



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**FEKAL KALPROTEKTİN REFERANS
ARALIĞININ BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NUR BENGİSU GÜLŞEN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1090



BALIKESİR
2025

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FEKAL KALPROTEKTİN REFERANS ARALIĞININ
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NUR BENGİSU GÜLŞEN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ AKBAŞ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1090

BALIKESİR

2025



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **Nur Bengisu GÜLŞEN** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

“Fekal Kalprotektin Referans Aralığının Belirlenmesi”

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23 /07/ 2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Ali AKBAŞ
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)
Başkan

Doç. Dr. Özgür BAYKAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ayça TUZCU
Adnan Menderes Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 30/07/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi beyan ederim.

30/07/2025

Nur Bengisu GÜLŞEN

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın her aşamasında zamanını ayırıp tecrübelerini benimle paylaşan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali AKBAŞ başta olmak üzere; çalışmaya kattığı bilimsel destekleriyle süreci kolaylaőtıran Doç. Dr. Özgür BAYKAN, Dr. Öğr. Üyesi Saliha UYSAL, Dr. Mervan Uğur YAğCI Hocama, Gastroenteroloji Bölümünden Prof. Dr. Teoman DOğRU ve Dr. Kadir KUBAT'a ve maddi manevi desteklerini her noktada hissettiğim kıymetli aileme teőekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	1
ÖZET	4
ABSTRACT	5
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
TABLolar DİZİNİ	8
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	3
2.1.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Epidemiyolojisi	5
2.1.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Tanı ve Endoskopi.....	7
2.2 Chron Hastalığı.....	9
2.3 Ülseratif Kolit.....	9
2.4 Çölyak Hastalığı	10
2.4.1 Çölyak Tanı ve Endoskopi.....	11
2.4.2 Çölyak ve Fekal Kalprotektin	12
2.5 İrritabl Bağırsak Sendromu	13
2.5.1 İrritabl Bağırsak Sendromu Tanı	13
2.6 Kalprotektin.....	14
2.6.1 Kalprotektin Dağılımı	17
2.6.2 Kalprotektin Fizyolojik Rolü	18
2.6.3 Kalprotektin İnflamasyon İlişkisi	19
2.7 Fekal Markerlar	20
2.7.1 Fekal İmmünokimyasal Test (FIT)	20
2.7.2 Fekal Laktoferrin	21
2.7.3 Fekal Kalprotektin	21
2.8 Fekal Kalprotektin Ölçümü	22

2.8.1	İmmünotürbidimetrik Yöntem.....	23
2.9	Sağlıklı Bireylerde Fekal Kalprotektin Değeri.....	24
2.10	İBH’da Fekal Kalprotektin Tanısal Değeri	25
2.10.1	İBH Nüksünün Değerlendirilmesi	27
2.10.2	İBH Tedavi izleme	28
2.11	Fekal Kalprotektin Ekonomik Yönü	29
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1	Denek Seçimi.....	31
3.1.1	Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
3.1.2	Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri.....	32
3.2	Kolonoskopinin Yapılması.....	32
3.3	Gaita Örneklerinin Toplanması	33
3.4	Gaita Örneklerinin Dondurulması	33
3.5	Gaitada Fekal Kalprotektin Düzeylerinin Ölçümü	34
3.6	Sonuçların İstatistiksel Analizinin Yapılması.....	35
4.	BULGULAR	36
4.1	Demografik Özellikler.....	37
4.2	Fekal Kalprotektin Düzeyleri	39
4.2.1	Kadınlarda Fekal Kalprotektin Düzeyleri.....	41
4.2.2	Erkeklerde Fekal Kalprotektin Düzeyleri	43
4.2.3	Kadın ve Erkeklerde Fekal Kalprotektin Karşılaştırılması.....	45
4.2.4	Yaş ile Fekal Kalprotektinin Karşılaştırılması.....	46
4.4	Fekal Kalprotektin Referans Aralığının Belirlenmesi	47
5.	TARTIŞMA	48
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
	KAYNAKLAR	54
	ÖZGEÇMİŞ.....	62

EKLER.....	63
EK-1. Bilgilendirilmiş hasta gönüllü olur formu	63
EK-2. Bilgilendirilmiş sağlıklı beyan formu.....	65
EK-3. Etik kurul raporu	66
EK-4. Etik kurul raporu(düzenleme onay)	68

ÖZET

FEKAL KALPROTEKTİN REFERANS ARALIĞININ BELİRLENMESİ

Fekal kalprotektin, gastrointestinal sistemde özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarının non-invaziv tanısında yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. Ancak klinik değerlendirmelerde kullanılacak güvenilir referans aralıklarının belirlenmesi, test sonuçlarının yorumlanabilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, fekal kalprotektin düzeyinin referans aralığını belirlemek amacıyla kolonoskopi sonucu normal bulunan bireyler ve sağlıklı gönüllülerden oluşan bir popülasyon değerlendirilmiştir.

Çalışmaya toplam 115 birey dahil edilmiş, uç değer analizi için Tukey'in IQR yöntemi kullanılmış ve bu analize göre 12 bireyin verisi dışlanarak analizler 103 birey üzerinden gerçekleştirilmiştir. Fekal kalprotektin düzeyleri, immünotürbidimetrik yöntem ile ölçülmüş; verilerin normal dağılmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle, CLSI EP28-A3c kılavuzu doğrultusunda non-parametrik persentil yöntemi uygulanarak 2.5 ve 97.5 persentil aralıkları hesaplanmıştır. Elde edilen referans aralığı 10.0–379.6 µg/g olarak bulunmuştur.

Bulgular ayrıca yaş ile fekal kalprotektin düzeyi arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Spearman rho = 0.263, p < 0.05). Cinsiyetler arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın, daha büyük çalışma grupları ile farklı parametreler değerlendirilerek yapılacak bir referans aralığı belirleme çalışması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fekal kalprotektin, referans aralığı, non-parametrik yöntem, biyobelirteç, inflamatuvar bağırsak hastalığı

ABSTRACT

DETERMINATION OF FECAL CALPROTECTIN REFERENCE RANGE

Fecal calprotectin is a widely used non-invasive biomarker for the diagnosis of gastrointestinal disorders, particularly inflammatory bowel disease. However, defining reliable reference intervals is essential for accurate interpretation of test results in clinical practice. In this study, a population consisting of individuals with normal colonoscopy findings and healthy volunteers was evaluated in order to determine the reference interval of fecal calprotectin levels.

A total of 115 individuals were included in the study. Outlier analysis was performed using Tukey's interquartile range (IQR) method, and data from 12 individuals were excluded based on this analysis. Thus, statistical analyses were conducted on data from 103 participants. Fecal calprotectin levels were measured using an immunoturbidimetric method, and the data were found to be non-normally distributed. Therefore, in accordance with the CLSI EP28-A3c guideline, non-parametric percentile method was applied to calculate the 2.5th and 97.5th percentiles. The resulting reference interval was determined to be 10.0–379.6 $\mu\text{g/g}$.

The findings also revealed a statistically significant positive correlation between age and fecal calprotectin levels (Spearman's $\rho = 0.263$, $p < 0.05$), while no significant difference was observed between sexes. Nevertheless, future studies involving larger sample sizes and the evaluation of additional parameters would be beneficial for the refinement of reference interval determinations.

Key Words: *Fecal calprotectin, reference interval, non-parametric method, biomarker, inflammatory bowel disease*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

CH	: Chron
CRP	: C-reaktif Protein
ÇH	: Çölyak Hastalığı
ÇH	: Çölyak Hastalığı
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGİB	: Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar
FİT	: Fekal İmmünokimyasal Test
FK	: Fekal Kalprotektin
FL	: Fekal Laktoferrin
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
kDa	: Kilodalton
KP	: Kalprotektin
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
ÜK	: Ülseratif Kolit
TTG	: Doku Trans Glutaminaz
Ig-A	: İmmüoglobolin A
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1 İnflamatuvar bağırsak hastalığında zincirleme tepki.....	5
Şekil 2.2 Batı dünyasındaki bölgeler için inflamatuvar bağırsak hastalıklarına ait insidans aralıkları	6
Şekil 2.3 2020 yılına ait inflamatuvar bağırsak hastalıklarının epidemiyolojik aşamalarını gösteren harita.....	6
Şekil 2.4 İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı için alınan biyopsinin inflamasyona göre kategorizasyonu	8
Şekil 2.5 Çölyak hastalığında bağırsak dokusunun mikroskop altında görünümü	12
Şekil 2.6 S100A8 ve S100A9 homodimerinden kalprotektin oluşumu.....	16
Şekil 2.7 Kalprotektin molekülü	17
Şekil 2.8 Fekal kalprotektin pozitif geri bildirim döngüsü	19
Şekil 2.9 İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesinde teşhis algoritması.....	26
Şekil 2.10 Chron Hastalığı'nda fekal kalprotektin ile tedavi izleme şeması	29
Şekil 3.1 Örnek normal kolonoskopi raporu.....	33
Şekil 4.1 Fekal kalprotektin kalibrasyon eğrisi.....	37
Şekil 4.2 Çalışma grubunun yaş dağılım histogramı.	38
Şekil 4.3 Fekal kalprotektin düzeylerinin normal q-q grafiği.....	39
Şekil 4.4 Fekal kalprotektin düzeyleri için normalden sapma q-q grafiği	39
Şekil 4.5 Fekal kalprotektin düzeyleri dağılım histogramı.....	40
Şekil 4.6 Fekal kalprotektin düzeyleri dağılım box-plot.	41
Şekil 4.7 Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım histogramı.....	42
Şekil 4.8 Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım box-plot.	42
Şekil 4.9 Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım histogramı.....	44
Şekil 4.10 Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım box-plot.....	44
Şekil 4.11 Kadın ve erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri box-plot.....	45
Şekil 4.12 Yaşa bağlı fekal kalprotektin değerleri grafik.	47

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.1 Kalibrasyon eğrisine ait teorik ve hesaplanan konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması.	36
Tablo 4.2. Çalışma grubunun demografik yaş özellikleri.	137
Tablo 4.3. Çalışma grubunun yaş persentil değerleri.	38
Tablo 4.4. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.	38
Tablo 4.5. Çalışma grubunda fekal kalprotektin düzeyleri ($\mu\text{g/g}$) tanımlayıcı istatistikler.	40
Tablo 4.6. Çalışma grubunda fekal kalprotektin düzeyleri persentil değerleri.	40
Tablo 4.7. Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri ($\mu\text{g/g}$) tanımlayıcı	41
Tablo 4.8. Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin %95 referans aralığı.	43
Tablo 4.9. Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri ($\mu\text{g/g}$) tanımlayıcı istatistikler.	43
Tablo 4.10. Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin %95 referans aralığı	45
Tablo 4.11. Kadın ve erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeylerinin mann-whitney u testi ile karşılaştırılması.	46
Tablo 4.12. Çalışma grubunun fekal kalprotektin düzeyleri ile yaşlarının spearman testi kullanılarak karşılaştırılması.	46
Tablo 4.13. Referans aralığı yöntemlerinin karşılaştırılması.	47

1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının değerlendirilmesinde en sık başvuru kan parametreleri, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızıdır. Fekal kalprotektin ise inflamatuvar bağırsak hastalıklarının teşhisinde kullanılan bir biyobelirteçtir. İBH'nin değerlendirilmesinde eritrosit sedimentasyon hızından daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (Nilsen vd., 2016). Kalprotektin, granülosit sitoplazmasındaki çözünebilir proteinlerin %60'ını oluşturan, 36 kDa moleküler ağırlığında bir kalsiyum ve çinko bağlayıcı proteindir. Isıya ve proteolitik enzimlere karşı dirençli olan bu protein, S100A8 ve S100A9 proteinlerinin birleşimiyle oluşan bir heterodimer komplekstir ve her alt birim 2 adet kalsiyum iyonu bağlama kapasitesine sahiptir (Mumolo vd., 2018).

Bağırsak iltihabının değerlendirilmesi için kullanılan bir tanı aracı olan FK, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında dışkıda artış gösteren antibakteriyel bir proteindir. Bu nedenle potansiyel bir biyobelirteç olarak geniş çapta araştırılmaktadır (Kopylov vd., 2016; Qu vd., 2020). Çeşitli gastrointestinal rahatsızlıkların tanısı ve takibinde kullanılan değerli, non-invaziv bir biyobelirteçtir (Labaere vd., 2014; Oka vd., 2024; Koninckx vd., 2021). Analitik ve pre-analitik kısıtlılıklar mevcut olmakla birlikte, bu biyobelirtecin klinik kullanıma yönelik potansiyelini ortaya koyan çalışmalar artmaktadır (Oyaert vd., 2017). Çalışmalar, dışkıdaki kalprotektin konsantrasyonunun endoskopik değerlendirme ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Kalprotektin aynı zamanda, endoskopi sırasında gözlemlenen hastalık şiddetini (hafif, orta veya şiddetli gibi) ayırt edebilen tek non-invaziv biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (Schoepfer vd., 2013).

Fekal kalprotektin konsantrasyonu, gastrointestinal sisteme nötrofil göçünün derecesini yansıtır. Bağırsak inflamasyonuna özgü oluşunun nedenlerinden biri de budur. Ölçümünün basitliği ve non-invaziv olması nedeniyle, klinikte fekal kalprotektin seviyelerinin ölçülmesi, bağırsak iltihabının derecesini incelemek için güvenilir ve tekrarlanabilir bir gösterge gibi görülmektedir (Li vd., 2019). Fekal kalprotektin, bağırsak pankreas sekresyonları ve bağırsak proteazları tarafından

bozulmaya ve ayrıca hem in vitro hem de in vivo bakteriyel faaliyetlere karşı son derece dirençlidir. Dışkıda homojen dağılımı ve oda sıcaklığında bir haftaya kadar stabilitesi, dışkı örneklerinin analiz için laboratuvara taşınmasına izin vermesi, dışkı biyobelirteç olarak uygunluğunu göstermektedir. Farklı FK testlerinde önerilen kesme değerleri benzerdir, ancak bu değerlerdeki duyarlılık ve özgüllük testten teste değişebilir (Ganga vd., 2018). Farklı FK kitleri arasındaki kantitatif farklılıklar nedeniyle, aynı hastanın takibinde ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde aynı ekstraksiyon metodolojisinin ve test kitinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca, her merkezin kendi normal referans aralıklarını belirlemesi gerektiği de vurgulanmaktadır (Koninckx vd., 2021). Genel olarak, tüm FK testlerinin İBH tanısında kabul edilebilir bir performans gösterdiği, ancak kantitatif farklılıkların daha fazla standardizasyon çabasını gerektirdiği belirtilmektedir (Labaere vd., 2014).

Çalışmamızda kolonoskopisi normal olarak değerlendirilen (inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konmamış) bireylerde ve gönüllü sağlıklı bireylerde; fekal kalprotektin referans aralığı değerini belirlemek amaçlanmaktadır. Bu çalışmayla, kolonoskopi öncesi bir ön eleme aracı olma potansiyeline sahip fekal kalprotektinin, İBH'nin tanı ve tedavisinde klinik karar süreçlerine katkı sağlamasını hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

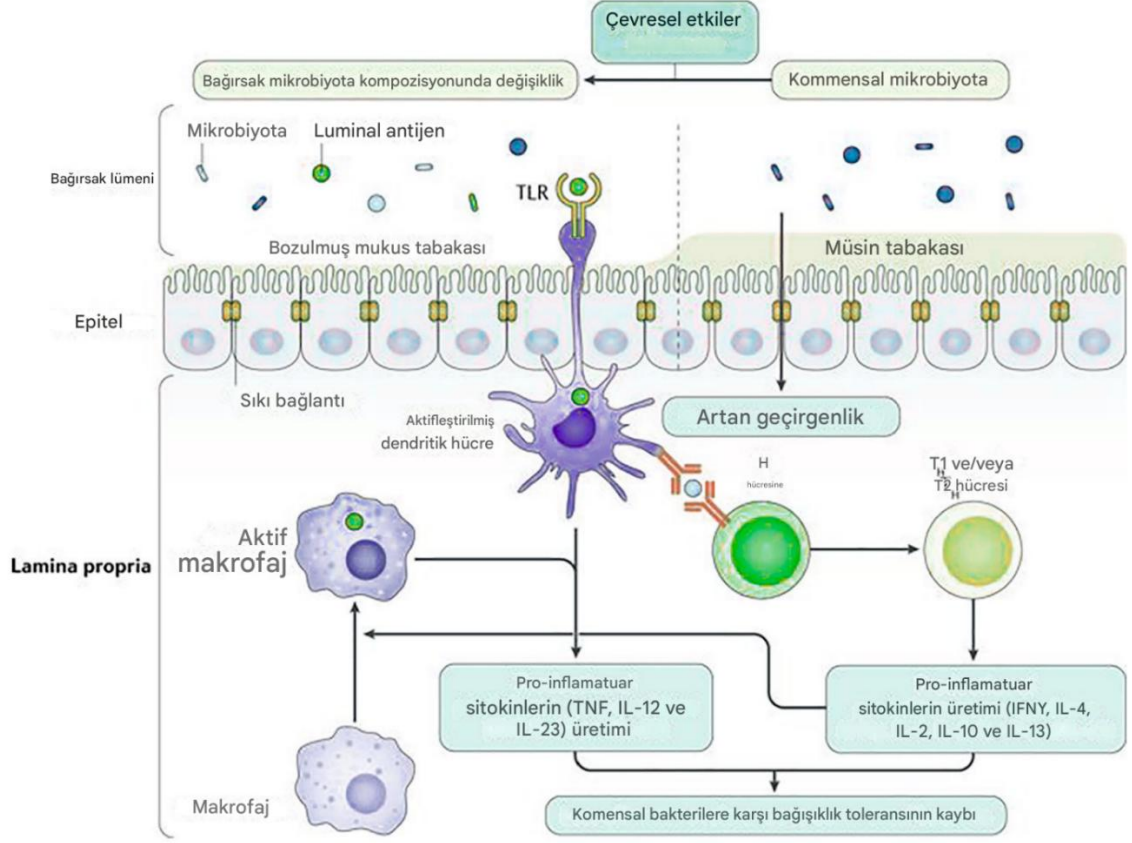
İnflamatuvar bağırsak hastalığı, bağırsak sistemini etkileyen, bağışıklık aracılı progresif bir hastalıktır ve günümüzde kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın patofizyolojisi; genetik, çevresel, mikrobiyota, immünolojik ve muhtemelen diğer faktörlerin karmaşık etkileşimlerine dayanmaktadır (Agrawal vd., 2022). İBH'nin kesin nedeni net olarak bilinmemekle birlikte, etiyopatogenezi çok faktörlüdür. Genetik yatkınlık, mukozal bariyer bozukluğu, disbiyozis, düzensiz bağışıklık yanıtları, çevresel faktörler ve yaşam tarzı faktörleri gibi birçok unsur rol oynamaktadır (Cai vd., 2021) İBH, gastrointestinal sistem başta olmak üzere çeşitli organ sistemlerinde kronik, tekrarlayıcı inflamasyonla karakterize edilen ve inflamatuvar yanıtın kontrol edilemediği karmaşık bir hastalık grubudur (Adolph vd., 2022).

Tekrarlayan ve iyileşen ataklarla seyreden bir hastalık olan İBH; karın ağrısı, kronik ishal, rektal kanama ve kilo kaybı gibi heterojen klinik belirtilerle karakterizedir. Bu belirtilere sıklıkla yorgunluk ve zaman zaman ateş gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilmektedir (Wang vd., 2023). İnsanlarda İBH ile birlikte var olan disbiyozis, bağırsak iltihabını kötüleştirmektedir. İBH hastalarından alınan dışkının sağlıklı farelere aktarılması sonucunda, farelerde iltihap şiddetlenmiştir. Bu doğrultuda, Batı tipi diyet bileşenlerinin konak-mikroorganizma etkileşimini bozduğu ve böylece bağırsak inflamasyonunu sürdürdüğüne dair kanıtlar mevcuttur (Adolph vd., 2022).

İBH genellikle ülseratif kolit veya Crohn hastalığı şeklinde ortaya çıkar (Zeng vd., 2024). Bağırsak duvarında gelişen kronik inflamasyon sonucu Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları ortaya çıkmaktadır (Oyaert vd., 2017). Hastalık, genç yaşlarda semptomlarını gösterir ve çoğu hastada ömür boyu süren ilaç tedavisi gerektirir (Chen vd., 2017). İBH'nin erken yaşta başlaması, hastalığın süresinin uzamasına ve erişkinlikten yaşlılığa kadar daha karmaşık bir seyir izlemesine neden olur (Jairath ve Feagan, 2020).

İBH için evrensel ve doğrulanmış bir “remisyon” tanımı henüz olmasa da “derin remisyon” kavramı (yani klinik remisyon, biyokimyasal remisyon ve mukozal iyileşmenin bir arada olması) literatürde en iyi tedavi hedefi olarak yerleşmiştir. Bu hedef, yaşam kalitesini en iyi şekilde artırmak ve hastalığın ilerlemesini önlemek için ideal görülmektedir (Hazel ve O’Connor, 2020). Aynı zamanda İBH yalnızca bağırsak ve gastrointestinal sistemle sınırlı kalmayıp, birçok hastada ekstra-intestinal organ tutulumu ile sistemik özellikler gösterebilen hastalıklardır. Ekstra-intestinal bulgular, İBH hastalarında yaşam kalitesini ciddi ölçüde düşürebilmektedir (Rogler vd., 2021).

Son on yılda İBH, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Kuzey Amerika'da 1,5 milyondan, Avrupa'da ise 2 milyondan fazla insan bu hastalıkla yaşamaktadır. Geleneksel olarak “Batılı ülkelerin hastalığı” olarak görülse de, 21. yüzyılın başında İBH'nin epidemiyolojisi dünya genelinde değişmeye başlamıştır (Ng vd., 2017). İBH, ciddi morbiditeye neden olabilir ve striktür, fistül, enfeksiyonlar ve kanser gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, hastalık önemli sağlık harcamalarına ve sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yüke neden olmaktadır (Wang vd., 20223). Ayrıca mevcut İBH ilaçları, önemli yan etkilere sahiptir. Bu nedenle, daha etkili ve daha az yan etkiye sahip ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Hazel ve O’Connor, 2020).

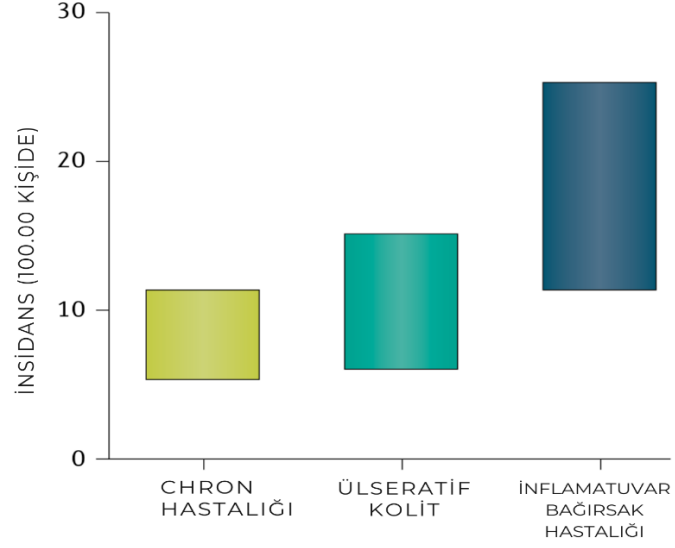


Şekil 2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığında zincirleme tepki
 IFN γ : İnterferon gama, IL: İnterlökin, Th: T-yardımcı hücre, TLR: Toll-benzeri reseptör, TNF: Tümör nekroz faktörü (Hazel ve O'Connor, 2020).

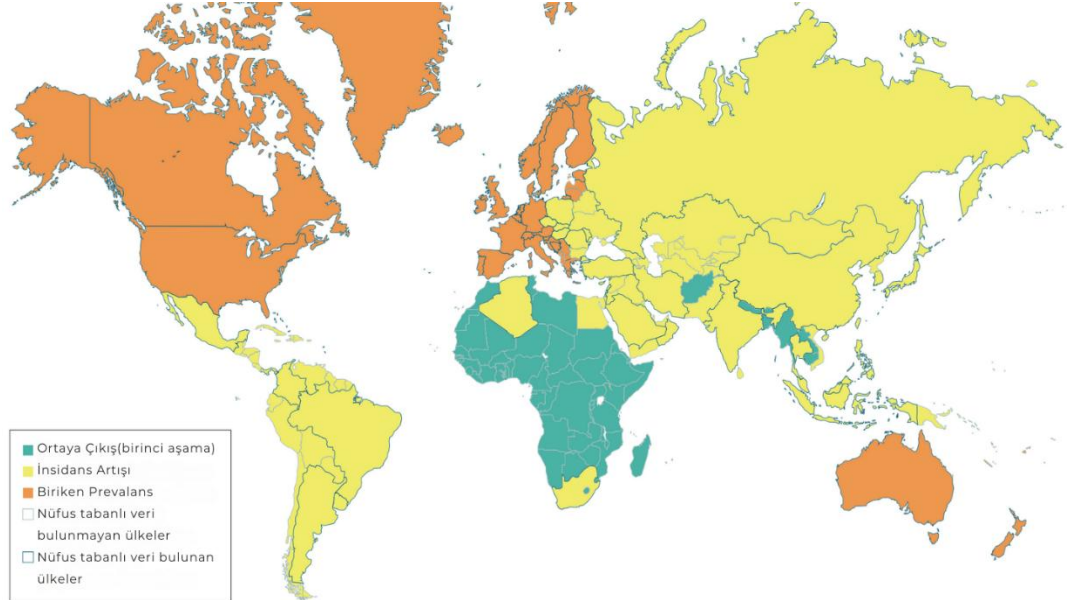
2.1.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Epidemiyolojisi

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları zamanla birkaç vakadan milyonlarca kişiye ulaşmıştır. Başlangıçta İBH'nin Batı Avrupa kökenli insanları etkilediği düşünülüyordu. Ancak yirminci yüzyılın sonuna gelindiğinde hastalık dünyanın tüm yerleşik kıtalarında kaydedilmiştir (Kaplan ve Windsor, 2021). 2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 4.9 milyon İBH vakası mevcuttu: En fazla vaka Çin (911.405) ve ABD'de (762.890) görülmüştür (sırasıyla her 100.000 kişide 66.9 ve 245.3 vaka) (Wang vd., 2023). Gelişmiş ülkelerde önümüzdeki on yıl içinde İBH prevalansının yaklaşık %30 oranında artarak toplamda %1'e ulaşması beklenmektedir; sanayileşmekte olan ülkelerde ise benzer bir eğilim öngörülmektedir. Hastaların yaklaşık %75'i kronik, ataklarla seyreden bir hastalık modeli sergilemektedir. Bu durumun muhtemelen yakın gelecekte sağlık hizmetleri üzerinde önemli bir yük oluşturacağı düşünülmektedir (Adolph vd., 2022). 2019 yılında dünya genelinde

İBH'ye bağlı 40.998 ölüm meydana gelmiştir. Bu sayı, 1990 yılındaki 24.295 ölümden %68,75 oranında artış göstermiştir (Wang vd., 2023).



Şekil 2.2 Batı dünyasındaki bölgeler için inflamatuvar bağırsak hastalıklarına ait insidans aralıkları
(Kaplan ve Windsor, 2021).



Şekil 2.3. 2020 yılına ait inflamatuvar bağırsak hastalıklarının epidemiyolojik aşamalarını gösteren harita
(Kaplan ve Windsor, 2021).

2.1.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Tanı ve Endoskopi

Dünya Gastroenteroloji Örgütü'ne göre İBH tanısı; fiziksel muayene, hasta öyküsü ve laboratuvar analizleri, dışkı incelemeleri, endoskopi, biyopsi ve görüntüleme yöntemleri gibi çeşitli testlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır (Oyaert vd., 2017). Klinik ve histolojik olarak İBH'yi taklit edebilecek çeşitli durumlar bulunmaktadır. Histolojik bulguların klinik ve endoskopik bulgularla ilişkilendirilmesi hayati önem taşımaktadır (Feakins, 2013).

Endoskopik inceleme, hastalığın yerleşimini ve mukozal lezyonları doğrudan gözlemlemeye olanak tanır (Chen vd., 2017). C-reaktif protein, lökosit oranı ve diğer serum belirteçleri sistemik inflamatuvar yanıtı gösterebilir. Ancak bu belirteçler, bağırsak inflamasyonu açısından yeterli özgüllüğe sahip değildir (Hu vd., 2023). Günümüzde endoskopik değerlendirme, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Gerçek zamanlı görüntüleme sağlamlasının yanı sıra, doğrulayıcı tanı için gerekli histolojik örneklerin alınmasına da olanak tanımaktadır. Ancak bazı özel olgularda, atipik endoskopik bulgular görülebilmekte ve bu durum hem İBH ile non-İBH hastalıklarının hem de Crohn hastalığı ile ülseratif kolitin ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır (Zeng vd., 2025).

Endoskopik değerlendirme; hastalık aktivitesinin şiddeti, tutulumun yaygınlığı, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve kolorektal kanser taraması için altın standarttır. Ancak perforasyon ve komplikasyon gibi belirli bir klinik risk taşıyan, pahalı ve invaziv bir tetkiktir. (Adanır ve Akıncıoğlu, 2022; Whitehead vd., 2013). Ayrıca bazı hastalar önceki ağırlı endoskopi deneyimlerinden dolayı endişe duyarak hekime başvurmayı erteleyebilir ve bu durum, hastalığın rektal kanama veya obstrüksiyon gibi ciddi bulgularla ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Chen vd., 2017).

Biyopsi alınmasının nedenleri arasında şunlar bulunmaktadır:

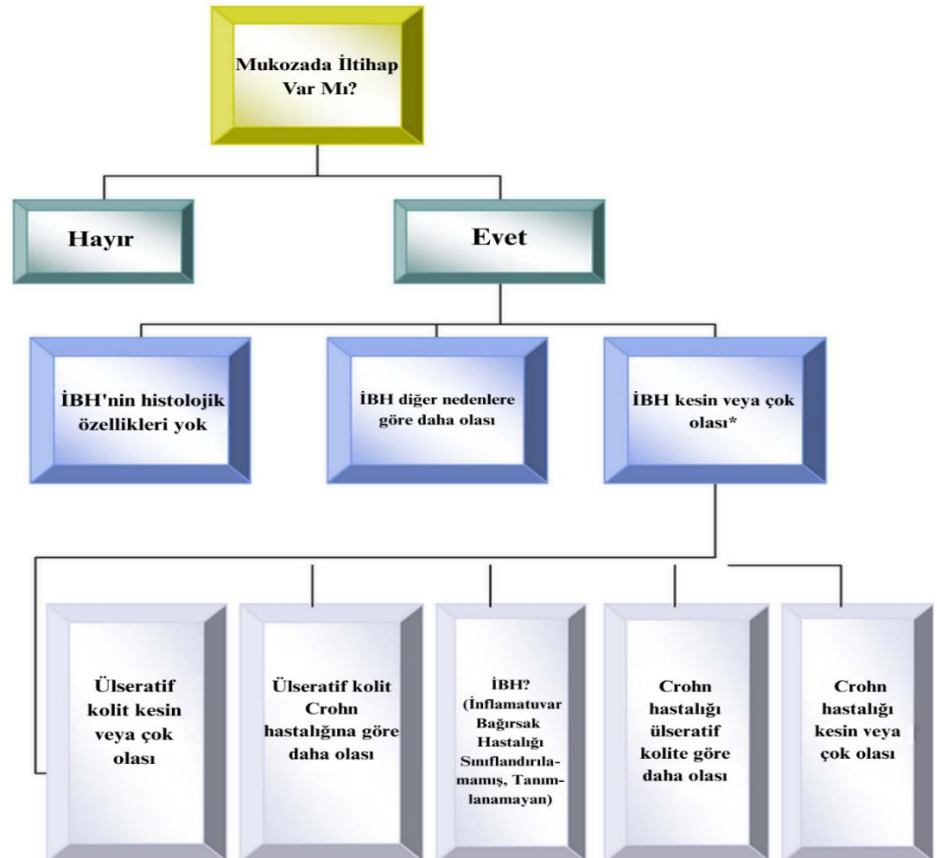
İBH tanısının doğrulanması,

- ▶ Ülseratif kolit ile Crohn hastalığı arasındaki ayrımın yapılması,
- ▶ Displazinin dışlanması,
- ▶ Eşlik eden durumların veya komplikasyonların dışlanması

Ayrıca şu durumlar da değerlendirilebilir:

- Hastalığın aktivitesi,
- Hastalığın yaygınlığı (Feakins, 2013).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında inflamasyonun sistemik sonuçlarını yansıtan analizler; ESR, α -1 asit glukoprotein, CRP, trombosit ve lökosit sayıları (IL-6, TNF- α , IL-1 β) klinik alevlenmenin öngörücüsü ve/veya göstergesi olarak önerilmiştir. Ancak bu değişkenler, hastalığın nüksünü tahmin etmede genelde yetersiz kalmışlardır. Sistemik inflamasyon belirteçleri olan tam kan sayımı, serum CRP ve ESR, hastalık aktivitesini öngörmeye kullanılsa da bağırsak inflamasyonuna özgü değildir. Semptomlar ve hastalık aktivitesiyle zayıf korelasyon göstermektedirler (Whitehead vd., 2013).



Şekil 2.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı için alınan biyopsinin inflamasyona göre kategorizasyonu

(Feakins, 2013).

2.2 Chron Hastalığı

İBH çeşitlerinden biri olan Chron hastalığının dünya genelinde görülme sıklığı artmaktadır (Levine vd., 2019). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; çevresel faktörler, bağışıklık sistemi, genetik yatkınlık ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler hastalığın gelişiminde etkili olmaktadır. Bu etkenler, bağırsak mukozasında bozulmaya neden olur (Petagna vd., 2020). CH, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Kroniktir, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreder (Karabulut ve Kaya, 2023).

CH, hastalığın ilerleyici doğası ve ciddi enfeksiyonlar, maligniteler ve immün baskılayıcı ilaçların kullanımı sonucu oluşan morbidite ile de ilişkilendirilmektedir (Levine vd., 2019). Hastalık genellikle 20-30 yaş aralığında başlar ve karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, yorgunluk gibi semptomlarla kendini gösterir. Ekstraintestinal belirtiler arasında artrit, deri lezyonları ve göz tutulumu yer alabilir (Cockburn vd., 2023). Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi gibi değerlendirme araçları mevcut olmasına rağmen, semptomların değerlendirilmesi, endoskopik aktivitenin doğru bir şekilde belirlenmesinde yeterli olmamıştır. Tedavinin temel hedefi mukozal iyileşmedir. Bu nedenle klinik değerlendirmeler, Crohn hastalığında inflamatuvar aktivitenin varlığını nesnel biçimde gösterebilen testlerle desteklenmelidir (Vazquez vd., 2017). Tedavisinde inflamatuvar hücrelerin hastalığın aktif kalmasındaki rolü iyi bilinmektedir ve çoğu tedavi bu inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinlerin kaskadını durdurmayı amaçlamaktadır (Petagna vd. 2020).

2.3 Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (Reinisch vd., 2019). Sıklıkla rektumdan başlayıp kesintisiz olarak terminal ileuma kadar tüm kolonu tutabilir, mukozada sınırlı, diffüz, spesifik olmayan inflamasyonla karakterize, kronik, idiyopatik ve tekrarlayıcıdır (Adanır ve Akıncıoğlu, 2022).

Klinik belirtileri genellikle karın ağrısı, diyare, hematokezya ve kilo kaybıdır. ÜK'nin yineleyici ve remisyonla seyreden doğası nedeniyle, hastalarda tedavi hedeflerine ulaşılması büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda tedavi hedefleri yalnızca klinik remisyon değil, aynı zamanda mukozal iyileşmenin sağlanmasını da kapsamaktadır (Zhao vd., 2022). Endoskopi yoluyla mukozal aktivitenin değerlendirilmesi invaziv ve maliyetlidir ve şiddetli ÜK'li hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Tenlik vd., 2023). Ülseratif kolit hastalarında, semptomlar, klinik muayene ve serolojik belirteçler arasında çoğu zaman tutarsızlık gözlenmektedir; çünkü karın ve bağırsakla ilişkili şikâyetler inflamasyon olmaksızın da yaygın olarak ortaya çıkabilir. Öte yandan, CRP gibi serolojik belirteçlerde belirgin bir değişiklik olmaksızın ciddi inflamasyon var olabilir (Lasson vd., 2014).

2.4 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, ince bağırsak enteropatisi, malabsorpsiyon ve/veya immün aktivasyona bağlı sistemik semptomlar ve doku transglutaminazına (TTG) karşı otoantikorlarla karakterize immün aracılı bir durumdur (Lebwohl ve Rubio-Tapia, 2021). Otoimmün durumlar arasında benzersizdir çünkü hastalık yalnızca çevresel bir faktöre maruz kalındığında ortaya çıkar ve bu yabancı patojenik etken, topluca gluten olarak bilinen bir dizi ilişkili tahıl proteininden oluşmaktadır (Iversen ve Sollid, 2023). ÇK öncelikle gastrointestinal sistemi etkileyen, kronik ve bağışıklık aracılı bir hastalıktır. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı bir patoloji sunmaktadır (Ertekin vd., 2010). Çölyak, tahıl gluten proteinlerine karşı aşırı duyarlılıkla karakterizedir ve hastalık lezyonu bağırsakta lokalizedir (Iversen ve Sollid, 2023). İnce bağırsağın proksimal mukozasındaki hasar, besinlerin emilim bozukluğuna yol açmaktadır (Rubin ve Crowe, 2020).

ÇH'de, belirli glutamin kalıntılarının glutamik aside dönüştürüldüğü bir modifikasyon olan deamidasyona uğramış gluten peptitlerine karşı T hücre reaktivitesi vardır (Iversen ve Sollid, 2023). ÇH'nin komplikasyonları, kötü prognozla karakterize edilen ve ÇH hastalarında genel popülasyona kıyasla artmış mortaliteden sorumlu olan nadir malign ve premalign abdominal bozukluklardır (Schiepatti vd., 2024) Tipik hastalık semptomları arasında kronik ishal, yorgunluk ve gelişim geriliği yer alır (Ertekin vd., 2010).

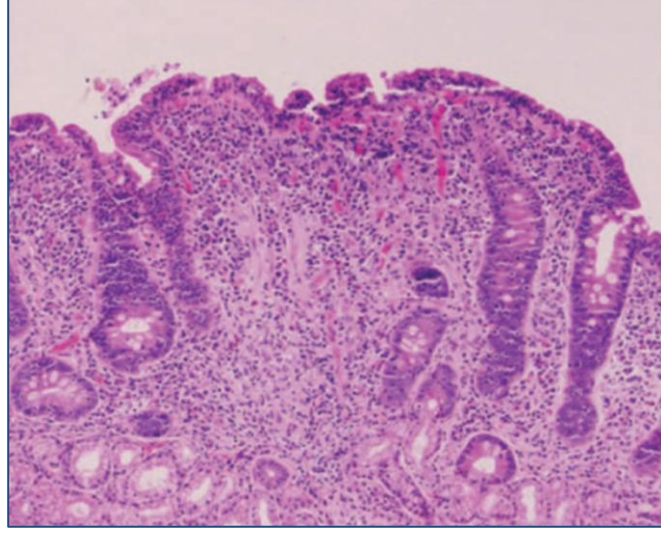
Tedavi edilen çölyak hastalarının doğal seyrinde genellikle iyi huylu bir tablo tanımlansa da, bu hastaların %20'ye varan oranında, 6 ila 12 ay boyunca sıkı bir glutensiz diyet uygulanmasına rağmen tekrarlayan semptomlar görülmektedir (Ferretti vd., 2022). Günümüzde, dünya genelinde yaklaşık %1.4 birleşik prevalansa sahip olan Çölyak hastalığının bilinen tek tedavisi, gluteni diyetten tamamen çıkarmaktır (Iversen ve Sollid, 2023). FK düzeylerinin çocuklarda ÇH ile arttığı, histopatolojik bulgularla ilişkili olduğu ve glutensiz diyetin sonucunda FK değerinin düştüğü görülmüştür (Ertekin vd., 2010). Çölyak hastalığında FK ile ilgili veriler sınırlı ve net değildir. Bu nedenle, FK, genellikle İBH dışındaki ince bağırsak enteropatilerinin tanı ve takibinde rutin olarak kullanılan bir tetkik değildir (Schiepatti vd., 2024).

2.4.1 Çölyak Tanı ve Endoskopi

Endoskopi, öncelikle pozitif serolojik test sonuçları olan hastalarda veya pozitif serolojik test sonuçlarının yokluğunda çölyak hastalığına dair yüksek klinik şüphe varsa proksimal ince bağırsaktan biyopsi örnekleri alarak tanıyı doğrulamak için kullanılır (Rubin ve Crowe, 2020). Pozitif spesifik serolojiyi takiben gastroduodenal endoskopi ve biyopsi, yetişkinlerde çölyak hastalığını teşhis etmek için altın standart olarak kabul edilir (Stefanolo vd., 2022). Endoskopi sırasında saptanan, çölyak hastalığı için karakteristik olan ancak hastalığa özgü olmayan anormallikler arasında duodenumda tırtıklı görünüm ve fissürleşme yer alır. Bu nedenle bağırsak biyopsi analizi, çölyak hastalığı tanısını doğrulamak için uygulanmaktadır (Lebwohl ve Rubio-Tapia, 2021). Ancak çölyak hastalığının küresel prevalansına ilişkin sistematik bir derlemede, biyopsi ile tanı konmuş çölyak hastalığı prevalansı ölçülmüş ve %0.7 olarak bulunmuştur (Lebwohl ve Rubio-Tapia, 2021).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), anti-TG2 IgA seviyesi normalin üst sınırının 10 katından fazla ise çocuklarda biyopsi incelemesi olmadan tanı konulabileceğini önermiştir (Iversen ve Sollid, 2023). Çölyak hastalığı tanı kriterleri değişmektedir ancak yetişkinlerde tanı hastanın gluten içeren bir diyetten duodenal villöz atrofi varlığına ve seroloji analizi bulgularına bağlıdır. Çölyak hastalığı tanısı için ilk basamak test olarak TTG-IgA (Doku Transglutaminaz IgA Antikoru) analizlerinin kullanımını destekleyen

önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu analiz, test sırasında hastanın gluten içeren bir diyet uygulaması koşuluyla, çölyak hastalığı olan kişileri %95 duyarlılık ve özgüllükle tanımlar (Lebwohl ve Rubio-Tapia, 2021).



Şekil 2.5. Çölyak hastalığında bağırsak dokusunun mikroskop altında görünümü (Rubin ve Crowe, 2020).

2.4.2 Çölyak ve Fekal Kalprotektin

Çölyak hastalığı nötrofilik inflamasyon ile karakterize olmadığı için, fekal kalprotektin hastalık aktivitesinin spesifik bir belirteci olarak kabul edilmemektedir. Ancak, aktif çölyak hastalığında fekal kalprotektinin arttığı ve özellikle çocuklarda glutensiz diyetle yanıt olarak azaldığı gösterilmiştir. Çölyak hastalığında artmış fekal kalprotektin düzeyleri, daha şiddetli mukoza hasarını veya enfeksiyonlar ya da inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi eşlik eden inflamatuvar durumları yansıtabilir (Kivela vd., 2024). Örneğin, Balametkin ve arkadaşları (2012), yeni tanı almış çocuklarda glutensiz diyet uygulayanlara veya sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek FK konsantrasyonları bulmuşlardır (Trzepizur ve Toporowska-Kowalska, 2021). Fakat Segura ve arkadaşlarının (2025) glutensiz diyet uygulayan yetişkin ÇH hastalarında yaptığı bir çalışmada, FK düzeylerinin zamanla değişkenlik gösterdiği ve anti-transglutaminaz antikorları, glutensiz diyetle uyum ve histolojik iyileşme ile korele olmadığı bulunmuştur. Çalışma, FK'nin yetişkin Çölyak hastalarında mukozal iyileşmeyi izlemek için güvenilir bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir (Segura vd., 2025). Bu nedenle, çölyak hastalığında fekal

kalprotektinin rolü, İBH'deki kadar net değildir (Trzepizur ve Toporowska-Kowalska, 2021).

2.5 İrritabl Bağırsak Sendromu

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (FGİB), gastroenteroloji kliniğine başvuruların en az %40'ını oluşturmaktadır. Tanımlanmış 33 yetişkin tip FGİB'den biri olan irritabl bağırsak sendromu, dünya genelinde tahmini %12 prevalans ile en yaygın olanıdır (Lacy ve Patel, 2017). İrritabl Bağırsak Sendromu, tam olarak anlaşılamayan bir etiyolojiye sahip, kronik fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluktur (Bonetto vd., 2021; Goldstein ve Cash, 2021). Karın ağrısı ve değişmiş bağırsak alışkanlıkları (dışkı sıklığı ve/veya kıvamında değişiklik) ile karakterizedir (Camilleri, 2021). İBS, bağırsak-beyin etkileşimi bozukluğu olarak da kabul edilir (Black, 2021).

İBS, semptom temelli yaygın bir hastalıktır (Menees vd., 2015). Erişkinlerde kronik diyarenin en sık nedenlerinden biri irritabl bağırsak sendromudur; sanayileşmiş ülkelerde genel popülasyonun %6–22'sini etkilediği, insidansının ise %6–9 arasında olduğu bildirilmektedir (Kalantari vd., 2015). FK'nin yüksek negatif prediktif değeri, İBH'yi İBS gibi fonksiyonel bozukluklardan ayırmada etkili olmaktadır (Seidita vd., 2024). Gastroenterologlar sıklıkla İBS ile İBH'nin ayırımında tanısız zorluk yaşamakta ve bağırsak patolojisini gösterebilecek güvenilir, invaziv olmayan bir belirteç eksikliği ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu ayırımın zorlaşması diyare, karın ağrısı, şişkinlik ve aşırı gaz çıkarımı gibi semptomların hem İBS hem de İBH'de yaygın olmasından kaynaklanmaktadır (Kalantari vd., 2015).

2.5.1 İrritabl Bağırsak Sendromu Tanı

İBS tanısı için spesifik bir biyobelirteç olmadığından, tanı süreci klinik öykü, fiziksel muayene ve organik hastalıkları dışlamak için yapılan sınırlı testlere dayanır (Goldstein ve Cash, 2021; Camilleri, 2021). Tipik semptomları olan hastalarda, alarm bulgusu yoksa kapsamlı testlere her zaman gerek olmayabilir. Bu durum, İBH, kolorektal kanser veya çölyak hastalığı gibi hastalıkların dışlanabildiği durumlar için geçerlidir. Alarm belirtileri arasında gastrointestinal kanama, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, istemsiz kilo kaybı, 50 yaşından sonra başlayan semptomlar, gece

ortaya çıkan ishal veya bu hastalıkların aile öyküsü bulunmaktadır (Menees vd., 2015).

Hastanın semptomlarının Roma kriterlerini karşılayıp karşılamadığının belirlenmesi (özellikle karın ağrısı ve dışkılama ile ilişkisi, dışkı sıklığı/formundaki değişiklikler) ve semptomların süresi (en az 6 ay önce başlamış, son 3 aydır mevcut) önemlidir (Black, 2021). Amerikan Gastroenteroloji Derneği, ishal ağırlıklı İBS veya karışık İBS'li hastalarda çölyak hastalığı için yalnızca rutin serolojik tarama yapılmasını ve ishal ağırlıklı İBS'li hastalarda kolonoskopi sırasında mikroskobik kolit için kolonik mukoza biyopsisi alınmasını önermektedir. Bu önerilere rağmen, birinci basamak hekimlerinin ve gastroenterologların önemli bir kısmı, İBS'yi "dışlama tanısı" olarak görmekte ve bu nedenle İBS tanısını kesin olarak koymadan önce çeşitli organik hastalıkları ekarte etmek amacıyla çok sayıda tanısal test istemektedir (Menees vd., 2015).

Psikososyal durum (anksiyete, depresyon, somatizasyon), ilaç kullanımı (antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri (PPI), non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, opiyatlar), diyet alışkanlıkları ve gıda intoleransları, önceki enfeksiyonlar (post-enfeksiyöz IBS riski), obstruktif dışkılama veya mesane semptomları da sorgulanmalıdır (Goldstein ve Cash, 2021). Kolon mikrobiyotasındaki değişiklikler, mikroiinflamasyonun artmasına katkıda bulunmaktadır. Bu durum, bir mikroiinflamasyon göstergesi olan FK düzeylerinin ölçülmesiyle klinik olarak gözlemlenmiştir. Kolondaki değişmiş bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilen İBS-D (diyare ağırlıklı ibs) hastalarında yüksek FK düzeyleri, İBH dışı bir hastalık olmasına rağmen yüksek çıkabilmektedir (Jung vd., 2022).

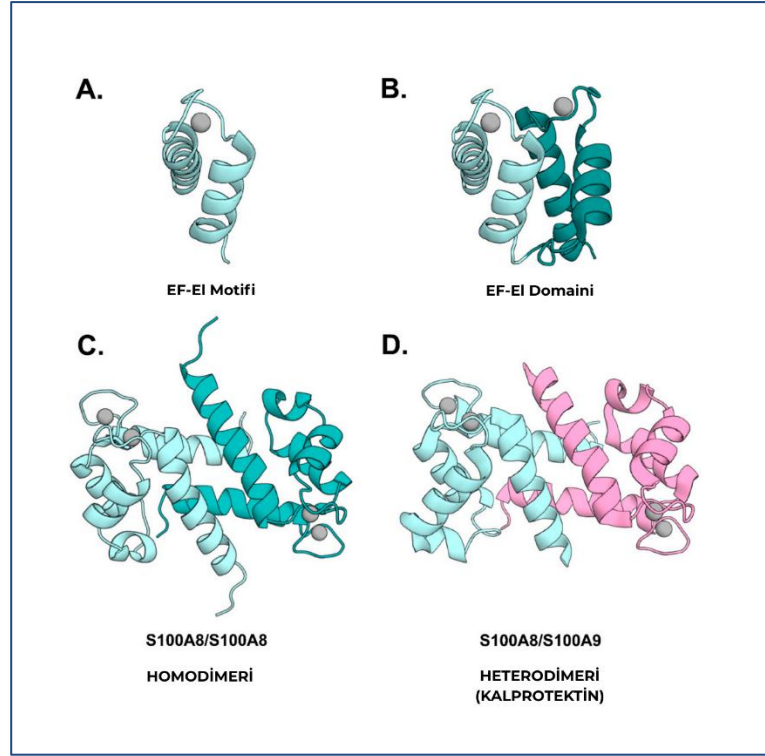
2.6 Kalprotektin

İlk olarak 1980'de tanımlandığında protein L1 olarak adlandırılmış, daha sonra S100A8 ve S100A9 proteinlerinin bir heterodimeri olduğu bulunmuştur. Bu iki ana proteinin başka isimleri de vardır: S100A8 bazen miyeloid ilişkili protein 8 (MRP8), 8 kDa'lık göç faktörü ilişkili protein veya kalgranulin A olarak adlandırılırken; S100A9, miyeloid ilişkili protein 14 (MRP14), 14 kDa'lık göç faktörü ilişkili protein veya kalgranulin B olarak bilinmektedir (Ayling ve Kok, 2018). S100A8 ve S100A9 alt birimleri sırasıyla 93 ve 113 amino asit kalıntısından oluşur ve moleküler ağırlıkları

10.8 kDa ve 13.2 kDa'dır (Gheibi vd., 2019). Kalprotektin, S100A8 ve S100A9 EF-el bağlayıcı kalsiyum proteinlerinden oluşan bir heterodimer olup, doğuştan gelen bağışıklık yanıtının temel bir parçasıdır (Garcia vd., 2022). Aynı zamanda MRP-8/14 veya kalgranulin A/B olarak da adlandırılır (Trzepizur ve Toporowska-Kowalska, 2021). Kalprotektinin her bir monomeri iki Ca^{2+} iyonu bağlayabilir ve ayrıca Zn^{2+} , Mn^{2+} ve Ni^{2+} gibi diğer iki değerlikli metal iyonlarını da bağlayabilmektedir (Ayling ve Kok, 2018).

Kalprotektin;

- S100A8 ve S100A9 proteinlerinin her biri, heliks-döngü-heliks yapısal motifine sahip iki EF-eli (EF-el I ve EF-el II) içerir.
- EF-el I (N-terminal bölge); heliks I, Ca^{2+} bağlama döngüsü ve heliks II'den oluşur.
- EF-el II (C-terminal bölge); heliks III, bağlama döngüsü ve heliks IV'ü içerir.
- Bu yapılar, iki farklı Ca^{2+} bağlanma bölgesi oluşturur. EF-el I'in Ca^{2+} 'a afinitesi düşüktür; EF-el II'nin ise daha yüksektir.
- Ca^{2+} bağlama döngülerindeki amino asit farklılıkları, bu afinitelerin oluşmasında belirleyicidir.
- EF-el I bölgesinde bağlanma, çoğunlukla ana zincir karbonil gruplarıyla sağlanır.
- EF-el II bölgesinde ise bağlanma, asidik yan zincirler sayesinde daha güçlü gerçekleşir.
- Her iki proteinde EF-elleri arasında yer alan bağlayıcı bölgeler farklı uzunluklardadır.
- Ca^{2+} varlığında, S100A8 ve S100A9 alt birimleri arasında kovalent olmayan etkileşimlerle heterodimer oluşumu kolaylaşır.
- Her bir EF-el yapısı, Ca^{2+} bağlandığında yapısal konformasyon değişikliği gösterir.
- Bu değişiklikler, özellikle N-terminal (H-I) ve C-terminal (H-IV) alfa helikslerdeki hidrofobik kalıntıların açığa çıkmasına neden olur.
- Açığa çıkan hidrofobik bölgeler, kovalent olmayan etkileşimleri (örneğin hidrofobik bağlanma) kolaylaştırır (Gheibi vd., 2019).



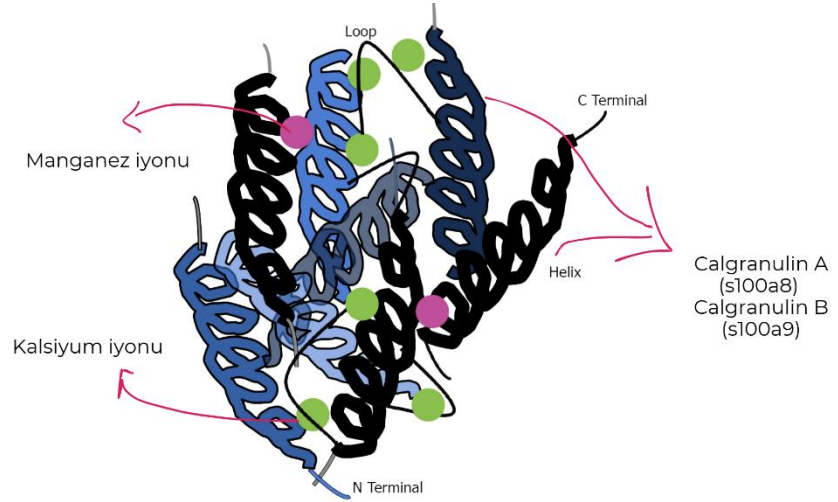
Şekil 2.6. S100A8 ve S100A9 homodimerinden kalprotektin oluşumu
(Garcia vd., 2022).

Gheibi ve arkadaşları (2019), Ca^{2+} varlığında S100A8/A9 alt birimlerinde yapısal değişiklikler meydana geldiğini ve bu durumun alt birimler arası etkileşimi güçlendirerek kompleksin stabilitesini artırdığını bildirmiştir. Özellikle A9 proteininin yapısal olarak modifiye olduğu ve kompleks oluşumu için gerekli amino asitlerin erişilebilir hale geldiği belirtilmiştir. Ayrıca, Ca^{2+} varlığında artan hidrojen bağlarının, heterodimerin daha kararlı hale gelmesinde etkili olduğu vurgulanmıştır (Gheibi vd., 2019). S100A8 ve S100A9 proteinleri, doğal olarak amiloidojenik olan amino asit dizileri nedeniyle, α -sin ve amiloid β gibi amiloid polipeptitlerine benzer şekilde amiloid oligomerleri ve fibrilleri oluşturabilirler (Kowalski ve Mulak, 2019). Muhtemelen, bağırsaktaki kalprotektin havuzu, hem enterik sinir sistemi hem de merkezi sinir sistemi içinde amiloid fibril oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu hipotez, Alzheimer hastalığı olan hastalarda fekal kalprotektin seviyesinin arttığını gösteren önceki bulgularla uyumludur, S100A9 seviyesinin beyin omurilik sıvısında arttığını göstermektedir (Mulak vd., 2019).

Patolojik koşullarda, örneğin artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olarak, α -sin'in aşırı ekspresyonu ve/veya enterik sinir sistemi içinde birikmesi, onun hücre içi

birikimlerine yol açabilir (Kelly vd., 2014). Örneğin; Schwiertz ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, tüm bireyler için 50 µg/g'lık kesme değeri kabul edilerek, Parkinson hastalarının %47'sinde anormal fekal kalprotektin seviyesi gözlemlenmiştir.

Kalprotektin, çeşitli geçiş metalleriyle yüksek afiniteyle bağlanarak patojenlerin büyümesini engeller, bu şekilde onları hayati besin öğelerinden mahrum bırakır. Bu mekanizma besinsel bağışıklık olarak adlandırılır (Garcia vd., 2022). Antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliklere sahip olan bakteriyostatik ve fungistatik etkiler gösteren kalprotektin, inflamatuvar süreçlerde düzenleyici rol oynayabilir (Whitehead vd., 2013; Walsham ve Sherwood, 2016).



Şekil 2.7 Kalprotektin molekülü
(Al-Beltagi vd., 2024).

2.6.1 Kalprotektin Dağılımı

Kalprotektin, başta nötrofiller ve monositler olmak üzere, dinlenme halindeki periferik immün hücrelerin sitoplazmasında yüksek oranda bulunan, 36.5 kDa'luk immünojenik bir proteindir. Bu protein, inflamatuvar reaksiyonlar sırasında infiltre olan makrofajlarda bulunmuştur ancak B veya T lenfositlerinde, eritrositlerde veya trombositlerde saptanmamıştır. Kalprotektin insan plazma ve serumunun normal bir bileşenidir (Cuida vd., 1995). Aktive olmuş nötrofiller önemli miktarda kalprotektin salgılar, bu da vücut sıvılarında (serum, beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, idrar,

tükürük) ve dışkıda konsantrasyonunu artırır. Bu özellik, kalprotektini gastrointestinal sistem inflamasyonu ile ilişkili hastalıklar için iyi bir belirteç yapmaktadır (Trzepizur ve Toporowska-Kowalska, 2021). KP ayrıca monositler, dendritik hücreler, aktive edilmiş makrofajlar, oral keratinositler ve skuamöz mukozal epitel tarafından da yapısal olarak eksprese edilir (Jukic vd., 2021).

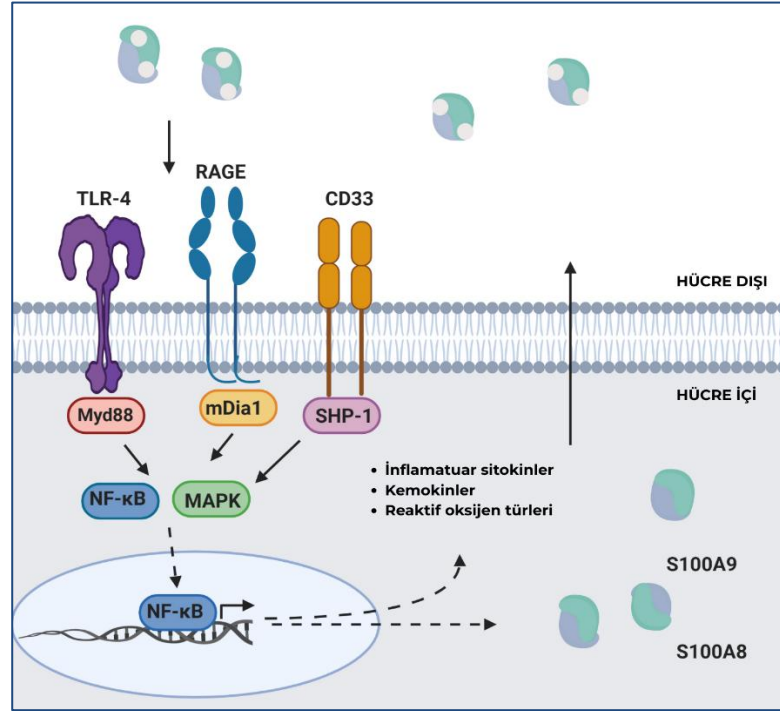
Anne sütünde yüksek düzeylerde S100A8 ve S100A9 bulunmaktadır. Bağırsak inflamasyonu intestinal epitelyal kalprotektin ekspresyonunu indükleyebilir. Psöriazis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondiloartrit, periodontitis ve bazı malignitelerde olduğu gibi, bağırsak dışındaki inflamatuvar hastalıklar da yüksek serum ve/veya doku kalprotektin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (Jukic vd., 2021). Mortensen ve ark. yaptığı çalışmada 3 saatlik egzersizden sonra yaklaşık 40 µg/dk'lık net bir bacak kalprotektin salınımı gözlemlenmiş, böylece kalprotektinin iskelet kasından salındığına dair dolaylı bir kanıt sağlanmıştır. Ancak bu durum kas dokusuna gömülü nötrofillerin veya makrofajların egzersiz kaynaklı aktivasyonu sonucu kalprotektin salınımının artmış olmasıyla ilişkili olabilir (Mortensen vd., 2008).

2.6.2 Kalprotektin Fizyolojik Rolü

Kalprotektin, inflamatuvar hücrelerin çağrılmasında rol alan ve aynı zamanda çinkoya bağlı enzimler aracılığıyla bakteriyostatik etkilere sahip olan pleiotropik, sitokin benzeri bir proteindir (Dumitrescu vd., 2021). Kalprotektinin işlevleri arasında, çinko bağımlı enzimlerin yarışmalı inhibisyonu, çinko iyonlarının şelasyonu yoluyla mikroplara karşı potansiyel biyostatik aktivite, malign hücrelerde apoptoz indüksiyonu ve inflamatuvar sürecin düzenlenmesi yer almaktadır (Mumolo vd., 2018). Antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliklere sahip olan kalprotektin, inflamatuvar süreçlerde düzenleyici rol oynayabilir (Whitehead vd., 2013).

- Kalprotektin, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE), toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) ve CD33 (cluster of differentiation 33) dahil olmak üzere çeşitli desen tanıyan hücre yüzeyi reseptörleri için bir ligand görevi görür.

- Bu reseptörler, NF-κB (Nükleer Faktör kappa B) yolu aracılığıyla inflamasyonu aktive eden kinaz sinyal kaskatlarını başlatır.
- Kalprotektin'in bu reseptörleri aktive etmesi, hem reseptörün hem de ligandın artmış ekspresyonuna yol açar.
- Bu süreç, belirli kronik inflamatuvar sendromlarla ilişkili olan pozitif bir geri bildirim döngüsüdür (Garcia vd., 2022)



Şekil 2.8 Fekal kalprotektin pozitif geri bildirim döngüsü (Garcia vd., 2022).

2.6.3 Kalprotektin İnflamasyon İlişkisi

Kalprotektin salınımı, aktive olmuş monositlerin endotel hücreleriyle etkileşimi ve proinflamatuvar kemokinlerin etkisiyle gerçekleşir, böylece fagositler lökositlerin inflamasyon bölgesine geçişini teşvik eder. Dışkıda ölçüldüğünde, KP düzeyleri, bağırsak mukozasına nötrofil infiltrasyonu ile pozitif korelasyon gösterir (Burri ve Beglinger, 2014). İnflamatuvar süreç sırasında kalprotektin sentezi artar. Fekal kalprotektin inflamasyona neden olan diğer durumlardan etkilenmediğinden eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein gibi diğer biyomarkernlere göre bağırsak inflamasyonunda daha kullanışlıdır. Bu durumun nedeni, bağırsak

infalamasyonuna özgü oluşudur (Manceau ve diğerleri, 2017). FK düzeylerinde artış inflamatuvar bağırsak hastalığında, kolon poliplerinde, gastrik ve kolorektal kanserlerde görülmektedir. Fekal kalprotektin düzeyleri, bağırsak inflamasyonunu değerlendirmede altın standart olan radyoaktif ¹¹¹In (indiyum) işaretli lökositlerin dışkı yoluyla atılımıyla elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir (Özdener, 2012).

2.7 Fekal Markerlar

Son yıllarda, lökosit kaynaklı proteinler olan kalprotektin ve laktoferrin, dışkıda nicel olarak ölçülerek İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları'nda hastalık aktivitesini değerlendiren hassas belirteçler olarak öne çıkmıştır. Klinik uygulamada en yaygın kullanılan dışkı belirteci fekal kalprotektin olmuştur (Lasson vd., 2014). Birkaç araştırma grubu, nötrofil elastazı, TNF-a ve eozinofilik katyonik protein gibi dışkı biyobelirteçleri geliştirmeye çalışmıştır. Bu belirteçlerin alevlenme döneminde remisyon dönemine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, dışkıdaki bu biyomarkerların kararsızlığı, rutin klinik kullanımda engel teşkil etmektedir. Hem FK hem de FL, nötrofil proteinleridir ve proteolize karşı dirençlidir, ayrıca birden fazla dondurup çözme işleminden etkilenmez, bu da onları inflamasyonu gösteren dışkı belirteçleri olarak tercih edilen konuma getirmektedir (Joishy vd., 2008).

2.7.1 Fekal İmmünokimyasal Test (FIT)

Dışkıda insan hemoglobininin varlığı, gastrointestinal sistemde bir kanama olduğunun göstergesidir; kolorektal kanser ve diğer neoplastik lezyonların taranmasında kullanılır. Fekal İmmünokimyasal Test, özellikle bu insan hemoglobininini saptamak için tasarlanmıştır. Globin kısmına karşı antikor-antijen reaksiyonlarına dayanarak doğrudan insan hemoglobinine özgüdür (Robertson ve Selby, 2020). İnsan hemoglobinine karşı geliştirilmiş bir antikor kullanarak dışkıdaki hemoglobin konsantrasyonunu ölçme prensibine dayanan; duyarlı, ucuz ve hızlı bir yöntemdir (Hu vd., 2023). Sıklıkla kolorektal kanser taramasında kullanılır (Robertson ve Selby, 2020). FIT'lerin çoğu kolorektal kanseri saptadığı bilinmekle birlikte, kolorektal kanser evresine göre duyarlılığına dair kanıtlar sınırlıdır (Niedermaier vd., 2020).

2.7.2 Fekal Laktoferrin

Fekal laktoferrin mukozal membran tarafından salgılanır ve polimorfonükleer lökositlerin sekonder granüllerinin başlıca bileşenlerinden biridir. Bağırsak inflamasyonu sırasında lökositler mukozaya infiltre olur ve bu durum dışkıdaki FL konsantrasyonunun artmasına neden olur (Joishy vd., 2008). Kalprotektinde antibakteriyel etkinin mekanizması bakterilerin büyümesi için gerekli olan temel iz elementlerden çinkonun bağlanmasıyla oluşurken, laktoferrinde ise demirin bağlanmasıyla açıklanır (Dastyh vd., 2014).

Bir fekal inflamatuvar biyobelirteç olan laktoferrin, nötrofillerden köken alan bir proteindir ve proteolize karşı dirençlidir; ayrıca çoklu donma-çözülme döngülerinden etkilenmezler. Bu özelliği sayesinde, inflamasyonun göstergesi olarak dışkıda güvenilir belirteçler arasındadır. Oda sıcaklığında beş güne kadar stabil kalabilmektedir (Yamamoto vd., 2015).

2.7.3 Fekal Kalprotektin

Nötrofillerin bağırsak lümenine göçünü yansıttığı için, bağırsak inflamasyonunu göstermede hassas bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Lee vd., 2019). Fekal kalprotektin, yalnızca bağırsak mukozasındaki nötrofil infiltrasyonunu yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda bağırsak inflamasyonunun şiddetini değerlendirmede de kullanılabilir (Hu vd., 2023). Dışkıda kalprotektin konsantrasyonunun ölçülmesi; inflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Hamer vd., 2022).

Fekal kalprotektin, subklinik bağırsak inflamasyonunu bile yansıtmaktadır (Becker vd., 2022). Pro-apoptotik ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir (Coorevits vd., 2013). Endoskopik olarak saptanan inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivitesi ile korelasyon gösterir (Coorevits vd., 2013). Fekal kalprotektin, inflamatuvar bağırsak hastalığının teşhis edilmesinde, endoskopi yapılması gereken kişileri belirlemede, tedavi sürecinin ve etkisinin gözlenmesinde, hastalık nüksünü (alevlenmesini) tahmin etmede yararlı, invaziv olmayan bir biyobelirteçtir (Okumuş, 2019).

2.8 Fekal Kalprotektin Ölçümü

Fekal kalprotektin, nötrofillerin ve makrofajların kalsiyum bağlayan sitozolik bir proteindir ve enzimatik yıkıma, hem in vitro hem de in vivo ortamda bozulmaya karşı dirençlidir (Kivela vd., 2024; Whitehead vd. 2013). Kalsiyum bağlama yeteneği, kalprotektini proteolitik enzimlerin etkisine karşı dirençli kılar ve dışkıda stabilitesini sağlar (Ayling ve Kok, 2018). FK ölçümü için immünokromatografi, ELISA, fluoroimmünoenzimatik (FEIA), türbidimetrik ve kemilüminesans immünoassay (CLIA) gibi çeşitli yöntemler mevcuttur. Evde FK ölçümü için kitler bulunsa da özellikle yüksek konsantrasyonlarda laboratuvar yöntemlerine göre farklı sonuçlar verebilmektedirler (Trzepizur ve Toporowska-Kowalska, 2021).

FK -20°C'de aylarca stabil kalabilmektedir (Trzepizur ve Toporowska-Kowalska, 2021). Oda sıcaklığında da 7 güne kadar stabil kalabilmektedir, bu da örneklerin transfer edilerek laboratuvara gönderilmesine olanak tanımaktadır. FK inflamatuvar süreçle doğrudan ilişkilidir, ölçümü kolaydır bu da invaziv tetkiklerin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir (Joishy vd., 2008; Coorevits vd., 2013). Dışkı örneklerinde dışkının her bir noktası için ölçülen KP değeri eşittir ve rastgele alınan örneklerin sonuçları, tamamen karıştırılmış örneklerle yüksek oranda uyumludur. Araştırmacılar, FK düzeylerinde gün içi değişkenliğin düşük olduğunu ve bu nedenle tek bir dışkı örneğinin tedavi stratejilerini yönlendirmek için yeterli bilgi sağladığını belirtmişlerdir (Burri ve Beglinger, 2014).

Laboratuvar sistemlerinin giderek daha fazla otomasyona geçmesiyle birlikte; fekal kalprotektin tayininde enzim bağlantılı immünosorbent testleri (ELISA), kemilüminesans immünoassayler (CLIA), fluoroenzim immünoassayler (FEIA) ve partikül güçlendirilmiş türbidimetrik immünoassayler (PETIA) gibi daha gelişmiş otomatik test yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (Oyaert vd., 2017). Klinik uygulamalarda daha pratik bir yöntem olan kantitatif yerinde test (POCT), ELISA ile benzer sonuçlar vermiş ve fekal kalprotektin düzeyinin değerlendirilmesinde etkili bir alternatif olarak öne çıkmıştır (Lee vd., 2019). FK genellikle ekstraksiyon işleminden sonra enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemiyle kantitatif olarak ölçülmektedir (Whitehead vd., 2013).

2.8.1 İmmünotürbidimetrik Yöntem

Fekal kalprotektin ölçümü için çeşitli yöntemler mevcuttur. Enzim immünoassay (EIA) test prosedürleri, doğrulukları ve birikmiş kanıtlar nedeniyle "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Ancak, ELISA gibi EIA testleri genellikle toplu analizler gerektirir ve sonuçların alınması birkaç güne kadar sürebilir, bu da klinik yönetimde gecikmelere yol açabilir. Son yıllarda geliştirilen partikül ile güçlendirilmiş immünotürbidimetrik immünoassay (PETIA) gibi hızlı ve otomatik test kiti, bu gecikmeleri azaltmayı hedeflemektedir. Örneğin, partikül ile güçlendirilmiş türbidimetrik immünoassay prensibine dayanan bir kit, standart bir kimya analizöründe yaklaşık 15 dakikada sonuç verebilir (Oka vd., 2024). Bu hızlı testler, toplu analiz yerine bireysel numunelerde daha hızlı işlem yapma imkanı sunar (Labaere vd., 2014).

Yöntemin Tanımı:

İmmünotürbidimetrik yöntem, partikül güçlendirmeli bir immünoassay olup kalprotektin gibi spesifik bir antijene karşı geliştirilen antikorlarla kaplı lateks partiküllerinin aglütinasyonuna dayanır.

Çalışma Prensibi:

- Numunede bulunan kalprotektin, antikalprotektin antikorlarıyla kaplı lateks parçacıklarıyla bağlanarak aglütinasyon oluşturur.
- Bu aglütinasyon, absorbans değişimi olarak ölçülür.
- Absorbans değişimi, örnekteki kalprotektin miktarıyla doğru orantılıdır.
- Konsantrasyon, bilinen yoğunluklardaki kalibratörlerle hazırlanan standart eğri kullanılarak hesaplanır.

Örnek Türü ve Hazırlığı:

- Numune türü: İnsan dışkısı.
- 1–5 gram dışkı örneği kullanılır.
- Numune, uygun ekstraksiyon cihazları ya da manuel tartımla hazırlanır.

- Sulu dışkılarda manuel ekstraksiyon yöntemi önerilir.
Analiz Cihazı Gereksinimi:
- Çift reaktif dağıtımı yapabilen ve ~800 nm dalga boyunda absorbanı ölçebilen, 37°C sıcaklık kontrollü klinik kimya analizörleri ile uyumludur.

Yöntemin Avantajları:

- Otomatize edilebilir.
- Hızlı ve kantitatif sonuç verir.
- Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında benzer güvenilirlik düzeyine sahiptir (ALPCO, 2025).

2.9 Sağlıklı Bireylerde Fekal Kalprotektin Değeri

Fekal kalprotektin düzeylerini etkileyebilecek çeşitli faktörler bulunmaktadır; bunlar arasında kolonik temizlik, yaş, diyet, egzersiz ile dışkıda mukus veya kan miktarı yer almaktadır (Mumolo vd., 2018). Menstrüel kanama gibi bağırsak dışı kanamalar, bağırsak hazırlığı (kolonoskopi sonrası birkaç gün), diyet, fiziksel aktivite ve yetişkin hasta bezi kullanımı (bezdeki su emilimi nedeniyle) FK seviyelerini etkileyebilir (Trzepizur ve Toporowska-Kowalska, 2021). FK seviyeleri yaşla birlikte değişebilir: Yeni doğan bebeklerde yüksek olan kalprotektin seviyeleri, zamanla düşer ve genellikle 5 yaşına kadar normal seviyelere ulaşır (Burri ve Beglinger, 2014).

Sağlıklı bireylerde bulunan FK konsantrasyonları genellikle 10 ile 50 µg/g dışkı arasında değişir (Jukic vd., 2021). Roseth ve ark. (1992) yaptığı çalışmaya göre sağlıklı kontrollerde ortalama fekal kalprotektin düzeyleri 2mg/L 'dir. Başka bir çalışmada ise normal kabul edilebilecek üst sınır 10mg/L olarak belirlenmiştir (Tibble ve Bjarnason, 2001).

Coorevits ve ark. (2014) yaptığı çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda, POCT yönteminin 30 µg/g dışkı kesim değeri ve 30–110 µg/g dışkı aralığında belirlenen gri alan kullanılarak, fonksiyonel ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ayırıcı tanısında ELISA testine güvenilir bir alternatif olarak kullanılacağı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaya göre POCT, ELISA testine kıyasla daha az zaman

alıcı olması, daha az uzmanlık gerektirmesi ve sonuç süresinin daha kısa olması gibi birçok avantaja sahiptir (Coorevits vd., 2014).

Genellikle laboratuvarlar tarafından normal aralığın üst sınırı olarak kabul edilen 50 µg/g gibi bir eşik değerin ayırıcı tanıda tek başına kullanılması, özellikle düşük İBH prevalansına sahip popülasyonlarda, önemli sayıda yanlış pozitif sonuca ve dolayısıyla çok sayıda gereksiz invaziv girişime yol açabilir (Konstantinides vd., 2018). Diğer yandan, örneğin 8 µg/g gibi çok düşük bir kesim değerinin kullanılması, testin duyarlılığını teorik olarak %100'e çıkarabilirken, özgüllüğünü önemli ölçüde azaltabilir; bu da çok daha fazla sayıda sağlıklı bireyin gereksiz yere ileri tetkiklere maruz kalması anlamına gelmektedir (Perry vd., 2024).

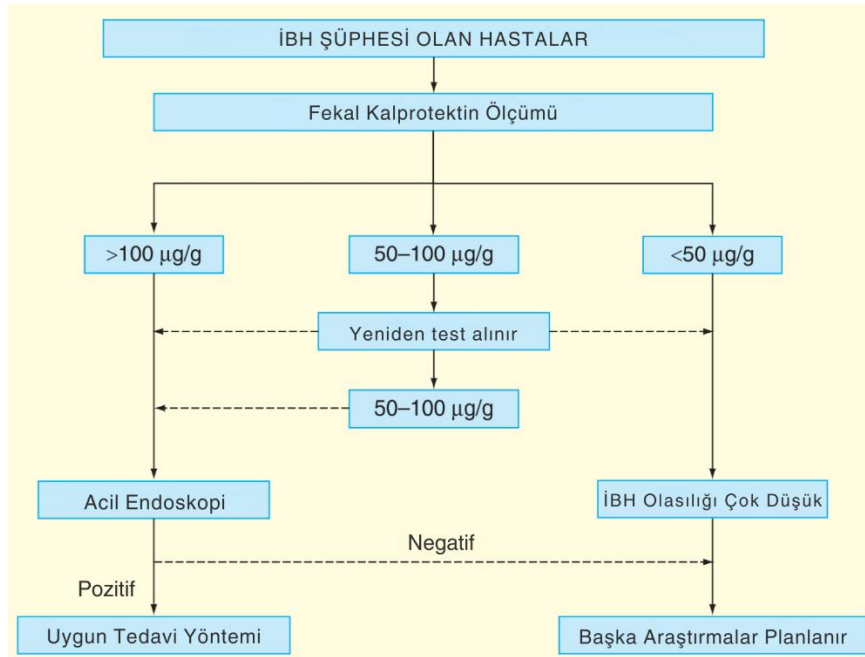
2.10 İBH'da Fekal Kalprotektin Tanısal Değeri

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanısında kullanılan hiçbir referans standardı %100 duyarlılığa veya %100 özgüllüğe sahip değildir (Van Rheenen vd., 2010). Fekal markerlar, bağırsak inflamasyonunu saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir (Hu vd., 2023). Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi durumlarda, FK endoskopik hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiğinden oldukça yararlı bir biyobelirteçtir (Coorevits vd., 2013). FK, İBH'de klinik, endoskopik ve histolojik hastalık aktivitesiyle yakından korelasyon göstermektedir (Schiepatti, 2024). Ancak FK, İBH ile İBH dışı inflamasyonları (enfeksiyonlar, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlara bağlı hasar, kanser veya divertikülit...) ayırt etmede sınırlıdır (Mumolo vd., 2018)

Fekal kalprotektin, inflamatuvar bağırsak hastalığında bağırsak inflamasyonunun tanı ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Fu vd., 2017). İBH'nin klinik yönetiminde en kullanışlı araçlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Farklı değerlendirme yöntemleri geliştirilmiş ve çeşitli klinik durumlar için farklı kesme değerleri önerilmiştir. Yapılan kapsamlı literatür taramaları, FK'in İBH ile İBS arasındaki farkı ayırt etme rolünü ve İBH hastalarının yönetimindeki kullanımını incelemiştir. Bağırsak semptomları olan hastalarda, yüksek özgüllük değeri sayesinde normal bir FK seviyesi, aktif İBH'yi güvenilir bir şekilde dışlamaktadır (Mumolo vd., 2018). FK düzeyleri, bağırsak mukozasında inflamasyon

bulunan hastalarda yükselirken, İBS'li hastalarda sağlıklı bireylerle benzer düzeylerde bulunur. Bu nedenle FK ölçümü, İBH ile İBS ayırımında invaziv olmayan bir belirteç sağlar ve kronik diyare ile başvuran hastalarda gereksiz endoskopik ve radyolojik incelemelerin sayısını azaltabilir (Whitehead vd., 2013).

Fekal kalprotektin, subklinik nüksü öngörmeye iyi bir prediktif değere sahiptir (Moum vd., 2010). FK kullanımının, İBH tanısına kadar geçen süreyi kısalttığı gözlemlenmiştir (Zhang vd., 2019). FK $<40-50 \mu\text{g/g}$ olması İBH olasılığını büyük ölçüde dışlamaktadır (Goldstein ve Cash, 2021). FK analizlerinde standardizasyon eksikliği bulunmaktadır. Bu testlerin tanısal doğruluğunu belirlemek amacıyla, FK konsantrasyonlarının klinik hastalık şiddetiyle karşılaştırılması gerekmektedir (Whitehead vd., 2013).



Şekil 2.9. İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesinde teşhis algoritması (Burri ve Beglinger, 2014).

2.10.1 İBH Nüksünün Değerlendirilmesi

İBH hastalarında, FK seviyeleri ile mukozal iyileşme ve histolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki, FK'nin hastalık aktivitesini izleme, tedaviye yanıtı değerlendirme, nüksü tahmin etme konusunda faydalı olabileceğini göstermektedir (Mumolo vd., 2018). İBH'nin kronik ve alevlenme-remisyon şeklinde seyreden doğası nedeniyle, hastalar ve klinisyenler, olası bir alevlenmeyi önceden tespit ederek tedavi rejimini zamanında düzenleyebilmek için etkin bir izlem yöntemine ihtiyaç duyar. Günümüzde İBH aktivitesini izlemek ve tedavi kararlarını yönlendirmek için çoğunlukla klinik aktivite indeksleri kullanılmaktadır (Chen vd., 2017). Mukozal iyileşmenin değerlendirilmesinde kolonoskopi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte; invaziv yapısı, komplikasyon riski, yüksek maliyeti ve zaman alıcı oluşu gibi nedenlerle pratik bir yöntem değildir. Bu nedenle, mukozal iyileşmeyi öngörebilecek güvenilir, invaziv olmayan biyobelirteçlerin bulunması son yıllarda araştırma alanında önemli bir odak haline gelmiştir. (Zhao vd., 2022). Klinik remisyon dönemindeki ÜK hastalarında yapılan çalışmalar, FK'nin klinik alevlenmenin güçlü bir öngörücüsü olduğunu ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Reinisch vd., 2019). Son dönem veriler, klinik olarak sessiz seyreden hastalıkta bile mukozal inflamasyonun devam edebileceğini ve semptomların kaybolmasının remisyon dönemini belirlemek için yeterli olmadığını göstermektedir (Chen vd., 2017).

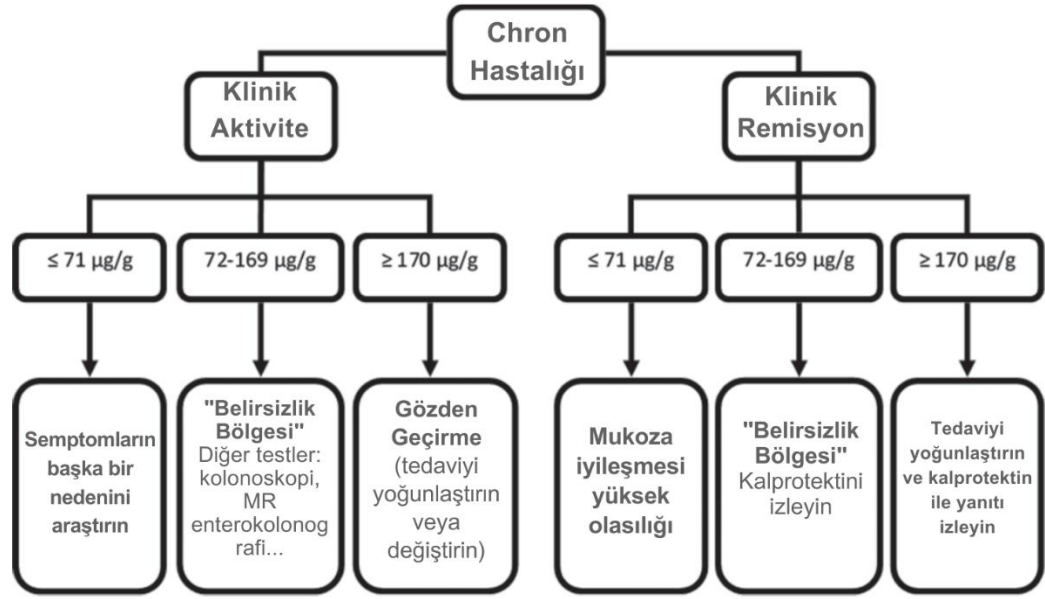
Klinik remisyon dönemindeki Crohn hastalığı olan 143 hastada, üç gün boyunca alınan üç dışkı örneğinde logaritmik olarak dönüştürülmüş FK değerleri arasında yüksek düzeyde uyum saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların yalnızca %16'sında örnekler arasında belirgin bir değişkenlik gözlenmiş ve bu sonuçlar, klinik uygulamada tek bir dışkı örneğiyle güvenilir sonuçlar elde edilebileceğini desteklenmiştir (Burri ve Beglinger, 2014). Naismith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, remisyondaki Crohn hastalarında fekal kalprotektin düzeylerinin günlük değişkenliği düşük bulunmuş ve tek dışkı örneğiyle klinik karar verme sürecinin makul güvenilirlikte olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, hekimlerin FK'yi terapötik kararlar verirken süreci tek örnekle değerlendirebilmesine dair güven vermektedir (Naismith vd., 2013).

Chron hastalığında FK değişkenliğinin araştırıldığı Moum ve ark. (2010) yaptığı çalışmada tek bir fekal kalprotektin değeri üzerinden klinik karar vermenin özellikle 50–200 µg/g aralığında olduğunda riskli olduğu bulunmuştur. Bu değer aralığı, tedaviye başlanmasına veya sonlandırılmasına karar verilirken yanlış yorumlara yol açabilmektedir.

2.10.2 İBH Tedavi izleme

Klinik olarak belirgin alevlenme yaşayan hastalarda, öykü ve semptomlar çoğu zaman endoskopi ihtiyacını veya tedavi yoğunlaştırılmasını doğrudan belirlemeye yeterlidir; bu gibi durumlarda iltihap belirteçlerinin sonuçlarını beklemeye gerek kalmamaktadır. Bu nedenle, klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce endoskopik aktivitedeki artışı tespit edebilecek bir değerlendirme yönteminin eksikliği, klinik alanda çalışılması gereken bir noktadır (Chen vd., 2017)

Araştırmalar, mukoza iyileşmesinin klinik nükslerin, hastane yatışlarının, cerrahi müdahalelerin ve sakatlık oranlarının azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Cai vd., 2021). FK, klinik remisyon dönemindeki hastalarda dahi aktif kalmış mukozal inflamasyonu saptayarak klinisyenlerin tedavi rejimini zamanında değiştirmesine yardımcı olabilir. Biyobelirteçlerin klinik değerine dair farkındalığın artmasıyla birlikte, bir sonraki adım, İBH'li hastalarda biyobelirteç temelli tedavi yaklaşımının uygulanmasıdır. Bu hedefe ulaşmak için pre-analitik süreçlerin standardizasyonunun iyileştirilmesi ve klinik uygulamada biyobelirteçlerin etkinliğini ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Chen vd., 2017)



Şekil 2.10. Chron Hastalığı'nda fekal kalprotektin ile tedavi izleme şeması (Vazquez vd., 2017).

2.11 Fekal Kalprotektin Ekonomik Yönü

Ekonomik açıdan bakıldığında kolonoskopi, sağlık sistemleri için önemli bir maliyet oluşturmaktadır. Prosedürün maliyeti; kullanılan ekipman, personel, sedatif ilaçlar, patoloji incelemesi ve merkezden merkeze değişebilen diğer genel giderleri içerir. Özellikle İBH şüphesi olan ancak belirgin semptomları olmayan hastalarda, CRP veya ESH gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin özgüllüğünün düşük olması, sıklıkla gereksiz yere çok sayıda endoskopik prosedürün yapılmasına yol açmaktadır (Konstantinides vd., 2018).

FK ölçümü ucuz, güvenli ve kolay uygulanabilir bir testtir. Aynı zamanda tekrarlanmasında herhangi bir sakınca yoktur (Mumolo vd., 2018). FK kullanımı, yalnızca hasta konforunu artırmakla kalmaz, aynı zamanda önemli düzeyde maliyet tasarrufu da sağlayabilir (Whitehead vd., 2013). FK testi, özellikle İBS gibi fonksiyonel bozukluklar ile İBH gibi organik hastalıkların ayırıcı tanısında kilit bir rol oynayarak, önemli sayıda gereksiz kolonoskopinin önlenmesine yardımcı olmaktadır (NICE, 2013; Konstantinides vd., 2018). Bir meta-analiz, FK taramasının yetişkinlerde endoskopi gerektiren hasta sayısını %67 gibi çarpıcı bir oranda azaltabileceğini göstermiştir (Smith vd., 2012). Birleşik Krallık'ta Ulusal Sağlık Servisi (NHS) tarafından yürütülen bir pilot proje, FK testinin, test sonucu negatif çıkan hastaların

birincil sağlık hizmetleri kapsamında İBS olarak yönetilmesi durumunda, kronik ishali olan 60 yaş altı hastaların sevk ve tetkik maliyetlerini %60'ın üzerinde azaltabileceğini ortaya koymuştur (NICE, 2013). 3639 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada ise, FK testi kullanarak kolonoskopi talebinin %50 ve %67 oranında azaldığı, sırasıyla 1.57 milyon ve 2.13 milyon dolarlık maliyetin önlendiği bulunmuştur (Burri ve Beglinger, 2014).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Denek Seçimi

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllü bireyler ve herhangi bir inflamatuvar bağırsak hastalığı taşımayan sağlıklı gönüllü bireyler arasından yürütülmüştür. Çalışma örnekleme, Ekim 2024 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan gönüllü bireylerden oluşmaktadır.

3.1.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hastaneye başvuran gönüllülerin araştırmaya dahil edilme ölçütleri:

- Balıkesir Üniversitesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran,
- Endoskopi sonuçları normal çıkan,
- 18-85 yaş arası,
- Çalışmamızda katılımcı olarak yer almaya gönüllü bireyler.

Sağlıklı gönüllülerin araştırmaya dahil edilme ölçütleri:

- İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konmamış ve inflamatuvar bağırsak hastalığı semptomları taşımayan,
- Sağlıklı olduğunu beyan eden
- 18-85 yaş arası,
- Çalışmamızda katılımcı olarak yer almaya gönüllü bireyler.

3.1.2 Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

Gönüllülerin Araştırmadan Dışlama Ölçütleri

- Endoskopisinde herhangi bir patoloji tespit edilen bireyler
- İnflamatuvar bağırsak (Chron, Ülseratif kolit) ve/veya çölyak hastalığı tanısı almış bireyler

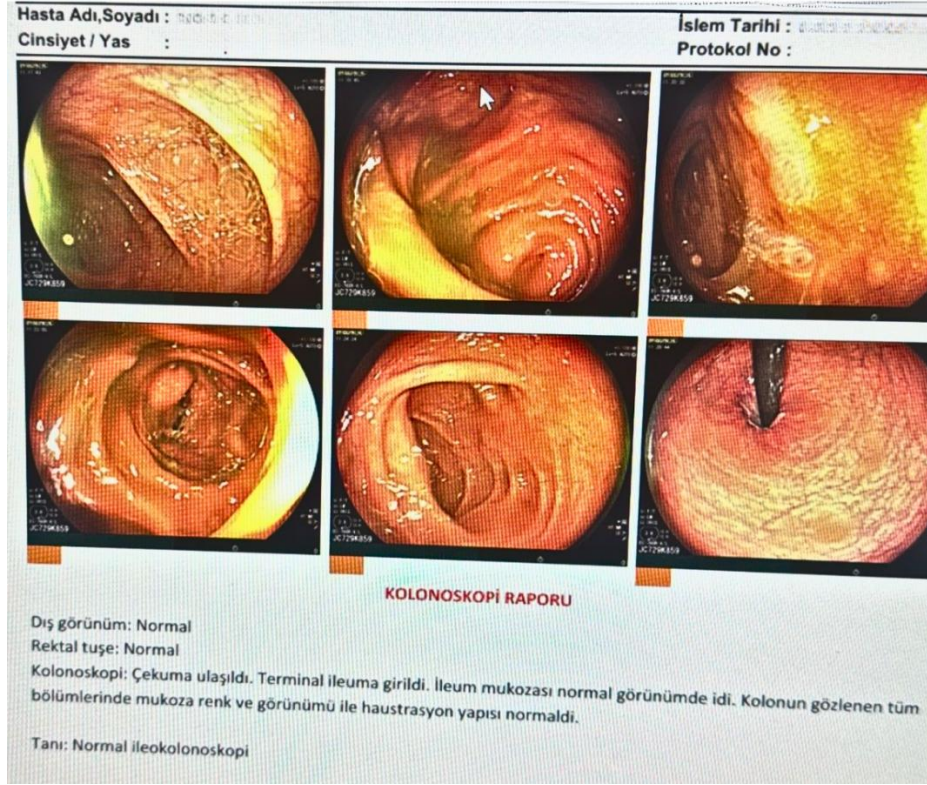
3.2 Kolonoskopinin Yapılması

Çalışmaya dahil edilen olgularda kolonoskopi işlemi, standardize edilmiş protokollere uygun olarak gerçekleştirildi. Tüm hastalarda terminal ileuma giriş sağlandı. Terminal ileum mukozası ile kolon mukozasının rengi, damarlanması, yüzey yapısı ve haustrasyon görünümü endoskopik olarak gözlemlendi. Mukozal inflamasyon, ülserasyon, eritem, granüler yapı, psödopolip ya da striktür varlığı açısından ayrıntılı inceleme yapıldı.

Değerlendirilen hastaların tümünde ileum ve kolona ait mukozal yapı normal olarak saptandı. Mukozada inflamasyon, ülserasyon ya da patolojik oluşum izlenmedi. Terminal ileum mukozası normal görünümdeydi ve haustral yapılar korunmuştu.

Bütün işlemler Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü endoskopi biriminde yapılmıştır.

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.10.2024 tarihli ve E-52859568-050.04-440377 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma sürecinde Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyulmuştur. Katılımcılardan, araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.



Şekil 3.1. Örnek normal kolonoskopi raporu.

3.3 Gaita Örneklerinin Toplanması

Bu çalışmada toplam 103 birey yer almıştır. Katılımcıların 29'u, 2024 Ekim-2025 Mayıs tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran ve kolonoskopi sonucu normal olarak değerlendirilen, 18-85 yaş aralığındaki gönüllü bireylerden oluşmaktadır. Diğer 74 katılımcı ise, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almadığını ve bu hastalıkların semptomlarını taşımadığını beyan eden 18-85 yaş aralığında sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Her bir katılımcıya dışkı örneğini toplaması için tek kullanımlık standart gaita kabı verilmiş ve örneklerin bu kaplara alınması istenmiştir.

3.4 Gaita Örneklerinin Dondurulması

Standart gaita kaplarında toplanan örnekler, laboratuvar ortamında, BioSystems firmasına ait solüsyonlu özel tüplere aktararak çalışmaya hazır hale getirilmiştir. Her bir örnekten yaklaşık 1 gram kadar dışkı, uygun steril teknikle tüpe alınmış ve homojenizasyon sağlanmıştır. Solüsyonlu tüplere aktarılan bu örnekler,

analiz gününe kadar -40 °C’de dondurularak saklanmıştır. Ölçüm günü öncesinde, dondurulmuş örnekler kontrollü koşullarda çözündürülerek çalışmaya alınmıştır.

3.5 Gaitada Fekal Kalprotektin Düzeylerinin Ölçümü

Bu çalışmada fekal kalprotektin düzeyleri, BioSystems firması tarafından üretilen ve immünotürbidimetrik prensibe dayalı olarak çalışan **BioSystems A15** otoanalizörü kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümde, BioSystems’in dışkı örnekleri için geliştirdiği, antikor kaplı lateks partikülleri içeren özel reaktif kiti kullanılmıştır.

Yöntemin temel ilkesi; dışkıdaki insan kalprotektin varlığının anti-kalprotektin monoklonal antikorlarla kaplanmış lateks partikülleriyle reaksiyona girerek aglütinasyon oluşturmasına dayanır. Bu aglütinasyon, kalprotektin konsantrasyonu ile orantılı olarak türbidimetrik şekilde ölçülür.

Numuneler, BioSystems dışkı toplama tüpleri kullanılarak toplanmış ve kitin önerdiği şekilde hazırlanmıştır. Toplanan dışkı örnekleri, analiz öncesinde oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek homojenize edilmiştir. Ölçümler 2–8 °C’de saklanan ve kullanıma hazır sunulan reaktiflerle gerçekleştirilmiştir. Her bir test için aşağıdaki reaktifler kullanılmıştır:

- **Reaktif A (R1):** pH 8.5 tampon çözeltisi
- **Reaktif B (R2):** Anti-insan kalprotektin antikoru ile kaplanmış lateks partikül süspansiyonu
- **Reaktif C:** Seyreltici çözeltiler ve kalibrasyon işlemlerinde kullanılmıştır.

Kalibrasyon işlemi, üretici firmanın önerdiği şekilde FCAL standardı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kalibrasyon eğrisi, 5 farklı konsantrasyonda seyreltilmiş standartlarla oluşturulmuş; örnek ölçümleri bu eğri referans alınarak hesaplanmıştır. Testin ölçüm aralığı 22–2000 µg/g olarak belirlenmiş; bu aralığın üzerindeki değerlerde Reaktif C ile manuel seyreltme yapılmıştır.

Kalite kontrol işlemleri için BioSystems tarafından üretilen fekal kalprotektin kontrol serumu kullanılmış; ölçümlerin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği düzenli olarak kontrol edilmiştir.

3.6 Sonuçların İstatistiksel Analizinin Yapılması

Çalışmada elde edilen verilerin analizi, SPSS 25.0 istatistik paket programıyla yapıldı. Fekal kalprotektin düzeyleri için referans aralığının belirlenmesinde MedCalc versiyon 23.2.6 programı kullanıldı. İstatistiksel analizler CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)'ın EP28-A3c referans aralığı belirleme protokollerine göre yapıldı.

Referans aralığı analizinden önce uç değer kontrolü yapıldı; verilerin dağılımı parametrik olmadığından uç değer belirlemede Tukey'in interquartile range (IQR) yöntemi kullanıldı. $Q1 - 1.5 \times IQR$ ve $Q3 + 1.5 \times IQR$ sınırları dışında kalan 12 veri uç değer olarak değerlendirilmiş ve referans aralığı hesaplamalarında dışlandı. 115 kişilik veri havuzu, dışlama sonrası 103 kişi olarak belirlendi.

Normallik dağılımı histogram grafiği ile çarpıklık ve basıklığın belirlendiği Kolmogorov-Smirnov Testi ve D'Agostino-Pearson test kullanılarak değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uymadığından non-parametrik testler kullanıldı. Aşırı çarpıklık ve Robust yöntemin gerçekçi olmayan negatif sınırlar vermesi nedeniyle, non-parametrik persentil yöntemi kullanılmıştır.

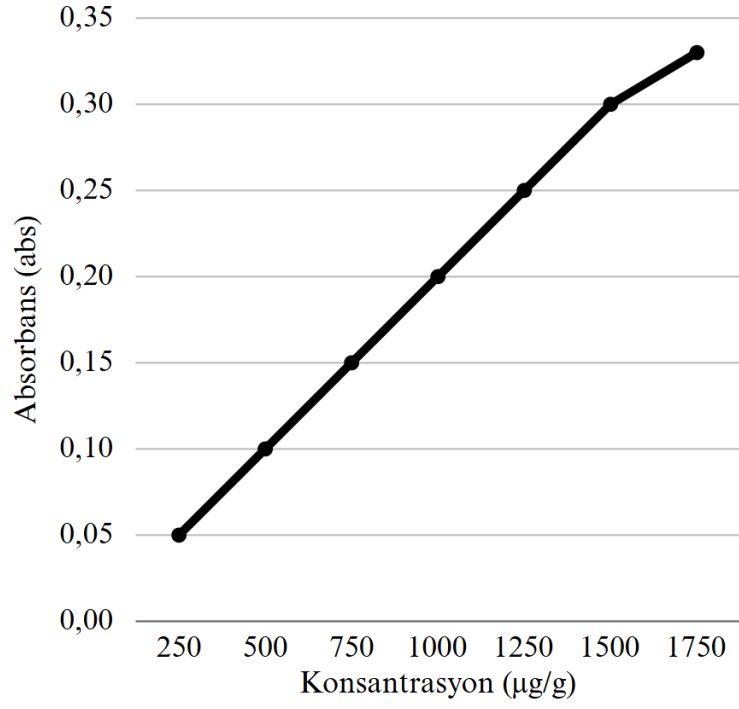
Cinsiyetler arasındaki farkları kontrol etmek amacıyla box-plot grafikleri uygulandı. Ardından, yaşa bağlı referans aralığı ve tüm bireylerin yer aldığı grup için referans aralığı sırasıyla 2.5 ve 97.5 persentiller kullanılarak non-parametrik persentil yöntemiyle hesaplandı. Her bir referans aralığının alt ve üst sınırları için %95 güven aralığı belirlendi. Cinsiyet ile fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması için Mann Whitney U testi; yaş ile fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması için Spearman testi uygulandı.

4. BULGULAR

Tablo 4.1 Kalibrasyon eğrisine ait teorik ve hesaplanan konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması.

Kalibrasyon No	Abs	Teorik Konsantrasyon	Hesaplanan Konsantrasyon	% hata
1	0.3280	1891,0000	1891,0000	0
2	0.2575	945,5000	945,5000	0
3	0.1470	472,8000	472,8006	0,0001
4	0.0583	189,1000	189,1000	0
5	0.0132	47,3000	47,3037	0,0078

*Bu tablo, fekal kalprotektin ölçümü için kullanılan immünotürbidimetrik yönteme ait kalibrasyon verilerini göstermektedir. Absorbans (Abs) değerleri, bilinen teorik konsantrasyonlara sahip kalibratörler kullanılarak elde edilmiştir. Hesaplanan konsantrasyonlar, kalibrasyon eğrisi denklemi kullanılarak belirlenmiştir ve teorik konsantrasyonlarla karşılaştırıldığında düşük hata yüzdeleri (<0.01) ile yöntemin doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini doğrulamaktadır.



Şekil 4.1. Fekal kalprotektin kalibrasyon eğrisi.

4.1 Demografik Özellikler

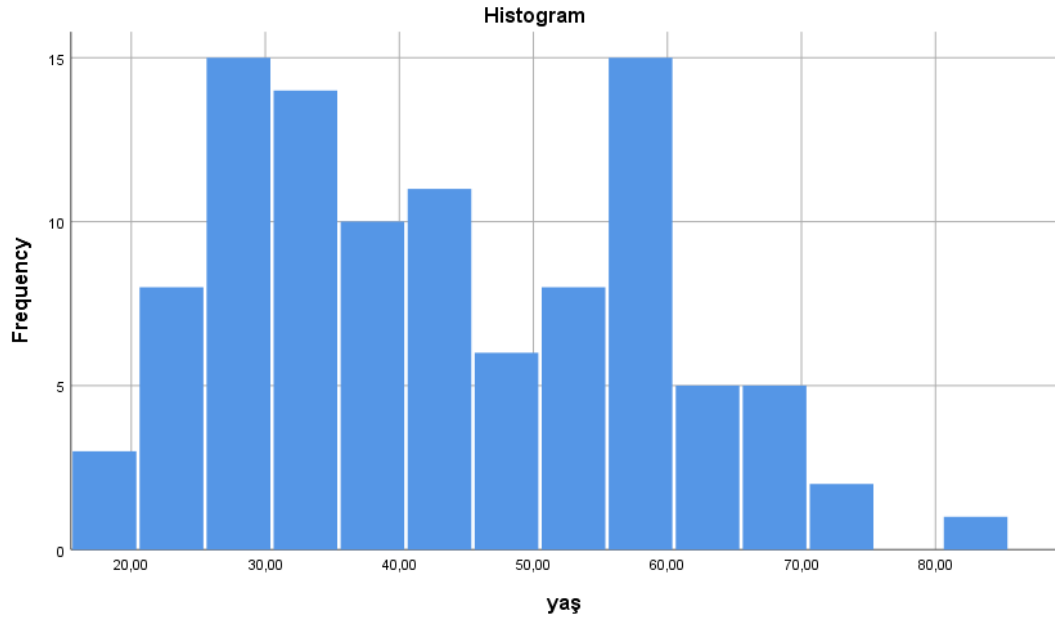
Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran, kolonoskopi bulguları normal olan 29 gönüllü birey ile herhangi bir gastrointestinal hastalığı bulunmayan 74 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 103 bireyden oluşan tek bir çalışma grubu değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun yaşa ilişkin temel demografik verileri sunulmuştur. Katılımcıların yaş ortalaması 43.3 ± 14.9 yıl olup, yaşlar 18 ile 85 arasında değişmektedir. Medyan yaş 41.0 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun demografik yaş özellikleri.

	Değer
Ortalama \pm SD	43.3 \pm 14.9
Medyan	41.0
Minimum-maksimum	18–85

Tablo 4.3. Çalışma grubunun yaş persentil değerleri.

Persentiller	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
Yaş	22.0	24.4	30.0	41.0	56.0	62.0	68.6

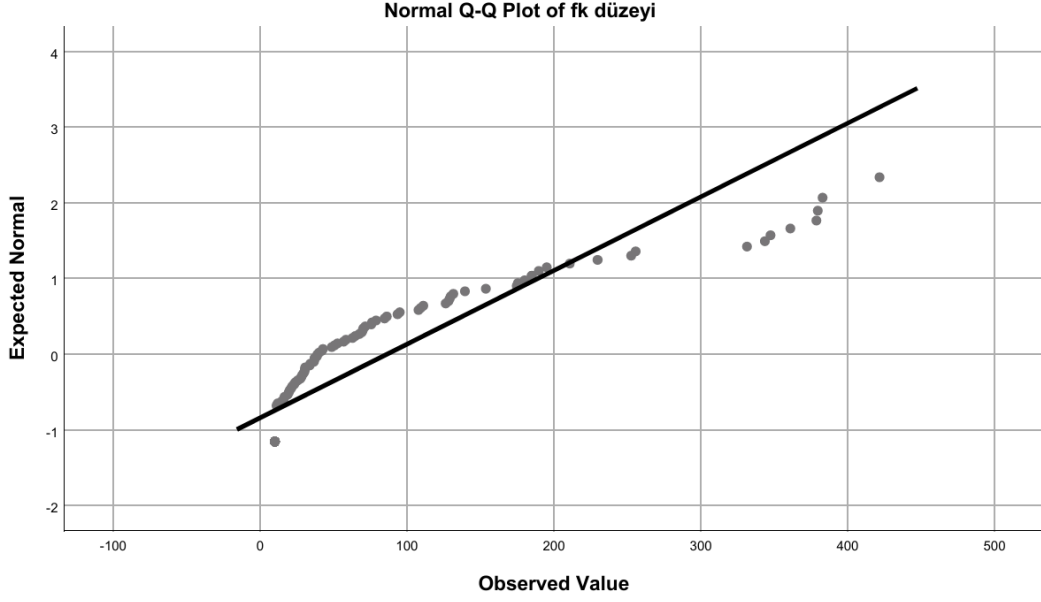


Şekil 4.2. Çalışma grubunun yaş dağılım histogramı.

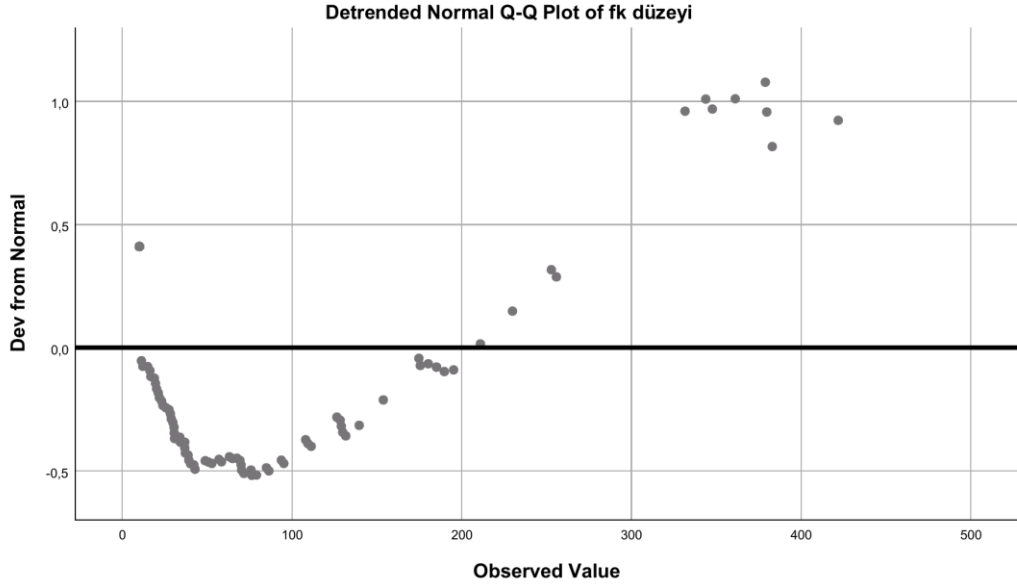
Tablo 4.4. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	46	44.7
Erkek	57	55.3
Toplam	103	100.0

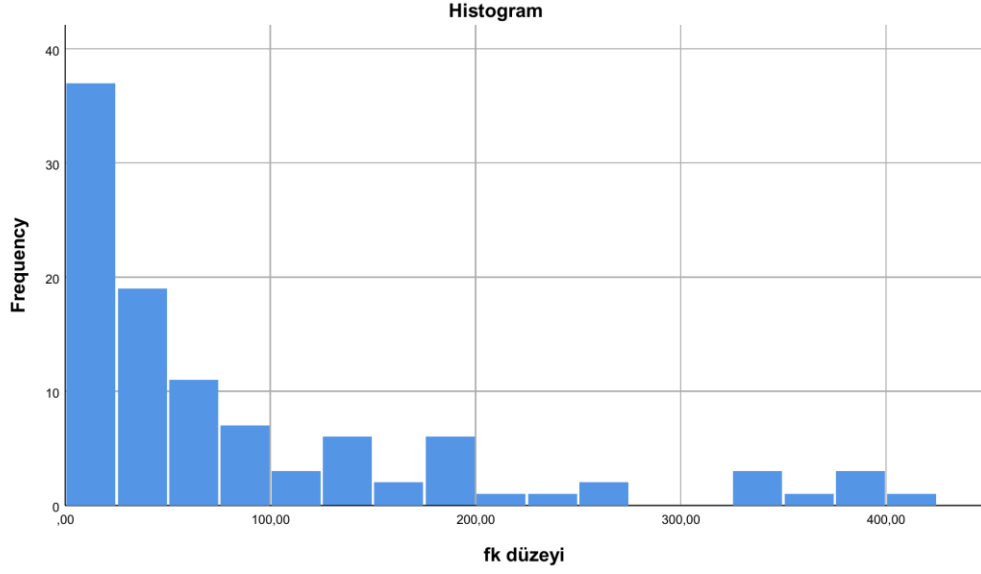
4.2 Fekal Kalprotektin Düzeyleri



Şekil 4.3. Fekal kalprotektin düzeylerinin normal q-q grafiği.



Şekil 4.4. Fekal kalprotektin düzeyleri için normalden sapma q-q grafiği.



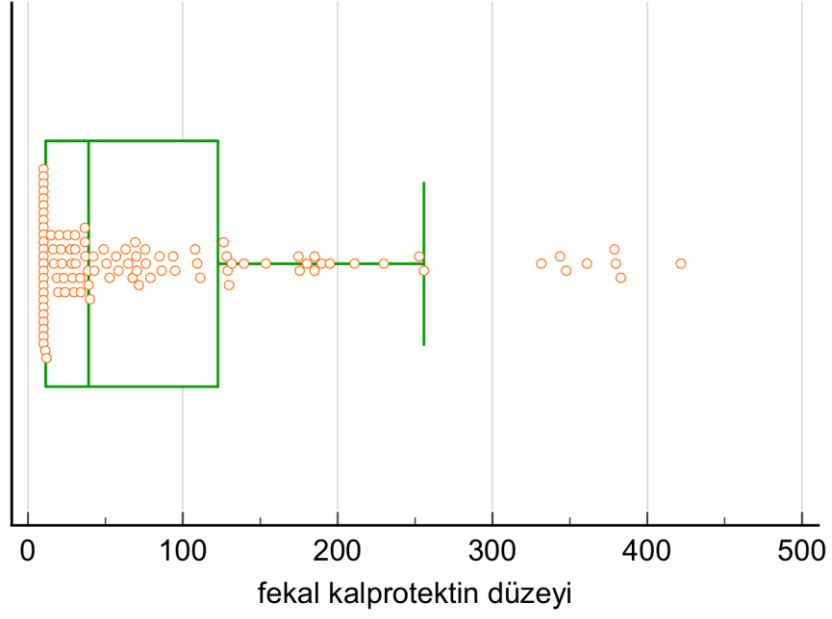
Şekil 4.5. Fekal kalprotektin düzeyleri dağılım histogramı.

Tablo 4.5. Çalışma grubunda fekal kalprotektin düzeyleri ($\mu\text{g/g}$) tanımlayıcı istatistikler.

Parametre	Genel (N=103)	Kadın (n=46)	Erkek (n=57)
Ortalama \pm SD	86.1 \pm 102.8	75.3 \pm 85.0	94.8 \pm 115.2
Medyan	39.1	47.8	37.1
Minimum-Maksimum	10.0–421.7	10.0–382.9	10.0–421.7

Tablo 4.6. Çalışma grubunda fekal kalprotektin düzeyleri persentil değerleri.

Persentiller	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
Değer	10.0	10.0	11.2	39.1	126.4	243.5	358.4

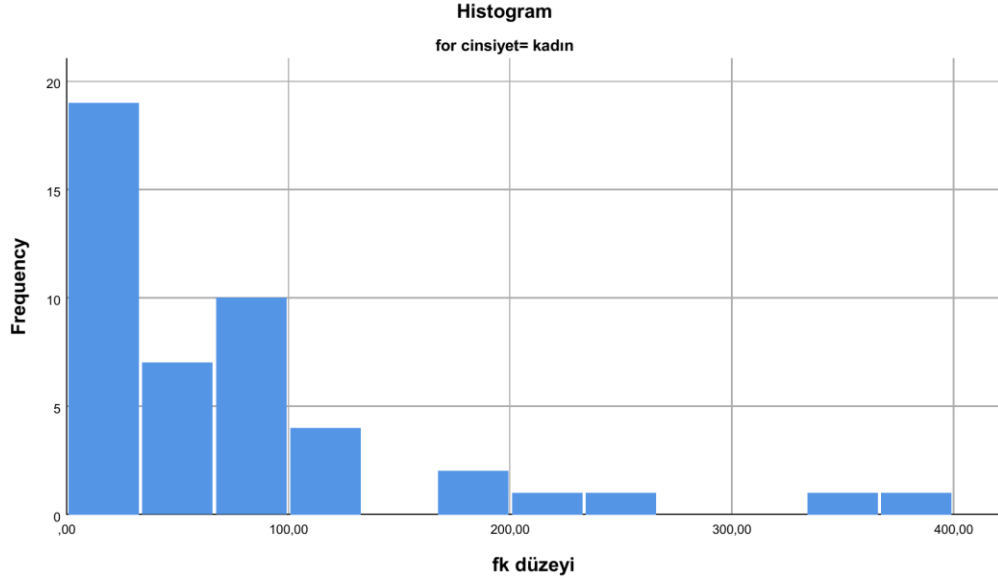


Şekil 4.6. Fekal kalprotektin düzeyleri dağılım box-plot.

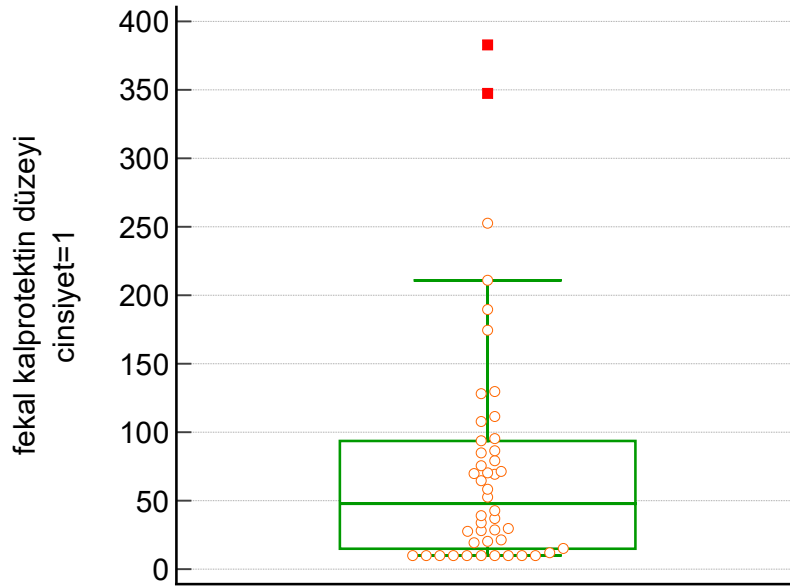
4.2.1 Kadınlarda Fekal Kalprotektin Düzeyleri

Tablo 4.7. Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri (µg/g) tanımlayıcı istatistikler.

Parametre	Değer (µg/g)
Minimum	10.00
Maksimum	382.90
Ortalama ± SD	75.25 ± 85.03
Medyan	47.75
Normallik (D'Agostino-Pearson)	Normallik reddedildi (P<0.0001)



Şekil 4.7. Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım histogramı.



Şekil 4.8. Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım box-plot.

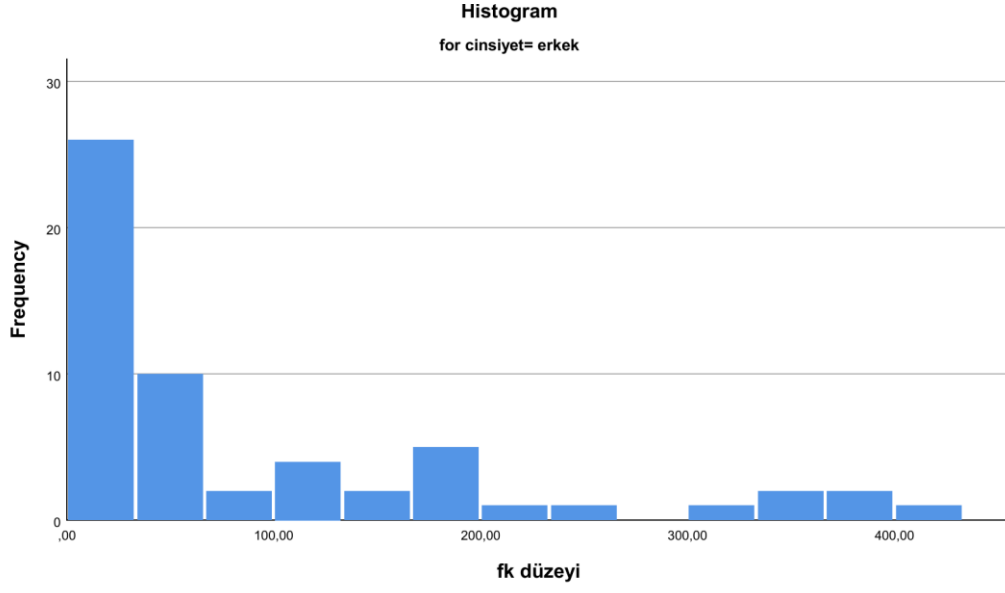
Tablo 4.8. Kadın gönüllülerde fekal kalprotektin %95 referans aralığı.

Yöntem	Alt Limit	Üst Limit
Parametrik (Normal)	-91.41	241.91
Non-parametrik (CLSI)	10.00	359.9

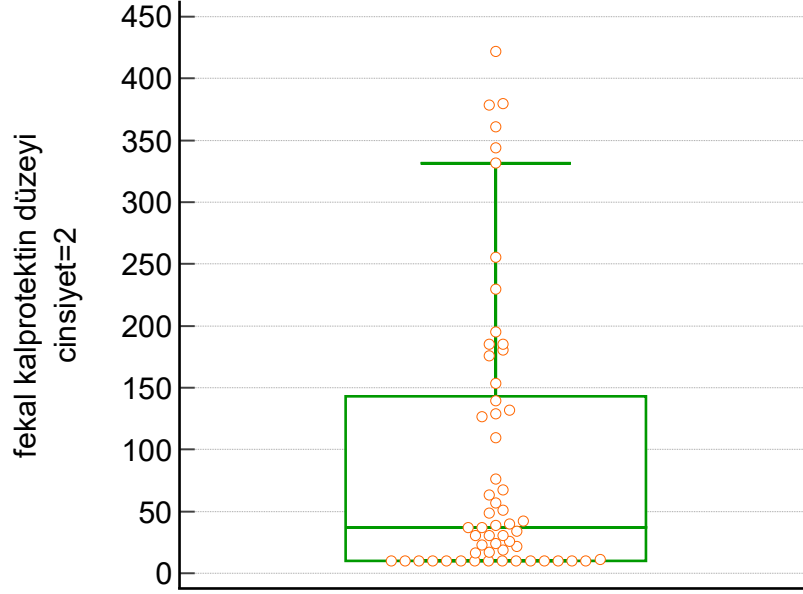
4.2.2 Erkeklerde Fekal Kalprotektin Düzeyleri

Tablo 4.9. Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri ($\mu\text{g/g}$) tanımlayıcı istatistikler.

Parametre	Değer ($\mu\text{g/g}$)
Minimum	10.00
Maksimum	421.70
Ortalama \pm SD	94.79 \pm 115.23
Medyan	37.10
Normallik (D'Agostino-Pearson)	Normallik reddedildi (P=0.0001)



Şekil 4.9. Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım histogramı.

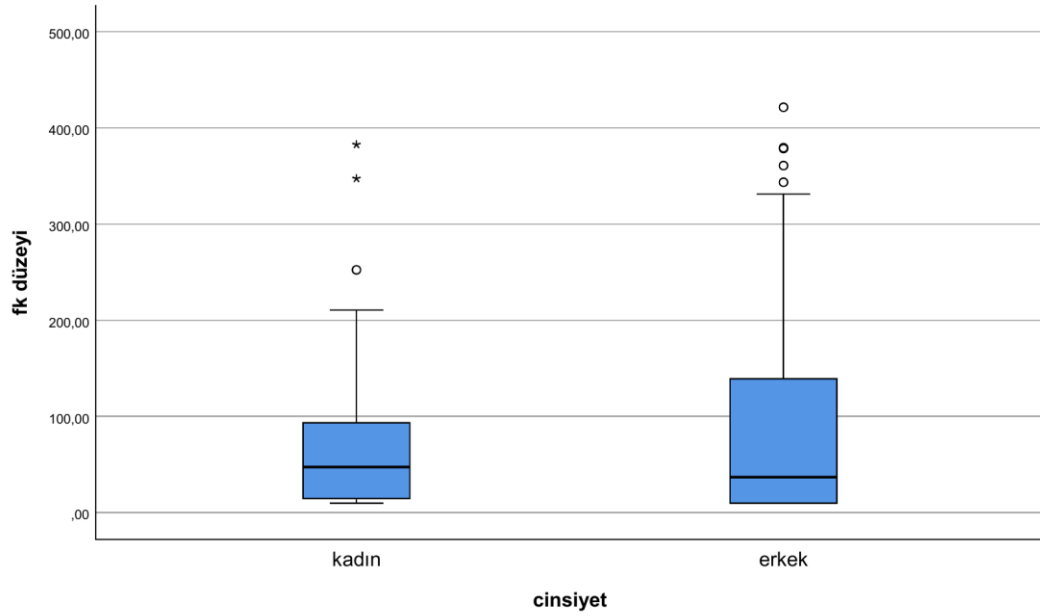


Şekil 4.10 Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri dağılım box-plot.

Tablo 4.10. Erkek gönüllülerde fekal kalprotektin %95 referans aralığı.

Yöntem	Alt Limit	Üst Limit
Parametrik (Normal)	-131.05	320.63
Non-parametrik (CLSI)	10.00	383.80

4.2.3 Kadın ve Erkeklerde Fekal Kalprotektin Karşılaştırılması



Şekil 4.11. Kadın ve erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeyleri box-plot.

Tablo 4.11. Kadın ve erkek gönüllülerde fekal kalprotektin düzeylerinin mann-whitney u testi ile karşılaştırılması.

	fk düzeyi
Mann-Whitney U	1310,000
Wilcoxon W	2391,000
Z	-,007
Asymp. Sig. (2-tailed)	,995

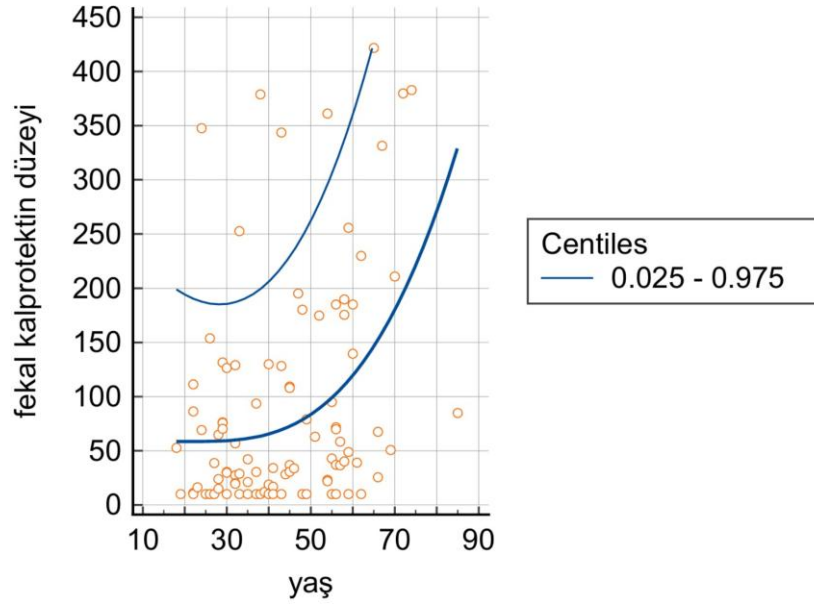
* $p>0.05$ Cinsiyet ile fekal kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

4.2.4 Yaş ile Fekal Kalprotektinin Karşılaştırılması

Tablo 4.12. Çalışma grubunun fekal kalprotektin düzeyleri ile yaşlarının spearman testi kullanılarak karşılaştırılması.

		fk düzeyi	yaş
Spearman's rho	fk düzeyi	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	,298**
		N	,002
yaş	fk düzeyi	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	,298**
		N	,002
		N	103

* $p<0.05$ Fekal kalprotektin düzeyi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.12. Yaşa bağlı fekal kalprotektin değerleri grafik.

4.4 Fekal Kalprotektin Referans Aralığının Belirlenmesi

Tablo 4.13. Referans aralığı yöntemlerinin karşılaştırılması.

Yöntem	Alt Limit (µg/g)	Üst Limit (µg/g)	Notlar
Non-parametrik (2.5–97.5 persentil)	10.0	379.6	CLSI tarafından önerilen yaklaşım
Robust	-185.9	262.7	Negatif değer nedeniyle biyolojik olarak mantıksız
Normal dağılıma dayalı	-115.4	287.6	Negatif değer nedeniyle biyolojik olarak mantıksız

*Non-parametrik referans aralığı yöntemi ile çalışmamızda %95'lik referans aralığı 10-379.6 µg/g bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Fekal kalprotektin, nötrofil kaynaklı bağırsak inflamasyonunu göstermede invaziv olmayan bir belirteç olarak etkinliğini kanıtlamıştır (Coorevits vd. 2013). Araştırılmakta olan asıl konu, FK'in İBS ile İBH arasındaki farkı ayırt etmede ne kadar spesifik olduğu ve İBH hastalarının yönetiminde optimal kesme değerinin belirlenmesi ile ilgilidir (Mumolo vd., 2018). FK, bakteriyel yıkıma dirençli olması ve oda sıcaklığında 7 güne kadar stabil kalabilmesi sayesinde hem hastanede hem de ayaktan hasta yönetiminde ideal bir biyobelirteçtir (Burri ve Beglinger, 2014). FK, İBH tanısı almış hastaların takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, aktif mukozal hastalığı saptamada FK'nin duyarlılığı %70–100 arasında, özgüllüğü ise kullanılan kesme değerine bağlı olarak %44–100 arasında değişmektedir (Lee vd., 2019).

Yapılan çalışmalar, farklı FK test kitleri arasında anlamlı korelasyonlar olduğunu göstermekle birlikte, miktar açısından farklılıklar bulunduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, Goll ve ark. (2019) tarafından yapılan bir karşılaştırmada, Calpro ve Calprest ELISA kitleri arasında iyi bir korelasyon bulunmasına rağmen, 200-1000 mg/kg aralığındaki değerlerde Calprest'in Calpro'dan ortalama %30 daha düşük, 1000 mg/kg üzerindeki değerlerde ise %60 daha yüksek ölçüm yaptığı tespit edilmiştir (Goll vd., 2019). Bu farklılıklar, kitler arasındaki standardizasyon eksikliğini ve kitlere özgü eşik değerlerine duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (Goll vd., 2019; Koninckx vd., 2021).

Menees ve ark. (2015) tarafından yapılan 12 çalışmanın meta-analizinde, FK'nin İBH'yi dışlamak için klinik olarak faydalı olduğu gözlemlenmiştir. Oyaert ve ark. (2017) yaptığı çalışmada ise FK testleri hem analitik hem de tanısal açıdan başarılıdır. Ancak testlerin sayısal sonuçları arasında önemli farklılıklar bulunduğundan, her test için ayrı klinik kesim değerlerinin kullanılması gerekmektedir. Sonuç aralıklarının çoklu olarak tanımlanması, klinik karar verme sürecine katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmayla birlikte, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları ön tanısı ile başvuran hastalarda gereksiz endoskopik girişimlerin azaltılması ve tanı süreçlerinin daha etkin yürütülmesini hedeflenmektedir. Çalışmamızda, kolonoskopi sonucu normal bulunan bireyler ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen örnekler kullanılarak fekal kalprotektin düzeylerinin referans aralığı belirlenmiştir. Toplamda 115 birey değerlendirmeye alınmış, Tukey yöntemi ile uç değer analizi yapılmış ve biyolojik olarak anlamlı olmayan uç değerler dışlandıktan sonra analizler 103 birey üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşım, CLSI EP28-A3c kılavuzuna uygun olarak non-parametrik persentil yöntemi ile referans aralığı belirleme sürecinin bir parçası olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda verilerin normal dağılmaması nedeniyle, CLSI EP28-A3c kılavuzunun önerdiği gibi non-parametrik persentil yöntemi (2.5 ve 97.5 persentiller) tercih edilmiştir. Robust yöntemle yapılan hesaplamada elde edilen alt sınır değeri negatif çıktığı için biyolojik olarak geçersiz kabul edilmiş ve non-parametrik yaklaşım tercih edilmiştir. Aynı şekilde, parametrik yöntemle elde edilen alt sınır da negatif olduğundan klinik anlamlılığı bulunmamaktadır. Bu bulgu, fekal kalprotektin gibi biyolojik olarak sıfırın altında değer alamayacak parametreler için dağılımdan bağımsız yöntemlerin önemini vurgulamaktadır.

Meta-analiz ve geniş kapsamlı derleme makalelerinden elde edilen verilere göre, klinik uygulamada endoskopi incelemesi gerektiren durumların taramasında 50 µg/g fekal kalprotektin değeri, hem literatürde hem de ticari ELISA kitlerinde en yaygın kabul gören eşik değer olarak benimsenmiştir (Park, 2020). Çalışmamızda elde ettiğimiz referans aralığı ise 10.0–379.6 µg/g olarak belirlenmiştir. Bu değer, mevcut literatürle benzerlik ve farklılıklar göstermektedir. Örneğin Coorevits ve ark. (2013), sağlıklı bireylerde FK düzeyinin 30–110 µg/g aralığında değiştiğini belirtmiştir. Park'ın yaptığı çalışmada (2020) ise Güney Kore'de yaşayan 30 ila 80 yaş arasındaki sağlıklı kadın ve erkek bireyler seçilmiştir. Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin (n=45) fekal kalprotektin düzeyleri 0–545,9 µg/g aralığında geniş bir dağılım göstermiştir ve sağlıklı yetişkinlerde yaş ile anlamlı farklılık saptanmıştır. Vazquez ve ark. (2017) yaptığı çalışmada da ≥ 170 µg/g düzeyindeki fekal kalprotektinin, endoskopik aktivite varlığı açısından yüksek olasılığı öngörmekte olduğu; ≤ 71 µg/g düzeyindeki fekal kalprotektinin ise mukozal iyileşme olasılığını öngörmekte etkili

olduğu bulunmuştur. Ancak Mumolo ve arkadaşları (2018) ise, farklı çalışmalarda referans aralıklarının laboratuvarlara göre değiştiğini ve her merkezin kendi aralığını belirlemesi gerektiğini vurgulamıştır. Çalışmamızın bulgularına bakılarak farklı popülasyonlarda referans değerlerinin değişebileceği öngörülmektedir. Fekal kalprotektini etkileyebilecek; beslenme modeli, ağrı kesici kullanımı gibi farklı parametreler değerlendirilerek yapılacak bir çalışma daha hassas sonuçlar verecektir.

Fekal kalprotektin düzeylerinin yaşla birlikte artabileceği literatürde belirtilmiştir (Burri ve Beglinger, 2014). Çalışmamızda da yaş ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Spearman rho = 0.263, p < 0.05). Bu bulgu, yaş faktörünün FK düzeylerini etkileyebileceğini göstermekte olup özellikle ileri yaştaki bireylerde değerlendirmenin dikkatle yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Cinsiyete göre FK düzeyleri incelendiğinde, kadın ve erkek bireyler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, mevcut literatürle uyumludur. Örneğin, Fall ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada da kadın ve erkek bireyler arasında fekal kalprotektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 50–65 yaş aralığındaki 382 sağlıklı bireyden oluşan bu çalışmada immünotürbidimetrik yöntemle FK kesme değerleri < 199 µg/g (toplam), < 184 µg/g (kadın), < 215 µg/g (erkek) olarak bulunmuştur. Van Rheenen ve ark. (2010) yaptığı meta-analizde fekal kalprotektin düzeyinin ölçülmesiyle yapılan taramanın, endoskopi gerektiren yetişkin sayısında %67 oranında bir azalma sağlayacağı öngörülmüştür. Bu tarama stratejisinin olumsuz yanı, yanlış negatif test sonucu nedeniyle yetişkinlerin %6'sında tanının gecikmesi olarak öngörülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışmanın fekal kalprotektin düzeyleri için güvenilir bir referans aralığı sunduğu ve FK'nin klinik kullanımına yönelik katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak, örneklem büyüklüğünün CLSI'nin önerdiği 120 kişi sınırının biraz altında kalması, elde edilen aralıkların güven aralığını genişletebilecek bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, ileride daha geniş örnekleme yapılacak çalışmalarda referans aralığının daha hassas bir şekilde belirlenmesi mümkündür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, fekal kalprotektin düzeylerinin sağlıklı bireylerdeki referans aralığını belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler; herhangi bir gastrointestinal semptom göstermeyen, sistemik hastalığı bulunmayan ve kolonoskopi bulguları normal olan bireylerden oluşmaktadır. Fekal kalprotektin, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) tanısında yaygın olarak kullanılan, non-invaziv ve duyarlı bir biyobelirteçtir. Ancak klinik kullanımda doğru yorum yapılabilmesi için güvenilir ve popülasyona özgü referans aralıklarının belirlenmesi gereklidir.

Bulduğumuz referans aralığının, fekal kalprotektin düzeylerinin yorumlanmasında klinisyenlere yol gösterici olabilecek düzeyde klinik anlamlılığa sahip olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş, ancak yaş ile FK düzeyleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum, yaşın fekal kalprotektin düzeyleri üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, literatürde yer alan benzer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda fekal kalprotektin düzeyleri benzer aralıklar göstermekte, ancak kullanılan yöntem, örnek tipi, yaş grubu ve beslenme durumu gibi faktörler arası farklılıklar aralıkların değişkenlik göstermesine neden olabilmektedir. Bu nedenle her ülkenin ve hatta her laboratuvarın kendi popülasyonuna özgü referans aralıklarını belirlemesi önerilmektedir.

Bu çalışmanın en önemli katkısı, Türkiye'deki sağlıklı yetişkin popülasyonundan elde edilen veriler doğrultusunda fekal kalprotektin için non-parametrik yaklaşımla referans aralığını belirlemiş olmasıdır. Bu sonuçların, klinik tanı ve izlem süreçlerinde fekal kalprotektin düzeylerinin daha doğru ve güvenilir bir şekilde yorumlanmasına olanak tanıyacağı umulmaktadır. Aynı zamanda gereksiz endoskopik girişimlerin önlenmesine ve sağlık kaynaklarının daha etkin kullanılmasına katkı sağlayabilir.

Öneriler

1. Fekal kalprotektin düzeylerinin yorumlanmasında, laboratuvarların kendi popülasyonuna özgü referans aralıklarını oluşturması önemlidir.
2. Yaş faktörünün FK düzeyleri üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak, özellikle ileri yaş bireyler için yaşa özel referans aralıklarının belirlenmesi önerilmektedir.
3. Cinsiyet farkı bu çalışmada anlamlı çıkmasa da, daha büyük örneklemle yapılacak çalışmalarda bu değişkenin etkisi yeniden değerlendirilmelidir.
4. Türkiye'nin farklı bölgelerinde, daha geniş yaş aralıklarını kapsayan çok merkezli ve daha büyük örnekleme sahip çalışmalarla referans aralıklarının desteklenmesi, ulusal düzeyde standardizasyon sağlayacaktır.
5. Klinik pratikte fekal kalprotektin testinin yorumlanmasında, bu çalışmada elde edilen referans aralığının göz önünde bulundurulması, yanlış pozitif ya da yanlış negatif yorumları azaltabilir.
6. FK düzeylerinin diyet, egzersiz, ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenip etkilenmediği konusunda daha fazla araştırma yapılması önem arz etmektedir, bu sayede klinik değerlendirmelerde dış etkenlerin etkisi minimize edilebilir.

Bu bağlamda, fekal kalprotektin düzeylerinin yorumlanmasında standart ve güvenilir referans aralıklarının oluşturulması, hem hasta yönetimi hem de sağlık hizmetlerinin kalitesi açısından önemli bir gerekliliktir.

Sınırlılıklar

Örneklem büyüklüğümüz (n=103), CLSI'nin non-parametrik yöntem ile %90 güven aralığında referans aralığı hesaplanması için önerdiği 120 kişilik sınıra yakın olmakla birlikte biraz altında kalmıştır. CLSI'nin belirttiği üzere teorik olarak 39 örnekle %95 referans aralığı hesaplanabilse de; bu durum, hesaplanan referans aralığının güven aralığını bir miktar genişletebilir. Gelecekte daha hassas ölçüm yapabilen kitlelerle ve daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalar, bu aralıkların daha da rafine edilmesine olanak tanıyacaktır.

Bir diğer kısıtlılık ise örneklemin hepsinin kolonoskopisi normal çıkan

gönüllülerden oluşamamasıdır. Hasta kısıtlılığı nedeni ile sağlıklı gönüllüler de çalışmaya dahil edilmek durumunda kalmıştır. Tamamen normal kolonoskopi olan gönüllüler ile yapılacak bir çalışmanın daha hassas sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- İpek, S., Çekiç, C., Yüksel, E. S., Kalender, M. E., Gümüş, Z. Z., Arabul, M., ... & Ünsal, B. (2016). İnflamatuvar bağırsak hastalığında fekal kalprotektinin akut faz reaktanları ve endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonu ve hastalık şiddetine göre fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 15(1), ss. 5-10.
- Kopylov, U., Yung, D. E., Engel, T., Avni, T., Battat, R., Ben-Horin, S., Plevris, J. N., Eliakim, R., & Koulaouzidis, A. (2016). Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(10), ss. 1137–1144.
- Lai, H. H., Chiu, C. H., Kong, M. S., Chang, C. J., & Chen, C. C. (2019). Probiotic *Lactobacillus casei*: Effective for managing childhood diarrhea by altering gut microbiota and attenuating fecal inflammatory markers. *Nutrients*, 11(5).
- Li, J., Zhao, X., Li, X., Lu, M., & Zhang, H. (2019). Systematic review with meta-analysis: Fecal calprotectin as a surrogate marker for predicting relapse in adults with ulcerative colitis. *Mediators of Inflammation*.
- Manceau, H., Chicha-Cattoir, V., Puy, H., & Peoc'h, K. (2017). Fecal calprotectin in inflammatory bowel 5. diseases: Update and perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(4), ss. 474–483.
- Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., Sandborn, W. J., & Feagan, B. G. (2015). 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. *American Journal of Gastroenterology*, 110(6), ss. 802–819.
- Nilsen T. Sunde, K., Hansson L.O. (2016). A novel turbidimetric immunoassay for fecal calprotectin optimized for routine chemistry analyzers. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*.
- Okumuş, E. Ü. (2019). Ülseratif kolit olgularının aktivasyon takibinde fekal kalprotektin değerinin endoskopik aktivite skorlaması ile karşılaştırılması. (Tıpta Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi). YÖK Tez Merkezi.
- Pathirana, G., Chubb, P., S., Gillett, M. J., & Vasikaran, S. D. (2018) Faecal Calprotectin. In *Clin Biochem Rev*,39(3), ss. 77-90.
- Schoepfer, A. M., Beglinger, C., Straumann, A., Safroneeva, E., Romero, Y., Armstrong, D., Schmidt, C., Trummer, M., Pittet, V., & Vavricka, S. R. (2013). Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the light index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(2), ss. 332–341.
- Hu, T., Zhang, Z., Song, F., Zhang, W., & Yang, J. (2023). Evaluation of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis by Fecal Calprotectin vs. Fecal Immunochemical Test: A Systematic Review and Meta-analysis. In *Turkish Journal of Gastroenterology* (Vol. 34, Issue 9, pp. 892–901). AVES. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22812>
- Zhao, Y., Xu, M., Chen, Y., et al. (2022). Comparison of the Accuracy of Fecal Immunochemical Test and Fecal Calprotectin in Judging Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 28(10), 1527–1536.
- Zeng, J., Huai, M., Ge, W., Yang, Z. ve Pan, X. (2024). Development and validation of diagnosis model for inflammatory bowel diseases based on a serologic biomarker panel: A decision tree model study. *Arab Journal of Gastroenterology*, 26, 45-52. doi: 10.1016/j.ajg.2024.05.003

- Mumolo, M. G., Bertani, L., Ceccarelli, L., Laino, G., Fluri, G. di, Albano, E., Tapete, G., ve Costa, F. (2018). From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World Journal of Gastroenterology*, 24(33), 3681–3694. doi: 10.3748/wjg.v24.i33.3681
- Joishy, M., Davies, I., Ahmed, M., Wassel, J., Davies, K., Sayers, A. ve Jenkins, H. (2008). Fecal Calprotectin and Lactoferrin as Noninvasive Markers of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(1), 48–54. doi:10.1097/mpg.0b013e31816533d3
- Garcia, V., Perera, Y. R. ve Chazin, W. J. (2022). A Structural Perspective on Calprotectin as a Ligand of Receptors Mediating Inflammation and Potential Drug Target. *Biomolecules*, 12(4), 1-14. Doi: 10.3390/biom12040519
- Feakins, R. M. (2013). Inflammatory bowel disease biopsies: Updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *Journal of Clinical Pathology*, 66(12), 1005–1026. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201885>
- Ertekin, V., Ayşe, M., Selimoğlu, A., Turgut, A., ve Bakan, N. (2010). Fecal Calprotectin Concentration in Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(8), 544- 546. Doi: 10.1097/MCG.0b013e3181cadbc0
- Levine, A., Wine, E., Assa, A., Sigall Boneh, R., Shaoul, R., Kori, M., Cohen, S., Peleg, S., Shamaly, H., On, A., Millman, P., Abramas, L., Ziv-Baran, T., Grant, S., Abitbol, G., Dunn, K. A., Bielawski, J. P. Ve van Limbergen, J. (2019). Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, 157(2), 440-450. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.021>
- Qu, Y., Xu, W., Han, J., Zhou, W. ve Wu, H. (2020). Diagnostic value of fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis: A meta-analysis. *Early Human Development*, 151. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105170>
- Burri, E. ve Beglinger, C. (2014). The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 8(2), 197–210. Doi: 10.1586/17474124.2014.869476
- Menees, S. B., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. D. (2015). A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *American Journal of Gastroenterology*, 110(3), 444–454. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6>
- Jung, S., Kim, K. M., Youn, S. M., & Kim, K. N. (2022). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effects of Multi-Strain Synbiotic in Patients with Functional Diarrhea and High Fecal Calprotectin Levels: A Pilot Study. *Nutrients*, 14(23). <https://doi.org/10.3390/nu14235017>
- Reinisch, W., Bressler, B., Curtis, R., Parikh, A., Yang, H., Rosario, M., Røseth, A., Danese, S., Feagan, B., Sands, B. E., Ginsburg, P., Dassopoulos, T., Lewis, J., Xu, J., & Wyant, T. (2019). Fecal calprotectin responses following induction therapy with vedolizumab in moderate to severe ulcerative colitis: A post hoc analysis of gemini 1. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(4), 803–810. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy304>
- Tibble JA, Bjarnason I. (2001). Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 7(4), 460-465. doi: 10.3748/wjg.v7.i4.460
- Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. (1992). Assessment of neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 27, 793-798. <https://doi.org/10.3109/00365529209011186>

- Özdener, M. (2012). Çocukluk çağı bağırsak enfeksiyonlarında fekal kalprotektin ve fekal laktoferrinin yeri. (Tıpta uzmanlık tezi). Yök Tez.
- Adanır, H. ve Akıncioğlu, P. (2022). Sistemik immün-inflamasyon indeksinin ülseratif kolitteki önemi. *Dicle Tıp Dergisi*, 49(3), 521–528. <https://doi.org/10.5798/dicletip.1170395>
- Kaplan, G. G. ve Windsor, J. W. (2021). The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 18(1), 56–66. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x>
- Dastyeh, M., Gottwaldová, J. ve Čermáková, Z. (2015). Calprotectin and lactoferrin in the cerebrospinal fluid; Biomarkers utilisable for differential diagnostics of bacterial and aseptic meningitis? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(4), 599–603. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0775>
- Kivelä, L., Lindfors, K., Lundin, K. E. A. ve Størdal, K. (2024). Review article: Faecal biomarkers for assessing small intestinal damage in coeliac disease and environmental enteropathy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 60, 988-1004. <https://doi.org/10.1111/apt.18234>
- Schiepatti, A., Cappellini, A., Maimaris, S., Minerba, P., Retrosi, M., Mantica, G., Scarcella, C., Delogu, C., Arpa, G., Bianchi, P. I., Sabatino, A. di ve Biagi, F. (2024). Fecal calprotectin measurement as a biomarker of severe disease phenotype in celiac disease and non-celiac enteropathies. *Digestive and Liver Disease*. 15(49). <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.09.010>
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., ... Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769–2778. doi:10.1016/s0140-6736(17)32448-0
- Tenlik, İ., Coşkun, O., Çapraz, M., Gökbulut, V. ve Öztürk, Ö. (2023). Ülseratif kolit aktivitesi ve şiddetinin invaziv olmayan biyobelirteçler ile değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 22(2), 59–66. <https://doi.org/10.17941/agd.1348965>
- Wang, R., Li, Z., Liu, S. ve Zhang, D. (2023). Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*, 13(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065186>
- Mulak, A., Koszewicz, M., Panek-Jeziorna, M., Koziorowska-Gawron, E. ve Budrewicz, S. (2019). Fecal calprotectin as a marker of the gut immune system activation is elevated in parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13(992). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00992>
- Walsham, N., and Sherwood, R. (2016). Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 9, 21–29. doi: 10.2147/CEG.S51902
- Kowalski, K., and Mulak, A. (2019). Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 25, 48–60. doi: 10.5056/jnm18087
- Kelly, L. P., Carvey, P. M., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Shaikh, M., Bakay, R. A. ve Kordower C. H. (2014). Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 29, 999–1009. doi: 10.1002/mds.25736
- Schwiertz, A., Spiegel, J., Dillmann, U., Grundmann, D., Bürmann, J., Faßbender, K., ... Unger, M. M. (2018). Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 50, 104–107. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.022
- Coorevits, L., Baert, F. J. ve Vanpoucke, H. J. M. (2013). Faecal calprotectin: Comparative study of the quantum blue rapid test and an established ELISA method. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(4), 825–831. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0386>

Whitehead, S. J., French, J., Brookes, M. J., Ford, C. ve Gama, R. (2013). Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Annals of Clinical Biochemistry*, 50(1), 53–61. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.011272>

Oyaert, M., Boel, A., Jacobs, J., van den Bremt, S., de Sloovere, M., Vanpoucke, H. ve van Hoovels, L. (2017). Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(10), 1564–1573. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-1012>

Naismith, G. D., Smith, L. A., Barry, S. J. E., Munro, J. I., Laird, S., Rankin, K., Morris, A. J., Winter, J. W. ve Gaya, D. R. (2013). A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 37(6), 613–621. <https://doi.org/10.1111/apt.12221>

Moum, B., Jahnsen, J. ve Bernklev, T. (2010). Fecal calprotectin variability in Crohn's disease. In *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(7), 1091–1092. <https://doi.org/10.1002/ibd.21136>

Lasson, A., Stotzer, P. O., öhmanb, L., Isakssonc, S., Sapnara, M., & Strid, H. (2015). The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 9(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.002>

Rogler G, Aldeguer X, Kruis W, et al. (2013). Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: expert clinical opinion. *J Crohns Colitis*. 7, 670–677.

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

Fu, Y., Wang, L., Xie, C., Zou, K., Tu, L., Yan, W. ve Hou, X. (2017). Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02835-5>

Kalantari, H., Taheri, A. ve Yaran, M. (2015). Fecal calprotectin is a useful marker to diagnose ulcerative colitis from irritable bowel syndrome. *Advanced Biomedical Research*, 4(1), 85. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.156647>

Lee, Y. W., Lee, K. M., Lee, J. M., Chung, Y. Y., Kim, D. B., Kim, Y. J., Chung, W. C. ve Paik, C. N. (2019). The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Korean Journal of Internal Medicine*, 34(1), 72–80. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.324>

Vázquez-Morón, J. M., Pallarés-Manrique, H., Machancoses, F. H., Ramos-Lora, M., & Ruiz-Frutos, C. (2017). Accurate cut-offs for predicting endoscopic activity and mucosal healing in crohn's disease with fecal calprotectin. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 109(2), 130–136. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4542/2016>

Yamamoto, T. (2015). The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative crohn's disease. In *United European Gastroenterology Journal* (Vol. 3, Issue 1, pp. 5–10). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2050640614558106>

Frøslie K. F., Jahnsen J., Moum B. A., Vatn, M. H. (2007). Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 133(2), 412-22.
DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.051

Rogler, G., Singh, A., Kavanaugh, A. ve Rubin, D. T. (2021). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*, 161(4), 1118-1132.

- Adolph, T. E., Meyer, M., Schwärzler, J., Mayr, L., Grabherr, F. Ve Tilg, H. (2022). The metabolic nature of inflammatory bowel diseases. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 19(12), 753–767. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00658-y>
- Agrawal, M., Allin, K. H., Petralia, F., Colombel, J. F. ve Jess, T. (2022). Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 19(6), 399–409. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00593-y>
- Hazel, K. ve O'Connor, A. (2020). Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11. <https://doi.org/10.1177/2040622319899297>
- Cai, Z., Wang, S. ve Li, J. (2021). Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765474>
- Jairath, V. ve Feagan, B. G. (2020). Global burden of inflammatory bowel disease. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(1), 2–3. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30358-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30358-9)
- Nielsen OH, Ainsworth MA. (2013). Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 369:754–62. doi: 10.1056/NEJMct1209614
- Rubin, J. E. ve Crowe, S. E. (2020). Celiac disease. *Annals of Internal Medicine*, 172(1). <https://doi.org/10.7326/AITC202001070>
- Lebwohl, B. ve Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. In *Gastroenterology*, 160(1), 63–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
- Iversen, R. ve Sollid, L. M. (2025). The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*, 57, 47–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis>
- Stefanolo, J. P., Zingone, F., Gizzi, C., Marsilio, I., Espinet, M. L., Smecuol, E. G., Khaouli, M., Moreno, M. L., Pinto-Sánchez, M. I., Niveloni, S. I., Verdú, E. F., Ciacci, C. ve Bai, J. C. (2022). Upper gastrointestinal endoscopic findings in celiac disease at diagnosis: A multicenter international retrospective study. *World Journal of Gastroenterology*, 28(43), 6157–6167. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i43.6157>
- Ferretti, F., Branchi, F., Orlando, S., Roncoroni, L., Barigelletti, G., Fabiano, S., Vecchi, M., Penagini, R., Doneda, L. ve Elli, L. (2022). Effectiveness of Capsule Endoscopy and Double-Balloon Enteroscopy in Suspected Complicated Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(4), 941-949. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.010>
- Cuida, M., Brun, J. G., Tynning, T. Ve Jonsson, R. (1995). Calprotectin levels in oral fluids: the importance of collection site. *Eur J Oral Sci*, 103, 8-10.
- Jukic, A., Bakiri, L., Wagner, E. F., Tilg, H. ve Adolph, T. E. (2021). Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, 70(10), 1978–1988. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324855>
- Mortensen, O. H., Andersen, K., Fischer, C., Nielsen, A. R., Nielsen, S., Åkerström, T., Aastrøm, M. B., Borup, R. ve Pedersen, B. K. (2008). Calprotectin is released from human skeletal muscle tissue during exercise. *Journal of Physiology*, 586(14), 3551–3562. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.153551>
- Robertson, D. J. ve Selby, K. (2020). Fecal Immunochemical Test: The World's Colorectal Cancer Screening Test. In *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 30(3), 511–526. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.02.011>
- Dumitrescu, L., Marta, D., Dănău, A., Lefter, A., Tulbă, D., Cozma, L., Manole, E., Gherghiceanu, M., Ceafalan, L. C. Ve Popescu, B. O. (2021). Serum and Fecal Markers of Intestinal Inflammation and

Intestinal Barrier Permeability Are Elevated in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.689723>

Trefflich, I., Dietrich, S., Braune, A., Abraham, K. ve Weikert, C. (2021). Short-and branched-chain fatty acids as fecal markers for microbiota activity in vegans and omnivores. *Nutrients*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/nu13061808>

Niedermaier, T., Balavarca, Y. ve Brenner, H. (2020). Stage-Specific Sensitivity of Fecal Immunochemical Tests for Detecting Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. In *American Journal of Gastroenterology*, 115(1), 56–69. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000465>

Becker, A., Schmartz, G. P., Gröger, L., Grammes, N., Galata, V., Philippeit, H., Weiland, J., Ludwig, N., Meese, E., Tierling, S., Walter, J., Schwiertz, A., Spiegel, J., Wagenpfeil, G., Faßbender, K., Keller, A. ve Unger, M. M. (2022). Effects of Resistant Starch on Symptoms, Fecal Markers, and Gut Microbiota in Parkinson's Disease. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*, 20(2), 274–287. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.08.009>

Segura, V., Ruiz-Carnicer, Á., Pizarro, Á., González-Naranjo, C., Díaz, J., Coronel-Rodríguez, C., Argüelles-Arias, F., Garzón-Benavides, M., Sousa, C. ve Comino, I. (2025). Limitations of Faecal Calprotectin in Detecting Histological Changes and Persistent Villous Atrophy in Patients With Coeliac Disease on a Gluten-Free Diet. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/apt.70114>

Trzepizur, M. ve Toporowska-Kowalska, E. (2021). Application of faecal calprotectin as marker of gastrointestinal tract disorders. *Pediatrics Polska*, 96(3), 198–206. <https://doi.org/10.5114/POLP.2021.109306>

Seidita, A., Giuliano, A., Soresi, M., Chiavetta, M., Nardi, E., Mogavero, G., Giannone, G., Carroccio, A. ve Mansueto, P. (2024). Fecal calprotectin levels in patients with non-celiac wheat sensitivity: a proof of concept. *Internal and Emergency Medicine*, 19(5), 1255–1266. <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03595-7>

Huang, K. Y., Wang, F. Y., Lv, M., Ma, X. X., Tang, X. D. ve Lv, L. (2023). Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. In *World Journal of Gastroenterology*, 29(26), 4120–4135. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i26.4120>

Bonetto, S., Fagoonee, S., Battaglia, E., Grassini, M., Saracco, G. M. ve Pellicano, R. (2021). Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. *Polish Archives of Internal Medicine*, 131(7–8), 709–715. <https://doi.org/10.20452/pamw.16067>

Goldstein, R. S. ve Cash, B. D. (2021). Making a Confident Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology Clinics of North America*, 50(3), 547–563. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.03.004>

Black, C. J. (2021). Review article: Diagnosis and investigation of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 54(1), 33–43. <https://doi.org/10.1111/apt.16597>

Camilleri, M. (2021). Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(9), 865–877. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22532>

Lacy, B. E., & Patel, N. K. (2017). Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. In *Journal of Clinical Medicine*, 6(11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>

Ayling, R. M. ve Kok, K. (2018). Fecal calprotectin. *Advances in clinical chemistry*, 87, 161-190.

Kalla, R., Kennedy, N. A., Ventham, N. T., Boyapati, R. K., Adams, A. T., Nimmo, E. R., ... ve Satsangi, J. (2016). Serum calprotectin: a novel diagnostic and prognostic marker in inflammatory bowel diseases. *Official journal of the American College of Gastroenterology*, 111(12), 1796-1805.

Gheibi, N., Ghorbani, M., Shariatifar, H. ve Farasat, A. (2019). In silico assessment of human Calprotectin subunits (S100A8/A9) in presence of sodium and calcium ions using Molecular Dynamics simulation approach. *PLoS One*, 14(10).

Al-Beltagi, M., Saeed, N. K., Bediwy, A. S. ve Elbeltagi, R. (2024). Fecal calprotectin in pediatric gastrointestinal diseases: Pros and cons. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 13(2).

Oka, A., Kawashima, K., Kishimoto, K., Kotani, S., Fukunaga, M., Fukuba, N., Mishima, Y., Oshima, N., Ishimura, N., Awoniyi, M. ve Ishihara, S. (2024). Validation of rapid fecal calprotectin assay using particle enhanced turbidimetric immunoassay for inflammatory bowel disease. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51580-z>

Koninckx, C. R., Donat, E., Benninga, M. A., Broekaert, I. J., Gottrand, F., Kolho, K. L., Lionetti, P., Miele, E., Orel, R., Papadopoulou, A., Pienar, C., Schäppi, M. G., Wilschanski, M. ve Thapar, N. (2021). The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 72(4), 617–640. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046>

Hamer, H. M., Mulder, A. H. L., de Boer, N. K., Crouwel, F., van Rheenen, P. F., Spekle, M., Vermeer, M., Wagenmakers-Huizinga, L. ve Muller Kobold, A. C. (2022). Impact of Preanalytical Factors on Calprotectin Concentration in Stool: A Multiassay Comparison. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, 7(6), 1401–1411. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac057>

Yang, Z., Clark, N. ve Park, K. T. (2014). Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(2), 253-262. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.028>

Goll, R., Heitmann, R., Moe, Ø. K., Carlsen, K. ve Florholmen, J. (2019). Head to head comparison of two commercial fecal calprotectin kits as predictor of Mayo endoscopic sub-score and mucosal TNF expression in ulcerative colitis. *PLoS ONE*, 14(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224895>

Labaere, D., Smismans, A., van Olmen, A., Christiaens, P., D'Haens, G., Moons, V., Cuyle, P. J., Frans, J. ve Bossuyt, P. (2014). Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal*, 2(1), 30–37. <https://doi.org/10.1177/2050640613518201>

ALPCO. (2025). Calprotectin Immunoturbidimetric Assay: Instructions for use (Rev. 3.1). <https://www.alpco.com> (Erişim Tarihi: 9.05.2025 23:26)

Konstantinides, S. V., Gkolfakis, P. Ve Triantafyllou, K. (2018). Practical guidance on the use of faecal calprotectin. *Annals of Gastroenterology*, 31(1), 47–54. doi: 10.1136/flgastro-2016-100762

Smith LA, Gaya DR. (2012). Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 18(46), 6782. doi: 10.3748/wjg.v18.i46.6782. PMID: 23239916; PMCID: PMC3520167.

National Institute for Health and Care Excellence. (2013). Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg11>

Perry, R. W., Mummery, D., Alexander, J. L., Hicks, L. C., & Williams, H. R. (2024). Faecal calprotectin in primary care: is its current use supported by the evidence?. *British Journal of General Practice*, 74(740), 134-136. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X682525>

Zhang, W., Wong, C. H., Chavannes, M., Mohammadi, T., & Rosenfeld, G. (2019). Cost-effectiveness

of faecal calprotectin used in primary care in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *BMJ open*, 9(4). doi: 10.1136/bmjopen-2018-027043

Karabulut, A. ve Kaya, M. (2023). Crohn's disease from past to present: research trends and global outcomes with scientometric analysis during 1980 to 2022. *Medicine*, 102(35). doi: 10.1097/MD.00000000000034817

Cockburn, E., Kamal, S., Chan, A., Rao, V., Liu, T., Huang, J. Y., & Segal, J. P. (2023). Crohn's disease: an update. *Clinical Medicine*, 23(6), 549-557. doi: 10.7861/clinmed.2023-0493

Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., ... ve Sica, G. S. (2020). Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology direct*, 15(1), 23. DOI: 10.1186/s13062-020-00280-5

Van Rheenen, P. F., Van de Vijver, E. ve Fidler, V. (2010). Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Bmj*, 341. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>

Fall, T., Hedman, A., Pershagen, G., Andolf, E., Almqvist, C., Helmersson-Karlqvist, J., & Larsson, A. (2019). Reference Intervals for Fecal Calprotectin in Pregnant Women Using a Particle Enhanced Turbidimetric Assay. *Clinical Laboratory*, 65(7). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170412

Park, S. Y. (2020). Age-related fecal calprotectin concentrations in healthy adults. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 52(3), 181-187. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2020.52.3.181>

Pathirana, W. G. W., Chubb, S. P., Gillett, M. J., & Vasikaran, S. D. (2018). Faecal calprotectin. *The Clinical Biochemist Reviews*, 39(3), 77. PMID: 30828114; PMCID: PMC6370282.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Nur Bengisu GÜLŞEN
Eğitim	
Lise	Mersin Yahya Akel Fen Lisesi (2014-2018)
Lisans	Marmara üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi-Beslenme ve Diyetetik(2018-2022)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı (2023-2025)
Doktora	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	İyi derecede (Yökdil: 88,75)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	

EK-1. Bilgilendirilmiş hasta gönüllü olur formu



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Fekal kalprotektinin referans aralığının belirlenmesi ile ilgili yeni bir araştırma yapmayı planlıyoruz. Bu araştırmanın amacı “**Endoskopisi normal çıkan bireylerde fekal kalprotektinin referans aralığını belirlemek**”dir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu form aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsiniz veya anketi doldururken istemezseniz son verebilirsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz, bu formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, **Endoskopi öncesinde sadece dışkı örneğine bakılarak fekal kalprotektin referans aralığına göre bireylerin sağlıklı olduğunun anlaşılabilceği’nin** ortaya konulmasıdır. **Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda** gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarılı bir şekilde tamamlanabilmesi için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz **Sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Ali AKBAŞ** veya onun görevlendireceği bir yardımcı araştırmacı tarafından veri toplanacak ve elde edilen veriler kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için **Fekal Kalprotektin’in çalışılmasına ilişkin numuneler size verilecek örnek kapları kullanılarak toplanacaktır**. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan yöntemlerde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Sayın **Prof. Dr. Ali Akbaş tarafından Balıkesir Üniversitesi’nin Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda** gerçekleşecek olan ölçüme dayalı bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin gizlilikle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi

EK-1. Bilgilendirilmiş hasta gönüllü olur formu(devamı)



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence araştırmacılar tarafından verildi (*Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim*).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde, Sayın **Nur Bengisu Gülşen'i 0535 036 15 10 (cep) no'lu** telefondan da arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve araştırmacı ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

İmzalı bu form kâğıdı iki kopya şeklinde düzenlenir ve bir kopyası katılımcıya verilir.

Tarih: /.... /.....

Gönüllü Katılımcının

Sorumlu Araştırmacının

yada Yasal Temsilcisinin

Adı ve Soyadı:

Adı ve Soyadı:

Adres:

Adres:

Telefon:

Telefon:

İmza:

İmza:

*Ölçümü yapılacak değişkenlere ilişkin yöntemler detaylı bir şekilde metin içine yazılmalıdır.

** Sorumlu araştırmacı: Araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış kişi(leri) ifade eder.

***Yardımcı araştırmacı: Sorumlu araştırmacının gözetiminde araştırma ekibinde yer alan kişi(leri) ifade eder.

****Tüm boşluklar düzenlenirken kalın karakter ile yazılmalıdır.

EK-2. Bilgilendirilmiş sağlıklı beyan formu

SAĞLIK DURUMU BEYAN FORMU

Balıkesir Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan "Fekal Kalıprotektin Referans Aralığının Belirlenmesi" adlı klinik çalışmaya gaita örneği vermek için sağlık yönünden engel bir durumumun bulunmadığını beyan ederim

...../...../20...

Beyanda bulunan gönüllünün:

Adı soyadı =:

İmzası =:

EK-3. Etik kurul raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.10.2024-E.440377



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :E-52859568-050.04-440377
Konu :Etik Kurul Görüşü

23.10.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Kurulumuz tarafından kayıtlarımıza uygun olarak düzenlenen Karar Formu yazımız ekinde gönderilmiştir.
Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Sibel ERGÜN
Kurul Başkanı

Dağıtım:
Prof. Dr. Ali AKBAŞ
Prof. Dr. Teoman DOĞRU
Arş. Gör. Dr. Kadir KUBAT

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSF61ZUR2L Pin Kodu :06182

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/balikesir-universitesi-ebys>


Adres:Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Çağış Yerleşkesi 10145 BALIKESİR
Telefon:2666121400 Faks:2666121412
Web:<http://www.balikesir.edu.tr>
Kep Adresi:balikesiruniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Selma Yazıcı
Unvanı: Kütüphaneci
Tel No: 101670



EK-3. Etik kurul raporu (devamı)


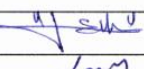
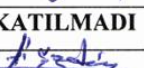

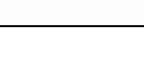
Evrak Tarih ve Sayısı: 23.10.2024-E.440377

 T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Fekal kalprotektin referans aralığının belirlenmesi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Balıkesir Üniversitesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir
	TELEFON	(0266) 612 14 18
	FAKS	(0 266) 612 14 17
	E-POSTA	sb.etikkurulu@balikesir.edu.tr
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Ali AKBAŞ
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI		T. Biyokimya AD.
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ		BAUN Tıp Fakültesi
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI, ADI-SOYADI		-
DESTEKLEYİCİ		-
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ (TÜBİTAK vb kaynaklardan destek alanlar için) UNVANI, ADI-SOYADI		-
YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ		Nur Bengisu GÜLŞEN BAUN Tıp Fakültesi Prof. Dr. Teoman DOĞRU BAUN Tıp Fakültesi- Gastroenteroloji AD Araş. Gör. Dr. M. Uğur YAĞCI BAUN Tıp Fakültesi-T. Biyokimya AD Dr. Kadir KUBAT BAUN Tıp Fakültesi- Gastroenteroloji AD
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Klinik Araştırma
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2024/164	Tarih: 01/10/2024
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve UYGUN BULUNMUŞ olup usulüne uygun gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik sakınca OLMADIĞINA oy birliğiyle karar verilmiştir. Araştırmanın tüm süreçlerinde ilgili kurum, kuruluş ve kişilerden gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.	

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı	Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma ile İlişkisi		İmza
			VAR	YOK	
Prof. Dr.	Sibel ERGÜN	Başkan		X	
Doç. Dr.	Hilmi BOLAT	Üye		X	KATILMADI
Doç. Dr.	Özkan IŞIK	Üye		X	
Doç. Dr.	Selda YÖRÜK	Üye		X	
Doç. Dr.	Sevde AKSU	Üye		X	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi	Emrah ÖZDEMİR	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Mehmet ÖZÜÇLİ	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Oğuzhan KORKUT	Üye		X	KATILMADI

EK-4. Etik kurul raporu(düzenleme onay)



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-52859568-050.04-496346
Konu : Etik Kurul Görüşü

12.03.2025

DAĞITIM YERLERİNE

Kurulumuz tarafından kayıtlarımıza uygun olarak düzenlenen Karar Formu yazınız ekte gönderilmiştir. Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Sibel ERGÜN
Kurul Başkanı

Dağıtım:
Prof. Dr. Ali AKBAŞ
Prof. Dr. Teoman DOĞRU
Arş. Gör. Dr. Mervan Uğur YAĞCI
Arş. Gör. Dr. Kadir KUBAT

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS9NKZY7LL Pin Kodu :34892

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/balikesir-universitesi-ebys>

Adres:Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Çağış Yerleşkesi 10145 BALIKESİR

Telefon:2666121400 Faks:2666121412

Web:<http://www.balikesir.edu.tr>

Keş Adresi:balikesiruniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Selma Yazıcı

Unvanı: Kütüphaneci

Tel No: 101670



EK-4. Etik kurul raporu (düzenleme onay devamı)

		T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Fekal kalprotektin referans aralığının belirlenmesi			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu			
	KURUL ADRESİ	Balıkesir Üniversitesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir			
	TELEFON	(0266) 612 14 18			
	FAKS	(0 266) 612 14 17			
	E-POSTA	sb.etikkurulu@balikesir.edu.tr			
KARAR BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ali AKBAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	T. Biyokimya AD.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAUN Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU ÜNVANI, ADI-SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ (TÜBİTAK vb kaynaklardan destek alanlar için) ÜNVANI, ADI-SOYADI	-			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Nur Bengisu GÜLŞEN BAUN Tıp Fakültesi Prof. Dr. Teoman DOĞRU BAUN Tıp Fakültesi- Gastroenteroloji AD Araş. Gör. Dr. M. Uğur YAĞCI BAUN Tıp Fakültesi-T. Biyokimya AD Dr. Kadir KUBAT BAUN Tıp Fakültesi- Gastroenteroloji AD			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Klinik Araştırma			
	Karar No: 2025/115	Tarih: 18/02/2025			
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler; araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve UYGUN BULUNMUŞ olup usulüne uygun gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik sakınca OLMADIĞINA oy birliğiyle karar verilmiştir. Araştırmacının tüm süreçlerinde ilgili kurum, kuruluş ve kişilerden gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Ünvanı	Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma ile İlişkisi		İmza
			VAR	YOK	
Prof. Dr.	Sibel ERGÜN	Başkan		X	
Doç. Dr.	Hilmi BOLAT	Üye		X	KATILMADI
Doç. Dr.	Özkan IŞIK	Üye		X	
Doç. Dr.	Selda YÖRÜK	Üye		X	
Doç. Dr.	Sevde AKSU	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Emrah ÖZDEMİR	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Mehmet ÖZÜÇLİ	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Oğuzhan KORKUT	Üye		X	