesiyle klinik karar süreçlerini dönüştürebilir.

Dolaşımdaki DNA/RNA ve MikroRNA’lar (miRNA)

Tanısal olarak halen araştırma düzeyindedir, ancak noninvaziv biyobelirteç olarak gelecek vaat etmektedir. miR-21, miR-155; CH ve ÜK’de farklı profiller göstermektedir. cfDNA (dolaşımdaki hücresiz DNA); Hücre yıkımı ve inflamasyon göstergesi olarak potansiyel biyobelirteçtir. (52).

2.5.7. Ayırıcı Tanıda Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Hastalıklar

Diğer kolit nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. Özellikle immunsupresif tedavi başlanması durumunda kliniğin daha da ağırlaşabileceği enfeksiyöz kolit (bakteriyel/paraziter) nedenleri bunların başında gelir. Riskli hasta grubunda iskemik kolit, radyasyon koliti, ilaç ilişkili kolit (NSAID, mikofenolat) akılda tutulmalıdır. Ek klinik bulgularına göre yine Behçet hastalığının (oral–genital ülserler, göz tutulumu ile ayırıcı tanı) gastrointestinal tutulumu görülebilir. Daha nadir olmak ile birlikte ancak patolojik incelemenin ayırt edebildiği mikroskopik kolit (lenfositik/kolajenöz) ayırıcı tanıda dikkat edilecek diğer bir hastalıktır.

2.6. Tedavi Yaklaşımları

İBH temel tedavi hedefleri, klinik remisyonun sağlanması, mukozal iyileşmenin elde edilmesi, relapsların önlenmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Tedavi stratejileri, hastalığın şiddeti, tutulum bölgesi, hastanın yaşı, komorbiditeleri ve genetik/mikrobiyota faktörleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

Step-up yaklaşımı, yeni tanı almış CH veya ÜK hastalarında konvansiyonel tedavilerden (örneğin, 5-aminosalisilatlar, kortikosteroidler) başlayarak, yanıt alınamayan olgularda biyolojik ajanlara geçişi içerir. Buna karşın, **top-down yaklaşımı**, özellikle genç hastalarda agresif fenotiplerde (örneğin, fistülizan CH) başlangıçta biyolojik ajanlar veya güçlü immünosupresif tedavilerle agresif bir stratejiyi tercih eder (53). Her iki yaklaşım, biyobelirteçler (örneğin, fekal kalprotektin, serum CRP) ve endoskopik değerlendirmelerle (örneğin, Mayo skoru, SES-CD) desteklenmesi, tedavi etkinliğini optimize eder.

2.6.1. ÜK Tedavisi

Farmakolojik Tedavi: Hafif-orta şiddette distal veya sol taraflı ÜK'de 5-aminosalisilatlar (5-ASA) (mesalazin, sulfasalazin, olsalazin) ilk basamak tedavi olarak kullanılır; oral ve rektal formların kombinasyonu, mukozal iyileşmeyi artırır. 5-ASA, CH'de etkinlik göstermez. Orta-ağır aktivitede kortikosteroidler (prednisolon, budesonid, hidrokortizon) sistemik inflamasyonu kontrol eder; budesonid, kolona özgü salınımıyla daha az yan etki sunar. İmmünosupresif ajanlar (azatiyoprin, 6-merkaptopürin) remisyon idamesinde etkilidir, ancak metotreksat ÜK'de sınırlı rol oynar ve CH'de daha sık tercih edilir. Biyolojik ajanlar, steroide dirençli, refrakter veya sık relapslı vakalarda kullanılır. Anti-TNF ajanları (infliximab, adalimumab, golimumab), mukozal TNF- α 'yı nötralize ederek inflamasyonu baskılar; infliximab, akut ağır ÜK'de hastaneye yatış riskini azaltır. Anti-integrin ajanı vedolizumab, α 4 β 7 integrinini inhibe ederek lenfosit migrasyonunu engeller ve bağırsak selektiftir, sistemik immünsüpresyonu minimize

eder. Anti-IL-12/23 ajanı ustekinumab, Th1/Th17 yolaklarını hedefler ve anti-TNF başarısızlığında etkilidir. JAK inhibitörleri (tofacitinib), oral uygulama avantajıyla JAK-STAT sinyalini inhibe eder, ancak herpes zoster gibi enfeksiyon riski nedeniyle dikkatli izlem gerektirir. Cerrahi tedavi, toksik megakolon, displazi/karsinom, masif kanama veya medikal tedaviye yanıtızsızlık durumunda uygulanır. Total proktokolektomi ve ileal pouch-anal anastomoz (IPAA) altın standarttır, ancak pouchitis gibi komplikasyonlar (%20-30) yaşam kalitesini etkileyebilir; bazı hastalarda kalıcı ileostomi gerekebilir (54).

2.6.2. CH Tedavisi

Farmakolojik Tedavi: CH'de tedavi, hastalığın lokalizasyonu (ileum, kolon, perianal), şiddeti ve komplikasyonlara (fistül, striktür) göre planlanır. Kortikosteroidler (prednisolon, budesonid), alevlenmelerin kontrolünde etkilidir; budesonid, hafif-orta ileal/sağ kolon tutulumu için tercih edilir, ancak idame tedavide kullanılmaz. İmmünosupresif ajanlar (azatiyoprin, 6-MP, metotreksat), steroid bağımlılığını azaltır ve remisyonu idame ettirir; metotreksat, anti-TNF intoleransı olan hastalarda etkilidir. Antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin), perianal fistül veya abse durumlarında adjuvan tedavi olarak kullanılır. Biyolojik ve hedefe yönelik tedaviler, refrakter veya komplike hastalarda önceliklidir. Anti-TNF ajanları (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), fistülizan ve şiddetli inflamasyonda etkilidir; infliximab, fistül kapanmasını sağlar. Ancak, nötralizan antikör gelişimi sekonder etki kaybına yol açabilir. Anti-integrin ajanı vedolizumab, anti-TNF başarısızlığında bağırsak selektif tedavi sunar ve sistemik enfeksiyon riskini azaltır. Anti-IL-12/23 ajanı ustekinumab, IL-12/IL-23 p40 alt birimini hedefler ve refrakter olgularda klinik remisyona sağlar. JAK inhibitörleri (upadacitinib), oral yolla JAK1 selektif inhibisyonu ile refrakter CH'de etkilidir, ancak sitopeni ve herpes zoster riski izlem gerektirir. Cerrahi tedavi, küratif olmamakla birlikte, striktür, perforasyon, abse veya fistül gibi komplikasyonlarda veya medikal tedaviye yanıtızsızlıkta uygulanır. Sınırlı rezeksiyon (örneğin, ileokolik rezeksiyon) veya striktüroplasti tercih edilir; perianal fistüllerde seton uygulaması yaygındır. Post-operatif nüks oranı

yüksek (Klinik nüks %70, 5 yıl içinde); bu nedenle azatiyoprin veya biyolojik ajanlarla profilaksi önerilir (55).

2.6.3. Destekleyici ve Takip Tedavileri

İBH'de destekleyici tedavilerden özellikle nutrisyonel tedavi, malabsorpsiyon, kronik anemi ve tedavi komplikasyonlarını yönetmek için kritik öneme sahiptir. Demir, B12 vitamini ve folat eksiklikleri, özellikle ileum tutulumu veya rezeksiyon sonrası sıkça görülür ve parenteral takviye gerekebilir. Kortikosteroid kullanımıyla artan osteopeni/osteoporoz riski, kalsiyum ve D vitamini suplementasyonu ile azaltılır. Anksiyete ve depresyon, İBH hastalarında prevalansı yüksek (%25-35) olduğundan, psikolojik destek ve yaşam kalitesi ölçekleri (IBDQ) ile izlem esastır. Beslenme tedavisi, özellikle pediatrik CH'de exclusive enteral nutrition (EEN) ile remisyon indüksiyonu sağlar (%80 etkinlik, $p<0.05$). Malnutrisyon veya intestinal yetmezlikte enteral/parenteral beslenme, makro ve mikronutrient eksikliklerini düzeltir (55).

2.7. Takip

İBH'da takip, hastalığın kontrol altına alınması, komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. CH ve ÜK hastalarında takip, klinik semptomların değerlendirilmesi, biyobelirteç ölçümleri ve endoskopik/histolojik izleme multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Fekal kalprotektin ve serum CRP gibi non-invaziv biyobelirteçler, hastalık aktivitesinin izlenmesinde yaygın olarak kullanılır ve endoskopik skorlarla korelasyon gösterir. Kolonoskopik taraması, özellikle uzun süreli ÜK'de kolorektal kanser riskini değerlendirmek için önerilir; 8-10 yıl sonrası her 1-3 yılda bir yapılmalıdır. Ayrıca, tedavi yanıtının değerlendirilmesi için anti-TNF veya anti-integrin tedavilerinde ilaç düzeyleri ve antikor ölçümleri terapötik optimizasyonu sağlar. Psikososyal değerlendirme, anksiyete ve depresyon gibi komorbiditelerin yönetimi için entegre edilmelidir, çünkü bu faktörler tedavi uyumunu ve prognozu etkiler.

İBH takibinde kişiselleştirilmiş yaklaşımlar, genetik, mikrobiyota ve biyobelirteç temelli stratejilerin entegrasyonu ile giderek önem kazanmaktadır. Örneğin, NOD2 veya IL23R genetik varyasyonları, CH'de fistülizan fenotip ve biyolojik tedavi yanıtı ile ilişkilidir; bu nedenle genetik profillemeye, risk sınıflandırmasını iyileştirebilir. Mikrobiyota analizleri, *Faecalibacterium prausnitzii* gibi koruyucu türlerin düşük seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterir ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi yeni tedavilerin etkinliğini izlemeye kullanılabilir. Serum IL-6, sTREM-1 ve MMP-9 gibi belirteçler, mukozal inflamasyonun izlenmesinde umut vaat eder, ancak standardize protokoller gereklidir. Ayrıca, hasta merkezli izlemde, yaşam kalitesi ölçekleri ve dijital sağlık uygulamaları tedavi uyumunu artırabilir. Bu entegre takip stratejileri, komplikasyonları önlemede ve cerrahi gereksinimi azaltmada etkili olup, gelecekteki çalışmaların çoklu-omik yaklaşımlarla güçlendirilmesi önerilmektedir (56).

İBH'de endoskopik takip, mukozal inflamasyonun doğrudan görselleştirilmesi, hastalık aktivitesinin objektif değerlendirilmesi ve komplikasyon taranması için temel bir yöntemdir. Kolonoskopi, ÜK'de mukozal iyileşmeyi (Mayo endoskopik alt skoru ≤ 1) ve CH'de bağırsak segmentlerini (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD) değerlendirmede altın standarttır. ÜK'de, hastalık süresi >8 yıl olan hastalarda kolorektal kanser riski nedeniyle düzenli kolonoskopik sürveyans önerilir; primer sklerozan kolanjit veya aile öyküsü gibi yüksek riskli hastalarda yıllık, düşük riskli hastalarda 1-3 yılda bir tarama yapılır. Kromoendoskopik, indigo karmin veya metilen mavisi ile mukozal yüzeyin boyanması yoluyla displastik lezyonların tespitini artırır. İleo-kolonoskopi, CH'de terminal ileum tutulumu ve post-operatif rekürrensi (Rutgeerts skoru) değerlendirmek için kullanılır; özellikle rezeksiyon sonrası 6-12 ayda endoskopik izlem, rekürrens riskini öngörür (57). Kapsül endoskopik, erişimi zor olan ince bağırsak segmentlerini (özellikle CH'de) non-invaziv şekilde görselleştirir ve Lewis skoru ile inflamasyon derecesini belirler; ancak, striktür varlığında ileus riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Enteroskopi kapsül endoskopide saptanan lezyonların biyopsi veya tedavisi için tercih edilir, ancak invazivliği nedeniyle sınırlı kullanılır. Gelişmiş görüntüleme teknikleri ve yapay zeka destekli endoskopik, lezyon

tespitinde sensitiviteyi artırarak gelecekte takip protokollerini optimize edebilir. Endoskopik izlem, fekal kalprotektin, serum IL-6 gibi belirteçlerle entegre edildiğinde, tedavi yanıtını ve prognozu daha doğru değerlendirir.

İBH’de hastalık aktivite indeksleri, klinik ve endoskopik bulguları standardize bir şekilde değerlendirmek, tedavi yanıtını izlemek ve prognozu öngörmek için kullanılır. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI), CH’de klinik aktiviteyi ölçmek için en yaygın kullanılan indekstir ve semptomlar (ishal, karın ağrısı), genel sağlık durumu ve komplikasyonları (örneğin, fistül) değerlendirir; skor 150’nin altında remisyonu, >450 ise ciddi hastalığı belirtir. Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI), CAI’nin basitleştirilmiş bir versiyonu olup, hasta raporlu semptomlara odaklanır ve klinik pratikte daha pratiktir (remisyon: <5). ÜK’de ise Mayo Skoru, klinik (dışkılama sıklığı, rektal kanama) ve endoskopik bulguları birleştirir; tam Mayo skoru (0-12) remisyonu (≤ 2) ve aktif hastalığı (≥ 6) sınıflandırır, endoskopik alt skoru (0-3) mukozal iyileşmeyi değerlendirir. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS), vasküler patern, kanama ve ülserasyon gibi endoskopik bulguları skorlar (0-8) ve mukozal inflamasyonun ciddiyetini hassas bir şekilde yansıtır. CH’de Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease (SES-CD), ülser boyutu, inflamasyon alanı ve striktür varlığını değerlendirir; skor <3 remisyonu, >15 ciddi hastalığı gösterir. Rutgeerts Skoru, CH’de cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrensi izlemek için kullanılır (57, 58). Bu indeksler, biyobelirteçlerle kombine edildiğinde, tedavi kararlarını optimize eder ve non-invaziv izleme endoskopik değerlendirme ihtiyacını azaltabilir. Ancak, indekslerin subjektif bileşenleri ve inter-observatör varyasyonları, standardize protokoller gerektirir.

2.8. Komplikasyonlar

İBH, yalnızca gastrointestinal sistemi etkileyen lokal bulgularla sınırlı kalmayıp, çok sayıda sistemik ve ekstraintestinal komplikasyona neden olabilir. Ayrıca kullanılan immünosupresif ve biyolojik tedavilere bağlı olarak da ciddi yan etkiler ve komplikasyonlar görülebilir. Komplikasyonlar klinik seyri, tedavi başarısını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir.

2.8.1. Crohn Hastalığına Özgü Komplikasyonlar

CH, transmural inflamasyon ve kronik seyri nedeniyle ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Fistül oluşumu, CH'nin karakteristik komplikasyonlarından biridir ve entero-enterik, entero-kutanöz, entero-vezikal veya rektovajinal fistüller şeklinde ortaya çıkabilir. Fistüller genellikle bağırsak duvarındaki derin inflamasyon sonucu gelişir; özellikle perianal fistüller ve apseler, hastaların %30–50'sinde gözlenen önemli bir klinik özelliktir, kötü prognoz ile ilişkilidir. Kronik inflamasyon ve fibrozis, bağırsak lümeninde striktür oluşumuna ve obstrüksiyona neden olabilir. Perforasyon, nadir görülmesine rağmen ciddi morbiditeye yol açar ve acil cerrahi müdahale gerektirir. Malabsorpsiyon ve kısa bağırsak sendromu, özellikle ileum tutulumu veya kapsamlı cerrahi rezeksiyon sonrası sıkça gözlenir; bu durum, B12 vitamini, safra tuzları ve yağda çözünen vitamin eksikliklerine yol açarak beslenme bozukluklarını tetikleyebilir (59).

2.8.2. Ülseratif Kolite Özgü Komplikasyonlar

ÜK, mukozal inflamasyonla karakterize kronik bir hastalık olup, toksik megakolon, masif rektal kanama ve kolorektal kanser gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Toksik megakolon, kolonun diffüz veya segmental olarak anormal genişlemesi (>6 cm, genellikle çekumda ölçülür) ve sistemik toksisite bulgularıyla tanımlanır. Patogenezinde derin mukozal inflamasyon, nöromusküler disfonksiyon ve bağırsak mikrobiyotasının toksik metabolitleri rol oynar. Mortalite oranı, erken müdahale ile %1-5'e düşmüştür, ancak gecikmiş tedavi ciddi morbiditeye yol açar. Masif rektal kanama, ÜK'de mukozal ülserasyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilir ve hastaların yaklaşık %1-5'inde görülür. Kolorektal kanser (KRK) riski, ÜK'de hastalık süresinin (>8-10 yıl) ve yaygın pankolit gibi tutulum derecesinin artmasıyla yükselir. Primer sklerozan kolanjit, ailede kolorektal kanser öyküsü ve persistan aktif inflamasyon, riski artıran başlıca faktörlerdir. KRK riski, hastalık süresine bağlı olarak kümülatif olarak artar; 20 yılda %8, 30 yılda %18'e ulaşabilir. Düzenli kolonoskopik tarama önerilir (60).

2.8.3 Ekstraintestinal Bulgular

İBH'da hastaların %25–40'ında görülebilir. Bazıları hastalık aktivitesi ile koreledir, bazıları ise bağımsız gelişir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. İBH'da ekstraintestinal bulgular

Sistem	Komplikasyonlar	Açıklama
Muskuloskeletal	Periferik artrit, ankilozan spondilit, sakroileit	En sık
Dermatolojik	Eritema nodozum, pioderma gangrenozum, psoriasis	CH'de daha yaygındır.
Oküler	Üveit, episklerit, konjonktivit	Göz tutulumu kalıcı hasara yol açabilir.
Hepatobiliyer	Primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer, otoimmün hepatit	ÜK ile sık ilişkilidir. PSK kolanjiokarsinom riskini artırır.
Pulmoner	İnterstisyel akciğer hastalığı, bronşiektazi, plevrit	Nadir ama ciddi
Renal	Nefrolitiazis (oksalat taşı), amiloidoz	CH ile ilişkilidir.

2.8.4. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

İBH tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, immünosupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar, etkinliklerine rağmen çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir. Kortikosteroidler, osteoporoz, hiperglisemi, hipertansiyon ve Cushingoid görünüm gibi metabolik yan etkilere yol açabilir. Ayrıca, immün baskılayıcı etkileri nedeniyle infeksiyon riskini artırır; özellikle tüberküloz reaktivasyonu ciddi bir komplikasyondur. İmmünosupresif ilaçlar arasında, azatiyoprin ve 6-merkaptopürin (6-MP) pankreatit, kemik iliği supresyonu (lökopeni, trombositopeni) ve hepatotoksisite ile ilişkilidir. Metotreksat ise hepatotoksisite, pulmoner fibrozis ve teratojenite riski taşır, bu nedenle gebelik planlayan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Biyolojik ajanlar arasında, anti-TNF ajanlar (infiximab, adalimumab) TB ve hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu, otoimmün reaksiyonlar

(lupus benzeri sendrom) ve nötralizan antikor gelişimine bağlı sekonder etki kaybı gibi komplikasyonlara neden olabilir. Vedolizumab, bağırsak selektif etkisiyle sistemik immünsüpresyonu minimize eder, ancak nazofarenjit ve hafif enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Ustekinumab gibi anti IL-12/IL-23 ve tofacitinib gibi JAK inhibitörleri ise herpes zoster reaktivasyonu ve sitopeniler ile ilişkilidir. Bu komplikasyonların yönetimi, tedavi öncesi tüberküloz ve herpes gibi enfeksiyonları tarama düzenli laboratuvar izlemi ve biyobelirteç temelli risk sınıflandırmasını gerektirir (61).

2.8.5. Psikososyal Komplikasyonlar ve Yaşam Kalitesi

Anksiyete ve depresyon, İBH hastalarında genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede yüksek prevalans gösterir. Kronik semptomlar, sık hastane ziyaretleri ve tedavi yan etkileri, özellikle genç erişkinlerde sosyal izolasyona ve iş gücü kaybına yol açarak eğitim ve meslek hayatını olumsuz etkiler. Cinsel disfonksiyon, kronik inflamasyon, cerrahi müdahaleler ve psikolojik stresle ilişkilidir. Bu nedenle, psikososyal destek ve düzenli takip, hastalık kontrolü kadar kritik öneme sahiptir ve multidisipliner yaklaşımlar yaşam kalitesini iyileştirmede etkilidir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2025 – Haziran 2025 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Endoskopi Ünitesi'nde, klinik şüphe üzerine yapılan endoskopiler sonucunda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısını yeni almış, 18 yaş üzeri olan hastalar dahil edildi. Daha önce inflamatuvar bağırsak hastalığı patolojik tanısı bulunan, eşlik eden romatolojik hastalığı olan veya transplantasyon öyküsü gibi nedenlerle immünsüpresif ya da biyolojik ajan tedavisi almakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterlerine göre toplam 17 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma, Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (E2-25-10144) ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Kolonoskopi sırasında, hem makroskopik olarak sağlıklı görünen mukozal alanlardan hem de patolojik olarak değerlendirilen bölgelerden biyopsi örnekleri alındı. Alınan biyopsi örnekleri, herhangi bir bekleme süresi olmaksızın Biyokimya Kliniği'ne transfer edilip -80°C'de saklandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı), işlem öncesi laboratuvar bulguları (beyaz küre sayısı, hemoglobin, trombosit ve C-reaktif protein düzeyleri) ve histopatolojik biyopsi sonuçları kaydedildi.

Toplanan örnekler tek seferde usulüne uygun olarak Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı'na transfer edildi.

Doku Homojenizasyonu ve Lizat Hazırlığı

Biyopsi örnekleri öncelikle hassas terazide tartıldı. Vidalı kapaklı tüplere 1 mm zirkonyum boncukları eklendi, üzerine 1 mL 1X PBS tamponu ve 300 µL proteaz inhibitörü içeren çözelti ilave edildi. Doku örnekleri bu tüplere yerleştirilerek, mini bead-beater cihazı ile 30 saniye boyunca homojenize edildi. Elde edilen hücre

lizatı, 1.5 mL hacmindeki tüplere aktarılarak +4°C’de 10.000 rpm’de santrifüj edildi. Santrifügasyon sonrası elde edilen süpernatantlar ayrılarak sitokin analizinde kullanılmak üzere saklandı.

Sitokin Analizi: LegendPlex CD8/NK Panel Protokolü

Sitokin düzeylerinin belirlenmesinde LegendPlex™ Human CD8/NK Panel (BioLegend) kiti kullanıldı ve analiz protokolü şu şekilde uygulandı:

- Liyofilize standart kokteyl, 250 µL Assay Buffer ile reaktifte edilerek oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi ve bu çözelti en yüksek konsantrasyonlu standart (C7) olarak kabul edildi.
- C7 standardından başlanarak 1:4 oranında seri seyreltilmelerle C6’dan C1’e kadar standart dilüsyonlar hazırlandı. 0 pg/mL düzeyi için yalnızca Assay Buffer kullanıldı.
- Her bir örnek ve standart, uygun mikrotitre plak kuyuya 25 µL olarak eklenerek üzerine 25 µL premiks CD8/NK Panel boncukları ilave edildi.
- Plaka, oda sıcaklığında çalkalama eşliğinde 2 saat inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası boncuklar yıkanmış ve her kuyuya 25 µL biotinile tespit antikoru eklendi. Plaka, çalkalayarak 1 saat daha inkübe edildi.
- Ardından 25 µL streptavidin-konjuge PE (SA-PE) eklendi ve 30 dakika inkübasyon yapıldı.
- Boncuklar yeniden yıkandı, süpernatant uzaklaştırıldı ve her kuyuya 150 µL yıkama tamponu eklendi.
- Son olarak, veriler akım sitometri (BD FACSCanto™ II) ile elde edildi. Boncuklar, boyut ve floresan yoğunluklarına göre ayrıştırıldı ve her analitin konsantrasyonu belirlendi.

- Elde edilen veriler, LegendPlex™ Data Analysis Software kullanılarak analiz edildi.

Her hastaya ait normal ve patolojik mukozal biyopsi örneklerinden elde edilen doku lizatlarında; interlökinler (IL-17A, IL-2, IL-4, IL-10, IL-6), apoptozla ilişkili moleküller (Fas, Fas Ligandı [FasL]) ve sitotoksik yanıt göstergeleri (IFN- γ , Granzyme A, Granzyme B, Perforin, Granulysin) düzeyleri kantitatif olarak analiz edildi.

3.1. İstatistiksel analizler

Demografik bilgilerde bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama \pm SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Hastalıklı ve sağlam dokular arasındaki belirteç düzeylerinin karşılaştırılması bağımlı gruplar için Wilcoxon Signed-Rank Testi ile analiz edildi, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Yaş, BK ve CRP ile belirteç düzeyleri, Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Cinsiyet farkları, Mann-Whitney U testi ile incelendi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 45.1 ± 17.6 yıl olarak belirlendi. Bireylerin %58.82'si (n=10) erkek, %41.18'i (n=7) kadındır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri

TÜM HASTALAR (n=17)		
Yaş	Ortalama± SS	45.1 ± 17.6 yıl
	Medyan (Min- Max)	47 (20-68)
Cinsiyet		
Erkek		10 (58.82)
Kadın		7 (41.18)

Bireylerin laboratuvar değerlerine ait istatistiklere baktığımızda, BK ortalaması $7.94 \pm 3.3 \times 10^3/\mu\text{L}$; CRP ortalaması ise $17.9 \pm 16.7 \text{ mg/L}$; Plt ortalaması $343.59 \pm 177.54 \times 10^3/\mu\text{L}$; Hb ortalaması ise $13.51 \pm 2.35 \text{ g/dL}$ şeklindeydi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Laboratuvar Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

	Ortalama ± SS	Medyan (Min- Max)
BK	7.94 ± 3.3	6.88 (5.0-16.2)
CRP	17.76 ± 18.75	9.85 (3-60)
Plt	343.59 ± 177.54	268 (185- 797)
Hb	13.51 ± 2.35	14.6 (7.8- 15.8)

Hastalıklı ve normal dokulardan alınan biyopsi örneklerinde IL-17A, IL-2, IL-4 ve IL-10 tespit edilmedi. Alınan doku örneklerinde IL-6, Fas, FasL, IFN- γ , Granzyme A, Granzyme B, Perforin ve Granulysin düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak ng/g doku cinsinden kantitatif olarak analiz edildi. Hastalıklı ve normal dokular karşılaştırıldığında, IL-6, Fas, Granzyme B ve Perforin düzeylerinin hastalıklı dokuda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, Granzyme A'nın ise anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Hastalıklı dokularda IL 6 (medyan 11.66 ng/g), Fas (33.58 ng/g), Granzyme B (151.76 ng/g) ve Perforin (95.51 ng/g) seviyelerinin normal dokuya göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.05$), Granzyme A'nın ise anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu

(564.05 ng/g; $p=0.015$). FasL, IFN γ ve Granulysin düzeylerinde ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalıklı ve Normal Dokudaki Belirteçler

Belirteç	Hastalıklı Doku Medyan (ng/g)	Normal Doku Medyan (ng/g)	p
IL-6	11.66	7.55	0.042
Fas	33.58	17.30	0.013
FasL	5.43	4.81	0.108
IFN γ	5.67	4.55	0.231
Granzyme A	564.05	933.36	0.015
Granzyme B	151.76	13.64	0.004
Perforin	95.51	33.12	0.007
Granulysin	39.51	22.52	0.062

ROC analizi ile belirteçlerin hastalıklı dokuyu normal dokudan ayırma yeteneği değerlendirildi ve cut-off değerler belirlendi. ROC analizi, IL 6 (>10 ng/g, AUC = 0.74), Fas (>20 ng/g, AUC = 0.78), Granzyme B (>100 ng/g, AUC = 0.82) ve Perforin (>50 ng/g, AUC = 0.80) seviyelerinin hastalıklı dokuyu yüksek doğrulukla ayırt ettiğini gösterdi. Granzyme A için düşük eşik değer (<600 ng/g, AUC = 0.71) tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Belirteçlerin Cut-off değerleri

Belirteç	Cut-off (ng/g)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	AUC	95% GA
IL-6	10	72.2	66.7	0.74	0.58 - 0.89
Fas	20	77.8	72.2	0.78	0.62 - 0.93
Granzyme A	600	66.7	77.8	0.71	0.55 - 0.87
Granzyme B	100	83.3	77.8	0.82	0.67 - 0.96
Perforin	50	77.8	72.2	0.80	0.65 - 0.94
FasL	-	-	-	0.62	0.45 - 0.79
IFN γ	-	-	-	0.58	0.41 - 0.75
Granulysin	39.51	22.52	102	0.062	

IL-6, Fas, Granzyme B ve Perforin, $AUC > 0.7$ ile hastalıklı dokuyu normal dokudan ayırmada yüksek ayırıcı güce sahiptir. Granzyme A'nın AUC'si (0.71) olduğu için, ters yönde fark (düşük hastalıklı doku düzeyleri) nedeniyle hastalığı ayırma gücü sınırlıdır. FasL, IFN- γ ve Granulysin, $AUC < 0.7$ ile düşük ayırıcı güce sahiptir; cut-off değerler belirlenmemiştir.

Korelasyon analizlerine bakıldığında ise çıkan sonuçlar şu şekildedir; yaşın Granzyme B ($r = 0.48$, $p = 0.041$) ve Perforin ($r = 0.45$, $p = 0.049$) ile pozitif korelasyonu olduğu görüldü. BK, Hb, Plt ve CRP belirteçleri ile anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$). Cinsiyet arasında belirteç düzeyleri için anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Ayrıca hastaların normal ve patolojik dokularındaki belirteç seviyeleri, bireysel düzeyde her hasta için tek tek detaylı bir şekilde analiz edildi (Tablo 4.5).

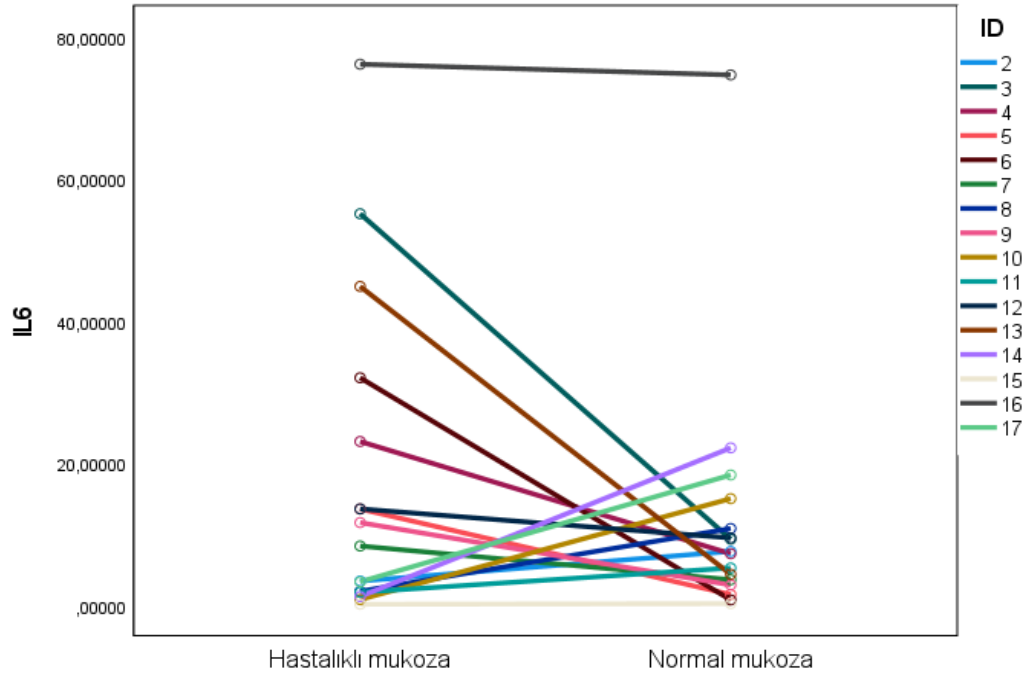
Tablo 4.5. Her hastanın belirteç düzeyleri.

Hasta No	Doku Türü	IL-6	Fas	FasL	IFN- γ	Granzyme A	Granzyme B	Perforin	Granulysin
1	Hastalıklı	0.000	0.000	0.000	1.029	5.667	5.000	119.133	1128.445
1	Normal	0.000	0.000	0.000	0.296	0.600	1.188	0.204	52.205
2	Hastalıklı	3.431	2.286	1.070	0.492	282.372	8.478	5.005	2.659
2	Normal	7.602	15.146	2.409	4.090	1190.094	5.038	16.780	4.000
3	Hastalıklı	55.122	93.300	9.629	5.672	1725.982	173.744	117.984	125.102
3	Normal	9.323	26.517	4.763	5.233	3768.920	147.497	44.720	78.600
4	Hastalıklı	23.077	23.325	4.665	5.571	356.312	273.815	40.063	16.490
4	Normal	7.281	16.724	4.815	1.723	1187.375	13.643	47.722	22.516
5	Hastalıklı	13.570	92.670	32.686	31.850	2095.985	275.365	165.920	95.850
5	Normal	1.539	4.086	2.013	1.444	418.403	3.314	10.806	29.708
6	Hastalıklı	32.040	126.672	28.621	15.686	2934.900	1691.612	314.930	40.362
6	Normal	0.778	8.164	0.583	0.000	280.014	2.229	5.366	2.428
7	Hastalıklı	8.366	33.829	10.469	24.076	999.560	501.991	116.394	159.253
7	Normal	3.615	17.235	6.863	5.013	933.363	10.835	33.118	16.888

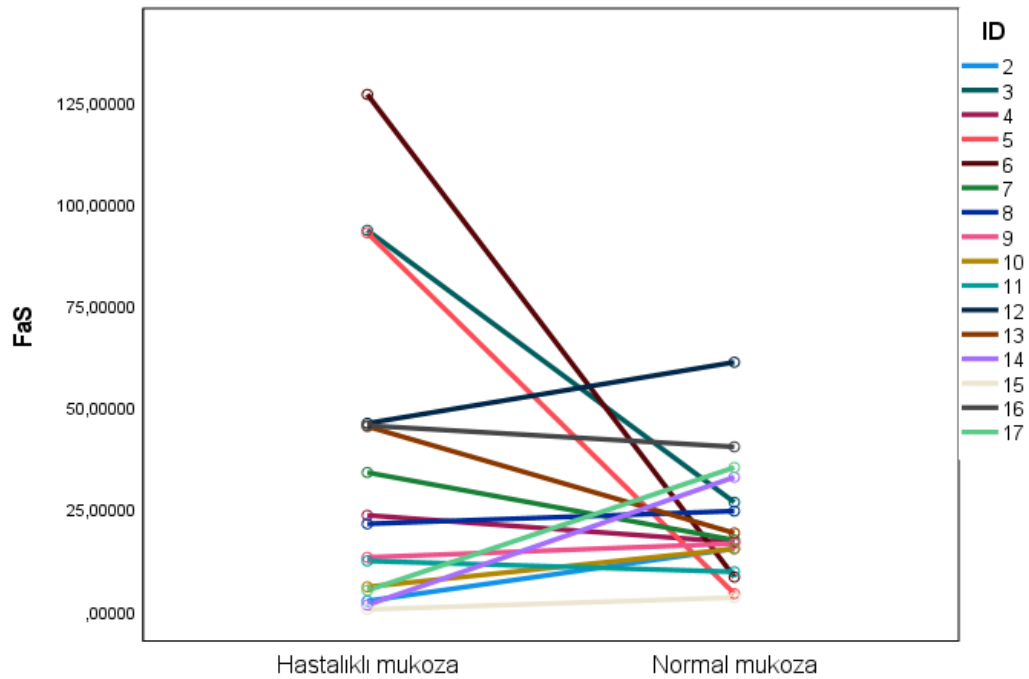
Tablo 4.5. (devamı)

Hasta No	Doku Türü	IL-6	Fas	FasL	IFN- γ	Granzyme A	Granzyme B	Perforin	Granulyisin
8	Hastalıklı	1.991	21.229	2.231	1.107	416.787	36.475	25.164	19.508
8	Normal	10.827	24.357	8.173	12.653	1560.918	250.477	72.493	92.217
9	Hastalıklı	11.658	12.993	4.730	1.963	1019.636	186.110	84.814	39.513
9	Normal	2.880	16.373	3.069	1.422	1025.991	8.421	18.380	4.197
10	Hastalıklı	0.827	5.753	1.077	1.971	80.240	2.632	12.287	0.495
10	Normal	15.030	15.074	3.127	3.508	234.416	40.636	53.430	1.658
11	Hastalıklı	1.849	12.103	5.066	2.408	564.053	17.123	28.104	21.504
11	Normal	5.266	9.442	7.240	2.286	658.918	13.598	33.084	9.196
12	Hastalıklı	13.586	45.914	5.797	12.739	492.040	67.196	95.513	25.759
12	Normal	9.500	60.907	3.489	20.837	1510.053	28.887	76.023	24.347
13	Hastalıklı	44.893	45.133	14.875	16.253	2036.547	151.763	198.307	31.740
13	Normal	4.375	18.972	6.145	12.232	504.702	12.878	33.118	9.272
14	Hastalıklı	1.251	1.289	0.549	0.000	36.012	0.837	4.332	3.537
14	Normal	22.174	32.688	5.748	7.830	1360.032	12.842	117.984	35.208
15	Hastalıklı	0.167	0.195	0.000	0.000	12.992	0.000	0.000	0.000
15	Normal	0.255	3.116	0.502	3.008	20.217	3.669	6.774	0.847
16	Hastalıklı	76.168	45.353	12.936	28.888	1714.128	197.723	196.845	140.278
16	Normal	74.663	40.137	10.344	27.840	1287.627	72.040	152.060	65.017
17	Hastalıklı	3.329	4.871	0.815	2.766	364.190	6.673	13.953	40.978
17	Normal	18.360	35.075	16.101	29.490	5070.295	38.560	101.235	227.015

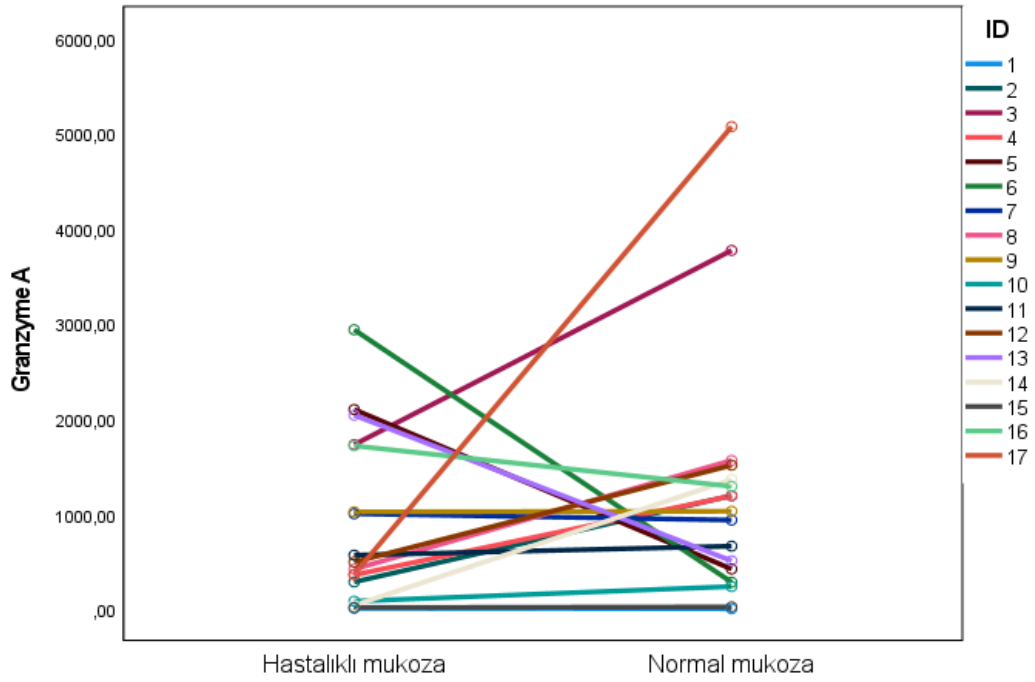
Hastaların bireysel incelenen belirteç düzeyleri detaylı bir şekilde değerlendirildiğinde, bazı belirteçlerin bazı hastaların normal mukozasında, hastalıklı mukozaya kıyasla daha yüksek değerlerde ölçüldüğü gözlemlenmiştir (Şekil 4.1- 4.8).



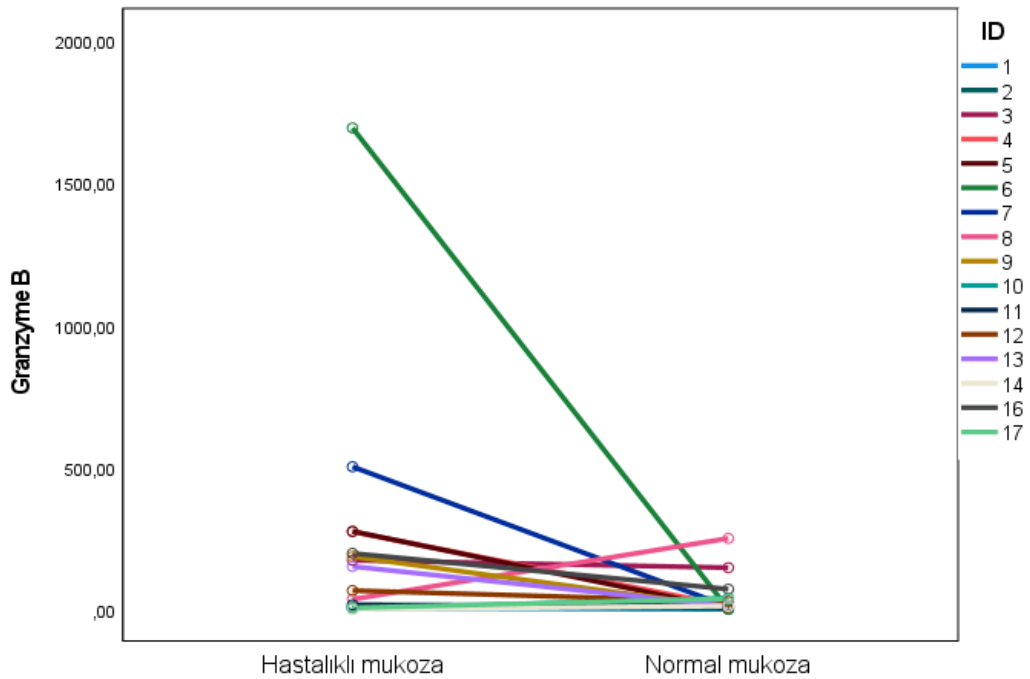
Şekil 4.1. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki IL-6 düzeyleri.



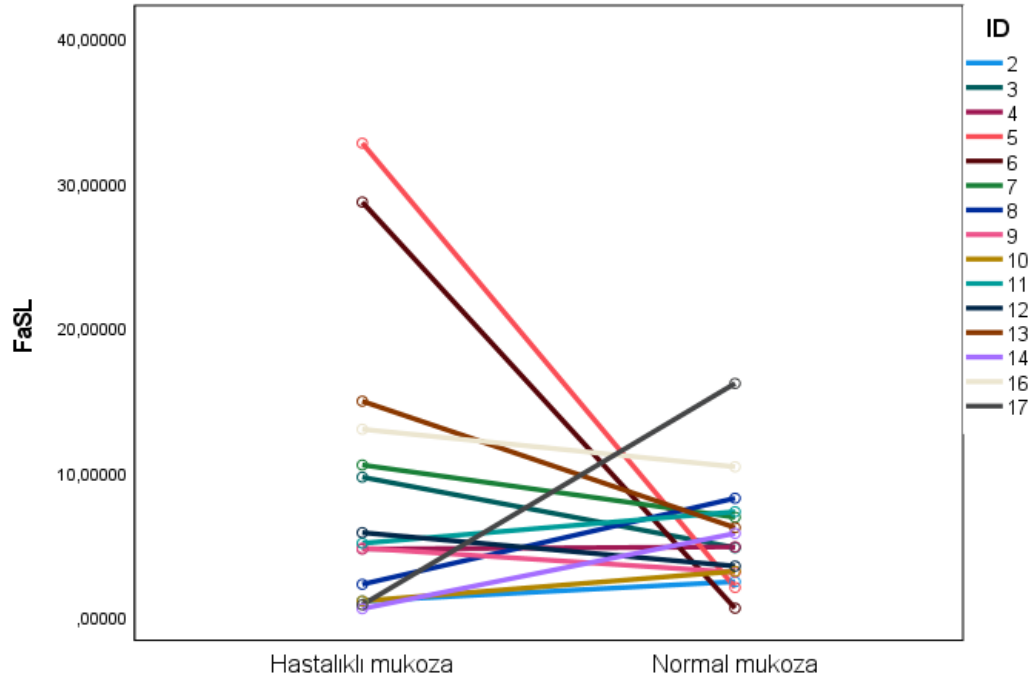
Şekil 4.2. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki FaS düzeyleri



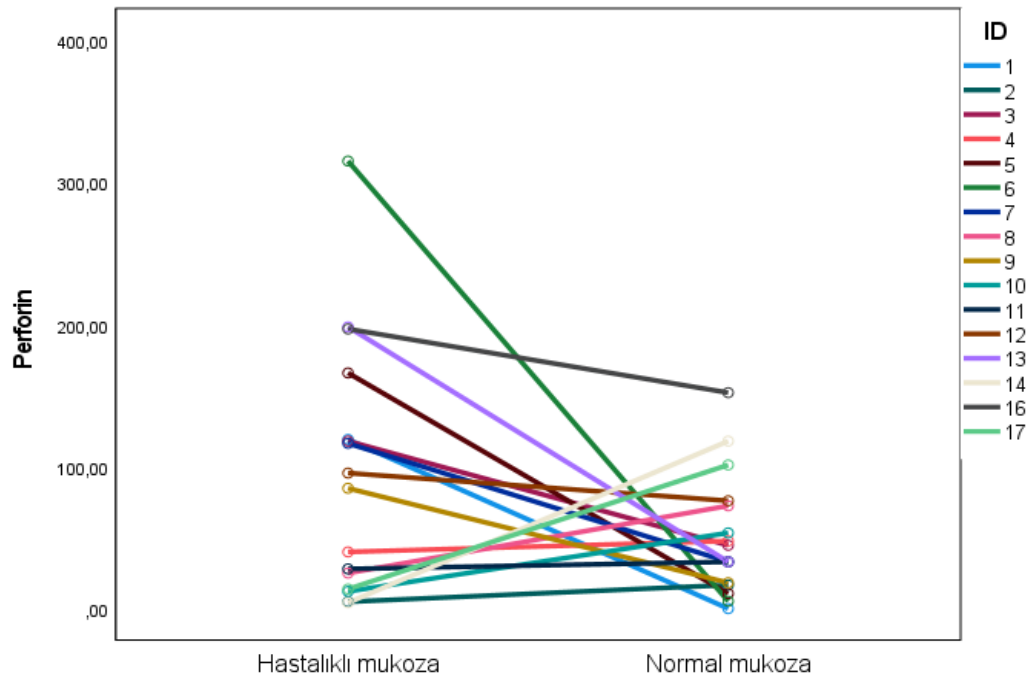
Şekil 4.3. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Granzyme A düzeyleri



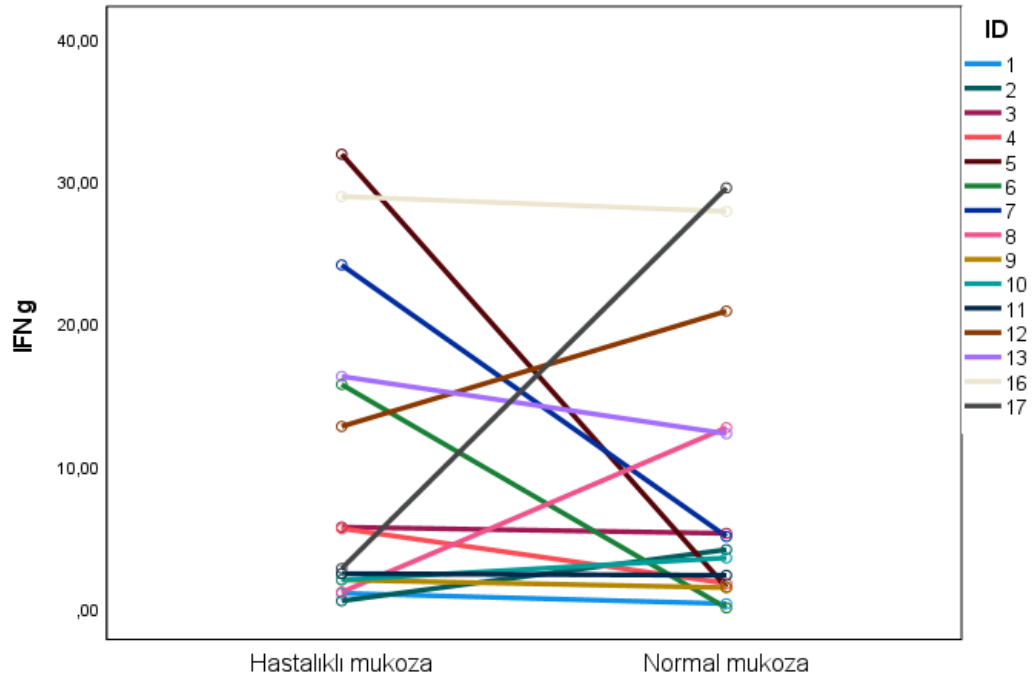
Şekil 4.4. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Granzyme B düzeyleri



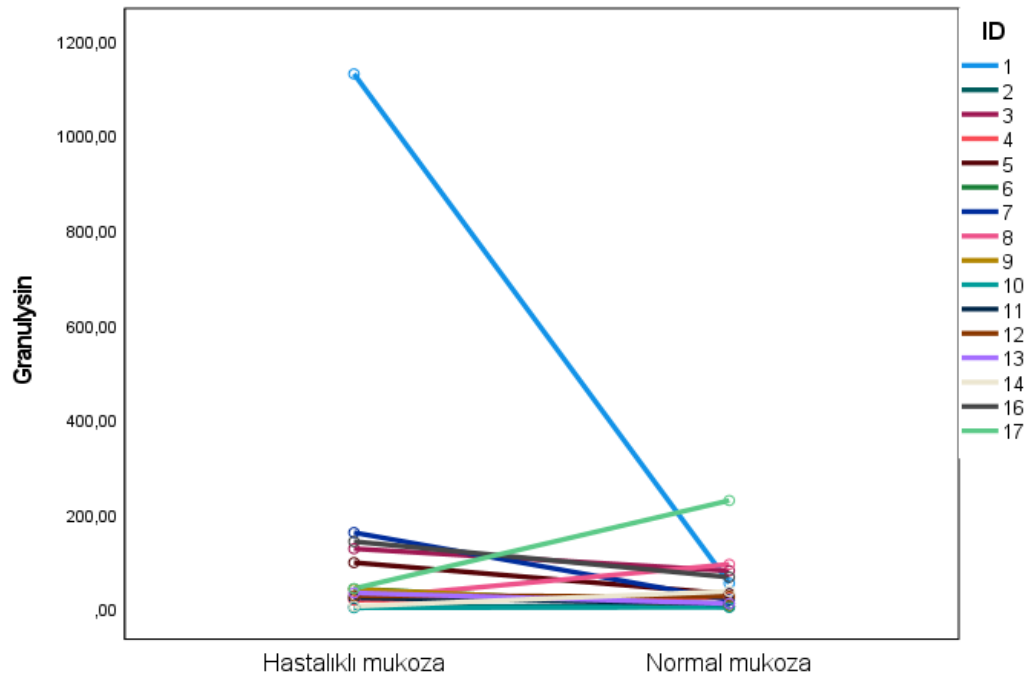
Şekil 4.5. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki FaSL düzeyleri



Şekil 4.6. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Perforin düzeyleri

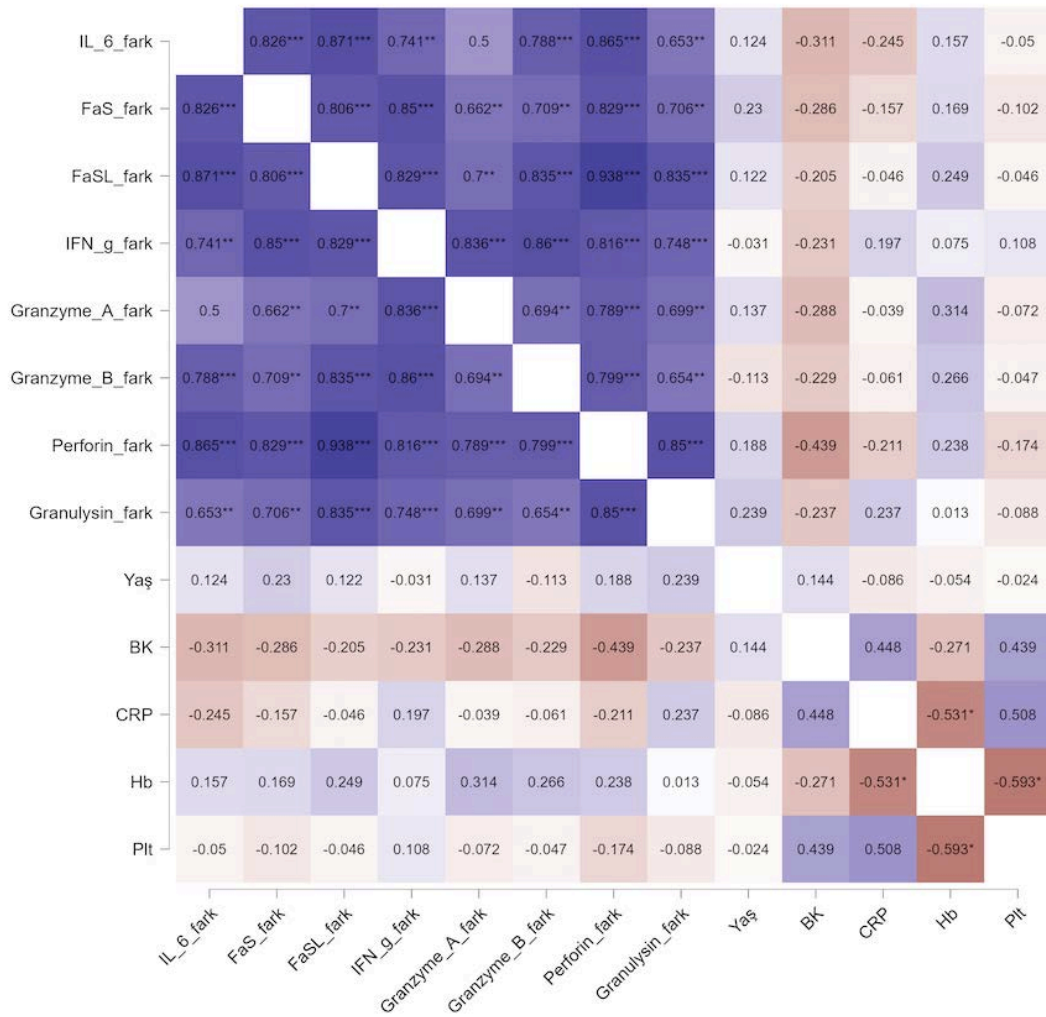


Şekil 4.7. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki IFN γ düzeyleri



Şekil 4.8. Hastaların normal ve hastalıklı mukozasındaki Granulysin düzeyleri

Hastalıklı ve normal mukoza arasındaki belirteç farkları (IL-6, Fas, FasL, IFN- γ , Granzyme A, Granzyme B, Perforin, Granulysin) ile demografik (Yaş) ve laboratuvar parametreleri (BK, CRP, Hb, Plt) arasındaki ilişkiler, Spearman korelasyonu ile analiz edildi. $p < 0.05$ seviyesinde anlamlı olmayan ilişkiler açık renkler ile belirtildi. Heatmap, pozitif ve negatif korelasyonları renklerle gösterildi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Heatmap analizi

Belirteç farkları arasında güçlü pozitif ilişkiler olduğu görüldü. Örneğin, IL-6 ile Fas ($\rho=0.82$), IFN- γ ile FasL ($\rho=0.87$) ve Perforin ile Granzyme B ($\rho=0.89$) arasında yüksek korelasyon tespit edildi. Negatif ilişkiler ise Granzyme A ile CRP ($\rho=-0.40$) ve BK ($\rho=-0.58$) arasında gözlemlendi. Yaş ile Granzyme B ($\rho=0.38$) ve

Perforin ($\rho=0.22$) arasında orta düzeyde pozitif, CRP ile Granzyme A ($\rho=-0.40$) arasında ise negatif bir eğilim görüldü. Hb ve Plt gibi parametreler ise belirteçlerle düşük korelasyon gösterdi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, yeni tanı almış İBH hastalarından alınan mukozal biyopsi örneklerinde IL-6, Fas, Granzyme B ve Perforin düzeylerinin hastalıklı dokuda normal dokuya göre anlamlı derecede yüksek olduğu, Granzyme A'nın ise anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, hastalıklı mukozada artmış inflamatuvar ve sitotoksik yanıtın varlığını desteklemekte ve bu belirteçlerin biyolojik tedavi seçiminde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

İBH, CH ve ÜK olmak üzere iki ana klinik formda seyreden, heterojen patofizyolojik mekanizmalara sahip kronik inflamatuvar hastalıklardır. Hastalığın etiyojisi; genetik yatkınlık, epigenetik modifikasyonlar, çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve konakçı immün yanıtının disregülasyonu gibi çoklu faktörlerin karmaşık etkileşimine dayanmaktadır (62).

Günümüzde İBH tedavisinde kullanılan medikal ajanlar genellikle semptomlara, endoskopik bulgulara ve klinik aktiviteye göre seçilmektedir. Ancak bu yaklaşım tüm hastalarda yeterli yanıt sağlamamakta ve yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç artmaktadır. Sitokin sinyal yollarını hedefleyen yeni modülatörler (örneğin JAK/TYK inhibitörleri), çeşitli sitokin inhibitörleri (örneğin IL-12/IL-23, IL-22, IL-36 ve IL-6), mikrobiyal temelli tedaviler (örneğin fekal mikrobiyota transplantasyonu ve bakteriyel inhibitörler) gibi birçok yeni tedavi seçenekleri randomize kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (63).

Gao X. Ve arkadaşlarının belirttiği gibi %10-20 primer ve %40 sekonder yanıtızsızlık oranları, tedavi optimizasyonunun gerekliliğini göstermektedir (64). Standart tedavi protokolleri yerine hastalığa özgü immün yanıt profiline dayalı, daha kesin ve etkili kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilmesi hedeflenmelidir. (65).

Çalışmamızda görüldüğü gibi özellikle IL-6 düzeylerindeki artış, anti-IL-6 hedefli tedaviler (örneğin, tocilizumab) için bir öngörücü belirteç olarak değerlendirilebilir. IL-6'nın pro-inflamatuvar etkisi, İBH'de mukozal hasarın sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar ve bu sitokinin inhibisyonu, endoskopik remisyon oranlarını artırabilir (66). Ito ve ark.'nın aktif CH hastalarında gerçekleştirdiği 36 hastalık pilot çalışma, anti-IL-6R antikor tedavisinin %80 klinik yanıt oranı sağladığını ve plaseboya kıyasla anlamlı bir etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (67). Danese ve ark. tarafından gerçekleştirilen ANDANTE çalışmasında, anti-TNF tedavisine yanıtızsız aktif CH olan hastalarda farklı dozlarda anti-IL-6 tedavisinin plaseboya üstünlüğü değerlendirilmiştir. Ancak, anti-IL-6 tedavisiyle ilişkili bağırsak perforasyonu vakaları nedeniyle yüksek doz tedavi kolu tamamlanamamıştır (68). Ayrıca hepatositlerde IL-6 reseptörünün ekspresyonunun, CRP oluşumu için kritik olduğu vurgulanmalıdır. IL-6 nötralize edildiğinde, CRP üretiminde herhangi bir uyarılma gözlenmez. Şiddetli inflamasyon mevcut olsa bile, bu durum CRP düzeylerinde artışla kendini göstermemektedir.

Anti IL-6'nın CH tedavisinde aktif olarak kullanılmamasının temel nedenleri, sınırlı klinik veri, yerleşik alternatif tedavilerin hakimiyeti, artan enfeksiyon ve intestinal perforasyon gibi güvenlik endişeleri, IL-6'nın çift yönlü patofizyolojik rolü, terapötik hedefleme zorlukları, ekonomik engeller ve araştırma önceliklerinin farklılaşmasıdır (67). Çalışmamız özellikle yüksek IL-6 düzeylerine sahip hasta alt gruplarında veya anti-TNF yanıtızsız hastalarda kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında bu sitokinin hedeflenmesinin potansiyelini öne çıkarmaktadır.

Hastalıklı dokulardaki Granzyme B ve Perforin'in normal dokular göre yüksek düzeyleri, sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerin aktif rolünü yansıtmaktadır. Bu belirteçlerin artışı, aktif inflamasyonun yanı sıra doku yıkımının da bir göstergesi olabilir. Granzyme A düzeylerinin ise görece düşük olması, immünmodülatör tedavilerin (örneğin, azatioprin) eklenmesini gerektirebilecek bir immün profilin varlığına işaret edebilir. Literatüre de baktığımızda bu proteinler, sitotoksik T lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından salgılanır ve hedef hücrelerde apoptozu indükleyerek immün yanıtın düzenlenmesine katkıda

bulunur. İBH’de, bağırsak mukozasında artmış Granzyme B ve perforin ekspresyonu, aşırı inflamatuvar yanıt ve doku hasarıyla ilişkilidir; bu durum, epitel bariyerinin bozulmasına ve kronik inflamasyonun sürdürülmesine yol açabilir. Özellikle, Granzyme B’nin proinflamatuvar sitokin salınımını tetiklediği ve perforinin hedef hücre membranında porlar oluşturarak apoptozu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Bu moleküllerin disregülasyonu, İBH’de immün homeostazın bozulmasına ve hastalık şiddetinin artmasına katkıda bulunur, bu nedenle potansiyel biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak araştırılmaktadır (69). Granzyme A’nın, Granzyme B’ye kıyasla daha az sitotoksik olmasına rağmen, inflamatuvar mikroçevreyi düzenleyici etkileri nedeniyle İBH patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir. Tew GK. ve ark.’nın yaptığı çalışmada Granzyme A’nın ÜK’de etrolizumab yanıtını öngören bir biyobelirteç olarak potansiyelini vurgulamakta ve bağırsak mukozasındaki immün aktivasyonun tedavi yanıtındaki rolünü desteklemektedir (70).

Belirteçlerin tedavi etkinliği yanında tanı ve takipte de önemi araştırılmaktadır. Heideri A. ve ark.’ın hayvan deneyi olarak yaptığı çalışmada Granzyme B PET görüntüleme, İBH aktivitesini tespit etme, bağırsak inflamasyonunu izleme ve anti-inflamatuvar ilaçlara tedavi yanıtını değerlendirme açısından potansiyel olarak umut verici bir yaklaşımdır. Bu yöntem, biyopsi alınması zor olan bağırsak bölgelerinde tanı kesinliğini artırabilir, hastalık aktivitesini takip edebilir ve tedavi rejimlerini yönlendirebilir (71).

Çalışmamızda ROC analizinde, IL-6, Fas, Granzyme B ve Perforin’in yüksek ayırt edicilik gücüne sahip olduğu gösterilmiştir. Bu belirteçlerin eşik değerleri (IL-6 >10 ng/g, Granzyme B >100 ng/g, Perforin >50 ng/g), biyopsi temelli tedavi algoritmalarına entegre edilerek klinik karar süreçlerini optimize edebilir. Örneğin, IL-6 düzeyi >10 ng/g olan hastalarda tocilizumab tercih edilebilir. Tedaviden fayda sağlayacak hasta grubunun belirlenmesiyle, potansiyel yan etkiler de en aza indirgenebilir.

STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease – II), İBH tedavisinde hedefe yönelik tedavi (treat-to-target) yaklaşımını benimseyen

uluslararası bir uzlaşma raporudur. Bu rapor, 2015'te yayınlanan ilk STRIDE (STRIDE-I) raporunun güncellenmiş halidir ve 2021 yılında International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) tarafından yayımlanmıştır. STRIDE-II, CH ve ÜK gibi İBH'lerde, tedavi hedeflerinin net şekilde tanımlanmasını sağlayarak, bireyselleştirilmiş, etkin ve ölçülebilir bir tedavi yaklaşımını teşvik etmeyi amaçlar. Bu sayede, sadece semptom kontrolü değil, hastalığın uzun vadeli yönetimi ve iyileşme süreci de optimize edilir (72).

İBH tedavisinde, STRIDE-II önerileri, semptom kontrolünün ötesine geçerek endoskopik ve histolojik remisyonu hedefleyen bir "hedefe yönelik tedavi" (treat-to-target) yaklaşımını benimsemektedir. Bu bağlamda, biyopsi temelli biyobelirteçlerin rutin klinik uygulamalara entegrasyonu, tedavi başarısını artırabilir.

Özellikle CH'da fayda sağlayacağı belirlenen üst düzey erken müdahale stratejileri ("top-down" yaklaşımı), komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce etkili tedavinin başlatılması potansiyeline sahiptir. İBH yönetiminde biyobelirteç temelli stratejiler, tedavi yanıtızlığının erken dönemde öngörülmesini ve tanımlanmasını mümkün kılar. Bu yaklaşım, fayda görmeyecek hasta grubunun da tespit edilip komplikasyon gelişimi öncesinde erken cerrahi müdahaleye yönlendirilmesini de sağlayabilir.

Çalışmamızda, sistemik inflamatuvar belirteçler (BK ve CRP) ile lokal doku belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaması ($p > 0.05$), sistemik inflamasyonun lokal mukozal inflamasyonu her zaman doğru bir şekilde yansıtmayabileceğini göstermektedir (37). Fekal kalprotektin İBH'de hastalık aktivitesini takip etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fekal kalprotektin, mukozal inflamasyonu daha iyi yansıtan bir belirteç olsada, bağırsak boyunca inflamasyonun heterojen dağılımı veya eş zamanlı gastrointestinal enfeksiyonlar gibi faktörler nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar verebilir (73). IL-6'nın mukozal dokuda yüksek düzeyleri, anti-IL-6 hedefli tedavilerin etkinliğini öngörebilirken, serum IL-6 düzeyleri, sistemik inflamatuvar yanıtın genel bir göstergesi olarak daha az spesifik olabilir (68). Benzer şekilde, Granzyme B ve Perforin'in mukozal dokudaki artışları,

sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinin lokal aktivitesini yansıtırken, bu belirteçlerin serum düzeyleri genellikle doku düzeyindeki değişikliklerle korele olmayabilir (74). Bu durum, biyopsi temelli yaklaşımların, sistemik belirteçlere dayalı değerlendirmelere kıyasla daha spesifik bilgiler sunduğunu ve tedavi planlamasında daha güvenilir olabileceğini vurgulamaktadır. Dezavantajı ise kolonoskopi gibi invazif bir işlem gerektirmesidir ancak sağladığı moleküler düzeydeki değerler, kişiselleştirilmiş tedavi için çok daha değerlidir.

Literatürde, serum belirteçlerinin tedavi yanıtını öngörmedeki rolü de araştırılmıştır. Örneğin, serum MMP-9 ve IL-22 düzeylerinin histolojik inflamasyon ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (75). Ancak, bu belirteçlerin mukozal biyobelirteçlere kıyasla daha az özgül olduğu ve hastalık fenotipik heterojenliğini tam olarak yansıtmayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1) gibi serum belirteçlerinin anti-TNF tedavi yanıtını öngörmede potansiyel bir rolü olduğu rapor edilmiştir, ancak bu belirteçlerin mukozal düzeylerle korelasyonu sınırlıdır (76).

Doku ve serum belirteçlerinin birbirlerine üstünlüklerinin karşılaştırılmasında bir diğer önemli nokta da biyopsi temelli ölçümlerin invaziv olmasıdır. Kolonoskopik biyopsi, hasta için ek bir yük oluşturabilir ve tekrarlayan biyopsi işlemleri pratik olmayabilir. Buna karşılık, serum belirteçleri non-invaziv olmaları nedeniyle hasta uyumluluğunu artırabilir. Ancak, çalışmamızda biyopsi temelli belirteçlerin sağladığı moleküler düzeydeki sonuçlar, özellikle kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde, bu invaziv yaklaşımın avantajlarını desteklemektedir. Gelecekte, serum ve doku belirteçlerinin kombine kullanımı (örneğin, IL-6 ve Granzyme B'nin hem mukozal hem de serum düzeylerinin multivaryant analizlerle değerlendirilmesi), tanısal ve prognostik doğruluğu artırabilir.

Doku ve serum belirteçlerinin entegrasyonu, İBH yönetiminde daha kapsamlı bir tedavi yaklaşımı sunabilir. Mukozal biyobelirteçlerin serumdaki eşdeğerlerini belirlemek için proteomik ve metabolomik analizler yapılabilir. Örneğin, serum IL-

6'nın mukozal IL-6 ile korelasyonunu inceleyen çalışmalar, non-invaziv izlem yöntemlerini de geliştirebilir.

Mukozal biyobelirteçler, bu hedeflere ulaşmada daha doğrudan bir rehber sağlarken, serum belirteçleri, tedavi yanıtının uzun vadeli izleminde destekleyici bir rol oynayabilir. Örneğin, IL-6 >10 ng/g olan hastalarda tocilizumab veya infliximab başlatılırken, serum fekal kalprotektin düzeyleri, tedavi sonrası remisyonun izlenmesinde kullanılabilir. Bu kombine yaklaşım, hem hastalık aktivitesinin hem de tedavi yanıtının daha bütüncül bir şekilde değerlendirilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızda yaş ile Granzyme B ve Perforin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması, yaşlı hastalarda immün yaşlanma (immunosenescence) ile ilişkili artmış sitotoksik aktiviteye işaret etmektedir. Yaşlanan bireylerde bağışıklık sistemi, "immünosenesans" olarak bilinen bir süreçle karakterize olur; bu süreçte innate ve adaptif immün yanıtlar bozulur, proinflamatuvar sitokin üretimi artar ve immün regülasyon zayıflar. İleri yaşta gözlenen bu immün disregülasyon, daha agresif veya hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarını gerektirebilir. Örneğin, 50 yaş üstü hastalarda yüksek Granzyme B ve Perforin düzeyleri, anti-TNF ve azatioprin kombinasyonunun tercih edilmesini destekleyebilir. Ayrıca, yaşlı hastalarda sitotoksik belirteçlerin daha sık izlenmesi, tedavi yanıtının optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir (77).

Cinsiyetler arasında belirteç düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmaması, cinsiyetin İBH'de biyobelirteç temelli tedavi kararlarını doğrudan etkilemediğini göstermektedir. Ancak, literatürde çalışmamızdan farklı olarak cinsiyete özgü immün yanıt farklılıklarının bazı biyolojik ajanlara yanıtı modüle edebileceği bildirilmiştir. Goodman WA. ve ark.'nın çalışmasında, anti-TNF tedavisi alan CH hastalarında kadınların erkeklere kıyasla klinik remisyon oranlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu fark, kadınlarda immün yanıtın hormonal düzenlemeleri (östrojenin proinflamatuvar sitokin üretimini modüle etmesi) ve ilaç metabolizmasındaki cinsiyet temelli farklılıklarla (adalimumab klirensi) ilişkilendirilmiştir. Östrojen, bağırsak mukozasında IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırarak inflamasyonu

etkileyebilir, bu da kadınlarda biyolojik tedavilere yanıtı kısmen azaltabilir. ÜK'de ise cinsiyet farkları daha az belirgindir; ancak, bazı kohort çalışmalarında kadın hastaların vedolizumab gibi integrin hedefli tedavilere daha yüksek yanıt oranları gösterdiği bildirilmiştir (78). Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda cinsiyetin biyobelirteç profilleri üzerindeki dolaylı etkileri daha ayrıntılı olarak incelenmelidir.

GWAS (Genome-Wide Association Studies) gibi genom çalışmalarında, CH ve ÜK ile ilişkili 200'den fazla genetik lokus tanımlanmış olup, NOD2, IL23R ve ATG16L1 gibi genlerdeki varyasyonlar immün düzenleme, bağırsak bariyer fonksiyonu ve mikrobiyota etkileşimlerinde önemli değişikliklere yol açar. Örneğin, NOD2 mutasyonları CH hastalarında fistülizan fenotip ile ve anti-TNF tedavilerine daha düşük yanıt ile ilişkilidir. IL23R polimorfizmleri ise IL-23/Th17 yolaklarını etkileyerek ustekinumab gibi IL-12/IL-23 inhibitörlerine yanıtı öngörebilir. Ayrıca, HLA bölgesindeki varyasyonlar, özellikle ÜK'de, immünomodülatör tedavilere (azatiyoprin) bağlı yan etki riskini (pankreatit) artırabilir. Genetik profillemeye, biyobelirteç temelli stratejilerle (örneğin, serum sTREM-1 veya MMP-9 düzeyleri ile entegrasyon) birleştirildiğinde, "top-down" veya "step-up" tedavi yaklaşımlarının seçimini optimize edebilir ve komplikasyon riskini azaltabilir. Ancak, genetik testlerin klinik pratikte rutin kullanımı, maliyet-etkinlik ve standardize protokol eksiklikleri nedeniyle sınırlıdır; bu nedenle, genetik temelli tedavi stratejilerinin yaygınlaşması için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (79, 80).

Bağırsak mikrobiyotasının bireysel farklılıkları, İBH patogenezinde ve tedavi yanıtında önemli bir belirleyicidir. İBH hastalarında *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* oranında azalma, *Proteobacteria* ve *Fusobacteria* gibi proinflamatuvar türlerde artış bildirilmiştir. Bu mikrobiyal değişiklikler, bağırsak bariyer fonksiyonunu bozarak immün yanıtı (örneğin, IL-17 ve TNF- α üretimini) tetikler ve inflamasyonu şiddetlendirir. Tedavi seçimi açısından, mikrobiyota profili, anti-TNF (infliximab) ve anti-integrin hedefli tedavilere (vedolizumab) yanıtı öngörebilir. Örneğin, 2020 yapılan bir çalışmada, yüksek *Faecalibacterium prausnitzii* seviyeleri anti-TNF tedavisine yanıtla ilişkilendirilmişken, düşük mikrobiyal çeşitlilik tedavi yanıtı ile korele bulunmuştur. Ayrıca, fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi mikrobiyota

modülasyonuna yönelik tedaviler, özellikle ÜK'de klinik remisyonu indüklemeye umut verici sonuçlar göstermiştir (81).

Çalışmamızda genetik ve mikrobiyota analizleri gerçekleştirilmemiş olmasına rağmen, IL-6 ve Granzyme B gibi biyobelirteçlerin genetik varyasyonlar ve bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimlerinin gelecekteki çalışmalarda araştırılması, İBH tedavi yanıtını öngörmeye yeni perspektifler sağlayabilir. Bu tür entegre yaklaşımlar, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunarak hastalık yönetimine katkı sağlayabilir.

Sistemik medikal tedavilerin gastrointestinal kan-bağırsak bariyerini (GKB) geçerek hastalıklı mukoza üzerinde doğrudan etki gösterip gösteremeyeceği, hem farmakokinetik hem de patofizyolojik faktörlere bağlıdır. İBH'de, GKB'nin geçirgenliği artar, sıkı bağlantı proteinleri (zonula occludens-1, claudin-2) bozulur ve bu durum, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını tetikleyerek mukozal inflamasyonu şiddetlendirir (33). Hastalıklı mukozada GKB'nin bozulmuş olması, sistemik tedavilerin bağırsak mukozasına ulaşmasını kolaylaştırabilir, ancak aynı zamanda bu bölgedeki inflamatuvar mikroçevre, ilaçların lokal etkinliğini etkileyebilir.

Biyolojik ajanlar, yüksek moleküler ağırlıkları nedeniyle (monoklonal antikorlar ~150 kDa), sağlıklı GKB'yi kolayca geçemez. Ancak, İBH'de artmış bağırsak geçirgenliği, bu ajanların hastalıklı mukozaya ulaşmasını mümkün kılabilir. Anti-TNF ajanlar, kan dolaşımından bağırsak mukozasına difüzyon yoluyla ulaşır ve lokal TNF- α 'yı nötralize ederek inflamatuvar yanıtı baskılar. Anti-TNF, anti-IL-6 ve anti-IL-12/23 gibi ajanlar, spesifik sitokin reseptörlerine veya inflamatuvar yolaklara bağlanarak etki gösterir. Bu ajanlar, hastalıklı mukozada yüksek konsantrasyonlarda bulunan hedef moleküllere bağlanarak lokal immün yanıtı modüle eder. Anti-integrin tedaviler ise lenfositlerin bağırsak mukozasına migrasyonunu inhibe ederek lokal inflamasyonu hedefler (82). Tocilizumab gibi anti-IL-6 ajanlar, romatoid artrit gibi hastalıklarda sistemik inflamasyonu baskımlarken, İBH'de mukozal etkinlikleri sınırlı çalışmayla değerlendirilmiştir. Ancak, IL-6'nın İBH'de mukozal hasardaki merkezi rolü, bu ajanların potansiyel etkinliğini destekler. Mukozal IL-6 düzeylerinin yüksek

olduğu hastalarda, sistemik tocilizumabın lokal inflamasyonu azaltabileceği hipotezi, klinik çalışmalarla test edilmelidir.

Çalışmamızda, hastalıklı ve normal mukoza arasındaki belirteç seviyeleri bireysel hasta düzeyinde incelendiğinde, bazı vakalarda hastalıklı mukozada beklenen artışın aksine, normal mukozada daha yüksek değerler görülmektedir. Bu paradoksal bulgu, İBH patofizyolojisindeki mukozal heterojeniteyi ve subklinik inflamasyonu yansıtmakta ve mukozal immün disregülasyonun karmaşıklığını vurgulamaktadır.

Literatürde, İBH'de "adjacent normal mucosa" (komşu normal mukoza) olarak tanımlanan görünüşte sağlıklı bölgelerde bile inflamatuvar belirteçlerin (sitokinler, kemokinler) yüksek bulunması, hastalığın subklinik yayılımını veya erken preinflamatuvar değişiklikleri işaret eder. Örneğin, ülseratif kolitte komşu normal mukozada mukozal geçirgenlik artışı ve gizli inflamasyon gözlenir, bu da hastalıklı mukozadaki belirteçlerin beklenenden düşük kalmasına neden olabilir. Benzer şekilde, Crohn hastalığında normal mukozada artmış intraepitelyal lenfositler ve inflamatuvar sitokin ekspresyonu (örneğin IL-6, IFN- γ), mukozal bariyer bozukluğunun erken bir belirtisi olarak tanımlanır (83). Hastalıklı mukozada kompensatuvar baskılanma veya immün tükenme ile sonuçlanabilir. Granzyme A/B ve perforin gibi sitotoksik belirteçlerin normal mukozada yüksek olması, CD8+ T hücre infiltrasyonunun lokal immün toleransı bozduğunu düşündürür; literatür, bu belirteçlerin İBH remisyonunda bile adjacent mukozada arttığını gösterir, potansiyel relaps riskini öngörür.

Bu ters bulgular, sistemik parametrelerle korelasyonlardaki negatif eğilimlerle (örneğin Granzyme A_fark ile CRP $\rho=-0.40$) uyumlu olup, mukozal ve sistemik inflamasyonun ayrışmasını ifade eder. CRP ve BK gibi sistemik belirteçler genellikle hastalıklı mukozadaki aktif inflamasyonu yansıtırken, normal mukozadaki yüksek lokal belirteçler subklinik inflamasyonu temsil eder. İBH belirteçlerinin (fecal calprotectin gibi) mukozal spesifitesini vurgular. Fas/FasL yolu gibi apoptotik belirteçlerin normal mukozada yüksek olması, lenfosit ölümünü artırarak lokal

immün homeostazı bozabilir. Bu da İBH'de mukozal disregülasyonun bir mekanizmasıdır. Yaş ile pozitif korelasyonlar (örneğin Granzyme B_fark $\rho=0.38$), yaşlanmanın mukozal immün yanıt farklarını amplifiye ettiğini gösterir, literatür de İBH'da yaşa bağlı mukozal değişikliklerle uyumludur.

Bu paradoksal bulgular İBH'de mukozal heterojeniteyi ve subklinik inflamasyonu aydınlatmakta olup, belirteç seçiminde mukozal-spesifik yaklaşımları (örneğin endoskopik biyopsi) vurgular. Hasta sayımızın az olması nedeniyle sonuçlar sınırlı olmakla birlikte, literatür bu tür farklılıkları hastalık progresyonunun erken uyararı olarak tanımlamaktadır ve kişiselleştirilmiş tedavilere zemin hazırlayabilir. Daha büyük kohortlarla da mukozal heterojenite doğrulanmalıdır.

Heatmap analizlerinde; belirteç farkları arasında gözlenen yüksek pozitif korelasyonlar (örneğin, FasL_fark ile Perforin_fark $\rho=0.94$, Granzyme B_fark ile Granulysin_fark $\rho=0.73$), İBH mukozasında apoptotik (Fas/FasL) ve sitotoksik (granzyme/perforin/granulysin) yolakların sinerjik rolünü yansıtır. Literatürde, İBH'li mukozada CD8+ T hücrelerinde perforin ve granzyme B ekspresyonunun arttığı, bu moleküllerin epiteliyal hasarı şiddetlendirdiği belirtilir. Granulysin, perforin ile sinerjik çalışarak bakteriyel lizisi tetikler ve İBH'de mukozal bariyer bozukluğuna katkı sağlar. IL-6 ve IFN- γ farkları da proinflamatuvar yanıtı amplifiye eder; IL-6, İBH patogeneğinde mukozal proliferasyonu ve apoptozu etkiler. IFN- γ , mukozal T hücrelerini aktive ederek inflamasyonu sürdürür. Bu pozitif ilişkiler, İBH'de mukozal immün disregülasyonun entegre doğasını destekler ve kronik inflamasyon modelleriyle uyumludur (84). Diğer taraftan sistemik inflamatuvar belirteçler ile mukozal belirteçler karşılaştırıldığında; mukozal farklarla düşük korelasyon, lokal olayların sistemik belirteçlerden bağımsız olabileceğini gösterir.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında, kısıtlı hasta sayısı (n=17) ve tek merkezli araştırma tasarımı olması bulunmaktadır. Ayrıca, IL-17A, IL-2, IL-4 ve IL-10 gibi sitokinlerin hastalıklı ve normal dokuda tespit edilememesi, kullanılan ELISA yönteminin duyarlılık sınırlarıyla ilişkili olabilir.

Gelecekte, yüksek duyarlılıklı multiplks analizler veya proteomik yaklaşımlar kullanılarak hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünölen sitokinler, proteinler veya gen ekspresyon ürünlerinin yeniden değeriendirilmesi önerilmektedir. Yüksek duyarlılıklı multiplks analizler, düşük düzeydeki biyobelirteçleri tespit ederek, daha ayrıntılı bir inflamatuvar profili tanımlayabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İBH hastalarının bireysel immünolojik profiline dayalı olarak tedavi stratejilerinin şekillendirilmesinin mümkün olduğunu; bu doğrultuda sitotoksik belirteçlerin klinik uygulamada kişiselleştirilmiş tedavi rehberi olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

STRIDE-II önerileriyle uyumlu olarak, sadece klinik remisyonu değil, endoskopik ve histolojik remisyonu da hedefleyen bu stratejiler, İBH yönetiminde (tanı, tedavi ve takip) paradigma değişikliği potansiyeline sahiptir.

Ancak çalışmamızdaki örneklem sayısı, kullanılan ELİSA yönteminin duyarlılığı gibi sınırlamalar nedeniyle, bu yaklaşımın geniş çaplı pratik uygulamaya taşınabilmesi için çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın devamı niteliğinde yeni çalışmalar planlanabilir. IL-6 >10 ng/g olan hastalarda tocilizumabın endoskopik remiyon ve rekürrens riskine etkisi, randomize kontrollü çalışmalarda (RCT) incelenebilir. Ayrıca IL-6 düzeyi yüksek olan bu hastalarda 2 yıllık rekürrens oranlarının izlenmesi, biyobelirteçlerin prognostik değerini ortaya koyabilir.

Granzyme B ve Perforin düzeylerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması, yaşlı hastalarda tedavi stratejilerinin optimizasyonuna katkı sağlayabilir. IL-6, Granzyme B ve Perforin'in multivaryant modellerle kombinasyonu (Kombine Belirteç Panelleri) tanısai ve prognostik doğruluğu artırabilir.

Temel ve klinik bilimlerin katıldığı multidisipliner yaklaşımın, biyopsi destekli tedavi modelinin gelecekte İBH yönetiminde kilit rol oynayacağı ön görülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI ve ark. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017; 390(10114), 2769-2778.
2. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos, D, Macpherson A, Neurath MF, Raja A ve ark. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(1), 39-49.
3. Kaplan, GG., Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(2), 313-321.
4. Tozun N, Atug O, Imeryuz N ve ark. Inflammatory bowel disease in Turkey: Epidemiological and clinical characteristics. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019; 30(1), 5-12.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease: A clinical update. *The Lancet*. 2020; 395(10231), 1278-1290.
6. Maaser C, Sturm A, Vavricka, SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V ve ark. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; 13(2), 144-164.
7. Harbord M, Eliakim R, Bettenwort D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U ve ark. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 11(6), 649-670.
8. Feuerstein, JD, Ho EY, Cheifetz, AS. Biologic therapies for inflammatory bowel disease: A review of the evidence. *American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115(6), 825-837.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Peyrin-Biroulet L, Gert Van Assche G, Geert D'Haens G ve ark. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021; 160(6), 2123-2135.

10. Feuerstein JD, Ho E, Cheifetz, AS. Biologic therapies for inflammatory bowel disease: A review of the evidence. *American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115(6), 825-837.
11. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcheret JG ve ark. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015; 21(6), 1418-1427.
12. D'Haens G, Baert F, van Assche, G. Caenepeel P, Philippe Vergauwe, Tuynman H ve ark. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018; 371(9613), 660-667.
13. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 26;448(7152):427-34. doi: 10.1038/nature06005. PMID: 17653185.
14. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002; 8;347(6):417-29. doi: 10.1056/NEJMra020831. PMID: 12167685.
15. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235-41. PMID: 21857821; PMCID: PMC3127025
16. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26323879.
17. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56-66.
18. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, ve ark., Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001. Epub 2011 Oct 14.
19. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.

20. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-60. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982. PMID: 26414706; PMCID: PMC4702263.
21. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 7;20(1):91-9.
22. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, ve ark. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
23. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1163-1176.e2.
24. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J ve ark. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 31;411(6837):599-603.
25. Richard N, Savoye G, Leboutte M, Amamou A, Ghosh S, Marion-Letellier R. Crohn's disease: Why the ileum? *World J Gastroenterol.* 2023; 7;29(21):3222-3240.
26. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK ve ark. 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature.* 2008; 13;456(7219):259-63.
27. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ ve ark. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006; 1;314(5804):1461-3.
28. McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, Goyette P, Essers J, Taylor KD ve ark. , Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010; 42(4):332-7. Epub 2010 Mar 14. Erratum in: *Nat Genet.* 2011 Apr;43(4):388.
29. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;12(4):205-17.
30. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2008; 57(9):1185-91.

31. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 21;104(34):13780-5.
32. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329-42.
33. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship with Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017; 23;4(1):33-46.
34. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9(5):356-68. doi: 10.1038/nrmicro2546. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21423246.
35. Uhlig HH, Powrie F. Translating Immunology into Therapeutic Concepts for Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol*. 2018; 26;36:755-781.
36. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M. ve ark. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017; 1;11(6):649-670.. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2023 ; 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104.
37. Cappello M, Morreale GC. The Role of Laboratory Tests in Crohn's Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2016; 18;9:51-62.
38. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ ve ark. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*. 2016; 115(6):317-21.
39. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Peña C, Benitez Estevez AJ, Dominguez-Muñoz JE. Fecal Calprotectin as Predictor of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50(2):147-51.

40. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55(6):749-53.
41. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV ve ark. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(5):1101-21.e1-13.
42. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC ve ark. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(7):556-85.
43. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Computed tomography of Crohn's disease: The role of three dimensional technique. *World J Radiol*. 2013; 28;5(5):193-201.
44. Cleveland K N, St-Pierre J, Kellar A, Rubin DT. Clinical Application of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024; 26(2):31-40.
45. Choudhury A, Dhillon J, Sekar A, Gupta P, Singh H, Sharma V. Differentiating gastrointestinal tuberculosis and Crohn's disease- a comprehensive review. *BMC Gastroenterol*. 2023; 19;23(1):246.
46. Ashton JJ, Beattie RM. Inflammatory bowel disease: recent developments. *Arch Dis Child*. 2024; 18;109(5):370-376.
47. Sun L, Han Y, Wang H, Liu H, Liu S, Yang H ve ark. MicroRNAs as potential biomarkers for the diagnosis of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2022; 50(4): 3000605221089503.
48. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 5;132(13):1610-1614.
49. Diez-Martin E, Hernandez-Suarez L, Muñoz-Villafranca C, Martin-Souto L, Astigarraga E, Ramirez-Garcia A ce ark. Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2024; 27;25(13):7062.

50. Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Negi M, Suzuki K, Shimizu H, ve ark. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(8):2150-2157.
51. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW ve ark. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019; 569(7758):655-662.
52. Paraskevi A, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Mantzaris G, Nikiteas N, Gazouli M. Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(9):900-4.
53. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV ve ark. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024; 9(5):415-427. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025; 10(8):e10.
54. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023; 12;402(10401):571-584.
55. Cockburn E, Kamal S, Chan A, Rao V, Liu T, Huang JY ve ark. Crohn's disease: an update. *Clin Med (Lond)*. 2023; v;23(6):549-557.
56. Plevris N, Lees CW. Disease Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving Principles and Possibilities. *Gastroenterology*. 2022; 162(5):1456-1475.e1.
57. Khanna R, Ma C, Jairath V, Vande Casteele N, Zou G, Feagan BG. Endoscopic Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity in Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(4):727-736.e2.
58. Narula N, Wong ECL, Dulai PS, Marshall JK, Jairath V, Reinisch W. The Performance of the Rutgeerts Score, SES-CD, and MM-SES-CD for Prediction of Postoperative Clinical Recurrence in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023; 2;29(5):716-725.
59. Carroll D, Kavalukas S. Management of Complications in Crohn's Disease. *Adv Surg*. 2024; 58(1):19-34.

60. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 3;380(9853):1606-19.
61. Rosenberg LN, Peppercorn MA. Efficacy and safety of drugs for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(4):573-92.
62. Calderón P, Núñez P, Nos P, Quera R. Personalised therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2024; 47(7):763-770.
63. Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M ve ark. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci*. 2022; 23;23(13):6966.
64. Gao X, Zhang Q. Tailoring therapy to the individuals of Crohn's disease. *Sci Prog*. 2025; 108(2):368504251341943.
65. Noor NM, Verstockt B, Parkes M, Lee JC. Personalised medicine in Crohn's disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(1):80-92.
66. Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011; 22(2):83-9.
67. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A ve ark. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 126(4):989-96; discussion 947.
68. Danese S, Vermeire S, Hellstern P, Panaccione R, Rogler G, Fraser G ve ark. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut*. 2019; 68(1):40-48.
69. Cupi ML, Sarra M, Marafini I, Monteleone I, Franzè E, Ortenzi A ve ark. Plasma cells in the mucosa of patients with inflammatory bowel disease produce granzyme B and possess cytotoxic activities. *J Immunol*. 2014; 15;192(12):6083-91.
70. Tew GW, Hackney JA, Gibbons D, Lamb CA, Luca D, Egen JG ve ark. Association Between Response to Etrolizumab and Expression of Integrin α E and Granzyme A in Colon Biopsies of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016; 150(2):477-87.e9.

71. Heidari P, Haj-Mirzaian A, Prabhu S, Ataenia B, Esfahani SA, Mahmood U ve ark. PET Imaging for Assessment of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *J Nucl Med.* 2024; 1;65(7):1137-1143.
72. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM ve ark. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021; 160(5):1570-1583.
73. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ ve ark. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(6):802-19.
74. Kok HM, van den Hoogen LL, van Roon JAG, Adriaansen EJM, Fritsch-Stork RDE, Nguyen TQ ve ark. Systemic and local granzyme B levels are associated with disease activity, kidney damage and interferon signature in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 1;56(12):2129-2134.
75. Louis E, Boverie J, Dewit O, Baert F, De Vos M, D'Haens G; Belgian IBD Research Group. Treatment of small bowel subocclusive Crohn's disease with infliximab: an open pilot study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007; 70(1):15-9.
76. Prins MM, Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Wildenberg ME, Koelink PJ. Monocyte TREM-1 Levels Associate With Anti-TNF Responsiveness in IBD Through Autophagy and Fc γ -Receptor Signaling Pathways. *Front Immunol.* 2021; 15;12:627535.
77. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the Elderly: Management Challenges and Therapeutic Considerations. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019; 27;21(11):60.
78. Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(12):740-754.
79. Uhlig HH, Schwerd T. From Genes to Mechanisms: The Expanding Spectrum of Monogenic Disorders Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(1):202-12.

80. Liu Z, Liu R, Gao H, Jung S, Gao X, Sun R ve ark. Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries. *Nat Genet.* 2023; 55(5):796-806.
81. Caenepeel C, Falony G, Machiels K, Verstockt B, Goncalves PJ, Ferrante M, Sabino J ve ark. Dysbiosis and Associated Stool Features Improve Prediction of Response to Biological Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2024; 166(3):483-495.
82. Mansouri P, Mansouri P, Behmard E, Najafipour S, Kouhpayeh A, Farjadfar A. Novel targets for mucosal healing in inflammatory bowel disease therapy. *Int Immunopharmacol.* 2025; 10;144:113544.
83. Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7(1):68-77.
84. Lu Q, Yang MF, Liang YJ, Xu J, Xu HM, Nie YQ ve ark. Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *J Inflamm Res.* 2022; 12;15:1825-1844.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-25-10144 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği’nde yapılması planlanan; Doç.Dr. Erdiñ ÇETİNKAYA ’nın sorumlu araştırmacısı olduğu “İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Hastalık Tanısını ve Aktivitesini Belirlemede Belirteçlerin Önemi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

19/02/2025

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üniversiteler Mahallesi
1604. Cadde No:9 Bilkent/Çankaya/ANKARA

İrtibat; Etik Kurul: B.Özkan
G.Uzun
K.Çetindağ

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197-721198

Ek-2. Orijinallik Raporu



Sayfa 2 / 52 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn.oid::1:3320495036

5% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 4% İnternet kaynakları
- 3% Yayınlar
- 2% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.



Sayfa 2 / 52 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn.oid::1:3320495036

Ek-3. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Erdinç Çetinkaya
Ödev başlığı: İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA HASTALIK TANISINI V...
Gönderi Başlığı: İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA HASTALIK TANISINI V...
Dosya adı: erdinc_cetinkaya_tez.pdf
Dosya boyutu: 1.88M
Sayfa sayısı: 47
Kelime sayısı: 11,211
Karakter sayısı: 76,611
Gönderim Tarihi: 25-Ağu-2025 12:59ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2734904364



9. ÖZGEÇMİŞ