

İBH'da Yüksek Riskli Hastaları Öngörebilir Miyiz?

Prof. Dr. Ömer Sentürk

Anahat

- o Genel bilgiler
- o Crohn hastalığını öngörebilme
 - o Klinik öngörücüler
 - o Biyolojik öngörücüler
 - o Endoskopik öngörücüler
- o Ülseratif kolit hastalığını öngörebilme
 - o Klinik öngörücüler
 - o Biyolojik öngörücüler
 - o Endoskopik öngörücüler
- o Özet

Genel Bilgiler

- o Heterojen bir hastalık (CH, ÜK)
- o İlk tanı ve takipte ortaya çıkan klinik durumlar farklı
- o CH ilk tanıdan sonraki 10 yıl takipte;
 - o %40 inaktif ve benign seyirli
 - o %30 kronik aktif hastalık
 - o %30 sık relapslarla seyreden form
- o CH tanı konduktan 10 yıl sonra hastaların 1/2-1/3 striktüran veya penetran hastalık (intrabdominal veya perianal) yok
- o Tedavide farklı seçenekler ve tedavi maliyeti oldukça yüksek

Munkholm P, et al. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 699-706.
Louis E, et al. Gut 2001; 49: 777-782.

Genel Bilgiler

- o Tanıdan sonra 10 yılı aşan ÜK hastalarının %10'u cerrahiye gereksinim duyar
- o Kolektomi ihtiyacının başlıca nedenleri olarak:
 - o Kronik aktif hastalık
 - o Fulminant kolit
 - o Preneoplastik veya neoplastik lezyon gelişimi sayılabilir

Michener WM, et al. Cleve Clin Q 1982; 49: 13-16.
Hoie O, et al. Gastroenterology 2007; 132: 507-515.

Genel Bilgiler

- o Hastalığın mevcut durumu ve olası seyri de dikkate alınarak (öngörülerek) tedavi belirlenir
- o Etkili bir tedavi ile semptomlar ortadan kaldırılır, relaps sıklığı azaltılır, komplikasyon gelişimi önlenir
- o Tedavi ile hastalığın doğal seyri **değiştirilir?** (değiştirilmeye çalışılır)
- o Bunun gerçekleştirilebilmesi uygun hasta seçimi ile mümkün olabilir

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Öngörücüler

- o Hastalık seyri değişken
- o Retrospektif Norveç çalışması, 4 hasta profili var:
 - (1) şiddetli hastalıkla başlayıp (tanı anı), kısa süre sonra hastalık aktivitesinin azalıp kaybolması (%43)
 - (2) hafif aktivite ile başlayıp giderek kötüleşen (%3)
 - (3) aralıklarla aktifleşen, bunun dışında tamamen normal hastalar (%32)
 - (4) fluktuasyon gösteren kronik aktif hastalık (sürekli hastalık hali) (%19)
- o Hastalığın bu farklı profillerini yansıtabilecek klinik bir öngörücü yok
- o Farklı çalışmalarda pozitif bulgular

Solberg IC, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1430-1438.
Feagan BG, et al. CHARM study. Gastroenterology 2008; 135: 1493-99.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Öngörücüler

- CH'nın en belirgin özelliği **hastalığın lokalizasyonu** ile komplikasyon gelişimi arasında ilişkinin olması
- **T. ileal lokalizasyon** sıklıkla **striktür, internal penetran** davranış ve **cerrahi riski** taşır
- Proksimal **ince barsak** ve **üst GİT lokalizasyonu** hastalık nüksü, daha komplike hastalık, cerrahi ve daha fazla hastanede yatış riski taşır
- **Kolon tutulumu** (özellikle de rektum) yüksek oranda **perianal hastalık** riski taşır (ileal hastalıkta %12, kolonik tutulumda %41, rektal tutulumda %92)

Henckaerts L, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 972-980.
Romberg-Camps MJ, et al. Am J Gastroenterol 2009; 104: 371-383.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Öngörücüler

- Tanı anındaki **davranış şekli** zamanla değişebilir (non-striktüran non-penetran, striktüran, penetran)
- Bununla beraber tanı anındaki davranış şekli ilerideki hastalık seyrini ve olası komplikasyonları öngörmeyi sağlayabilir
- Striktüran veya intra-abdominal penetran karaktere sahip hastalar daha şiddetli hastalık seyrine ve daha fazla cerrahiye ihtiyaç duyarlar
- Tanı anında perianal hastalığa sahip hastalar daha fazla immunosupresif tedavi, cerrahi ve post-op nüks riskine sahiptir

Henckaerts L, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:972-980.
Romberg-Camps MJ, et al. Am J Gastroenterol 2009; 104: 371-383.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Öngörücüler

- **Tanı anında striktüran** davranış şekli ve **>5kg kilo kaybı** olan hastalar en az 2 ince barsak bölümünde veya kolonda cerrahi rezeksiyona ihtiyaç gösterir
- Avrupa merkezli çalışmada ise tanı anında striktüran veya penetran karaktere sahip hastalar ne ilk ataktan sonra tekrarlama riskinde artışa ve ne de cerrahi ile mortalitede artışa sahip değiller

Loly C, et al. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 948-954.
Wollers FL, et al. Gut 2006; 55: 447-449.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Öngörücüler

- **Tanıdan sonraki yıl** hastalık aktivitesi daha sonraki yıllarda olası hastalık aktivitelerini öngörebilir
- Tanıdan 1 yıl sonra remisyonunda olan hastaların %80'i sonraki yıllarda da remisyonunda kalmaya devam eder
- Aktif olan hastaların da %70-80'i hastalıklarını aktif olarak sürdürürler

Chow DK, et al. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 551-557.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Öngörücüler

- **Yaş** ve **cinsiyet** ile ilişkili hastalık seyrinde olası değişimler:
- **Genç hastalar** (özellikle <30 yaş) ciddi hastalık aktivitesine, daha yaygın ve komplike hastalığa, olumsuz seyre sahiptirler
- **Yaşlı hastalarda** (tanı anında) hafif artmış mortalite söz konusudur
- **Cinsiyet farklılığı** hastalık seyrinde ciddi bir etkiye sahip olmamakla beraber, kadınlarda cerrahi risk bir miktar artmıştır

Loly C, et al. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 948-954.
Wollers FL, et al. Gut 2006; 55: 447-449.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Öngörücüler

- Kilo kaybı, obezite ve sigara ile klinik seyir arasındaki ilişki:
- Tanı anında **kilo kaybı** olması daha şiddetli hastalığı ve geri dönüşü olmayan doku hasarını yansıtabilir
- **Obesite** olması daha şiddetli hastalık ve daha erken ve fazla cerrahi ihtiyacı gösterebilir
- **Sigara;**
 - daha şiddetli hastalık
 - striktür ve fistül gelişimi
 - daha fazla cerrahi risk, post op nüks olasılığı
 - daha fazla yatış
- **Az miktarda sigara** hastalık aktivitesini ve hastaneye yatış olasılığını artırır da cerrahi ihtiyacı artırmaz (farklı görüş)

Hass DJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 482-488.
Cosnes J, et al. Gastroenterology 2001; 120: 1093-1099.

Hastalık Seyrini Öngörebilen Durumlar (CH)

Belirteç	Öngörülen sonuç	Bağımsız çalışmalarla doğrulanmış
<i>İleal lokalizasyon</i>	Striktür ve internal penetran komplikasyonlar, cerrahi risk	Evet
<i>Proksimalden ileumun son 1/3 bölümüne kadar tutulum</i>	İlk ataktan sonra nüks, cerrahi risk	Hayır
<i>Kolonik ve rektal tutulum</i>	Perianal lezyonlar	Kısmen
<i>Tanı anında striktür veya internal penetran davranış</i>	Cerrahi risk	Evet
<i>Tanı anında perianal lezyonlar</i>	Olumsuz seyir (hastalık)	Evet
<i>Tanı anında <30 yaş</i>	Olumsuz seyir (hastalık)	Evet

Hastalık Seyrini Öngörebilen Durumlar (CH)

Belirteç	Öngörülen sonuç	Bağımsız çalışmalarla doğrulanmış
<i>Sigara</i>	Sık relaps, komplikasyon gelişimi, anti-TNF ajanlara suboptimal cevap	Evet
<i>Normal CRP</i>	Anti-TNF ajanlara suboptimal cevap	Evet
<i>Küratif cerrahiden 1 yıl sonra endoskopik lezyonlar</i>	Klinik nüksler	Evet

Hastalık Seyrini Öngörebilen Durumlar (CH)

Düşük Risk	Özellik	Yüksek Risk
>30 yaş	Tanı anında yaş	<30 yaş
Sınırlı	Anatomik tutulum	Yaygın
Yok	Perianal ve/veya şiddetli rektal hastalık	Var
Yüzeysel	Ülserler	Derin
Yok	Cerrahi rezeksiyon öyküsü	Var
Yok	Striktüran ve/veya penetran davranış	Var

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

- Özellikle **serolojik** ve **genetik** belirteçler hastalığın seyrini belirlemede kullanılır
- Multifaktöryel poligenik bir hastalık, farklı genetik zemin → Farklı hastalık profilleri
- Genetik belirteçler hastalığın seyrini öngörebilir mi?
- Çok sayıda gen (>150) CH gelişmesine zemin hazırlayabilir

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

- Hastalığın spesifik subtiplerinin gelişmesinde bu açıdan detaylı çalışma bulunmamaktadır
- Bu durum için bazı engeller mevcuttur:
 - hastalığın subfenotiplerinin açık ve net tanımlanma ihtiyacı
 - oldukça büyük hasta cohortu
 - ilişkileri yorumlamaya olanak sağlayacak istatistik bilgisi
- Bununla beraber CARD15 geni ile hastalık arasındaki anlamlı ilişki bu genin saptanmasından bu yana devam etmektedir

Jostins L, et al. Nature 2012; 491: 119–124.
Annese V, et al. Am J Gastroenterol 2005; 100: 84–92.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

- CARD15 geni** üzerinde en fazla çalışılan gen
- Striktüran ve/veya internal penetran davranış gösteren, cerrahi rezeksiyona ihtiyaç duyan ve post.op erken dönemde nüks olan hastalarla birliktelik gösteriyor
- Bununla beraber bu çalışmaların çoğunda ileal tutulum var

Annese V, et al. Am J Gastroenterol 2005; 100: 84–92.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

- 5q31 üzerinde lokalize IBD5 türleri **OCTN** (*carnitine/organic cation transporter*) geninde olduğu gibi perianal ve penetran hastalıkla birliktelik gösterir
- **DLG5** (*Drosophila disc large homologue 5*), **ATG16L1** (*autophagy-related 16-like 1*) genleri ve **IL23R** (*interleukin 23 receptor*) geni
 - daha şiddetli hastalık,
 - striktür ve/veya penetran hastalık davranışı gösterme ve
 - cerrahiye ihtiyaç duyma ile birliktelik gösterir

Henckaerts L, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:972-980.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

- İleal tutulumla birlikte **IL12B** geni yakınında lokalize **rs1363670 alleli** için homozigot olan hastalar daha fazla striktüran davranış gösterir
- Erkek cinsiyet ile birlikte **rs12704036 T allele** taşıyıcılığı gösteren hastalarda internal penetran hastalık görülür
- CARD15 gen türleri bulunmayan, kolonik tutulum gösteren, sigara içen ve **CDKAL1 rs6908425 C allele** taşıyıcılığına sahip hastalarda perianal hastalık gelişir

Targan SR, et al. Gastroenterology 2005; 128: 2020-2028.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

- Serolojik belirteçler de hastalığın seyrini öngörebilir
- **Anti-glycan** ve **anti-bakteriyel antikolar** üzerinde en fazla çalışılanlardır
- **ASCA, ALCA, ACCA, AMCA, CBir (flagellin), OmpC** komplekse (striktüran ve/veya internal penetran, cerrahiye ihtiyaç) olan hastalıkla birliktelik gösterirler
- Pediatrik hasta grubunda ASCA pozitifliği daha sık relaps, erken komplikasyonlar ve tekrarlayan cerrahi ihtiyacı gösterebilir

Targan SR, et al. Gastroenterology 2005; 128: 2020-2028.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

Bu belirteçlerin klinik olarak kullanılabilmesi için hala aşılması gereken sorunlar mevcuttur:

1. Demografik ve klinik özelliklerden (örneğin hastalık lokalizasyonu) etkilenmeksizin komplikasyonları öngörebilme?
2. Bu testlerin pozitif ve negatif prediktif değerlerinin en doğru şekilde hesaplanması?
3. Klinik olarak görülebilir olmasa da patolojik düzeyde olabilen komplikasyonlar saptanabilir mi? Bunların tedavi edilmesinin hasta ve/veya hastalık üzerine olan etkileri nasıl olur?

Benitez JM, Louis E. Dig Dis 2014;32:328-336

Hastalık Seyrini Öngörebilen Durumlar (CH)

Belirteç	Öngörülen sonuç	Bağımsız çalışmalarla doğrulanmış
CARD15 türleri	Striktür ve internal penetran komplikasyonlar, cerrahi risk	İleal lokalizasyonu öngörmeye anlamlı Pozitif prediktif değeri anlamlı
IBD5 bölgesi ve OCTN gen türleri	Perianal lezyonlar	Pozitif ve negatif prediktif değeri anlamlı
Anti-glycan ve anti-bakteriyel antikolar	Striktür ve internal penetran davranış, cerrahi risk	İleal lokalizasyonu öngörmeye anlamlı Pozitif prediktif değeri anlamlı
Apoptozis gen ve ADAM-17 gen türleri	Anti-TNF cevabı	Pozitif ve negatif prediktif değeri anlamlı

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Üzerinde Çalışılan Biyolojik Belirteçler -Biyomarkırlar-

Belirteçler	Öngörülmesi düşünülen temel hedefler
İBH ile yakın ilişkili >150 gen	Hastalık seyri, komplikasyon gelişimi, cerrahiye ihtiyaç
Kan proteomik profil	Tedavi cevabı
Mukoza proteomikler	Tedavi cevabı
CH tanısındaki endoskopik lezyonların kesin tipi	Hastalık seyri, komplikasyon gelişimi, cerrahiye ihtiyaç

Benitez JM, Louis E. Dig Dis 2014;32:328-336

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Endoskopik Belirteçler

Endoskopi, **tanısal** noktadan daha fazla dikkate alınmıştır

Lezyonların nasıl seyredeceğine ait değerlendirme daha sınırlıdır

- Konu ile ilgili ilk çalışma tek merkezli, retrospektif, 102 hasta:
 - En az 1 kolonik segmentte ve bunun da %60'ını aşan derin ülserlerin bulunması kolektomi riskinde artışla birtikellik gösteriyor
 - Başlangıçta şiddetli endoskopik lezyonlara sahip olanlarda daha sonra penetran komplikasyonlar geliyor

Allez M, et al. Am J Gastroenterol 2002; 97: 947-953.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Endoskopik Belirteçler

- Postop nüksün değerlendirildiği çalışma;
 - Neoterminal ileumda cerrahiden **6-12 ay sonra** saptanan ülserler daha sonra gelececek klinik nüksü yansıtır
 - <5 aftöz ülser 4.yılda relaps <%10
 - >%10 aftöz lezyon, geniş ülserler, diffüz ileit ve striktür = %100 relaps

Rutgeerts P, et al. Gastroenterology 1990; 99: 956-963.

CH Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Endoskopik Belirteçler

- Tıbbi tedavi esnasında elde edilen **mukozal iyileşme** → relaps, komplikasyon gelişimi ve cerrahi **AZ**
- Tam klinik remisyon sağlandığı halde **MUKOZAL İYİLEŞME SAĞLANAMAYAN** hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?
- Bu hastalarda tedavi değişikliği yapılmalı mıdır? Tedavi değişikliği ile mukozal iyileşme sağlanabilir mi?
- Anti-TNF'lerin kesilmesi ciddi klinik relaps ile birlikte

Baert F, et al. Gastroenterology 2010; 138: 463-468.

Hastalık Seyrini Öngörebilen Durumlar (CH)

Belirteç	Öngörülen sonuç	Bağımsız çalışmalarla doğrulanmış
<i>Derin kolonik ülserler</i>	Kolektomi	Hayır
<i>Endoskopik lezyon yok</i>	Anti-TNF ajanlara suboptimal cevap	Evet
<i>Mukozal iyileşme yok</i>	Klinik nüks	Kısmen

ÜK Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Belirteçler

- Hastalığın klinik seyri hastalar arasında oldukça değişken
- Tanıdan sonraki 10 yıl boyunca hastaların 1/5'inde ciddi bir relaps yok
- Hastaların yaklaşık yarısı 5 yılın üzerinde sakin bir seyir gösteriyor
- CH'da olduğu gibi hastalığın seyrinde hastalık lokalizasyonu etkili

Solberg IC, et al. IBSEN Study. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 431-40.

ÜK Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Belirteçler

- Pankolit (veya ekstensif kolit) hastalarında kolektomi, kolon kanseri ve dolayısıyla da mortalite artmıştır
- Kolektomi oranları:
 - pankolitte %35,
 - sol-kolon tutulumunda <%20,
 - proktitte ise <%10
- Kanser olasılığı (30 yıl sonra):
 - Ekstensif kolitte %45
 - Sol kolon tutulumunda %30
 - Proktitte %10

Eski çalışmalar

Langholz E, Munkholm P. Gastroenterology 1992; 103: 1444-1451.

ÜK Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Belirteçler

- Yeni çalışmalarda (etkin tedavilerin geliştirilmesi ile) hem kolon kanser riski ve hem de kolektomi oranları belirgin şekilde azalmıştır;
- >10 yıl ÜK olgularında kolektomi riski %8.7
- Uzun dönem takiplerde kolon kanser riski %5-10

Hoie O, et al. *Gastroenterology* 2007; 132: 507–515.

ÜK Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Belirteçler

- Tanı anında <30 yaş artmış relaps riski ile birlikte dir
- Tanı anında genç olan veya **PSK** olan distal kolitli hastalarda hastalığın ilerleme riski yüksek
- Bu hastalarda sonraki süreçte daha agresif hastalık söz konusudur, tedaviye daha dirençli ve de kanser gelişme riski daha yüksektir
- Tanı anında >50 yaş olan hastalar ise daha benign seyredir (kolektomi riski azadır)

Etchevers MJ, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1320–1325

ÜK Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Klinik Belirteçler

- Relapsların sayısı ve sıklığı** prognostik açıdan önemlidir
- Tanı sonrası kısa aralıklarla olan sık relapslar kötü prognozu gösterir
- Erkek ve kadın** hastalar arasında hastalık seyri açısından farklılık bulunmamıştır
- Bununla beraber tanı anında genç ve de bayan olan hastalarda daha sık relaps görülmektedir
- Appendektomi** yapılan hastalarda hastalık daha az şiddette ve kolektomi ihtiyacı daha az
- Sigara** içenlerde hastalık daha az agresif özellik gösteriyor

Gower-Rousseau C, et al. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2080–2088.
Beaugerie L, et al. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2113–2116.

ÜK Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Biyolojik Belirteçler

- Elliden fazla gen veya bölge (loci) çalışılmış olmasına rağmen hastalığın progresyonu ile ilişkili geniş ölçekli çalışma yopktur
- En ciddi ilişki **HLADR B1 * 0103 allele** ile pankolit gelişimi ve kolektomiye gitme arasında bulunmuştur
- İleo-anal poş cerrahisi yapılan hastalarda cerrahi öncesi yüksek **p-ANCA** düzeyleri poşit gelişimini gösterebilir
- Bu risk birlikte **anti-CBir1** bulunması ile daha da artar
- Hastada **ASCA** pozitifliği bulunması ise pošta CH oluşması riskini gösterir

Fleshner P, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 561–568.
Melmed GY, et al. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 100–108.

ÜK Hastalık Seyrinin Öngörülmesi

Endoskopik Belirteçler

- Yaygın, derin ülserlere** sahip hastalarda kolektomi oranı yüksek
- Tıbbi tedavi ile **mukozal iyileşme** sağlanan hastalarda (CH'da olduğu gibi) relaps riski düşük
- Biyolojik tedavi sonrası (1. yılın sonunda) mukozal iyileşme sağlanamayan hastalar daha yüksek hastalık aktivitesine, daha fazla KS tedavisine ve kolektomiye gereksinim gösteriyor

Rutgeerts P, et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476.
Jahnsen J, IBSEN Group. *Gastroenterology* 2007; 133: 412–422.

Hastalık Seyrini Öngörebilen Durumlar (ÜK)

Belirteç	Öngörülen sonuç	Bağımsız çalışmalarla doğrulanmış
Mukozal iyileşme yok	Klinik relaps	Evet
Ekstensif kolit	Kolorektal kanser, kolektomi, mortalite	Evet
Şiddetli hastalıkta artmış CRP	Tedavi yetersizliği	Evet
Şiddetli endoskopik lezyonlar	Tedavi yetersizliği	Hayır
Sigara	Daha az relapslar, cerrahi risk azalmış	Kismen

Hastalık Seyrini Öngörebilen Durumlar (ÜK)

Belirteç	Öngörülen sonuç	Bağımsız çalışmalarla doğrulanmış
<i>IL-13R alfa2 mukozal ekspresyon</i>	Anti-TNF cevabı	Pozitif ve negatif prediktif değeri anlamlı
<i>HLADRB1*0103 allele</i>	Kolektomi riski	Yaygın (ekstensif) koliti öngörmeye anlamlı Pozitif ve negatif prediktif değeri anlamlı

Benítez JM, Louis E. Dig Dis 2014;32:328–336

Özet

- Mükemmel olmasa da, bir dizi basit **klirik, biyolojik ve endoskopik belirteçler** klinisyenin İBH'da rutin pratikte hastalık gelişimini öngörmesine yardımcı olabilir
- Özellikle hastalığın **lokalizasyonu, davranış şekli, sigara alışkanlığı, CRP düzeyi ve endoskopik lezyonların şiddeti** belirleyici özelliğe sahiptir

Özet

- **Endoskopi ve görüntüleme tekniklerinde** sağlanan ilerlemelerle lezyonların daha iyi karakterize edilmesi hastalığın seyrini öngörebilmede yardımcı olabilir
- Halen üzerinde çalışılan fazla sayıda **genin** yakın gelecekte daha somut veriler oluşturabileceği öngörülmektedir (proteomiklerle sağlanan immuno-inflamatuvar süreç, mikro dizi veya serolojik profiller)