



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL SULTAN ABDÜLHAMİD HAN  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, SULTAN 2. ABDÜLHAMİD  
HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA HASTALIK AKTİVİTESİ  
İLE FEKAL ELASTAZ DÜZEYLERİ ARASINDA İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İzzet Burak Tuncer**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, SULTAN 2. ABDÜLHAMİD**  
**HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA HASTALIK AKTİVİTESİ**  
**İLE FEKAL ELASTAZ DÜZEYLERİ ARASINDA İLİŞKİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İzzet Burak Tuncer**

**Tez Danışmanı**  
**PROF.DR. YUSUF YAZGAN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**

## İÇİNDEKİLER

|                       |      |
|-----------------------|------|
| İÇİNDEKİLER.....      | i    |
| TEŞEKKÜR.....         | ii   |
| KISALTMALAR.....      | iii  |
| TABLO LİSTESİ.....    | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....    | vii  |
| ÖZET.....             | viii |
| ABSTRACT.....         | x    |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1    |
| GENEL BİLGİLER.....   | 2    |
| GEREÇ VE YÖNTEM ..... | 35   |
| BULGULAR .....        | 40   |
| TARTIŞMA .....        | 55   |
| SONUÇLAR .....        | 60   |
| KAYNAKLAR.....        | 61   |

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlık sürecinin her aşamasında bana yol gösteren ve her türlü konuda desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen tez hocam saygıdeğer Prof. Dr. Yusuf YAZGAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca her konuda yardımcı olan ve üzerimizde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa KAPLAN'a,

Tezimin tasarımı ve uygulanması sırasında bana yol gösteren abiliğini benden hiç esirgemeyen Uzm. Dr. İrfan KÜÇÜK'e,

Her aşamada bana her türlü desteği sabırla sağlayan annem, babam ve kardeşime,

Dostluklarını ve desteklerini asla esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet KIRSOY'a, Dr. Alper HORASAN'a, Dr. Ahmet CELEP'e ve Dr. Yavuz YILDIRIM'a,

Birlikte çalıştığım uzmanlık öğrencisi meslektaşlarıma ve hastalarımın takip sürecinde güler yüzle destek olan başta Aslı YILMAZ ve Özlem ERTİRYAKİ hemşire ablalarıma, yandal asistanı olan saygıdeğer abim Uzm. Dr. İdris YILDIRIM'a ve diğer gastroenteroloji hemşire ve personel abilerimden Gazi ŞAHİN ve Cemil POLAT'a yakın ilgi, destek ve paylaşımları için teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

|                                 |                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>İBH</b>                      | İnflamatuvar Barsak Hastalıkları            |
| <b>ÜK</b>                       | Ülseratif Kolit                             |
| <b>CH</b>                       | Crohn Hastalığı                             |
| <b>CD4</b>                      | Yüzey farklılaşma antijeni 4                |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b>   | Transforming growth faktör $\beta$          |
| <b>TLR</b>                      | Toll like reseptörler                       |
| <b>TNF <math>\alpha</math></b>  | Tümör nekrosis faktör-alpha                 |
| <b>IFN- <math>\gamma</math></b> | İnterferon gama                             |
| <b>NF-kB</b>                    | Nuclear Factor kappa B                      |
| <b>DM</b>                       | Diabetes Mellitus                           |
| <b>PAF</b>                      | Platelet aktive edici faktör                |
| <b>ELISA</b>                    | Enzyme-linked Immunosorbent Assay           |
| <b>HLA</b>                      | İnsan lökosit antijen                       |
| <b>MHC 2</b>                    | Majör doku uygunluk kompleksi 2             |
| <b>EUS</b>                      | Endoskopik Ultrasonografi                   |
| <b>Th-2</b>                     | Yardımcı T lenfosit 2                       |
| <b>IL-2</b>                     | İnterlökin-2                                |
| <b>IL-4</b>                     | İnterlökin-4                                |
| <b>IL-5</b>                     | İnterlökin-5                                |
| <b>IL-13</b>                    | İnterlökin-13                               |
| <b>pANCA</b>                    | Perinükleer antinötrofil stoplazmik antikor |
| <b>Ig M</b>                     | İmmübglobülin M                             |
| <b>Ig A</b>                     | İmmübglobülin A                             |
| <b>Ig G</b>                     | İmmübglobülin G                             |
| <b>Th-17</b>                    | Yardımcı T lenfosit 17                      |
| <b>NK-T</b>                     | Naturel killer T lenfosit                   |
| <b>NSAİ</b>                     | Nonsteroid Antiinflatuvar                   |
| <b>CD8</b>                      | Yüzey farklılaşma antijeni 8                |
| <b>COX</b>                      | Siklooksijenaz                              |
| <b>HLA-B27</b>                  | İnsan lökosit antijen 27                    |

|              |                                      |
|--------------|--------------------------------------|
| <b>CRP</b>   | C reaktif protein                    |
| <b>SED</b>   | Sedimantasyon                        |
| <b>OmpC</b>  | Escherichia coli dış membran porin C |
| <b>ASCA</b>  | Saccharomyces Cerevisiae Antikoru    |
| <b>İBS</b>   | İrritabl barsak sendromu             |
| <b>5-ASA</b> | Amino salisilik asid                 |
| <b>AZA</b>   | Azatiopürin                          |
| <b>USG</b>   | Ultrasonografi                       |
| <b>6-MP</b>  | 6-Merkaptopürin                      |
| <b>PEY</b>   | Pankreatik ekzokrin yetmezlik        |
| <b>FE</b>    | Fekal elastaz                        |
| <b>PERT</b>  | Pankreas enzim replasman tedavisi    |
| <b>RDW</b>   | Eritrosit dağılım genişliği          |
| <b>PBS</b>   | Fosfat tamponlu salin                |
| <b>RPM</b>   | Dakikada dönme sayısı                |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> ÜK tanılı hastalarda belirli özellikler.....                                                                      | 4  |
| <b>Tablo 2:</b> Sigaranın ÜK üzerine etkileri .....                                                                               | 5  |
| <b>Tablo 3.</b> İBH mikrobiyatasında artan ve azalan bakteriler .....                                                             | 6  |
| <b>Tablo 4.</b> ÜK ECCO 2016 Uzlaşı raporu .....                                                                                  | 13 |
| <b>Tablo 5.</b> Ülseratif kolitte karşılaşılan başlangıç semptomları .....                                                        | 14 |
| <b>Tablo 6.</b> Truelove ve Witts şiddet indeksi .....                                                                            | 15 |
| <b>Tablo 7.</b> Mayo skorlama sistemi .....                                                                                       | 16 |
| <b>Tablo 8.</b> Ekstraintestinal bulguların Hastalık aktivitesi ile ilişkisi .....                                                | 19 |
| <b>Tablo 9.</b> ÜK – Crohn karşılaştırması .....                                                                                  | 20 |
| <b>Tablo 10.</b> ÜK hastalarında endoskopik özellikler.....                                                                       | 23 |
| <b>Tablo 11.</b> Ülseratif kolit hastalarında tedavi yanıtlarına göre; .....                                                      | 28 |
| <b>Tablo 12.</b> Pankreatik enzim yetmezliği prevalansı .....                                                                     | 30 |
| <b>Tablo 13.</b> PEY’de indirekt fonksiyon testleri .....                                                                         | 32 |
| <b>Tablo 14.</b> Neden fekal elastaz? .....                                                                                       | 33 |
| <b>Tablo 15.</b> Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....                           | 40 |
| <b>Tablo 16.</b> Araştırmada değerlendirilen hastaların klinik özellikleri.....                                                   | 42 |
| <b>Tablo 17.</b> Araştırmada değerlendirilen vakaların hemogram, biyokimya ve fekal elastaz özelliklerinin karşılaştırılması..... | 44 |
| <b>Tablo 18.</b> Araştırmada değerlendirilen hastaların hemogram, biyokimya ve fekal elastaz özelliklerinin değişimi.....         | 46 |

|                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 19.</b> Hasta grubunda Mayo Klinik Skorlaması ve Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi ile yaş ve 0. ay hemogram, biyokimya ve fekal elastaz değerleri arasındaki ilişki ..... | 47 |
| <b>Tablo 20.</b> Hasta grubunda Mayo Klinik.Skorlaması ile 6. Ay hemogram, biyokimya ve fekal elastaz değerleri arasındaki ilişki.....                                             | 49 |
| <b>Tablo 21.</b> ÜK hastalarının başvurusunda ve kontrolünde tedavi oranlarının karşılaştırılması .....                                                                            | 50 |
| <b>Tablo 22.</b> Hasta grubunda Mayo Klinik Skorlaması değerlerinin değişimi.....                                                                                                  | 50 |
| <b>Tablo 23.</b> Hasta grubunda 0. Ay Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması ....                                                                                            | 51 |
| <b>Tablo 24.</b> Hasta grubunda 6. Ay Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması.....                                                                                            | 51 |
| <b>Tablo 25.</b> 0. Ay Hasta grubunda remisyonda olmayanlar ile sağlıklı kontrol grubunun Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması .....                                       | 52 |
| <b>Tablo 26.</b> 6. Ay Hasta grubunda remisyonda olmayanlar ile sağlıklı kontrol grubunun Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması .....                                       | 52 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> Ülseratif kolit patofizyolojisi.....                                                                                                                                                                       | 9  |
| <b>Şekil 2.</b> Ülseratif Kolit hastalarında kalın bağırsağın anatomik tutulumu.....                                                                                                                                       | 24 |
| <b>Şekil 3.</b> Ekzokrin pankreas yetmezliğinde asiner ve duktal yapının değişimi.....                                                                                                                                     | 29 |
| <b>Şekil 4.</b> “Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesi ile fekal elastaz düzeyleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi” adlı araştırma amaçlı çalışma için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu anketimiz ..... | 37 |
| <b>Şekil 5.</b> Hasta grubunda 0. Ay Fekal Elastaz ile Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi arasındaki ilişki .....                                                                                                            | 53 |
| <b>Şekil 6.</b> Hasta grubunda 0. Ay Fekal Elastaz ile Mayo Klinik Skorlaması arasındaki ilişki .....                                                                                                                      | 53 |
| <b>Şekil 7.</b> Hasta grubunda 6. Ay Fekal Elastaz ile Mayo Klinik Skorlaması arasındaki ilişki .....                                                                                                                      | 54 |
| <b>Şekil 8.</b> Hasta grubunda 6. Ay Fekal Elastaz ile Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi arasındaki ilişki .....                                                                                                            | 54 |

## ÖZET

**Amaç:** Ülseratif kolit ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında ilişki olup olmadığı, ilişki varlığında hastalığın klinik ve endoskopik bulguları ile ekzokrin pankreas yetmezliği korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Daha önceki yapılan sınırlı sayıda çalışmalar fekal elastaz ile hastalığın endoskopik ve klinik ilişkisi değerlendirilmemiştir. Ülseratif kolit ile pankreas enzim yetmezliği arasındaki ilişkinin varlığını saptamak tedavi stratejilerinde (enzim replasman tedavisi gibi) değişikliklere gidilmesini sağlayabilir.

**Gereç ve yöntemler:** Bu çalışmaya Ocak 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine müracaat eden, 18-80 yaş aralığında klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik olarak ÜK tanısı almış 42 hasta ve aynı yaş grubunda 42 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 84 hasta dahil edildi. Alınan gaita örneklerinde fekal elastaz değerleri pankreas ekzokrin yetmezliğin varlığını değerlendirmek üzere kullanıldı. Alınan gaita örneklerini PBS (fosfat tamponlu salin) ile bire dokuz oranında sulandırıp, 2000-3000 rpm (dakikada dönme sayısı) de santrifüj işleminden sonra, -80 derecede 6 ay kadar muhafaza edildi. Fekal elastaz düzeyi Human Elastaz ELİSA test kiti kullanılarak belirlendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ( $\pm 1,5$ ) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

**Bulgular:** Araştırmada değerlendirilen vakaların Mayo Klinik Skorlaması değerleri ile 0. ay fekal elastaz ( $r=0,259$ ,  $p=0,097$ ) ve Mayo endoskopik aktivite indeksi ile 0. ay fekal elastaz ( $r=0,243$ ,  $p=0,122$ ) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Araştırmada değerlendirilen vakaların Mayo Klinik Skorlaması değerleri ile 6. ay fekal elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) ( $r=-0,375$ ,  $p=0,014$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu. Buna ek olarak vakaların Mayo Klinik.Skorlaması değerleri ile kontrol Crp ( $r=0,462$ ,  $p=0,002$ ), kontrol Sedimantasyon ( $r=0,431$ ,  $p=0,004$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede

pozitif korelasyon olduğu bulundu. Vakaların Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi değerleri ile kontrol Crp ( $r=0,488$ ,  $p=0,001$ ), kontrol Sedimantasyon ( $r=0,453$ ,  $p=0,003$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu.

**Sonuç:** Fekal elastaz değerlerini göz önünde bulundurarak hastalık aktivitesi ile ekzokrin pankreas yetmezliğinin korelasyonunu araştırdığımız bu çalışmada anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ancak 6. aydaki fekal elastaz değerlerimizin klinik aktivitesi ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği görölmüştür. Bu hastaların yakın takibi, hasta-doktor ilişkisinin tesisi ve hasta uyumunun artışı ile açıklanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Ülseratif kolit, endoskopik aktivite indeksi, fekal elastaz, ekzokrin pankreas yetmezliği

## ABSTRACT

**Objective:** We aimed to evaluate whether there is a relationship between ulcerative colitis and exocrine pancreatic insufficiency, and if there is a relationship, the correlation between clinical and endoscopic findings of the disease and exocrine pancreatic insufficiency. The limited number of previous studies did not evaluate the endoscopic and clinical relationship of fecal elastase and the disease. Determining the relationship between ulcerative colitis and pancreatic enzyme deficiency may lead to changes in treatment strategies (such as enzyme replacement therapy).

**Material and Methods:** In this study, 42 patients between the ages of 18-80 who were diagnosed with UC clinically, laboratory, endoscopically and histopathologically, who applied to the Gastroenterology outpatient clinic of Sultan 2. Abdulhamit Han Training and Research Hospital between January 2022 and September 2022, and 42 healthy volunteers in the same age group. A total of 84 patients were included. Fecal elastase values in stool samples were used to evaluate the presence of pancreatic exocrine insufficiency. Stool samples were diluted with PBS (phosphate buffered saline) at a ratio of nine to one and kept at -80 degrees for 6 months after centrifugation at 2000-3000 rpm (rotation per minute). Fecal elastase level was determined using the Human Elastase ELISA assay kit. The significance level for all analyzes was determined as  $p < 0.05$ . The conformity of the data to the normal distribution was checked with the values of kurtosis and skewness ( $\pm 1.5$ ). IBM SPSS 22.0 program was used in the analysis.

**Results:** No significant correlation was found between Mayo Clinical Score values and 0 month fecal elastase ( $r=0.259$ ,  $p=0.097$ ) and Mayo endoscopic activity index and 0 month fecal elastase ( $r=0.243$ ,  $p=0.122$ ) values of the cases evaluated in the study. It was found that there was a significant negative correlation between Mayo Clinical Scoring values and 6th month fecal elastase ( $\mu\text{g/g}$ ) ( $r=-0.375$ ,  $p=0.014$ ) values of the cases evaluated in the study. In addition, a significant positive correlation was found between the Mayo Clinic Scoring values of the cases and

control Crp ( $r=0.462$ ,  $p=0.002$ ) and control Sedimentation ( $r=0.431$ ,  $p=0.004$ ) values. It was found that there was a significant positive correlation between the Mayo Endoscopic Activity Index values of the cases and control Crp ( $r=0.488$ ,  $p=0.001$ ), and control Sedimentation ( $r=0.453$ ,  $p=0.003$ ) values.

**Conclusion:** Considering the fecal elastase values, we investigated the correlation between disease activity and exocrine pancreatic insufficiency, and no significant relationship could be demonstrated. However, fecal elastase values at 6 months showed a significant negative correlation with clinical activity. The close follow-up of these patients can be explained by the establishment of the patient-doctor relationship and the increase in patient compliance.

**Key words:** Ulcerative colitis, endoscopic activity index, fecal elastase, exocrine pancreatic insufficiency

## I-GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), kalın bağırsağın, rektumdan başlayıp proksimal kolona doğru yayılım gösteren, yaygın, kesintisiz olarak tutulumun görüldüğü mukozal inflamasyon ile karakterize, erozyonlar ve/veya ülserasyonlar oluşturan, etiyojisi ve patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış, çok faktörlü kronik idiyopatik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. (1) ÜK genetik olarak hassas kişilerde enfeksiyon, diyet gibi çevresel faktörlerin neden olduğu anormal bağırsak immünitesinin ve farklılaşmış bağırsak mikrobiyotasının sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. (2)

ÜK tanılı hastalar, anatomik yaygınlığının belirtilmesinde Montreal sınıflamasıyla; proktit, sol kolit ve ekstensif kolit olmak üzere 3 gruba ayrılır. (3) ÜK hastalığının, genetik ve çevresel faktörlerin yanında intestinal mikrofloranın anormal immun yanıtla karakterize bağırsakta inflamatuvar fizyopatolojik süreci başlattığı görülmektedir. (4) ÜK kolonik mukoza ve submukozayı tutar ve başlıca semptomu sık ve az volumlü kanlı ishaldir, ayrıca kolik tarzda abdominal ağrı, tenezm ve inkontinans sık görülen bulguları arasındadır. Hastalığın aktif olduğu ve remisyon dönemlerine eşlik eden intestinal ve/veya ekstraintestinal semptomlar ülseratif kolitteki uzun dönem klinik tabloyu oluşturmaktadır. Klinik bulgular içerisinde görünen semptomlardan ishal, dispeptik yakınmalar (günde üç veya daha fazla bağırsak hareketi vs.) pankreas enzim yetmezliği ile de ilişkilendirilebilir. (5)

İnflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) pankreatik enzim seviyelerinin neden azaldığı tam olarak bilinmemekte ve patofizyolojisi net olmamakla birlikte, pankreatik otoantikörler, duodenal reflü ve sekretuar hormon üretiminin azalması ve pankreasın inflamatuvar süreçte direkt olarak hasarlanması suçlanmıştır. (4, 6) İnflamasyon sonucu skar dokusu oluşumu intestinal enzim sekresyonunun azalmasına sebep olur ve bu da yetersiz stimulasyon sonucu ekzokrin pankreas fonksiyonlarında azalmaya yol açabilir. (5) ÜK bulunan hastalarda pankreas enzim yetmezliği varlığı, yağ emilim bozukluğuna yol açarak kanlı diyare semptomunun

şiddetlenmesine katkıda bulunabildiği gibi immünsupresif ilaçların etkinliğinin düşük görülmesine yol açıyor olabilir. (7)

Az sayıda yapılmış çalışmalara göre pankreas enzim yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı bulunan hastaların yaklaşık %20'sinde gözlenmekte bu grupta fekal elastaz düzeyi  $\leq 200$  µg/g altında kalmaktadır. (5)

Bu çalışma, önceden yapılan çalışmalara nazaran daha homojen bir grup oluşturularak ülseratif kolit hastalarında hastalığın endoskopik, histolojik ve klinik aktivitesi ile ekzokrin pankreas yetmezlikte (PEY) bir belirteç olarak kullanılan fekal elastaz düzeyi ile ilişkisi objektif veriler ortaya konularak yapılacaktır.

## II.GENEL BİLGİLER

ÜK, rektumdan proksimal kolona uzanan kolonik mukozal inflamasyon ile seyreden patogenezi net olarak ortaya konulamamış tekrarlayan kronik ve sistemik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. (8) Genetik olarak yatkın olan bireylerde barsak mikrobiyotası ve diyet gibi diğer çevresel faktörlere karşı immün yanıt kusurları ile inflamasyonun aşırı olduğu bir süreç mevcut olup, karın ağrısı ve kanlı ishal genel klinik özellikleri arasında bulunmaktadır. Hastalık remisyon ve klinik seyirlerinde alevlenme dönemleri ile seyredebilmektedir. Rektumdan başlayıp kolonun proksimal segmentlerine uzanan, tekrarlayan ataklarla görülebilen ve gerileyebilen mukozal inflamasyon ile karakterizedir. (1)

### 2.1.Tarihçe ve Epidemiyoloji

ÜK ilk kez 1800'lerde Samuel Wilks tarafından tanımlanmıştır. 1900'lü yılların başında Arthur Hurst 100'e yakın hastaya rektosigmoidoskopi yapmış, hastalığın dizanteriden farklı bir kronik barsak inflamasyonu olduğunu belirtmiştir. (1)

ÜK'de cinsiyet baskınlığı yoktur. Dünya genelinde insidans ve prevalansı bölgesel faktörler, sosyoekonomik, etnik durumlar ve yaşa göre farklılıklar gösterebilmektedir. (9) Hastalığın en yüksek başlangıç yaşı 30 ila 40 yaş arasındır. ÜK insidansı ve prevalansı 2000'li yıllarda dünya çapında giderek artmıştır (214/100000 kişiye karşı 286/100000 kişi (%34'lük artış)). (10) Hastalığın sıklığı bölgesel farklılıklar gösterir. Dünyada Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görülme sıklığı Asya, Latin Amerika ve Doğu Avrupa gibi gelişmekte olan ülkelere daha fazladır. En yüksek ÜK insidansı kuzey Avrupa'da (100000'de 18-27) saptanmış olup (tablo 1.), Kanada'da 100000'de 17-22 ve Avustralya'da 100000'de 15-20 bildirilmiştir. Prevalans oranları en yüksek Avrupa'da Norveç'te (100000'de 505) bildirilmiş olup, Kanada'da 100000'de 248 ve ABD'de ise 100000'de 214 olarak bildirilmiştir. (10) Ülkemizde ise ÜK insidansı 100000 de 4,1 prevalansı ise 25,5 tir. (11)

Ülkemizde inflamatuvar barsak hastalığı derneğinin sonuçlarına göre İBH görülme sıklığında dünyada en sık görülen bölgeler olan kuzey ve batı Avrupa'dan daha az görülmekte olup orta doğu ülkeleri ile benzer oranlara sahiptir. Ancak veriler güncel değildir, günümüzde gastroenteroloji polikliniklerine başvuruda bulunan inflamatuvar barsak hastalığı tanılı hastalarda artış bulunduğu dile getirilmiştir. Şehirlerde yaşayanlarda kırsalda yaşayanlara oranla hastalığın daha sık olduğu bildirilmiştir. (11)

İBH ve pankreatit arasındaki ilişki ilk olarak 1950 yılında, Ball ve arkadaşları tarafından, pankreas ile ilgili patolojilerin makroskopik veya mikroskopik olarak sırasıyla %14 ve %53 oranında tespit edildiği ÜK'li 90'a yakın hastayı kapsayan bir post-mortem çalışmada yayınlanmıştır. (6)

**TABLO 1.** ÜK tanılı hastalarda belirli özellikler

|                         | ÜLSERATİF KOLİT                          |
|-------------------------|------------------------------------------|
| İNSİDANS (KUZEY AVRUPA) | 18-27 /100000                            |
| BAŞLAMA YAŞI            | 15-30 VE 60-80                           |
| ERKEK/KADIN ORANI       | 1/1                                      |
| APENDEKTOMİ             | KORUYUCU                                 |
| SİGARA İÇİMİ            | HASTALIKTAN KORUYABİLİR                  |
| ETNİK KÖKEN             | Yahudi> Afrika Kökenli Amerikalı> Asyalı |

## **2.2. Ülseratif Kolit Etiyopatogenezi ve Ekzokrin Pankreas Yetmezliği**

ÜK patogenezinde genetik, enfeksiyöz, psikojenik, çevresel, immünolojik ve mikrobiyolojik faktörlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmüştür. (12)

### **2.2.1 Psikojenik ve Çevresel Faktörler**

İnflamatuvar barsak hastalığı gelişen hastaların yaklaşık %66'sında tanımlanabilir bir genetik faktör bulunmaması, barsak mikrobiyotası ve çevresel faktörlerin hastalıktaki etkisini düşündürmektedir. Ayrıca barsak mikrobiyotası, sigara, emosyonel durum, stres, sedanter yaşam, beslenme, antibiyotikler, anne sütü alma gibi çevresel ve psikojenik faktörler ile doğrudan ilişkili bir yapıya sahiptir. (13)

Psikojenik faktörlerin hastalıkta etkili olduğunu gösteren net bir kanıt yoktur. Az sayıda epidemiyolojik veriler ve klinik tecrübelerin stres faktörünün ÜK kliniğini kötüleştirebileceğini göstermektedir. Bunda aktif mekanizmanın sensitize CD4 hücrelerinin rolünün varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu gözlemin

immünolojik değeri net olarak ortaya konulmamıştır. (14) Aynı zamanda daha yakın dönemde yapılmış çalışmalarda, yoğun kronik stresin hastalık relapsını artırdığı gözlenmiştir. (15) Anlamalıyız ki; Remisyonadaki İBH’de depresyon skorunun artışı hastalığın aktivasyonunda önemli bir risk teşkil etmekte olup olumsuz emosyonel durumlar ülseratif koliti aktive edebilir. (16)

Ülseratif kolit hastalığı kentsel alanlarda daha sık görülmekte olup, insidansı hızla artmaktadır. Sanayileşme ile gelişen yeni kentsel yaşam olanakları, kirliliğe daha net maruz kalma, diyet değişiklikleri, ilaçlara daha kolay erişim, daha iyi hijyen ve daha az enfeksiyon eşlik ediyor olması hastalığın gelişmesine genel katkıda bulunan faktörler olarak kabul edilmektedir (10). Ülseratif kolit ile ilişkili daha spesifik çevresel faktörler bir süredir bilinmektedir. En güçlü örnek, sigara içmenin koruyucu etkisi varken ve sigarayı bırakan bireylerde yeni başlayan ülseratif kolitin dikkate değer artışında görülmektedir. Aktif sigara içen bireylerde ülseratif kolit gelişme olasılığı eski ve sigara içmeyenlere göre daha hafif bir hastalık seyri ve daha az hastaneye yatış oranına sahiptir. (10) Sigaranın ÜK hastalarında etkileri tablo 2 de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Sigaranın ÜK üzerine etkileri

| <b>Sigaranın ÜK gelişiminde olumlu etkileri</b>            |
|------------------------------------------------------------|
| Proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunda azalma             |
| İntestinal düz kas tonusunun azalması                      |
| Müsin sentezini artırması                                  |
| Makromoleküllerin intestinal permeabilitesi üzerine etkisi |

ÜK’li olgularda genetik yatkınlığa bağlı olarak bakteriyel antijenlere karşı doğru immün cevabın gelişmediği, inflamasyon olduğu ve çeşitli etkenlerle inflamasyonun alevlendiği düşünülmektedir. (17) Kommensal bakteriler, mantarlar, kalıcı antijenik stimulus yoluyla patolojik immün yanıtı yol açabilmektedir. ÜK’li hastalarda bifidobakter ve laktobasiller gibi yararlı bakteriler genellikle bulunmamaktadır. (18) Geçirilmiş gastrointestinal enfeksiyon etmenleri

(örneğin, *Salmonella* spp, *Shigella* spp ve *Campylobacter* spp), daha sonra ülseratif kolit gelişme riskini artırmaktadır, bu da akut gelişen kolit tablosunun bağırsak florasında değişikliklere yol açabileceğini ve dolayısıyla kronik bir inflamatuvar başlangıcın oluşabileceğini düşündürür. (17) Tablo 3'te İBH hastalarında artan ve azalan bakteriler görülmektedir.

**TABLO 3.** İBH mikrobiyatasında artan ve azalan bakteriler

| Artan bakteriler             | Azalan bakteriler  |
|------------------------------|--------------------|
| <i>Eschericia coli</i>       | Actinomycetaceae   |
| <i>Clostridium difficile</i> | Clostridiales      |
| Enterobacteriaceae           | Erysipelotrichales |
| Fusobacteriaceae             | Bacteroidales      |
| <i>Mycobacterium avium</i>   | Roseburia          |

Apendektominin özellikle genç hastalarda akut apandisit için operasyon yapıldığında, ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu bir etki sağladığı düşünülmektedir. Özellikle Yahudi ırkında ve afroamerikalılar ülseratif kolite daha yatkındır. Oral kontraseptifler, diyet, antibiyotikler, aşılama, enfeksiyonlar ve çocukluk hijyeni gibi çevresel faktörler de gelişimde rol oynadığı düşünülmektedir. (8) Emzirmek ülseratif kolit riskini azaltmaktadır. (10)

### 2.2.2 İmmünolojik Faktörler

ÜK kolon ve rektum mukoza ve submukozasının iltihaplanması ile karakterize, ülserlerin gelişmesine neden olan, etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Lümen yüzeyinin, genetik olarak daha yatkın kişilerde uygunsuz ve aşırı aktif mukozal bağışıklık tepkisini tetiklediği ve bağırsakta doku hasarına neden olduğu bilinmektedir. (16)

İBH tanılı hastalarda mevcut klinik patolojilere birbirinden farklı immün sistem mekanizmaları rol açmış olabilir. Hastalık görülmeyen süreçte mukozal immün sistem, oral toleransa bağlı olarak mukozal içeriğe karşı yanıt oluşturmamaktadır. Oral toleransın uyarılmasında pek çok mekanizma rol oynamaktadır ve bunlar antijen ile karşılaşma sonrası aktif hale gelen T hücrelerinde görülen delesyon ya da interlökin 10 (IL-10) ve transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi inhibitör sitokinlerin salınması sonucu barsak inflamasyonunun baskılandığı CD4+ T hücre aktivasyonunu kapsamaktadır. Diyetle birlikte görülen antijenlere ve bağırsak lümenindeki komensal floraya karşı olan immün cevabın noksanlığından oral tolerans sorumlu olduğu düşünülmektedir. İBH’de bu inflamasyonun baskılanması değişerek kontrol altına alınamayan bir inflamasyon geliştiği düşünülmektedir. Oluşan immünolojik dengenin bozulması sonucunda oluşan barsak mukozal inflamasyonun yüksek yanıtı ve bu yanıtın kontrol mekanizmaları tarafından baskılanamaması etyolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. (19)

Normal şartlarda barsak lümeninde, antijenik uyarı sonucu fizyolojik olarak kontrollü kronik bir inflamasyon gelişir. Başta bakteriyel toksinler olmak üzere bilinmeyen intestinal antijenler, epitel hücreleri ve lenfoid dokuları uyararak gelişen bir seri reaksiyon sonucu lokal veya sistemik immün yanıtı aktifleştirirler. (10) İnflamatuvar yanıt, orjini bilinmeyen bir patojene karşı geliştirilmiş bir yanıt olabileceği gibi bilinen bir ajana verilen anormal bir yanıt da olabilmektedir. Kendi antijenleriyle immünojenik elementleri paylaşan mikrobiyal peptitlerle karşılaşma, endojen bağırsak antijenlerine karşı immün tolerans gelişmesine neden olabilir. Bu sebeble, ÜK için olası bir altta yatan temel nedenlerden birisi de goblet hücreleri ve kolonositler gibi kendi antijenlerine yönelik yıkıcı bir inflamatuvar yanıttır. (8)

İBH'deki defektlerin en önemlilerinden birisi de sıkı bağlantıların bozulması sonucu barsak epitel tabakasının geçirgenliğinin artması olup, böylece normalde bariyeri geçemeyen lümen antijenleri ve proinflamatuvar moleküller barsak epitelini rahatça geçmesidir. Bu antijenler lamina propriaya ulaşır ve antijen sunan hücrelerce değerlendirilerek T helper lenfositlere sunulurlar. (20) Makrofajlar ve dendritik hücreler, toll like resseptörler (TLR) aracılığıyla patojenik olmayan barsak mikrobiyatasına ait bakterilerin tanınması üzerine, fonksiyonel durumlarını tolerojenikten aktifleştirilmiş bir fenotipe değiştirir. (10) Hücrelerarası etkileşimde

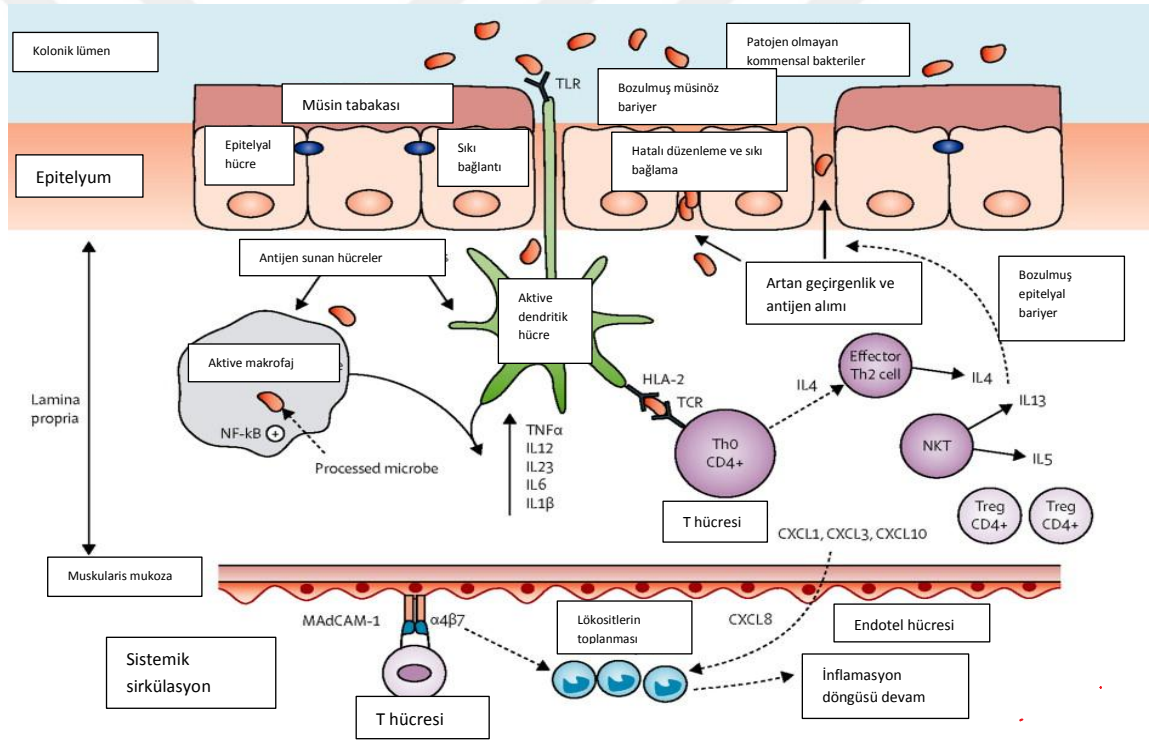
tumor necrosis factor-alpha (TNF-  $\alpha$ ), interferon gama (IFN-  $\gamma$ ) bir dizi sinyalizasyon molekülü rol oynamaktadır. Nuclear Factor kappa B (NF-kB) yollarının aktivasyonu sonucu, proinflamatuvar genlerin transkripsiyonuna neden olarak, inflamasyonu oluşturan sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , interleokinler 12, 23, 6 ve 1 $\beta$ ) üretiminin artmasına sebep olur. Antijenlerin aktivasyonundan sonra, makrofajlar ve dendritik hücreler onları saf CD4 T hücrelerine sunar ve interleokin 4 üretimi ile aktive olan Th2 efektör hücrelere farklılaşmayı teşvik ederler. Doğal öldürücü T hücreleri, epitel hücre bariyerinin bozulmasına sebep olduğu düşünülen interleokin 13'ün ana kaynağıdır. (21) Bakteriyel antijenler ile kolonik epitelyal epitoplara arasında kross-reaksiyon gelişmesi hastalığa sebep olan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. (8)

Normal mukozal immün sistem, inflamatuvar sitokinler ve mediyatörler arasında bir denge kurmuştur. İnflamasyon yönünde farklılaşma ülseratif kolitte tipiktir. Bu farklılaşmayı takiben inflamasyon alanındaki endotelde mukozal adezin proteinleri belirir. Ve böylece bu bölgeye lökosit göçü başlamış olur ve inflamasyon alanına gelen lökositler, diğer immunolojik faktörlerin ve enterositlerin membranında birtakım reaksiyonlar sonucu; lökotrien, prostaglandin, platelet aktive edici faktör (PAF), reaktif oksijen radikalleri sentezi gelişir ve inflamasyon artmaya başlar. (22) İnflamasyon sonrasında mukus kaybı, gelişen ülserasyon, erozyonlar, mukus salınımını sağlayan goblet hücrelerinin azalması, mukozal bariyerde gelişen ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kript absesi oluşur. Ve böylece ülseratif kolit aktif hale gelir. (23) İntestinal epitel hücreleri bariyer fonksiyonlarının yanında barsak immünitesinde de rol almaktadırlar. MHC II antijeni ekspresyonu ile antijen sunulmasında görev yaparlar. Ayrıca sitokin reseptörlerine sahiptirler, çok sayıda sitokin ve kemokin üretimi ile lökosit adezyon moleküllerini eksprese edebilmektedirler. (24)

Hastalık patogeneğinde ülseratif kolitin HLA (genellikle sınıf II) ile güçlü genetik ilişkileri, anormal T-hücre yanıtını yönlendiren ve daha sonra patolojik sitokin ortamını daha da şekillendiren anormal antijenlerin önemli bir nedensel faktör olabileceğini düşündürmektedir. (10) Önceki çalışmalar; ülseratif kolitin modifiye bir T-helper-2 (Th2) hastalığı olduğunu ileri sürmüş olup, ülseratif kolitli hastalardan alınan kolonik lamina propria hücrelerinin, interleokin-5 (IL-5) üreten Th2-polarize T

hücreleri içerdiği görülmüştür (10) ÜK, yüksek IL-4, IL-5 ve IL-13 ile bir Th2 yanıtı ile ilişkilidir. (10, 16)

İBH’de yüksek IgM, IgA ve IgG konsantrasyonları bildirilse de ülseratif kolitli hastalarda IgG1 antikorlarında orantısız bir artış olduğu bildirilmiştir. B hücrelerinin hastalık patogenezinin itici güçleri mi yoksa sadece bariyer bozulmasına yanıt mı verdiği henüz tam olarak bilinmemektedir. (10) ÜK patofizyolojisi şekil 1 de genel olarak özetlenmiştir.



Şekil 1: Ülseratif kolit patofizyolojisi (21)

ÜK’nin tiroid hastalığı, diyabetes mellitus ve pernisiyöz anemi gibi hastalıklarla birlikte görülebilmesi otoimmün bir hastalık olabileceğini de düşündürmektedir. (25) Perinükleer antinötrofil stoplazmik antikor (pANCA) ÜK’de %60-85 pozitif bulunabilir ve daha agresif seyirli hastalıkla ilişkilidir.

ÜK patogeneğinde etkin lenfosit serilerinden biri de Th17 hücreleridir. Th17 hücreleri IL-17 ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı sağlarlar. Th1 ve Th2 hücreleri Th17 ekspresyonunu inhibe eder, IL-23 reseptörü Th17 hücrelerini aktive etmektedirler. Aktivasyonu sağlanmış Th17 hücreleri tarafından eksprese edilen IL-23; NK, NK-T, CD4+ T ve CD8+ T hücrelerinden de salınırlar. IL-23, IL-23 reseptörü ile birleştğinde IL-17 sekresyonu gerçekleşir ve IL-17 etkisi ile kolonositler, endotel hücreleri, fibroblastlar uyarılarak proinflatuar sitokinler salınır. Sitokinlerin etkisi ile fibroblastlardan tarafından sekrete edilen metalloproteinazlar matriks harabiyetine yol açmaktadır. Deneysel kolit modelinde IL-23'ün reseptörü ile birleşmesinin patogeneğinde merkezi rol oynadığı gösterilmiştir. (26) Böylelikle IL-23'e karşı geliştirilebilecek antikorların ülseratif kolit inflamasyonuna yanıt olabilecek alternatif bir ajan olabileceği düşünülmektedir. (27)

### 2.2.3 Genetik Faktörler

Ailede inflammatuar barsak hastalığı öyküsü en önemli bağımsız risk faktörüdür. Risk özellikle birinci derece akrabalarda yüksektir: ÜK'li hastaların %5,7-15,5'inin birinci derece akrabalarında aynı hastalık mevcuttur. Ayrıca askenazi yahudileri, diğer etnik gruplardan üç ila beş kat daha yüksek ülseratif kolit oranına sahiptir ve bu da başka bir genetik bağlantı olduğunu bizlere düşündürmektedir. Ancak bu faktörlerin azalması ile çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasındaki önemini artmaktadır. Son olarak, monozigotik ikizlerin ülseratif kolit için uyum oranları %6-13'tür. (21)

ÜK'si olan hastaların %10 -15'inin ailesinde inflammatuar bağırsak hastalığı mevcuttur. Ayrıca, birinci derece akrabasında ülseratif kolit tanısı bulunan hastalarda ÜK gelişme durumu dört kata kadar artmaktadır. (1)

Şimdiye kadar İBH ilişkili toplam 200 civarında gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunların 41'i Crohn hastalığına özgün iken, 30 kadarı ÜK için özgün olduğu görülmüştür. (28)

#### **2.2.4 Diyet**

İBH ile diyet arasında ilişki olduğu düşünülmesi neticesinde yapılan çalışmalarda İBH riskini artıran herhangi bir diyet faktörü net olarak bildirilememiştir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında İBH'lı hastaların aktivasyonunda aşırı karbonhidrat tüketiminin (çikolata ve kola tüketiminin) İBH için olası risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. (29) Aynı zamanda işlenmiş ve/veya kızartılmış kırmızı et tüketimi, az miktarda lifli gıda tüketilmesi, yüksek yağ oranına sahip yiyeceklerin tüketilmesi riski arttırdığı tespit edilmiştir. Yağ alımı arasında en önemli ilişki kolesterol alımı ile saptanmıştır. (30) Ayrıca vitamin d eksikliğinin de İBH patogenizinde rol oynayabildiği düşünülmektedir. (31)

#### **2.2.5 İlaçlar**

NSAİİ'lerin intestinal permeabilityi arttırarak, mukozal yapıyı değiştirerek ve COX yolunu inhibe edip arasıdonik asit metabolizmasını Lipooksijenaz yoluna yani Lökotiren-B4 yolağına çevirerek inflamasyonu arttırmaktadır. Yüksek dozlarda NSAİİ kullanımı ile hastalık aktivasyonu geliştiği veya hastalığın kötüleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (32) NSAİİ'in yanısıra ayrıca akne tedavisinde kullanılmakta olan isoretinoin'in İBH gelişimine katkıda bulunabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. (33) Oral kontraseptiflerle ilişkili farklı çalışmalar mevcut olup kimi çalışma İBH riskinin 3 kata kadar arttırdığını bildirirken, kimi çalışma ise anlamlı ilişkiyi gösterememiştir. İlaçlar konusunda hala net olarak gösterilebilmiş bir etiyolojik ajan ya da mekanizma mevcut değildir. (32)

#### **2.2.6 Hijyen – Doğal Yaşam**

İnflamatuvar barsak hastalıkları sanayileşmiş bölgelerde daha sık, kırsal alanda yaşayanlarda daha az görülmektedir. İBH'nın son süreçlerde dünya genelinde artması ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha çok görülmesi hijyenin ve doğal

beslenmenin hastalık gelişiminde önemli rolü olabileceği gösterilmiştir. İnsan hayatının erken dönemlerinde enfeksiyona maruz kalması hijyen teorisinin açıklaması olabilir. (34) Hijyen teorisi belkide hastalık aktivitesi veya gelişmesi açısından belirsiz olabilir ancak şehirleşme ile hastalık sayısının artması gözardı edilmemelidir.

## **2.3 Ülseratif Kolitte Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi**

### **2.3.1 Klinik Bulgular**

Ülseratif kolit kalın barsağın yineleyen, kronik, kontrolsüz inflamasyonu ile kendini gösteren bir hastalıdır. Olguların tamamına yakınında rektum tutulumu olup, inflamasyon rektumdan proksimale doğru yayılım gösterir. Terminal ileum tipik olarak tutulmamaktadır. Ayrıca tüm kolonun tutulduğu vakalarda endoskopik olarak ‘backwash ileitis’ bulguları olabilmektedir. (2)

ÜK tanısı anamnez ve fizik muayene, klinik ve semptomların değerlendirilmesi, laboratuvar testleri ve endoskopik değerlendirmeler neticesinde konulmaktadır. (35)

**Tablo 4.** ÜK ECCO 2016 Uzlaşı raporu (36)

| ÜK için kullanılan tanımlar ve klinik önemleri (ECCO 2016 Uzlaşı Raporu)                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • ÜK lokalizasyonu: Tutulan segmentlere göre proktit, sol taraflı ve yaygın tutulum (proktit dışında tutulumda seyir daha agresiftir, İV Steroid ihtiyacı sıktır)            |
| • Hastalık aktivite indeksi: Truelove-Witts indeksi yaygın olarak kullanılmaktadır (orta ve şiddetli aktivitede komplikasyon sıklığı ve İv Steroid ihtiyacı daha fazladır)   |
| • Remisyon: Dışkılama sayısı $\leq 3$ , dışkıda kan yok, endoskopide mukoza normal (histolojik remisyon komplikasyonları azaltır)                                            |
| • Genç yaş gurubu: $\leq 40$ yaş başlangıçlı hastalık (bu grupta hastalık şiddeti ve kolektomiye gidiş daha yüksek ve remisyonda kalmak için İv Steroid ihtiyacı daha fazla) |
| • ÜK'ya eşlik eden Primer Sklerozan Kolanjit varlığında kolorektal kanser riski artmaktadır (PSK varlığı, ÜK'in davranışı üzerine etkilidir).                                |

ÜK yineleyen aktivasyon ve remisyonlarla görülebilen kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Tüm yaşlarda görülebilir, en sık 20-40 yaş arasında tanı almaktadır. Semptomlar inflamasyonun şiddeti ve kolonun tutulum yerine göre farklılık göstermektedir. ÜK hastalarında ECCO 2016 Uzlaşı Raporunda yayınlanan hastalık lokalizasyonu, aktivite indeksi ve birtakım tanımlamalar tablo 4'te görülmektedir. Batın sol alt kadranda kolik tarzda karın ağrı, tenesmus, kanlı ve mukuslu ishal, acil dışkılama ihtiyacı en sık semptomları arasında görülmekle birlikte hastalar genellikle, haftalarca devam edebilen kademeli başlangıç gösteren, kanla karışık ishal ile başvururlar. Hastalığın daha şiddetli seyrinde ateş ve kilo kaybı gibi semptomları da ön planda olarak görebiliriz. (37)

Hastalık yavaş ve sinsi başlangıç göstermektedir. Karın ağrısının lokalizasyonu hastalığın yaygınlığı hakkında fikir verebilmektedir. Sol kolon tutulumlu olan ÜK hastalarında ağrı sol alt kadranda lokalizedir. Tüm kolonda tutulum mevcut ise tüm karın kadrانlarında ağrı hissedilir. Çocukluk döneminde tanı almış hastalarda hastalık erişkinlere oranla daha yaygın tutulum gösterebilmektedir. Aynı zamanda erken yaşlarda başlangıç görünen hastalarda kolektomi oranı da daha yüksektir. (38)

Bölgesel tutulumu göre değerlendirecek olursak, proktitin genellikle fizik muayene bulguları anal kanalda hassasiyet ve rektal muayenede kanlı gaita bulunmasıdır. Daha yaygın görünen hastalık durumunda, yapılan muayenede direkt olarak kolon üzerinde hassasiyet mevcuttur. Toksik koliti olan hastalarda şiddetli ağrı ve kanama, megakolonu olanlarda ise hepatik timpanizm muayene bulgusu ile karşılaşılır. Olası perforasyon durumunda hasta peritonit bulguları ile karşımıza gelir. Karın ağrısının şiddeti, hastalık aktivasyonu ve tutulumu da göz önüne alınarak batında hafif hassasiyet, ara ara karın ağrısı bulgularından, çok ağrılı bağırsak hareketlerine ve karın kramplarına kadar değişebilmektedir. (36) Hastalık alevlenmesi durumunda yüksek oranda ağrılı bağırsak hareketleri, batında distansiyon, kilo kaybı, bulantı, yorgunluk ve ateş ile karşılaşmamız olasıdır. (Tablo 5) Kronik kanama durumu ve demir eksikliğine bağlı olarak yaşam kalitesini etkileyebilen anemi görünür. (39)

**Tablo 5.** Ülseratif kolitte karşılaşılan başlangıç semptomları (40)

| Semptom        | %  | Semptom       | %  |
|----------------|----|---------------|----|
| İshal          | 96 | İştahsızlık   | 15 |
| Dışkıda kan    | 89 | Oftalmopati   | 7  |
| Karın ağrısı   | 81 | Bulantı kusma | 6  |
| İyi hissetmeme | 40 | Fistül        | 4  |
| Kilo kaybı     | 38 | Lenfadopati   | 2  |
| Ateş           | 20 |               |    |

ÜK, hastalığın tutulum yerine göre sınıflandırılmaktadır. Distal kolon kısmının 10-20 cm lik kısmına kadar tutulum mevcut ise, ülseratif proktit olarak adlandırılmaktadır. Splenik fleksura distaline kadar sınırlı ise sol kolon koliti, splenik fleksuranın proksimalindeki kısımlarını da kapsar ise ekstansif (yaygın) kolit, tüm kolon tutulumu durumunda ise pankolit olarak adlandırılmaktadır. (41)

Semptomların ilk olarak görüldüğü durumda hastaların %15 kadarında ciddi hastalık olabilir. (1) ÜK, vücutta birçok sistemi etkileyebilen ekstraintestinal

bulguları olan genel bir inflamatuvar süreçle ilişkilendirilmiştir. Kimi zaman ekstraintestinal bulgular, hastalığın ilk belirtileri olabilir. (42)

Hastalık aktivitesi, hastalığı gidişatı ve tedavi planlaması açısından önem arz etmektedir. Hastalığın şiddetini tespit etmek için Truelove-Witts aktivite indeksi kullanılmaktadır. (Tablo 6)

**Tablo 6.** Truelove ve Witts şiddet indeksi (21)

|                       | Hafif                                             | Orta                                                                                              | Şiddetli                   |
|-----------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Dışkıda kan bulunması | Az                                                | Orta                                                                                              | Şiddetli                   |
| Bağırsak hareketleri  | Günde 4'ten az                                    | Günde 4 – 6 defa                                                                                  | Günde 6'dan çok            |
| Ateş                  | Yok                                               | <37.5 ° C                                                                                         | >37.5 ° C                  |
| Kalp atım hızı        | Normal                                            | Orta                                                                                              | Ortalama nabız>90          |
| Hemoglobin (gr/dl)    | >11                                               | 10.5-11                                                                                           | <10.5                      |
| Sedimentasyon         | <20                                               | 20-30                                                                                             | >30                        |
| Endoskopik görünüm    | Eritem, azalmış vasküler patern, ince granülarite | Belirgin eritem, kaba granülarite, vasküler görünümün kaybolması, değmekle kanama, ülserasyon yok | Spontan kanama, ülserasyon |

ÜK Klinik Aktivite İndeksi ayrıca Mayo klinik skoru ile de değerlendirilmektedir. Özellikle sınırlı hastalıkta kullanılabilecek indekslerdendir. Tanıda kolonoskopi ve histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır. (43) (Tablo 7)

Tedavinin düzenlenmesi hastalığın aktifliğine ve yaygınlığına göre değişir. Tedavinin asıl amacı hastalığın remisyona girmesi, remisyonun devamı ve komplikasyonların önlenmesidir. Bu yüzden aktivite indeksleri bize tedavi planlanması açısından ve hastalık gözlemi açısından fikir vermektedir. Kullanılmakta olan endoskopik indeksler arasında Baron Skoru, Rachmilewitz İndeksi, ÜK endoskopik şiddet indeksi, Mayo klinik endoskopik skorlaması ve ÜK kolonoskopik hizmet indeksi bulunmaktadır. (43)

**Tablo 7.** Mayo skorlama sistemi (43)

| Skor | Dışkı sıklığı              | Rektal kanama                                   | Endoskopi bulguları                                                     | Değerlendirme        |
|------|----------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 0    | Normal                     | Kan yok                                         | İnaktif hastalık                                                        | Normal               |
| 1    | Normalden 1-2 fazla        | Yarıdan az zamanda çizgi şeklinde kan görülmesi | Hafif aktif hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif fragilite) | Hafif aktif hastalık |
| 2    | Normalden 3-4 fazla        | Gaitada belirgin kanama                         | Orta aktif hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyon) | Orta aktif hastalık  |
| 3    | Normalden 5 fazla ve üzeri | Sadece kan gelmesi                              | Ağır aktif hastalık (spontan kanama ve ülserasyonlar)                   | Ağır aktif hastalık  |

### **2.3.1.1.Ekstraintestinal tutulumlar**

ÜK primer olarak kalın bağırsak tutulumu ile kendi gösteren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Aynı zamanda diğer organ sistemlerinde de tutulum gösteren ekstraintestinal bulgular ile karşımıza gelebilmektedir.

#### **Mukokutanöz tutulumlar**

Hafif semptomatik oral aftöz lezyonların İBH ile birlikteliği sıktır ve lezyonlar İBH şiddetiyle korele olacak şekilde aktive olmaktadır. İntestinal inflamasyonun tedavisi neticesinde bu lezyonların da gerilemesi de sağlanır. İBH'ye eşlik eden en sık cilt lezyonu eritema nodozumdur. Piyoderma gangrenozum ise daha çok ÜK ile birliktelik gösteren cilt üzerinde derin ülserasyon oluşumuyla karakterize bir tablo olup, semptomlar hastalık şiddeti ile korele olup, hastalığın tedavisi ile düzelme gösterir. (44)

#### **Oftalmolojik tutulumlar**

Göz tutulumları ülseratif kolitin ekstraintestinal bulgularından olabileceği gibi, kullanılan tedavilerin göstermiş olduğu yan etkilere de bağlı olabilir. En sık olarak konjunktivit ve blefarit ile karşımıza gelirler, aynı zamanda episklerit, sklerit ve üveit İBH da en sık oküler tutulumlar arasındadır. Episklerit hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterirken, iritis ve üveitis genellikle HLA-B27 pozitifliği ile kendini gösterir. (45)

#### **Hepatobiliyer tutulumlar**

En sık karşılaşılan ekstraintestinal tutulumlardan biridir. Primer sklerozan kolanjit, perikolanjit, kolanjiokarsinom, otoimmün kronik aktif hepatit, portal fibrozis, hepatik vasküler anormallikler, küçük safra duktus tutulumu, safra taşları şeklinde bulgular ile karşılaşılmaktadır. Aynı zamanda hepatosteatoz, granüloma, portal ven trombozu, amiloidoz şeklinde tutulumlar da görülebilmektedir. Primer

sklerozan kolanjit safra kanallarının fibrozisi ve inflamasyonu sonucu ortaya çıkan kronik karaciğer hastalığıdır. Ülseratif kolitte ve genç erkeklerde daha sık karşılaşılır. Primer sklerozan kolanjit tanısı olan hastaların %90'a yakınında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı vardır. Primer sklerozan kolanjit varlığında p-ANCA otoantikörleri pozitifdir. Hastalık aktivasyonu ile korele seyretmemektedir. (44, 46)

### **Kemik- Romatolojik tutulumlar**

Kas iskelet sistemini de etkileyen ÜK karşımıza; Artrit, periferik artrit, aksiyel artropati, ankilozan spondilit, hipertrofik osteoartropati, çomak parmak, periostit, osteoporoz, aseptik nekroz, polimiyozit ile gelebilmektedir. Sakroilitis ve ankilozan spondilit çoğu zaman HLA-B27 pozitifliğiyle beraber seyreder ve diğer artropatilerin aksine hastalığın seyri intestinal inflamasyon şiddetiyle korelasyon göstermezler. Osteoporoz İBH'ye sekonder veya uygulanan tedavilere (özellikle kortikosteroid) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Tedavide sulfasalazin, NSAİİ, steroid, Ca ve D vitamini ve fizik tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. (44, 47)

### **Renal- Genitoüriner tutulumlar**

Genitoüriner sistem bulgular %5-25 oranları arasında görünmektedir. Hidronefroz, nefrotik sendrom, üriner obstrüksiyon, enterovezikal fistül, tübülointerstisyel nefrit gibi bulgular diğer ekstraintestinal bulguları arasında yer almaktadır. En çok görülen komplikasyonları; böbrek taşları, enterovezikal fistül ve üreter obstrüksiyonudur. Amiloidozis ise genel olarak Crohn hastalarında rastlanılmaktadır. (44)

### **Kardiyovasküler tutulum**

İBH' da kardiyak sistemle alakalı bulgular da ortaya çıkabilmektedir. ÜK'de Crohn hastalığına nazaran daha sık kardiyak tutulum görülmektedir. Kalbin tüm katmanlarında tutulum göstererek karditlere sebep olabilmektedir. Ayrıca kardiyomiyopati ve tam blok gibi kardiyak patolojiler İBH ile birlikte görülebilir.

Atriyal fibrilasyon riskinin de normal popülasyona göre daha sık karşılaştığı bildirilmiştir. Artmış tromboembolizm riski de sekonder birçok kardiyak patolojilere yol açar. Arteriyel ve venöz sistemde artmış tromboembolizme sekonder de birçok kardiyovasküler patoloji ortaya çıkabilir. (48)

Yukarıda da kısmen bahsettiğimiz gibi ekstraintestinal bulguların bir kısmı inflamatuvar barsak hastalık aktivitesi ile ilişkili iken bir kısmının hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunmamaktadır. (Tablo 8)

**Tablo 8.** Ekstraintestinal bulguların Hastalık aktivitesi ile ilişkisi

| Hastalık aktivitesi ile ilişkili                                                               | Genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkili | Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Periferik artropati<br>Eritema nodozum<br>Episklerit<br>Oral aftöz ülserler<br>Yağlı karaciğer | Piyoderma gangrenozum<br>Üveit              | Sakroileit<br>Ankilozan spondilit<br>Primer Sklerozan Kolonjit (PSK) |

### 2.3.2 Ayırıcı Tanı

ÜK'den şüphelendiğimizde ilk olarak benzer tabloya yol açabilecek hastalıkların ayırıcı tanısı yapılarak diğer olasılıkları dışlarız;

**Enfeksiyöz Kolit-** ÜK olası tanısı düşünülen bir hastada tanınının değerlendirilmesinde kullanılacak en önemli tanı yöntemi endoskopi ve histopatolojik incelemedir. Hastaya endoskopi yapılırsa, birtakım histopatolojik sonuçlar, ülseratif kolitin diğer kolitlerden ayırt edilmesine yardımcı olacaktır. İnflamatuvar barsak hastalıklarına benzeyen en önemli hastalık enfeksiyöz kolittir ve aynı klinik tablo ile hastaneye başvurur. Akut hemorajik kolit benzeri tablo ile başvuran bireylerin yaklaşık %40 kadarında enfeksiyöz kolit tespit edilmiştir. (49) Ayrıca enfeksiyöz etkenlerin dışlanması için dışkı tetkikleri alınmalıdır.

**Crohn Hastalığı-** Aslında enfeksiyöz kolitlerle beraber ilk akla gelen olası ayırıcı tanıdır. ÜK ile benzer bir klinik tabloya sahiptir. Crohn hastalığını ÜK'den ayıran özellikler arasında büyük kanama olmaması, anal fissür, fistül ve anorektal apse gibi perianal hastalıkların varlığı gibi bulgulardır. ÜK de yüzeysel ülserasyon beklenirken, Crohn hastalığında aftöz ülser, lineer fissürler görülür. (50) Crohn hastalığı ile ÜK karşılaştırılması tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** ÜK – Crohn hastalığı karşılaştırması

|                      | Ülseratif kolit                                                    | Crohn hastalığı                                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Makroskopik patoloji | Devamlı tutulum<br>Proktit<br>Yüzeysel ülserasyon<br>Psödopolipler | Atlama tutulum<br>Proktit yoktur<br>Aftöz ülserler+lineer fissürler |
| Mikroskopik patoloji | İnflamasyon mukoza ile sınırlı<br>Kript absesi, kriptit            | Transmural inflamasyon<br>Doku granülomu                            |
| Klinik Bulgular      | Kalın bağırsak tipi ishal<br>Makroskopik kanama sık                | İnce bağırsak tipi ishal<br>Daha çok mikroskopik kanama             |
| Radyolojik Bulgular  | Haustrasyon kaybı<br>Kurşun boru manzarası                         | Aftöz ülserler<br>İp işareti                                        |
| Prognoz              | Genellikle iyileşir                                                | Genellikle tekrarlar                                                |
| Tedavi               | %90 a yakın iyi cevap                                              | Tedavi yanıtı sonrası yineleyebilmektedir.                          |
| Kolon ca riski       | Yüksek                                                             | Kolit gelişen hastalarda yüksektir                                  |

**Radyasyon Koliti-** Abdominal ve/veya pelvik ışınlama neticesinde aylar hatta yıllar sonra görülebilmektedir. ÜK'ye benzer bir görünüme sebep olmakta olup genellikle eozinofilik infiltratlar, epitelyal atipi, fibroz ve kapiller telenjiyektazi gibi histolojik bulgular görülür. (51)

**Soliter rektal ülser sendromu-** Hastalar karın ağrısı ve kanama şikayetleri ile başvurabilir. Endoskopide mukozal ülserasyon görülmesi ile ÜK benzerliği olsa da, soliter rektal ülser sendromunda mukozal katmanda kalınlaşma ve kript yapısında bozulma ile histolojik olarak karakteristik bir görünüme sahiptir. Hastalarda lamina propria tabakası düz kas ve kollajen alan ile yer değiştirir. (51)

**İlaçla ilişkili kolit-** Genellikle NSAİİ lar kronik diyare ve kanamaya sebep olarak ÜK ile benzerlik gösterirler. Ayrıca retinoik asit ve altında benzer klinik tabloya neden olur. Tanısı ilaç kullanım öyküsü sorgulanması ve hastanın endoskopi neticesinde biyopsisinde iskemik değişikliklere benzeyip spesifik olmayan mukozal inflamasyon ve erozyonların görünmesi ile konur. (52)

### 2.3.3 Tanı

ÜK tanısı;

1.Etkin bir anamnez ve fizik muayene,

2.Klinik ve semptomların değerlendirilmesi ve benzer klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların dışlanması

3.Laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi ve

4.Endoskopik değerlendirme ve hastalığın tutulum alanı, yaygınlığının tespiti, sonucunda konulur.

ÜK tanısı hastaneye başvuran genellikle uzun süren kronik ishal şikayeti olan hastaların laboratuvar tetkikleri yapıp, endoskopik değerlendirme sonucu aktif inflamasyon varlığı ve alınan biyopsiler neticesinde kronik değişikliklerin gösterilmesi ile olası ayırıcı tanılar arasında düşünülür. Bu değerlendirmeler neticesinde olası sonuçlar ülseratif kolite spesifik olmadığından ilk olarak hastalıktan şüphelenilir ve benzer klinik tabloya yol açan hastalıkların dışlanması sonrası tanı konulur. Gereğinde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans gibi radyolojik görüntülemelere başvurulur ancak abdominal görüntüleme yöntemleri ÜK tanısı için zorunlu değildir. (1)

### **2.3.3.1.Laboratuvar testleri**

Hastadan alınan kan tetkikleri neticesinde anemi, lökositöz ve/veya trombositöz gösterilebilir. Crp, sedimentasyon gibi inflamatuvar belirteçlerde de yükseklik görülebilir. Elbette bu belirteçler hastalığa özgü olmayıp olası enfeksiyöz nedenler gözardı edilmemelidir. Genellikle endoskopik değerlendirmeler neticesinde netleşmiş inflamasyonu bulunan hastaların dörtte birinde normal crp düzeylerine rastlanmıştır. Ayrıca hastalarda hipoalbuminemi ve vitamin d düşüklüğü görülebilmektedir. (53)

ÜK’de spesifik serum antikorları yükselebilmektedir. P-ANCA (perinükleer antinötrofilik stoplazmik antikor) ÜK’li hastalarda %60-80 oranında pozitiflik gösterirken, Crohn hastalarında olanlarda ise %10-30 oranında tespit edilmiştir. ASCA, Crohn hastalarında daha fazla olma eğiliminde iken (%50-80), ÜK’li hastalarda nadiren saptanır. (54, 55) Anti-OmpC antikorları ise Crohn tanıli hastalarda %25, ÜK hastalarında ise %11 oranında tespit edilmiştir. (56)

Bazı dışkı tetkikleri de kolonda bulunan inflamasyon derecesini ölçmeye yardımcı olabilmektedir. Fekal kalprotektin değeri ÜK tanısı için %89 duyarlı ve %78 spesifik olarak değerlendirilmiştir. Bu değer, kolonu etkileyen inflamatuvar durumlarda yükselirken ve İBS (irritabl bağırsak sendromu)’nu, inflamatuvar bağırsak hastalığında alevlenmesini iritabl barsak sendromu olan hastalardan ayırt etmede fayda sağlar. Fekal kalprotektin düşük değerlendirilmesi durumunda, inflamatuvar bağırsak hastalığı olasılığı yok denecek kadar azdır. (53)

### 2.3.3.2. Endoskopik Bulgular

ÜK tanısında ve hastalık şiddetini belirlemede endoskopik değerlendirmeler ve biyopsi hastalığın kesin tanı ve ciddiyeti konusunda bilgiler vermektedir. ÜK hastalarında endoskopik bulgular esasen nonspesifik olup, endoskopide alınan kolon biyopsileri, inflamasyonun kronikliğini belirlemek ve diğer kolit nedenlerini dışlamak için gereklilik arz eder. (57)

Hastalık rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerlerken kesintisiz tutulum göstererek mukozayı etkilemektedir. Nadiren de olsa yeni tanı alan Ülseratif kolit tanılı hastalarda veya tedavi altındaki hastalarda atlamalı tutulum görülebilir. Bu bulgular kimi zaman Crohn hastalığının bulguları ile karışabilir. Ek olarak hastalık aktivasyonu gösteren ÜK tanılı hastalarda CH'nı düşündürecek fissüre ülserler, atlamalı tutulum ve ileum tutulumu gibi endoskopik özellikler de gözlenebilmektedir. (58, 59)

Hastalık şiddetine göre ÜK hastalarında endoskopik özellikler farklılık gösterebilmektedir; (Tablo 10)

**Tablo 10.** ÜK hastalarında endoskopik özellikler(58)

| Hafif dereceli inflamasyon                                                          | Orta şiddetli hastalık                                                              | Şiddetli hastalık                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| Hassas mukoza<br>Vasküler paternin kaybı<br>İnce hafif granüler yapı                | Eritem, ödem<br>Pürülan eksuda,<br>Spontan kanama                                   | Ülserler<br>Eksudalar<br>Spontan kanama                                               |

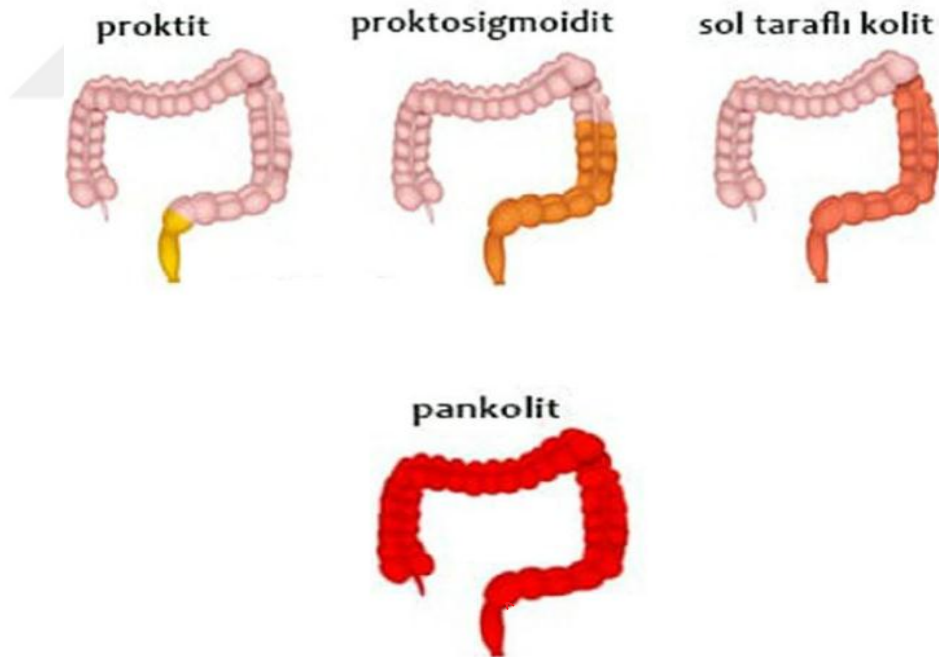
Hastalığın anatomik yerleşimine göre, (Şekil 3)

Proktit: rektumda sınırlı hastalık,

Sol kolon tutulumlu kolit: splenik fleksuraya kadara uzanan kısımda tutulum,

Yaygın (extensif) kolit: splenik fleksuranın proksimaline doğru yayılan hastalık şeklinde sınıflandırılmaktadır

ÜK yalnızca kolonu tutar ancak bazı hastalarda çekuma kadara yayılırsa, backwash ileit olarak adlandırılan ileumda eritemli ve erozif mukozal alanlar ile karşılaşılır. ÜK'li hastaların %17 lik kısmında ileal tutulum bildirilmiştir. Ve ileal tutulumu mevcut hastaların %95 kadarında pankolit tablosu mevcuttur. (60) İleal tutulumu olan hastalarda tanının zamanla Crohn hastalığı olabileceği göz ardı edilmemelidir.



**Şekil 2.** Ülseratif Kolit hastalarında kalın bağırsağın anatomik tutulumu

Endoskopik görüntüleme inflamatuvar barsak hastalığı tanılı hastalarda kanser taraması amacıyla da kullanılmaktadır. (61)

### 2.3.3.3. Histopatolojik değerlendirme

ÜK'in histolojik özellikleri arasında en temel özellik mukozadaki glandüler yapının bozulması ve inflamatuvar birikimin mevcudiyetidir. Patolojik olarak net histolojik ölçüt olmamasına rağmen mukozal bütünlükteki bozulma bu hastalığı enfeksiyöz kolitten ayıran en önemli özellikler arasındadır. (62)

ÜK'te görülmekte olan histolojik durumlar; kriptlerin dallanma, mukozasındaki bezlerin parmaksı ve aşağıya doğru uzamasıyla kript distorsiyonu, kript atrofisi, epitelyal anormallikler, musin tükenmesi, paneth hücre metaplazisi ve ağır hastalıklarda görülen derin ülserasyonlardır. Lamina propriada artmış hücre sayısı, bazal plazmositoz, bazal lenfoid agregatlar, lamina propriada eozinofiller gözlenebilir. (63)

İyileşme durumunda kriptler atrofik ve düzensiz küçülmüş şekilde görülür. Yenilenen mukozadaki epitel hücrelerinde çekirdek hiperkromatik boyanması, polaritesinde kaybolma, şekil düzensizliklerinin bulunması ve apikal mukus noksanlığı bize olası neoplazi gelişimini düşündürmelidir. Ek olarak çocukluk çağında gelişen ÜK'in erken fazında yamalı tutulum görülebilir. (64, 65)

### 2.3.4. Tedavi

Aktif semptomları bulunan ÜK'li hastalar için tedavi hedefimiz tam mukozal iyileşme göstererek remisyona (endoskopik ve klinik remisyon) ulaşmaktır. ÜK için tedavi hedefleri semptomatik iyileşme (yani ishal ve kanamanın düzelmesi) ve endoskopik iyileşme olmasına rağmen, histolojik iyileşme hastalık remisyonu açısından gözardı edilmemelidir. ÜK hastalarında ilk tedavi yönetimine hastalığın ciddiyetine göre uygun dozlarda başlanır. (53)

ÜK hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi planlarken hastalığın şiddetine göre ilaç düzenlemesi yapılmaktadır. Hastalık aktivitesini göstermek için bazı skarlama sistemleri bulunmaktadır; Rachmilewitz skoru, Truelove ve Witts şiddet indeksi, Mayo skarlama sistemi daha çok kullanılanlar arasında sayılabilir. (63)

#### **2.3.4.1. Kullandığımız İlaçlar**

##### **Aminosalisilatlar:**

Aktif ve remisyon sağlanmış ülseratif kolit hastalarında kullanılmakta olan tarihsel ilaçtır. İlaç, 5-aminosalisilik asid ve sulfapridin içermektedir. İntestinal bakteriler aradaki bağı parçalaması sonucu 2 komponent serbestleşir. Aktif komponent olan 5-ASA, mukoza ile temas edecek şekilde bağırsak lümeninde kalır ve polimorfonükleer lökositlerin, makrofajların kemotaksis ve fagositoz gibi fonksiyonlarını inhibe eder, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu engelleyerek, serbest radikalleri temizleyerek etki gösterir. Başlangıç düşük doz (1g/gün) gastrointestinal yan etkileri azaltır. Tedavi dozu günde 3-4 g uygundur. Hafif ve orta şiddetteki ÜK in esas tedavisi topikal ve/veya oral sülfasalazin ve 5-ASA ajanlarıdır. Ülseratif proktit veya proktosigmoiditli hastalarda yanıt alabilmek için birinci basamak tedavi olarak topikal mesalamin tercih edilmektedir. Diyare, bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik, kas ağrısı gibi yan etkileri görülebilir. (53, 66)

##### **Kortikosteroidler:**

Şiddetli ülseratif kolit hastalarında remisyonu sağlamak için kortikosteroidler kullanılmaktadır. Önerilen oral metilprednizolon 40-60 mg/gün dozundadır. Oral ve İV tedavi arasında bariz biyoyararlanım farkı olmamasına rağmen oral steroide yanıt alınamayan hastalarda İV steroid tedavisi vermek gerekebilir. Semptomların düzelmesi durumunda ilaç dozu kademeli olarak azaltılır. Relaps gelişmesini engellemediğinde ve yan etkileri sebebi ile idame tedavisinde kullanılmaz.(66)

##### **İmmünmodülatör ilaçlar:**

Azatiopürin (AZA) ve 6-Merkaptopürin (6-MP) lenfosit proliferasyonunu engelleyip antiinflamatuvar etkisi bulunan ilaçlardır. 6-MP için 1-1,5 mg/kg/gün ve AZA için 2-2,5 mg/kg/gün dozlarında uygulanmaktadır. 2-3 aylık kullanımından itibaren klinik yanıt ortaya çıkar remisyon indüksiyonunda kullanılmadan sadece remisyon idame tedavisinde kullanılmaktadır. (67)

**Biyolojik Ajanlar:**

Öncelikle TNF-alfa, ÜK hastalarında kalın barsak mukozasında yüksek miktarda eksprese edilen inflamasyonun öncüsü rolünde olan sitokindir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri (infliksimab, adalimumab vb.), anti-integrin antikoru olan vedolizumab ve ayrıca tofasitinib gibi biyolojik ajanlar, orta ve şiddetli aktivasyona sahip ÜK remisyon indüklemesinde kullanılabilir. İnfliksimab ve bir immünomodülatör azatiopürin kombinasyon tedavisi, tekli ilaç rejimlerine kıyasla remisyonu indüklemeye daha etkili olduğu görülmüştür.(68, 69)

Vedolizumab, gastrointestinal sistemde spesifik olarak  $\alpha 4 \beta 7$  integrini etkileyen monoklonal antikordur. Ustekinumab IL 12 ve 23 üzerine anti etki oluşturur. Tofasinitib, janus kinaz inhibitörüdür. Anti-TNF ajanlarla tedavi başarısızlığı durumunda orta ve şiddetli ÜK tedavisinde kullanılmaktadırlar. (69, 70) ÜK tanılı hastaların tedavi yanıtlarına göre tanımlamaları tablo 11 de görülmektedir.

**Cerrahi tedavi:**

Medikal tedaviye dirençli ÜK hastaları, displazi -karsinom gelişimi, orta – ağır şiddetli ÜK hastaları, ciddi atak komplikasyonları olan toksik megakolon–perforasyon gibi bulgular neticesinde kür amaçlı cerrahi tedavi uygulanır. (71)

**Tablo 11.** Ülseratif kolit hastalarında tedavi yanıtlarına göre; (72, 73)

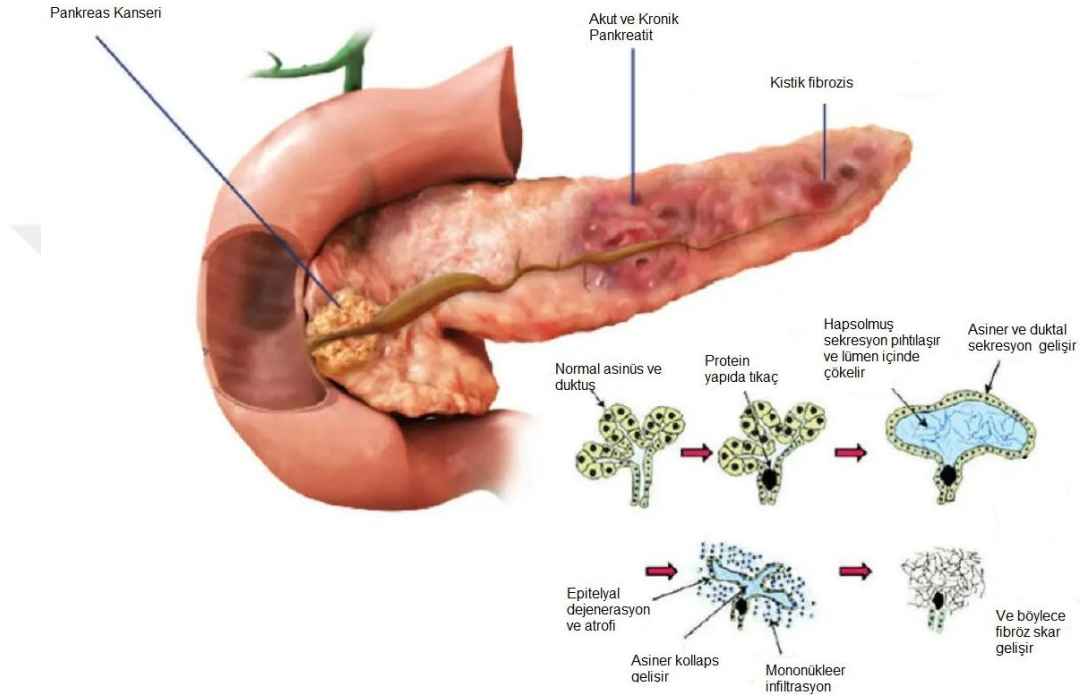
|                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dirençli (refrakter) distal kolit:</b> Oral ve topikal steroidlerle beraber 5- ASA tedavisine rağmen 6-8 haftalık tedaviye rağmen proktit ve sol kolon tutulumuna bağlı semptomların varlığının devamı.                         |
| <b>Erken relaps (nüks):</b> Remisyon sağlanan hastalarda klinik olarak sessiz dönemin 3 aydan daha kısa sürmesi                                                                                                                    |
| <b>Remisyon (iyileşme):</b> Klinik parametrelerin düzelmesiyle birlikte ( $\leq 3/\text{gün}$ , kansız dışkılama), endoskopik olarak da normal veya sessiz mukozal görünümü olmasıdır.                                             |
| <b>Tedaviye cevap:</b> Aktivite indeksinde %30'dan fazla azalma görülme durumudur.                                                                                                                                                 |
| <b>Steroid dirençli kolit:</b> 4 haftanın üzerinde verilen 0,75 mg/kg/gün (prednizolon) steroid tedavisine rağmen aktif hastalığın varlığı                                                                                         |
| <b>Steroid bağımlı kolit:</b> Steroid kesilmesini takiben 3 ay içinde aktivasyonun tekrarlaması                                                                                                                                    |
| <b>İmmünmodülatör tedaviye dirençli kolit:</b> En az 3 aylık tiyopürin tedavisine rağmen aktif hastalığın devam etmesi durumudur. (lökopeni olmaması durumunda , 2-2,5 mg/kg/gün Azatiopürin ya da 1-1,5 mg/kg/gün 6 Merkatopürin) |

#### 2.4.Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

Pankreas, karaciğerden sonra sindirim sisteminde en fazla salgı yapan organdır. Ekzokrin ve endokrin salgı fonksiyonlarına sahip olup, endokrin pankreas glukoz metabolizması üzerine hormon sekresyonunda görev alırken, ekzokrin pankreas ince barsağa 1500 ml civarında, birçok enzimin inaktif formu olan proenzim halinde ve bikarbonattan zengin berrak kokusuz sıvı salgılar. (74)

Pankreasta ekzokrin pankreas yapısına sahip olan; pankreatik duktal yapı ve asinüsler, endokrin yapısına sahip olan langerhans adacıkları olmak üzere iki farklı

doku tipi bulunmaktadır. Pankreastan salgılanan önemli enzimler; amilaz, lipaz, fosfolipaz a2, fosfataz, kolipaz, elastaz, karboksipeptidaz A2, tripsin ve kimotripsindir. Enzimler asinüslerden salgılanmaktadır. (74-76) Şekil 4'te PEY'de asiner ve duktal yapının değişimi görülmektedir.



**Şekil 3.** Ekzokrin pankreas yetmezliğinde asiner ve duktal yapının değişimi

Mide içeriğinin duodenuma boşalması ile duodenum ph değerinin 3 ün altına düşmesi ile kolesistokin ve sekretin salgılanır. Her iki hormonun etkisi ile bikarbonat salınımı artarken, somatostatin ve pankreatik polipeptidler sayesinde inhibisyonu sağlanır. Pankreas salgısını; kolinerjik etki ile vagus sinir etkisi, mide içeriklerinin ile duodenuma boşalması ile kolesistokininin etkisiyle zimojenlerin salınımı ve sekretin salınması ile uyandırılır. (74, 77)

PEY pankreas parankim hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. En sık görülen sebepler arasında; kronik pankreatit, kistik fibrozis, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreas ca, nekrotizan pankreatit, pankreatikoduodenektomi–

gastrik by-pass gibi üst gis cerrahi girişimler bulunur. (77, 78) Tablo 12’de Pankreas enzim yetmezliği prevalans yüzdeleri, hastalıklar ile beraber listelenmiştir.

**Tablo 12.** Pankreatik enzim yetmezliği prevalansı (79)

| Hastalık                         | PEY prevalansı                                 |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| Kronik pankreatit                | Hafif hastalık %30<br>Şiddetli hastalık %80-90 |
| Diyabetes mellitus               |                                                |
| Tip1                             | %15-20                                         |
| Tip2                             | %25-45                                         |
| İntestinal hastalıklar           |                                                |
| İnflamatuvar barsak hastalıkları | %20-30                                         |
| İrritabl barsak sendromu         | %5                                             |
| Çölyak hastalığı                 | %10-25                                         |
| İnoperabl pankreas ca            | %50-100                                        |
| İlgili Cerrahi operasyonlar      | %20-90                                         |
| Shwachman-Diamond sendromu       | %80                                            |

### **Kronik pankreatit**

Pankreas dokusunun progresif olarak hasarlanması ve parenkimal nekrozis gelişmesidir. Ekzokrin pankreas yetmezliğinin nedenleri arasında en sık olandır. İnflamasyon ilerledikçe duktus ve asiner hücrelerinin fonksiyonlarında yetmezlik gelişir. (74)

**Shwachman-Diamond sendromu:** Kemik iliği yetersizliği ve ekzokrin pankreas yetmezliği ile seyreden, genetik geçiş gösteren sendromdur. (78)

Diğer nedenler arasında; hemokromatozis, Zollinger Ellinson sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları, iritabl barsak sendromu gibi intestinal hastalıkları ve Çölyak hastalığı yer almaktadır. (79)

#### **2.4.1.Klinik Bulgular**

Hastalar ilk olarak asemptomatik olsada ilerleyen süreçte daha çok gaz, şişkinlik, kilo kaybı ve yağlı dışkılama ile başvururlar. Dikkat edilmesi gereken mevcut şikayetlerin inflamatuvar barsak hastalıkları, iritabl barsak sendromu gibi birçok gastrointestinal hastalıklarda görünmesidir. Semptomları tam olarak baskın olmadan da hazımsızlık gelişebilmektedir. Dolaylı olarak vitamin eksikliklerinin semptomlarına da sebep olabilmektedir. Beklenen vitamin eksiklikleri yağda eriyen vitaminlerdir. D vitamini eksikliğine bağlı osteoporoz, A vitamin eksikliğine bağlı gece körlüğü, E vitamin eksikliğine bağlı ataksi, polinöropati gibi belirli nörolojik yakınmalar ve K vitamini eksikliğine bağlı kanama diyatezinde bozukluk görülür. Hastalarda D vitamin eksikliğine bağlı olarak görülen kemik mineral dansitesinin düşüklüğü PEY şiddeti ile orantılı olarak tespit edilmiştir. (78, 79) Ayrıca yaş ile beraber PEY prevalansı artmaktadır ve her yaşta görülebilmektedir.

#### **2.4.2. Ayrıcı Tanı**

İlk olarak hastaların PEY açısından benzerlik gösteren diğer hastalıklar ile ayırt edici tanısının yapılması gerekir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene ayırım yapma konusunda çok önemlidir. Devamlı şişkinlik, ishal, yağlı yiyecekler sonrası dispeptik yakınmalar, karın ağrısı aklımıza PEY'i getirmelidir. Özgeçmişinde aşırı alkol, sigara tüketimi ile aklımıza özellikle kronik pankreatit gelmelidir. (80, 81)

İnce barsakta aşırı bakteriyel çoğalma, çölyak ve giardiyazis de düşünülmesi gereken tanılar arasındadır. Bu durumlar özellikle ishal ve steatore sebebiyle benzerlik göstermektedir. Aşırı bakteriyel çoğalma (SIBO, small intestinal bacterial overgrowth) dispeptik yakınmalar, gaz, karın ağrısı ve steatore ile hastaneye başvururlar. Tanısı laktuloz nefes testi ve jejunal aspirat örnekleme ile konulur. Çölyaklı hastalarda ise gliadin ve transglutaminaz antikoru değerlendirilmelidir.

Giardiazis için ise antijen ve nükleik asit testi ayrıca dışkı incelemesi yapılarak tanı konulur. (80, 81)

### 2.4.3.Tanı

Hastalığın ilk geliştiği süreçte tanı koymak klinik süreçte kolay değildir. Ekzokrin fonksiyon kaybının tanınması gerekir. Henüz elimizde bunu değerlendirecek yüksek duyarlılıkta ideal test mevcut değildir. PEY tanısı konulması amaçlı direkt ve indirekt fonksiyon testleri değerlendirilmektedir. (Tablo 13) İndirekt testler; fekal elastaz (FE), fekal kimotripsin, fekal yağ ölçümü gibi noninvaziv testlerdir. Direkt testler ise invaziv olup pratikte uygulanabilirliği çokta kolay değildir. Bunlar; pankreasın kolesistokinine veya sekretin ile uyarılması pankreas sekresyon toplanması ve analizine dayanır. Direkt testler altın standarttır. İndirekt testlerin dezavantajları ise yetmezliğin erken evresinde duyarlılıkları direkt testlere göre çok düşüktür. Ayrıca pankreas dışı gastrointestinal hastalıklarda yanlış pozitif sonuç verir ve dışkı toplama gerektirmesidir. (82-84)

**Tablo 13.** PEY’de indirekt fonksiyon testleri

| Serum testleri       | Nefes testi                        | Gaita testleri                 |
|----------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Lipaz                | Hidrojen ve miks trigliserid testi | Kantitatif yağ testi (72 saat) |
| Amilaz               |                                    | Kalitatif yağ testi            |
| Kasyonik tripsinojen |                                    | Fekal elastaz (FE-1)           |
|                      |                                    | Fekal kimotripsin              |

PEY düşünölen hastalarda fekal elastaz testi ile başlamak önerilmektedir. (84) İndirekt pankreas fonksiyon testleri içinde sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan fekal elastaz testidir. Fekal elastaz esasen pankreas sekresyonunun bir ürünüdür ve barsak boyunca düzeyi göreceli olarak stabildir. Kronik pankreatit hastalarında fekal elastaz değeri nin sensitivitesi yaklaşık olarak şiddeti de göz önüne alınarak yaklaşık %60-100 arasındadır. Spesifitesi ise %95'lere dayanmaktadır. Tüm bunlar bize neden fekal elastaz olduğunun sorusunu cevaplamaktadır. (Tablo 14) Fekal elastaz değeri nin 200 µg /ml üstünde olması normal, 100-200 arasında olması hafif ve 100 µg/ml altında olması ise şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliğini düşündürür. İshal ve bazı ilaçlar sebebiyle yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. (82, 85) Fekal kimotripsin pankreas yetmezliğinin tanısında kullanılabilen diğer testlerden olup, duyarlılığı fekal elastaza kıyasla oldukça düşüktür. Ancak, fekal elastaz ile kıyaslandığında duyarlılığı (%45-90) ve özgüllüğü daha düşüktür. Fekal kimotripsin testi öncesinde üç gün kadar enzim destekli ilaç alımlarını bırakmak gerekir. Çünkü ticari ilaçların içerisinde mevcuttur ve yanlış sonuç verebilir. Tripsinojen değeri nin 20 ng/ml den daha az olması durumunda, şiddetli PEY için yüksek duyarlılığa sahiptir. (75)

**Tablo 14.** Neden fekal elastaz?

| Neden fekal elastaz?                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir.                                                                        |
| İntestinal geçiş esnasında miktarı rölatif olarak değişmemektedir.                                             |
| Oda sıcaklığında 3 güne kadar, 4-8 °C de yaklaşık 1 hafta ve -20 °C de 1 yıla kadar muhafaza edilebilmektedir. |
| Sindirim enzimlerinin replasman tedavisinden etkilenmemektedir.                                                |
| Mide operasyonları, motilite bozuklukları, ince barsak hastalıklarında değeri değişmemektedir.                 |

Değerlendirilen son veriler neticesinde İBH tanısı olan hastalarda da ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olduğu bildirilmiş olup, duodenal geri kaçış, inflamasyon sebepli hormon sekresyonunun azalması ve otoantikör gelişimi olası nedenler arasında düşünülmektedir. Crohn hastalarında %15-30, ÜK hastalarında ise %20-25'e yakın kısmında orta ve hafif PEY, %8-12 civarında şiddetli PEY bildirilmiştir. (84, 86) Ayrıca irritabl barsak sendromu semptomlarının PEY ile örtüşmesi de göz önüne alınarak inflamatuvar barsak hastalıklarında mevcut tablonun PEY sebebi olması konusunda kafamızda soru işaretleri oluşturmaktadır. (87)

#### **2.4.4.Tedavi**

Tedavide amaç PEY semptomlarını gidererek nutrisyonel desteği sağlamaktır. Hem diyet düzenlenmesi hemde gerekli enzim replasmanı yapılabilir. Diyet; yağ kısıtlaması ve yüksek lifli gıdalardan kaçınılması yapılmadan sebep olan diğer olası hastalıklarda göz önüne alınarak olabildiğince normal diyet şeklinde düzenlenmelidir. Enterik kaplı mikrosferler şeklinde kullanılan pankreas enzim replasman tedavisi pankreas fizyolojisi göz önüne alınarak verilmelidir. Tedavi yemeklerle beraber 40 000 Ph U dozunda olacak şekilde ayarlanabilir. (81)

### III.HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar

Bu çalışmaya Ocak 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine müracaat eden, 18-80 yaş aralığında klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik olarak ÜK tanısı almış 40 hasta ve aynı yaş grubunda 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 80 hasta dahil edildi. Tablo 15'te hastaların demografik özellikleri belirtilmiştir. Çalışma için etik kurul onayı Sancaktepe Şehit İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından 23.06.2021 tarih ve 2021/155 proje numarası ile alındı.

#### 3.2 Yöntem

Alınan gaita örneklerinde fekal elastaz değerleri pankreas ekzokrin yetmezliğin varlığını değerlendirmek üzere kullanıldı. Alınan gaita örnekleri PBS (fosfat tamponlu salin) ile bire dokuz oranında sulandırıp, 2000-3000 rpm (dakikada dönme sayısı) ile santrifüj işleminden sonra -80 derecede 6 ay kadar muhafaza edildi. Fekal elastaz düzeyi Human Elastaz ELİSA test kiti kullanılarak belirlendi. Örnekler ELX50 cihazı ile uygun laboratuvar ortamımızda çalışıldı. Test prensip olarak sandviç Mikro ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen absorbans değerleri standarda uygun elde edilen 35 kalibrasyon eğrisinden  $\mu\text{g FE-1/gram}$  gaita olarak değerlendirildi. Pankreatik elastaz değerleri;

201-500  $\mu\text{g/g}$ ; normal,

100-200  $\mu\text{g/g}$ ; hafif-orta pankreas yetmezliği ve

<99  $\mu\text{g/g}$ ; şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliği olarak değerlendirildi.

Hasta grubun fekal elastaz düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

### **3.3.Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:**

-ÜK tanısı konulmuş veya ilk defa klinik, endoskopik ve histopatolojik inceleme ile ülseratif kolit tanısı konulmuş hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş ÜK aktivitesi ile ilgili anketimizi eksiksiz doldurup imzalamış olan hastalar,

-ÜK sebebi ile takip edilip kolonoskopi endikasyonu konularak kolonoskopileri yapılmış olan hastalar,

-Kontrol grubunu oluşturması planlanan, çalışmaya katılmayı kabul etmiş, anketimizi eksiksiz doldurup imzalamış, ishal, karın ağrısı, rutin kontrol vb. amaçlarla kolonoskopileri yapıp biyopsi alınmış ve endoskopik olarak histopatolojik sonuçları normal olarak değerlendirilmiş sağlıklı gönüllü hastalar

### **3.4.Hasta ve Kontrol Grubunda Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:**

-Kronik pankreas hastalığı (Kronik pankreatit, otoimmün pankreatit ),

-Pankreasta kist, nekroz ve benzeri yer kaplayan lezyon bulunan hastalar,

-Pankreasta malignitesi olan hastalar,

-Pankreas rejeksiyon v.b. pankreas cerrahisi geçirmiş olan hastalar,

-Malabsorbsiyon bozukluğu tanısı olan hastalar (Çölyak Hastalığı, Disakkaridaz eksikliği, Abetalipoprotein eksikliği)

-Mide, ince bağırsak, kolon malignitesi v.b. gastrointestinal traktus malignitesi olanlar

-Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen ve tüm saydığımız kriterleri karşılayan gönüllülere çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı. Formlar okutuldu ve imzaları alındı. (Şekil 5)

Klinik bulgular, kolonoskopik değerlendirme ve biyokimya tetkikleri aynı gün içerisinde yapıldı, sonuçlar düzenli olarak kaydedildi. Alınan biyopsiler patolojik inceleme amacıyla aynı patolog tarafından değerlendirildi.

**"Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesi ile fekal elastaz düzeyleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi" ADLI ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BGOF)**

**LÜTFEN OKUYUNUZ!!!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız.  
Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce  
Çalışmanın ne amaçla yapıldığını, istendiğini anlamasını ve  
Kararını bu bilgilendirme sonrası özgürce vermesini gerektirmektedir.  
Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz.  
Sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

**ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Bu çalışmada " Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesi ile pankreas yetmezliğinde belirteç olan fekal elastaz düzeyleri arasındaki ilişkinin klinik ve histopatolojik bulgular ile değerlendirilmesi " amaçlanmaktadır.

**KATILMA KOŞULLARI NELERDİR?**

18-80 yaş aralığında, daha önce Klinik, Kolonoskopik ve/veya Histopatolojik olarak ülseratif kolit tanısı konulmuş veya klinik, endoskopik ve histopatolojik inceleme ile ilk kez ülseratif kolit tanısı konulmuş hastalar ve kontrol grubunu oluşturmaya planlanan sağlıklı gönüllü hastalar

**NELER UYGULANACAK VE NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAK?**

Hastalardan fekal elastaz düzeyi bakılacak ve klinik, endoskopik ve histopatolojik inceleme ile karşılaştırılması yapılacaktır

**KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak hasta sayısı tahmini olarak 80 kişidir.

**ÇALIŞMANIN SÜRESİ NEDİR?**

6 ay-1 yıl

**ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Ülseratif kolit bulunan hastalarda pankreas enzim yetmezliği varlığı , yağ emilim bozukluğuna yol açarak kanlı dışıye semptomunun şiddetlenmesine katkıda bulunabildiği gibi immünesupresif ilaçların etkinliğinin düşük görülmesine rol açıyor olabilir. Pankreatik enzim yetmezliği görülen inflamatuvar barsak hastalıklarında, enzim replasman tedavisinin ne sıklıkta ve dozajda uygulanması ile ilgili özel bir klinik veri ya da kılavuz mevcut değildir. Ülseratif kolit ile pankreas enzim yetmezliği arasındaki ilişkinin varlığını saptamak tedavi stratejilerinde (enzim replasman tedavisi gibi ) değişikliklere gidilmesini sağlayabilir.

**ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Çalışma rutin tedavi ve takip sürecindeki risk dışında herhangi bir risk içermemektedir.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Asst. Dr. İzzet Burak Tuncer

**ÇALIŞMA KAPSAMINDA GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz .

**ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**  
Tamamen gönüllülük esasına dayanarak yürütülmekte olan bir çalışma olup , herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**ÇALIŞMAYA KATILMAYI KABUL ETMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır.

Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz.

Araştırmadan sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda sizinle ilgili veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

**KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?**

Size ait tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun imzalanması ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Bilgiler kamuya açılmayacaktır, araştırma sonuçlarının yayınlaması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır, araştırma komitesi ilgili sızı edilebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

**ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:**

**"Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesi ile fekal elastaz düzeyleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi" KONUSU ÇALIŞMA**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum ve aşağıda adı belirtilen belkenden sözlü olarak dinledim.

Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdım. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin güvenliğini, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırmaya yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülükle içerisinde kabul ediyorum.

Bu formu imzalama ile yerel yasalardan kaynaklı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formu imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

**GÖNÜLLÜ**

|             |      |
|-------------|------|
| ADI SOYADI: | İMZA |
| ADRESİ:     |      |
| TELEFON:    |      |
| TARİH:      |      |

**ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN ARAŞTIRMACI**

|                                          |      |
|------------------------------------------|------|
| ADI SOYADI: Asst. Dr. İzzet Burak Tuncer | İMZA |
| TARİH:                                   |      |

**GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK**

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| ADI SOYADI: Uzm. Dr. İrfan Küçük | İMZA |
| GÖREVİ: Uzm. Dr.                 |      |
| TARİH:                           |      |

**KLİNİK ÇALIŞMA TAKİP FORMU (Hasta No: )**

|                |       |
|----------------|-------|
| AD-SOYAD       | K / E |
| YAŞ - CİNSİYET |       |
| T.C Kimlik No  |       |
| TLF            |       |
| Hastalık Adı   |       |

**ANAMNEZ**

|                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hastalık Süresi:                                                                                                 |
| Ülseratif Kolit nedeni ile Kullandığı İlaçlar:                                                                   |
| Ülseratif Kolit nedeni ile operasyon geçirdiği operasyonlar:                                                     |
| Ailede inf. Barsak Hastalığı Varlığı: (+ / -)                                                                    |
| Hastada İ.B.H dışı kronik hastalık hikayesi ve kullandığı ilaçlar:                                               |
| Sigara içimi (+ / -)JadeTigün, .....yıl                                                                          |
| Ekstraintestinal Tutulum Varlığı:                                                                                |
| Diğer Anamnez ve Fizik Muayene Özellikleri:                                                                      |
| Ülseratif Kolit Hastalarında Mayo Klinik Sınıflamasına Göre Hastalık Aktivitesi: Hafif/Orta/Ağır (Toplam Skor: ) |

**ENDOSKOPİK BULGULAR:**

|                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ülseratif Kolit HastalığıTutulumu Distal Kolit (Rektit ve Rektosigmoidit)Sol Kolon Koliti (Pankoliti (Yaygın Kolit) |
| Ülseratif Kolit Endoskopik Aktivite Skoru: (0-1-2-3)                                                                |

**MAYO SKORLAMA SİSTEMİ**

| Skor | Dişli Sıklığı              | Rektal Karama                                   | Endoskopi Bulguları                                                    | Değerlendirme    |
|------|----------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 0    | Normal                     | Kan yok                                         | İnaktif hastalık                                                       | Normal           |
| 1    | Normalden 1-2 fazla        | Yarıdan az zamanda çizgi şeklinde kan görülmesi | Hafif akt. hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilité) | Hafif akt. hast. |
| 2    | Normalden 3-4 fazla        | Gaitada belirgin kanama                         | Orta akt. hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyon) | Orta akt. hast.  |
| 3    | Normalden 5 fazla ve üzeri | Sadece kan gelmesi                              | Ağır akt. hastalık (spontan kanama ve ülserasyonlar)                   | Ağır akt.hast.   |

**LABORATUVAR**

|                              |  |               |  |
|------------------------------|--|---------------|--|
| Lökosit (/mm <sup>3</sup> )  |  | procalcitonin |  |
| Nötrofil (/mm <sup>3</sup> ) |  | Fekal Elastaz |  |
| Lenfosit (/mm <sup>3</sup> ) |  |               |  |
| Albumin (g/dl)               |  |               |  |
| Crp                          |  |               |  |
| D-Dimer (0-0.5ug/ml)         |  |               |  |
| zPTT(Pa/wh)                  |  |               |  |
| Sedimantasyon ( saat)        |  |               |  |

**Şekil 5.** “Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesi ile fekal elastaz düzeyleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi” adlı araştırma amaçlı çalışma için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu anketimiz

### **3.5. Klinik Aktivitenin Değerlendirilmesi**

ÜK hasta grubunda klinik aktivite ile ilgili Mayo Klinik Aktivite skorlamasına göre (0-12) kantifikasyonu yapıldı. Mayo klinik skorunun  $>2$  olması aktif hastalık,  $\leq 2$  olması remisyon olarak değerlendirildi.

ÜK kolonoskopik aktivitesi için Mayo klinik aktivite skorlamasının Mayo endoskopi sub-skorlaması, artan endoskopik aktiviteye göre 0 remisyonu göstermek üzere (0,1,2,3) olarak gruplandırıldı. ÜK yaygınlığı için hasta grubunda; (0) normal mukoza (endoskopik remisyon), (1) proktit, (2) proktosigmoidit ve sol kolon koliti, (3) ekstensif (yaygın) kolit ve pankolit olarak sınıflama yapıldı.

Histolojik aktivite indeksi için skorlaması tecrübeli patolog tarafından hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanarak; “(0) Normal histolojik bulgular, (1) Kronik hastalığa bağlı yapısal değişiklikler mevcut. Akut inflamasyon, kript absesi ve epitel destrüksiyon bulguları yok, (2) Epitel bütünlüğü korunmuş. Ancak hafif-orta inflamasyon, ödem ve artmış vaskülarite mevcut. (3) Şiddetli inflamasyon, akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile yoğun infiltrasyon, kript absesi, yüzey epiteli ülserasyonu, pürülan eksuda mevcut.” şeklinde skorlama yapılarak değerlendirildi.

### 3.6.İstatistiksel Analiz

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Araştırmada değerlendirilen vakaların fekal elastaz ve hemogram özelliklerinin ve hasta ve kontrol grupları arasında yaş, Mayo Klinik Skorlaması ve Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi medyan değerlerinin ve ortalamalarının karşılaştırılması Bağımsız Gruplar T Testine ve Mann Whitney U Testine göre yapılmıştır. 0. ay ve 6. ay hemogram ve fekal elastaz özelliklerinin değişimi Bağımlı Gruplar t testi ve Wilcoxon Sıra Sayıları İşaret Testi ile incelenmiştir. Hasta grubunda Mayo Klinik Skorlaması ile yaş, 0. ay ve 6. ay hemogram ve fekal elastaz değerleri arasındaki ilişki ve Kontrol grubunda Mayo Klinik Skorlaması ve Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi ile yaş ve 0. ay hemogram ve fekal elastaz değerleri arasındaki ilişki normal dağılmayan verilerde Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak incelenmiştir. Araştırmada değerlendirilen hasta ve kontrol grubu vakalar arasında cinsiyet, kronik hastalık, sigara, alkol, fekal elastaz değerleri, Mayo Klinik Skorlaması ve Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi oranlarının karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ve Fisher's Exact Test kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ( $\pm 1,5$ ) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

## IV- BULGULAR

**Tablo 15.** Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                                                   |                 | Hasta |           | Kontrol |        | p                  |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|-----------|---------|--------|--------------------|
|                                                                   |                 | n     | %         | n       | %      |                    |
| Cinsiyet                                                          | Erkek           | 27    | 64,3      | 22      | 52,4   | 0,268 <sup>a</sup> |
|                                                                   | Kadın           | 15    | 35,7      | 20      | 47,6   |                    |
| ÜK dışı Kronik hastalıklar<br>(DM, HT, FMF, KAH ,<br>Kr. HBV vb.) | Var             | 12    | 28,6      | 13      | 31,0   | 0,811 <sup>a</sup> |
|                                                                   | Yok             | 30    | 71,4      | 29      | 69,0   |                    |
| Sigara                                                            | Hiç kullanmamış | 22    | 52,4      | 18      | 42,9   | 0,681 <sup>a</sup> |
|                                                                   | Kullanıyor      | 16    | 38,1      | 19      | 45,2   |                    |
|                                                                   | Bırakmış        | 4     | 9,5       | 5       | 11,9   |                    |
| Alkol                                                             | Hiç kullanmamış | 20    | 47,6      | 15      | 35,7   | 0,508 <sup>a</sup> |
|                                                                   | Kullanıyor      | 17    | 40,5      | 22      | 52,4   |                    |
|                                                                   | Bırakmış        | 5     | 11,9      | 5       | 11,9   |                    |
| Mayo Klinik Skorlaması                                            | 0               | 1     | 2,4       |         |        |                    |
|                                                                   | 1               | 5     | 11,9      |         |        |                    |
|                                                                   | 2               | 2     | 4,8       |         |        |                    |
|                                                                   | 3               | 3     | 7,1       |         |        |                    |
|                                                                   | 4               | 5     | 11,9      |         |        |                    |
|                                                                   | 5               | 4     | 9,5       |         |        |                    |
|                                                                   | 6               | 4     | 9,5       |         |        |                    |
|                                                                   | 7               | 4     | 9,5       |         |        |                    |
|                                                                   | 8               | 3     | 7,1       |         |        |                    |
|                                                                   | 9               | 6     | 14,3      |         |        |                    |
|                                                                   | 10              | 1     | 2,4       |         |        |                    |
|                                                                   | 11              | 4     | 9,5       |         |        |                    |
| Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi                                  | 0               | 1     | 2,4       |         |        |                    |
|                                                                   | 1               | 16    | 38,1      |         |        |                    |
|                                                                   | 2               | 16    | 38,1      |         |        |                    |
|                                                                   | 3               | 9     | 21,4      |         |        |                    |
|                                                                   |                 | Ort.  | SS.       | Ort.    | SS.    |                    |
| Yaş                                                               |                 | 41,48 | 16,09     | 39,98   | 14,24  | 0,652 <sup>c</sup> |
|                                                                   |                 | Med.  | %25-75    | Med.    | %25-75 |                    |
| Mayo Klinik Skorlaması                                            |                 | 6,00  | 3,00-9,00 |         |        |                    |
| Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi                                  |                 | 2,00  | 1,00-2,00 |         |        |                    |

a=Ki-Kare Analizi, b=Fisher's Exact Testi, t=Bağımsız Gruplar t testi, d=Mann Whitney U testi

Araştırmada değerlendirilen hasta grubu vakaların 27'sinin (%64,3) erkek, 12'sinin (%28,6) kronik hastalığının olduğu, 22'sinin (%52,4) sigarayı hiç kullanmamış, 16'sının (%38,1) sigara kullandığı, 4'ünün (%9,5) sigarayı bıraktığı, 20'sinin (%47,6) alkolü hiç kullanmamış, 17'sinin (%40,5) alkol kullandığı, 5'inin (%11,9) alkolü bıraktığı, kontrol grubu vakaların ise 22'sinin (%52,4) erkek olduğu, 13'ünün (%31) kronik hastalığının olduğu, 18'inin (%42,9) sigara hiç kullanmadığı, 19'unun (%45,2) sigara kullandığı, 5'inin (%11,9) sigarayı bıraktığı, 15'inin (%35,7) alkolü hiç kullanmadığı, 22'sinin (%52,4) alkol kullandığı, 5'inin (%11,9) alkolü bırakmış olduğu bulundu. Ki-Kare Analizine göre hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ( $p=0,268$ ), kronik hastalık ( $p=0,811$ ), sigara ( $p=0,681$ ) ve alkol ( $p=0,508$ ) oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hasta grubu vakaların Mayo Klinik Skorlaması değerlerinin 1'inin (%2,4) 0, 5'inin (%11,9) 1, 2'sinin (%4,8) 2, 3'ünün (%7,1) 3, 5'inin (%11,9) 4, 4'ünün (%9,5) 5, 4'ünün (%9,5) 6, 4'ünün (%9,5) 7, 3'ünün (%7,1) 8, 6'sının (%14,3) 9, 1'inin (%2,4) 10, 4'ünün (%9,5) 11 olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hasta grubu vakaların Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi değerlerinin 1'inin (%2,4) 0, 16'sının (%38,1) 1, 16'sının (%38,1) 2, 9'unun (%21,4) olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hasta grubu vakaların yaş ortalamalarının  $41,48 \pm 16,09$ , kontrol grubu vakaların yaş ortalamalarının  $39,98 \pm 14,24$  olduğu bulundu. Bağımsız Gruplar t testine göre iki grup arasında yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği ( $p=0,652$ ) bulundu. (Tablo 15)

**Tablo 16.** Araştırmada değerlendirilen hastaların klinik özellikleri

|                            |                                        | n  | %    |
|----------------------------|----------------------------------------|----|------|
| Ekstra İntestinal Bulgular | Ankilozan Spondilit.                   | 1  | 2,4  |
|                            | Artralji                               | 3  | 7,1  |
|                            | Lumbago                                | 1  | 2,4  |
|                            | Periferik Artrit                       | 1  | 2,4  |
|                            | Seboreik dermatit                      | 1  | 2,4  |
|                            | Yok                                    | 35 | 83,3 |
| Yaygınlık                  | Ekstensif Kolit                        | 2  | 4,8  |
|                            | Pankolit-yaygın                        | 8  | 29,0 |
|                            | Proktit                                | 10 | 23,8 |
|                            | Proktosigmoidit                        | 5  | 11,9 |
|                            | Sol kolon                              | 10 | 23,8 |
|                            | Yaygın                                 | 6  | 14,3 |
|                            | Yok                                    | 1  | 2,4  |
| Aile öyküsü                | 0                                      | 33 | 78,6 |
|                            | 1                                      | 9  | 21,4 |
| Tedavi                     | 0                                      | 11 | 26,2 |
|                            | Mesalazin                              | 18 | 42,9 |
|                            | Mesalazin +<br>Azatioprin              | 6  | 14,3 |
|                            | Mesalazin +<br>Azatioprin +<br>Steroid | 1  | 2,4  |
|                            | Mesalazin<br>+<br>Adalimumab           | 2  | 4,8  |
|                            | Adalimumab                             | 1  | 2,4  |
|                            | Sülfasalazin                           | 1  | 2,4  |
|                            | Yok                                    | 1  | 2,4  |

Araştırmada değerlendirilen vakaların ekstra intestinal bulgularının 1'inin (%2,4) ankilozan spondilit, 3'ünün (%7,1) artralji , 1'inin (%2,4) periferik artrit, 1'inin (%2,4) seboreik dermatit, 35'inin (%83,3) ise ekstra intestinal bulgularının olmadığı, vakalarda yaygınlıklarının 2'sinin (%4,8) ekstensif kolit, 3'ünün (%7,1) yaygın-pankolit, 8'inin (%29,0) proktosigmoidit, 10'unun (%23,8) proktit, 10'unun (%23,8) sol kolon, 6'sının (%14,3) yaygın, 1'inin (%2,4) ise remisyonda (tutulum olmadığı) olduğu, 33'ünün (%78,9) aile öyküsünün olmadığı, vakaların tedavisinin ise 11'inin (%26,2) 0, 18'inin (%42,9) mesalazin, 6'sının (%14,3) mesalazin ve azatioprin, 1'inin (%2,4) mesalazin, azatioprin ve steroid, 2'sinin (%4,8) mesalazin ve adalimumab, 1'inin (%2,4) adalimumab, 1'inin (%2,4) sülfasalazin, 1'inin (%2,4) tedavisiz takip edildiği görüldü. (Tablo 16)

**Tablo 17.** Araştırmada değerlendirilen vakaların hemogram, biyokimya ve fekal elastaz özelliklerinin karşılaştırılması

|                                               | Hasta (0.Ay) |          |       | Kontrol     |          |        | p                   |
|-----------------------------------------------|--------------|----------|-------|-------------|----------|--------|---------------------|
|                                               | Med. / Ort.  | %25 /SS. | %75   | Med. / Ort. | %25 /SS. | %75    |                     |
| Crp (mg/dl)                                   | 10,91        | 2,86     | 40,12 | 2,55        | ,79      | 5,23   | <0,001 <sup>a</sup> |
| Albumin (g/dl)                                | 4,12         | ,80      |       | 4,57        | ,41      |        | <0,001 <sup>b</sup> |
| Sedimentasyon (mm/saat)                       | 42,34        | 35,64    |       | 11,10       | 9,87     |        | <0,001 <sup>b</sup> |
| Lökosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )   | 8,05         | 6,58     | 10,46 | 7,70        | 6,38     | 9,47   | 0,319 <sup>a</sup>  |
| Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  | 5,21         | 3,82     | 6,89  | 4,62        | 3,82     | 5,69   | 0,202 <sup>a</sup>  |
| Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  | 1,96         | 1,54     | 2,60  | 2,32        | 1,70     | 2,87   | 0,299 <sup>a</sup>  |
| D-Dimer (0-0,5ug/ml)                          | 0,62         | 0,29     | 1,35  | 0,27        | 0,18     | 0,36   | <0,001 <sup>a</sup> |
| Procal. (0-0,5ng/ml)                          | 0,04         | 0,03     | 0,06  | 0,04        | 0,03     | 0,05   | 0,331 <sup>a</sup>  |
| Aptt (sn)                                     | 28,55        | 27,70    | 31,40 | 29,00       | 28,00    | 30,10  | 0,879 <sup>a</sup>  |
| PTZ                                           | 13,60        | 13,10    | 15,30 | 13,65       | 12,80    | 14,50  | 0,405 <sup>a</sup>  |
| INR                                           | 1,05         | 1,00     | 1,15  | 1,02        | ,96      | 1,09   | 0,126 <sup>a</sup>  |
| Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 336,78       | 131,09   |       | 250,57      | 44,07    |        | <0,001 <sup>b</sup> |
| Fekal Elastaz(µg/g )                          | 54,29        | 40,62    | 82,26 | 127,21      | 61,76    | 231,82 | <0,001 <sup>a</sup> |

Med.=Medyan, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, a=Mann Whitney U testi, b=Bağımsız Gruplar t testi

Mann Whitney U testine göre hasta grubu vakaların Crp ve D-Dimer (0-0,5ug/ml) medyan değerlerinin, kontrol grubu vakaların Crp (p<0,001) ve D-Dimer

( $p<0,001$ ) medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Buna ek olarak kontrol grubu vakaların Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) medyan değerlerinin, hasta grubu vakaların Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) ( $p<0,001$ ) medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Bağımsız Gruplar t testine göre hasta grubu vakaları sedimantasyon ve trombosit ortalamalarının, kontrol grubu vakaların sedimantasyon ( $p<0,001$ ) ve trombosit ( $p<0,001$  ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Buna ek olarak kontrol grubu vakaların Albumin (g/dl) ortalamalarının, hasta grubu vakaların Albumin (g/dl) ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ( $p<0,001$ ) bulundu. (Tablo 17)

**Tablo 18.** Araştırmada değerlendirilen hastaların hemogram, biyokimya ve fekal elastaz özelliklerinin değişimi

|                                              | 0. Ay       |          |       | 6. Ay       |          |        | p                   |
|----------------------------------------------|-------------|----------|-------|-------------|----------|--------|---------------------|
|                                              | Med. / Ort. | %25 /SS. | %75   | Med. / Ort. | %25/ SS. | %75    |                     |
| Crp (mg/dl)                                  | 10,91       | 2,86     | 40,12 | 13,00       | 7,60     | 43,60  | 0,505 <sup>a</sup>  |
| Albumin (g/dl)                               | 4,12        | ,80      |       | 4,15        | 0,70     |        | 0,450 <sup>b</sup>  |
| Sedimentasyon (mm/saat)                      | 42,34       | 35,64    |       | 32,91       | 31,42    |        | <0,023 <sup>b</sup> |
| Lökosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  | 8,05        | 6,58     | 10,46 | 8,18        | 6,60     | 11,12  | 0,375 <sup>a</sup>  |
| Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 5,21        | 3,82     | 6,89  | 6,12        | 4,20     | 7,08   | 0,586 <sup>a</sup>  |
| Procalcitonin (0-0,5ng/ml)                   | ,04         | ,03      | ,06   | 0,03        | 0,01     | 0,12   | 0,321 <sup>a</sup>  |
| Fekal Elastaz (µg/g)                         | 54,29       | 40,62    | 82,26 | 69,29       | 51,18    | 112,87 | 0,213 <sup>a</sup>  |

Med.=Medyan, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, a=Wilcoxon Sıra Sayıları İşaret Testi,

b=Bağımlı Gruplar t testi

Bağımlı Gruplar t testine göre 6. Ay Sedimentasyon ortalamalarının 0. Ay Sedimentasyon ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalmış olduğu ( $p<0,023$ ) bulundu. (Tablo 18)

**Tablo 19.** Hasta grubunda Mayo Klinik Skorlaması ve Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi ile yaş ve 0. ay hemogram, biyokimya ve fekal elastaz değerleri arasındaki ilişki

|                                   |     | Mayo Klinik Skorlaması | Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi |
|-----------------------------------|-----|------------------------|----------------------------------|
| Yaş                               | rho | -0,135                 | -0,129                           |
|                                   | p   | 0,395                  | 0,415                            |
| Fekal Elastaz( $\mu\text{g/g}$ )  | rho | -0,259                 | -0,243                           |
|                                   | p   | 0,097                  | 0,122                            |
| Albumin (g/dl)                    | rho | <b>-0,583**</b>        | <b>-0,497**</b>                  |
|                                   | p   | <b>0,000</b>           | <b>0,001</b>                     |
| Sedimentasyon (mm/saat)           | rho | <b>0,684**</b>         | <b>0,650**</b>                   |
|                                   | p   | <b>0,000</b>           | <b>0,000</b>                     |
| Lökosit ( $10^3/\text{mm}^3$ )    | rho | <b>0,328*</b>          | <b>0,363*</b>                    |
|                                   | p   | <b>0,034</b>           | <b>0,018</b>                     |
| Nötrofil ( $10^3/\text{mm}^3$ )   | rho | <b>0,380*</b>          | <b>0,407**</b>                   |
|                                   | p   | <b>0,013</b>           | <b>0,007</b>                     |
| Lenfosit ( $10^3/\text{mm}^3$ )   | rho | -0,041                 | -0,030                           |
|                                   | p   | 0,795                  | 0,849                            |
| D-Dimer (0-0,5 $\mu\text{g/ml}$ ) | rho | <b>0,406**</b>         | <b>0,363*</b>                    |
|                                   | p   | <b>0,008</b>           | <b>0,018</b>                     |
| Prokalsitonin (0-0,5ng/ml)        | rho | <b>0,545**</b>         | <b>0,493**</b>                   |
|                                   | p   | <b>0,000</b>           | <b>0,001</b>                     |
| Aptt (sn)                         | rho | 0,252                  | <b>0,350*</b>                    |
|                                   | p   | 0,108                  | <b>0,023</b>                     |
| PTZ                               | rho | 0,256                  | 0,161                            |
|                                   | p   | 0,102                  | 0,310                            |
| INR                               | rho | <b>0,320*</b>          | 0,244                            |
|                                   | p   | <b>0,039</b>           | 0,119                            |
| Trombosit ( $10^3/\text{mm}^3$ )  | rho | <b>0,473**</b>         | <b>0,490**</b>                   |
|                                   | p   | <b>0,002</b>           | <b>0,001</b>                     |

rho=Spearman Korelasyon Analizi

Spearman korelasyon analizine göre araştırmada değerlendirilen vakaların 0. Ay Mayo klinik skorlaması değerleri ile sedimantasyon ( $r=0,684$ ,  $p=0,000$ ), lökosit ( $r=0,328$ ,  $p=0,034$ ), nötrofil ( $r=0,380$ ,  $p=0,013$ ), d-dimer (0-0,5ug/ml) ( $r=0,406$ ,  $p=0,008$ ), procalcitonin (0-0,5ng/ml) ( $r=0,545$ ,  $p=0,000$ ), INR ( $r=0,320$ ,  $p=0,039$ ) ve trombosit ( $r=0,473$ ,  $p=0,002$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bunlara ek olarak vakaların Mayo klinik skorlaması değerleri ile albumin (g/dl) ( $r=-0,583$ ,  $p=0,000$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu.

Spearman korelasyon analizine göre araştırmada değerlendirilen vakaların Mayo endoskopik aktivite indeksi değerleri ile sedimantasyon ( $r=0,650$ ,  $p=0,000$ ), lökosit ( $r=0,363$ ,  $p=0,018$ ), nötrofil ( $r=0,407$ ,  $p=0,007$ ), D-Dimer (0-0,5ug/ml) ( $r=0,363$ ,  $p=0,018$ ), prokalsitonin (0-0,5ng/ml) ( $r=0,493$ ,  $p=0,001$ ), Aptt ( $r=0,350$ ,  $p=0,023$ ) ve trombosit ( $r=0,490$ ,  $p=0,001$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bunlara ek olarak vakaların Mayo endoskopik aktivite indeksi değerleri ile albumin (g/dl) ( $r=-0,497$ ,  $p=0,001$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu. (Tablo 19)

**Tablo 20.** Hasta grubunda Mayo Klinik.Skorlaması ile 6. Ay hemogram, biyokimya ve fekal elastaz değerleri arasındaki ilişki

|                                  |     | Mayo Klinik.Skorlaması |
|----------------------------------|-----|------------------------|
| Fekal Elastaz( $\mu\text{g/g}$ ) | rho | <b>-0,375*</b>         |
|                                  | p   | <b>0,014</b>           |
| Crp (mg/dl)                      | rho | <b>0,462**</b>         |
|                                  | p   | <b>0,002</b>           |
| Albumin (g/l)                    | rho | <b>-0,495**</b>        |
|                                  | p   | <b>0,001</b>           |
| Sedimentasyon (mm/saat)          | rho | <b>0,431**</b>         |
|                                  | p   | <b>0,004</b>           |
| Lökosit ( $10^3/\text{mm}^3$ )   | rho | 0,116                  |
|                                  | p   | 0,465                  |
| Nötrofil ( $10^3/\text{mm}^3$ )  | rho | 0,104                  |
|                                  | p   | 0,514                  |
| Prokalsitonin (0-0,5ng/ml)       | rho | 0,249                  |
|                                  | p   | 0,112                  |

rho=Spearman Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizine göre araştırmada değerlendirilen vakaların Mayo Klinik.Skorlaması değerleri ile 6. ay Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) ( $r=-0,375$ ,  $p=0,014$ ), 6. ay Albumin ( $r=-0,495$ ,  $p=0,001$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu. Buna ek olarak vakaların Mayo Klinik.Skorlaması değerleri ile 6. ay Crp ( $r=0,462$ ,  $p=0,002$ ), 6. ay sedimentasyon ( $r=0,431$ ,  $p=0,004$ ) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu. (Tablo 20)

**Tablo 21.** ÜK hastalarının başvurusunda ve kontrolünde tedavi oranlarının karşılaştırılması

|        |                                  | 0. Ay |      | 6. Ay |      | p     |
|--------|----------------------------------|-------|------|-------|------|-------|
|        |                                  | n     | %    | n     | %    |       |
| Tedavi | 0                                | 11    | 26,2 | 2     | 4,8  | 0,126 |
|        | Mesalazin                        | 18    | 42,9 | 23    | 54,8 |       |
|        | Mesalazin + Azatioprin           | 6     | 14,3 | 7     | 16,7 |       |
|        | Mesalazin + Azatioprin + Steroid | 1     | 2,4  | 1     | 2,4  |       |
|        | Mesalazin + Adalimumab           | 2     | 4,8  | 6     | 14,3 |       |
|        | Adalimumab                       | 1     | 2,4  | 1     | 2,4  |       |
|        | Sülfasalazin                     | 1     | 2,4  | 1     | 2,4  |       |
|        | Yok                              | 1     | 2,4  | 0     | 0,0  |       |

Ki-Kare Analizine göre hastaların 0. Ay ve 6. Ay tedavi oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ( $p=0,126$ ) bulundu. (Tablo 21)

**Tablo 22.** Hasta grubunda Mayo Klinik Skorlaması değerlerinin değişimi

|                        | 0. Ay |           | 6. Ay |           | p      |
|------------------------|-------|-----------|-------|-----------|--------|
|                        | Med.  | %25-75    | Med.  | %25-75    |        |
| Mayo Klinik Skorlaması | 6,00  | 3,00-9,00 | 3,00  | 2,00-5,00 | <0,001 |

Wilcoxon Sıra Sayıları İşaret Testi

Wilcoxon Sıra Sayıları İşaret Testine göre hasta grubundaki vakaların tedavi öncesi Mayo Klinik Skorlaması medyan değerlerinin 6. ayda tedavi sonrası dönemde kontrol hasta grubunun değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı ( $p<0,001$ ) bulundu. (Tablo 22)

**Tablo 23.** Hasta grubunda 0. Ay Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması

|                                   | Remisyon |              | Değil |             | p     |
|-----------------------------------|----------|--------------|-------|-------------|-------|
|                                   | Med.     | %25-75       | Med.  | %25-75      |       |
| Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) | 57,29    | 46,22-157,27 | 52,09 | 40,62-68,67 | 0,421 |

Mann Whitney U testi

Mann Whitney U testine göre hastaların 0. Ay remisyonunda olan ve olmayan vakalar arasında Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ( $p=0,421$ ) bulundu. (Tablo 25)

**Tablo 24.** Hasta grubunda 6. Ay Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması

|                                   | Remisyon |              | Değil |             | p     |
|-----------------------------------|----------|--------------|-------|-------------|-------|
|                                   | Med.     | %25-75       | Med.  | %25-75      |       |
| Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) | 84,66    | 53,95-190,23 | 65,58 | 49,26-96,56 | 0,282 |

Mann Whitney U testi

Mann Whitney U testine göre kontrole gelen hastaların 6. Ay remisyonunda olan ve olmayan vakalar arasında Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ( $p=0,282$ ) bulundu. (Tablo 26)

**Tablo 25.** 0. Ay Hasta grubunda remisyonda olmayanlar ile sağlıklı kontrol grubunun Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması

|            | Remisyonda olmayan 0. Ay ÜK hastaları<br>(n=34) | Kontrol grubu<br>(n=42) | <b>P</b>           |
|------------|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|
|            | <b>Med</b><br>(%25-%75)                         | <b>Med</b><br>(%25-%75) |                    |
| F. Elastaz | 52,1<br>(40,38-72,06)                           | 127,2<br>(60,89-235,22) | <b>&lt;0,001**</b> |

Mann Whitney U

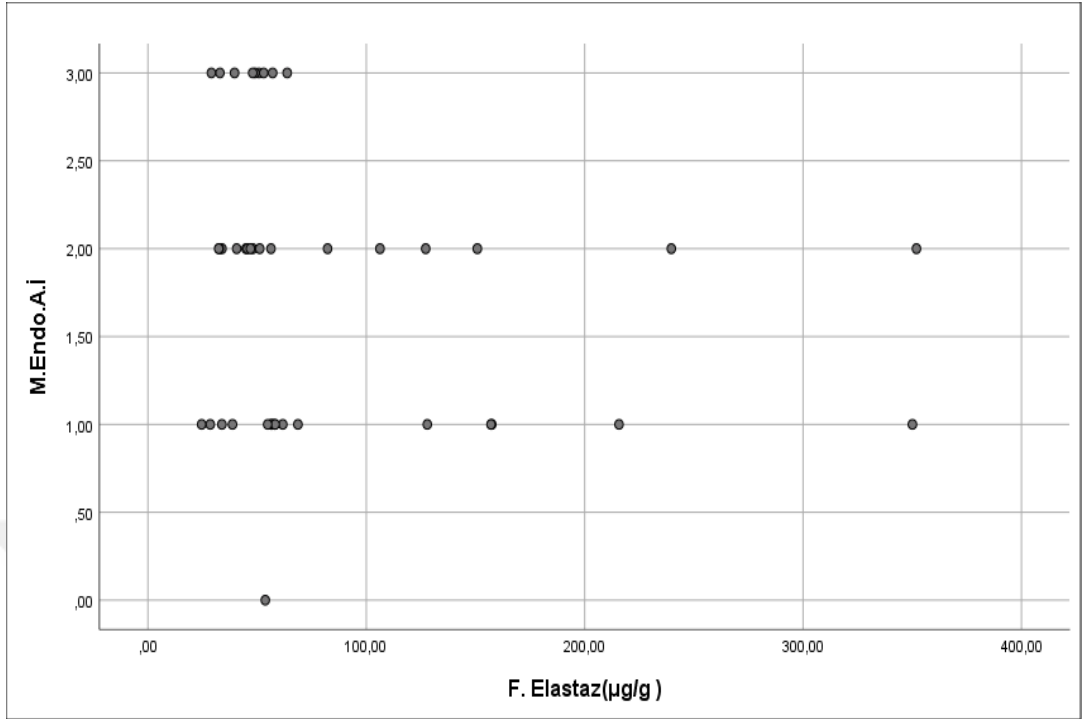
Remisyonda olmayan hastaların, kontrol grubu hastaları ile karşılaştırılmasında Fekal Elastaz değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). (Tablo 27)

**Tablo 26.** 6. Ay Hasta grubunda remisyonda olmayanlar ile sağlıklı kontrol grubunun Fekal Elastaz değerlerinin karşılaştırılması

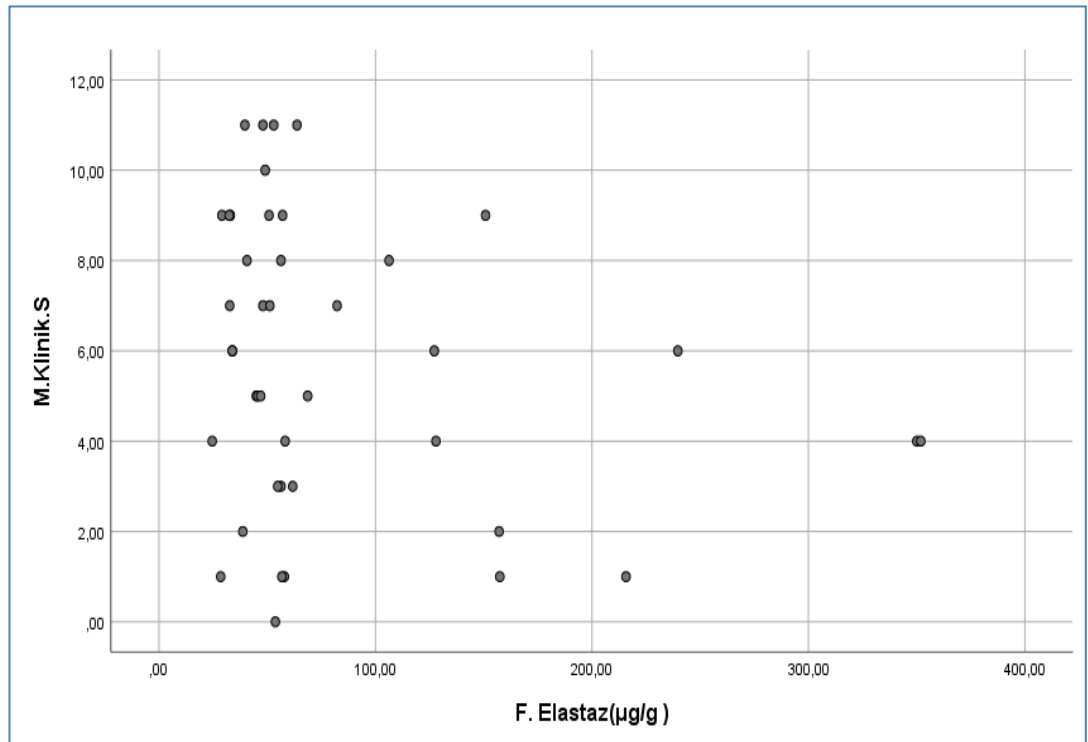
|            | Remisyonda olmayan 6. Ay ÜK hastaları<br>(n=34) | Kontrol grubu<br>(n=42) | <b>P</b>           |
|------------|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|
|            | <b>Med</b><br>(%25-%75)                         | <b>Med</b><br>(%25-%75) |                    |
| F. Elastaz | 50,99<br>(43,83-72,07)                          | 127,2<br>(60,89-235,22) | <b>&lt;0,001**</b> |

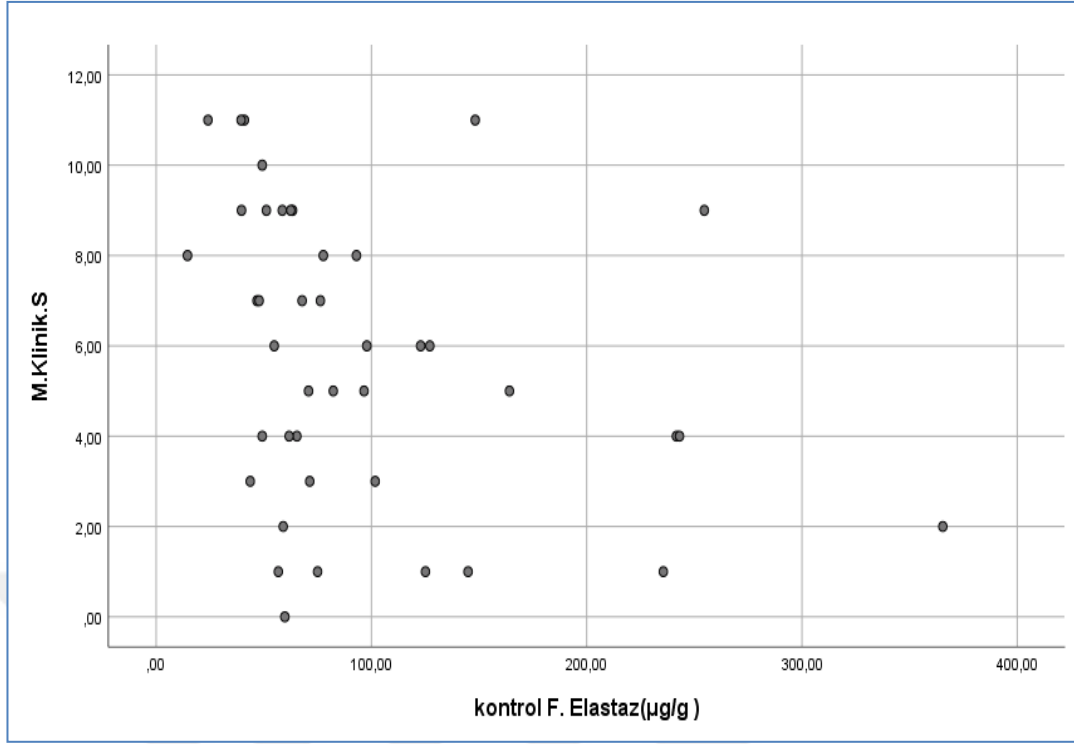
Mann Whitney U

Remisyonda olmayan 6. Ay kontrol başvurusuna gelen hastaların, sağlıklı kontrol grubu hastaları ile karşılaştırılmasında Fekal Elastaz değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). (Tablo 28)

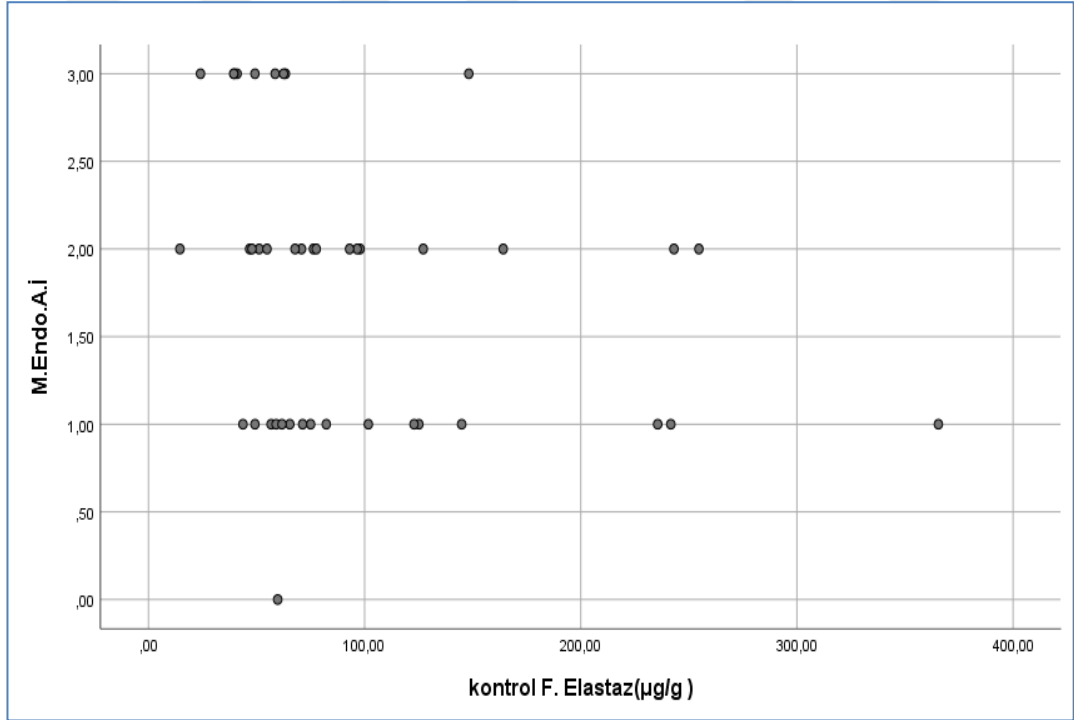


Şekil 5. Hasta grubunda 0. Ay Fekal Elastaz ile Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi arasındaki ilişki





Şekil 7. Hasta grubunda 6. Ay Fekal Elastaz ile Mayo Klinik Skorlaması arasındaki ilişki



Şekil 8. Hasta grubunda 6. Ay Fekal Elastaz ile Mayo Endoskopik Aktivite İndeksi arasındaki ilişki

## V. TARTIŞMA

Ülseratif kolit (ÜK), kalın bağırsağın, rektumdan başlayıp proksimal kolona doğru yayılım gösteren, yaygın, kesintisiz olarak tutulumun görüldüğü mukozal inflamasyon ile karakterize, erozyonlar ve/veya ülserasyonlar oluşturan, çok faktörlü kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Çalışmamızda 84 olgu içeren ülseratif kolit hastalarının ve sağlıklı kontrol grubu olgularının verilerini prospektif ve kesitsel olarak inceledik. Klinik aktivite skoru 2 ve altında olanlar remisyonda kabul edilerek, 8'i remisyonda olan 42 ÜK tanılı hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı, kolonoskopisi normal 42 kişi gönüllülük esasına göre çalışmaya dahil edildi. Araştırma grubunda en düşük yaş 18, en yüksek yaş 83 olup yaş ortalaması 40,73'dür. Araştırma grubunun %58'i erkek ve %42'si kadındı.

İBH'de pankreas bozuklukları ve anormallikleri nadir değildir ve genellikle hafife alınmaktadır. Akut pankreatit, otoimmün pankreatit, kronik pankreatit, asemptomatik görüntüleme anormallikleri ve pankreatik enzimlerin asemptomatik yükselmesi, ekzokrin pankreas yetmezliğini içeren heterojen pankreatik belirtiler görülebilmektedir. (88)

Ekzokrin pankreas yetmezliği, bağırsak lümeninde pankreatik enzim aktivitesinin azalması ve sindirim bozukluğuna neden olması ile karakterize edilmektedir. (89)

İnflamatuvar barsak hastalarında PEY daha önce yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir. Özellikle bizim çalışmamızda olduğu gibi daha önce yapılan prospektif bir kesitsel çalışma, İBH hastalarında PEY prevalansını tahmin etmek için fekal elastaz değerleri kullanılmış; Crohn hastalarının %14'ünde ve ülseratif kolit hastalarının ise %22'sinde PEY saptanmıştır. Ayrıca, gevşek dışkı olan, günde fazla sayıda sulu dışkılama şikayeti olan ve daha önce ameliyat geçirmiş İBH hastalarında PEY riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. (88)

Pankreas ekzokrin yetmezliğinde hastalığın ilk geliştiği süreçte tanı koymak klinik süreçte pek kolay değildir. Ekzokrin fonksiyon kaybının tanınması gerekir. Henüz bunu değerlendirecek yüksek duyarlılıkta ideal test mevcut değildir. PEY tanısı konulması amaçlı direkt ve indirekt fonksiyon testleri bulunmaktadır. Biz çalışmamızda indirekt test olan fekal elastaz sonuçlarını değerlendirerek ÜK hastalarında ekzokrin pankreas yetmezliğinin varlığının hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdık. Direkt test olarak sekretin-serulein testi PEY tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. İndirekt testler yetmezliğin erken evresinde duyarlılıkları direkt testlere göre çok düşüktür. Ayrıca pankreas dışı gastrointestinal hastalıklarda yanlış pozitif sonuç verir ve dışkı toplama gerektirmesi dezavantajları arasındadır. (42-44)

Bu prospektif ve kesitsel çalışmanın amacı, önceki çalışmalardan farklı olarak ÜK hastalarında PEY'in indirekt göstergesi olan fekal elastaz düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyonunu değerlendirmektir. Bu çalışmayı yaklaşık 9 aylık bir takip çalışması şeklinde ileriye dönük olarak değerlendirdik.

ÜK hastalarında klinik aktivasyon düzeyi ve histolojik aktivite indeksinin pankreas ekzokrin yetmezliği ile ilişkisinin, fekal elastaz değerleri ile beraber sedimantasyon, crp gibi inflamatuvar belirteçlerde kesitsel ve prospektif olarak değerlendirilerek mevcut klinik ilişkinin araştırıldığı bu çalışmada birkaç önemli sonuca ulaştık.

İlk olarak, çalışmamızda fekal elastaz düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ancak ülseratif kolit tanılı hastalarda 6 aylık tedavi neticesindeki sonuçları ile başvuru sırasında ölçülen fekal elastaz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların endoskopik aktivite indeksi ve klinik skorlaması ile fekal elastaz değerleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi. (5)

Daha önce yapılan toplamda 200 İBH tanılı hastanın katıldığı pankreas yetmezliği değerlendirilmesinde fekal elastaz değerleri sonucunda hafif PEY oranı %54, orta şiddette %75 ve ağır yetmezlik için %95 sensitivite gösterirken, sonuçlar %80 spesifite ile raporlanmıştır. (5, 86)

Aslında çalışmamız, çoğunluğu sulu dışkılama şikayeti olan ÜK hastalarında düşük fekal elastaz düzeylerinin önemini netleştirmemize yardımcı olmadı. İshal, ÜK hastalarında klinik olarak görebileceğimiz zaten aşikar semptomlardan biridir. Bu doğrultuda ishali olan ÜK hastalarında fekal elastaz seviyelerinde düşüşe neden olması ve sık ve sulu dışkısı olan hastalarda daha düşük fekal elastaz seviyelerinin dilüsyonunun sonucu olması mümkündür. (5, 88)

Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi, PEY tanısını kesinleştirmek amaçlı; pankreasın ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için altın standart olan sekretin testi, endoskopik retrograd pankreatografi ve/veya nükleer manyetik rezonans pankreatografi gibi morfolojik pankreas değerlendirmeleri gibi doğrulayıcı araştırmalar yapılmadı. (89)

Bir diğer önemli sonucumuz ÜK hastalarının 6. ay değerlendirmelerinde ile mayo klinik skorumla ile fekal elastaz değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu. Mayo klinik skorlaması değerleri ile 6. ay Fekal Elastaz ( $\mu\text{g/g}$ ) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki vardı. ( $r=-0,375$ ,  $p=0,014$ )

Sonuçlarımızdan biri de hastaların 0. ayda ve 6. ayda bakılan fekal elastaz değerleri remisyona giren ve henüz remisyonda olmayanlar olarak gruplandırdığımızda gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Klinik ve biyokimyasal ve endoskopik değerlendirmelerimiz sonrası elde edilen verilerimizden sağlıklı kontrol grubunun albümin değerleri de fekal elastaz değerleri gibi klinik skorumla ve endoskopik aktivite indeksi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak negatif korelasyon göstermiştir. Sağlıklı kontrol grubunun crp değerleri klinik skorumla ve endoskopik aktivite indeksiyle karşılaştırıldığında her ikisinde anlamlı pozitif korelasyon göstermiş iken, sedimantasyon sadece klinik skorlaması ile anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

İnflamatuvar barsak hastalarında ana hedef mukozal iyileşmenin sağlanmasıdır. (90) Hastalık aktivitesi ile endoskopik düzelme arasında bir ilişki saptanmadığı, crp, sedimantasyon gibi inflamasyon belirteçlerinin, mukozada gelişen inflamasyonun şiddeti ve barsakta inflamasyon yaygınlığını tam olarak yansıtmadığı bildirilmektedir. (91)

Pankreas ekzokrin yetmezliği, sindirim bozukluğunun önemli bir nedeni ve inflamatuvar barsak hastalıklarında görülen önemli bir komplikasyondur. Normal sindirim, pankreas salgısının yeterli şekilde uyarılmasını, pankreatik asiner hücreler tarafından sindirim enzimlerinin yeterli üretimini, önemli bir çıkış tıkanıklığı olmayan bir pankreatik kanal sistemini ve pankreas suyunun alınan gıda ile yeterli şekilde karıştırılmasını gerektirir. Bu adımlardan herhangi birinde başarısızlık, steatore, kilo kaybı gibi yetersiz beslenme ile ilgili komplikasyonlara ve karın ağrısı, dispeptik yakınmalar gibi klinik sonuçlara yol açan pankreatik ekzokrin yetmezliği ile sonuçlanabilir. (89) Mevcut klinik neticelerin çoğunluğu aynı zamanda ülseratif kolit hastalarında gelişen klinik tabloda görülmektedir. Bu sebeble ülseratif kolit hastalarının klinik yakınmalarını değerlendirirken ekzokrin pankreas yetmezliği gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Çalışmamız önceki çalışmalardan farklı olarak, sadece ÜK'li olgularda PEY prevelansını değil hastalık aktivasyonu ile pankreas yetmezliği arasındaki ilişkinin araştırılmasını da amaçlamıştır. Klinik şikayetlerinin 0. aya göre çoğunlukla gerilediği hasta grubunda olanlarda fekal elastaz değerlerinin karşılaştırmasında anlamlı negatif korelasyon olsa da, başlangıç fekal elastaz değerlerinde anlamlı fark görülmemiştir. Bunun nedeni çalışma sürecinde yakın takibe alınan hastaların ilaçlarının yeterli ve uygun dozlarda kullanılmasının sağlanması, hasta-doktor ilişkisinin tesisi ve hasta uyumunun artışına bağlı olabilir.

Ancak fekal elastaz değerleri ciddi pankreatik yetmezlik için daha net sonuçlar verirken, subklinik yetmezlik görülen hastalarda ise başarılı sonuçlar vermediği literatürlerde daha önce tanımlamıştır. Bu sebeble bu sonuçlar neticesinde İBH olan hastalarda subklinik pankreatik yetmezlik olmadığı büyük bir kesinlikle söylemek doğru olmayacaktır. (83)

Sonuç olarak PEY, bağırsak lümeninde pankreatik enzim aktivitesinin normal sindirimi sürdürmek için gereken eşiğin altına düşmesinin sonucu olan bir sindirim bozukluğu durumudur. Kronik pankreatit her ne kadar ekzokrin pankreas yetmezliğinin en yaygın nedeni olsa da, ekstrapankreatik hastalıklardan özellikle sindirim sistemi üzerinde ciddi etkiler oluşturabilen inflamatuvar barsak hastalıklarında da görülebilmektedir. Bu İBH hastalarının klinik gidişatı açısından dikkatle üzerinde durulması gereken bir durumdur.

Belki bu sayede İBH hastalarında tedavi algoritmasına klinik gidişat göz önünde bulundurularak PEY düşünülen hastalarda pankreas enzim replasman tedavisi kullanımının, uygun diyet önerilerinin ve bu neticede tedavinin beslenme durumu ve semptomlar üzerindeki etkisinin sistematik olarak izlenmesiyle tedavi yanıtına fayda sağlanmış ve malnütrisyon komplikasyonları da önlenmiş olunacaktır. Bunun için daha çok olgu sayısına sahip ve PEY tanısının invaziv testler ile karşılaştırarak doğruluğu daha yüksek yüzdelerde tutmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.



## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Fekal elastaz değerlerini göz önünde bulundurarak hastalık aktivitesi ile ekzokrin pankreas yetmezliğinin korelasyonunu araştırdığımız bu çalışmada anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ancak 6. aydaki fekal elastaz değerlerimizin klinik aktivitesi ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu hastaların yakın takibi, hasta-doktor ilişkisinin tesisi ve hasta uyumunun artışı ile açıklanabilir. Elbetteki daha yüksek hasta sayısı ve invaziv testlerle doğrulama gerektiren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. İBH hastalarında tedavi algoritmasına fayda sağlaması açısından klinik aktivasyonun PEY mevcudiyeti ile alakalı olabileceği unutulmamalı ve bu yüzden benzer çalışmaların daha geniş kapsamlı yapılması gerekmektedir.

## VII-KAYNAKLAR

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
2. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23; quiz 24.
3. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
4. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A Review. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):95-104.
5. Maconi G, Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, et al. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *Dig Dis Sci*. 2008;53(1):262-70.
6. Antonini F, Pezzilli R, Angelelli L, Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(3):276-82.
7. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2017;23(39):7059-76.
8. Kaur A, Goggolidou P. Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *J Inflamm (Lond)*. 2020;17:15.
9. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV, Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-63.
10. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020;9.
11. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(1):51-7.
12. Dotan I, Mayer L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18(4):421-7.
13. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1088-100.
14. Mawdsley JE, Rampton DS. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):327-36.
15. Gross KJ, Pothoulakis C. Role of neuropeptides in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(7):918-32.
16. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, de BEMD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2203-8.
17. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1767-73.
18. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94.

19. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018;16(1):26-42.
20. Grainger JR, Wohlfert EA, Fuss IJ, Bouladoux N, Askenase MH, Legrand F, et al. Inflammatory monocytes regulate pathologic responses to commensals during acute gastrointestinal infection. *Nat Med*. 2013;19(6):713-21.
21. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
22. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1556-65.
23. Zhu H, Jia Z, Misra H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: updated experimental and clinical evidence. *J Dig Dis*. 2012;13(3):133-42.
24. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, et al. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest*. 1995;95(1):55-65.
25. Aronson RA, Cook SL, Roche JK. Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory disease. I. Purification, characterization, and immune reactivity of murine epithelial cell-associated components (ECAC). *J Immunol*. 1983;131(6):2796-804.
26. Lukas M, Bortlik M, Maratka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med J*. 2006;82(972):620-5.
27. Elson CO, Cong Y, Weaver CT, Schoeb TR, McClanahan TK, Fick RB, et al. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2359-70.
28. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-3.
29. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(3):243-9.
30. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1008-13.
31. Raftery T, O'Morain CA, O'Sullivan M. Vitamin D: new roles and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab*. 2012;13(9):1294-302.
32. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350-9.
33. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1569-73.
34. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
35. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology*. 2015;149(1):238-45.
36. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
37. Zheng JJ. Clinical aspects of ulcerative colitis in mainland China. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(2):71-5.

38. Cannon J. Colorectal Neoplasia and Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1261-9, vii.
39. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(3):62-72.
40. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4807-12.
41. Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):348-54 e17.
42. Colia R, Corrado A, Cantatore FP. Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Ann Med.* 2016;48(8):577-85.
43. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD011450.
44. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):124-33.
45. Elekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):29-34.
46. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1598-619.
47. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6156-65.
48. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr.* 2007;151(5):523-7.
49. Odze RD. Pathology of indeterminate colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(5 Suppl 1):S36-40.
50. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3258-62.
51. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):644-53.
52. Som A, Mandalia R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases.* 2019;7(4):405-18.
53. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413.
54. Austin GL, Herfarth HH, Sandler RS. A critical evaluation of serologic markers for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(5):545-7.
55. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2235-41.
56. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology.* 2000;119(2):310-22.
57. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1670-89.
58. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel

- disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
59. Nasseri Y, Melmed G, Wang HL, Targan S, Fleshner P. Rigorous histopathological assessment of the colectomy specimen in patients with inflammatory bowel disease unclassified does not predict outcome after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):155-61.
  60. Haskell H, Andrews CW, Jr., Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(11):1472-81.
  61. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):304-12.
  62. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73.
  63. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):1-23.
  64. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27.
  65. North American Society for Pediatric Gastroenterology H, Nutrition, Colitis Foundation of A, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(5):653-74.
  66. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748-64.
  67. Stocco G, Pelin M, Franca R, De Iudicibus S, Cuzzoni E, Favretto D, et al. Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: a role for glutathione-S-transferase? *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3534-41.
  68. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400 e3.
  69. Lau MS, Tsai HH. Review of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):107-11.
  70. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):644-59, quiz 60.
  71. Cottone M, Scimeca D, Mocciaro F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S247-52.
  72. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965-90.
  73. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1075-81.
  74. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17060.

75. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e7.
76. Lara LF, Takita M, Burdick JS, DeMarco DC, Pimentel RR, Erim T, et al. A study of the clinical utility of a 20-minute secretin-stimulated endoscopic pancreas function test and performance according to clinical variables. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):1048-55 e2.
77. Dominguez-Munoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54.
78. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(3):347-53.
79. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract*. 2018;72(2).
80. Abu-El-Haija M, Conwell DL. Pancreatic Insufficiency: What Is the Gold Standard? *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28(4):521-8.
81. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):993-1000.
82. Aoufi Rabih S, Garcia Agudo R, Legaz Huidobro ML, Ynfante Ferrus M, Gonzalez Carro P, Perez Roldan F, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? *Pancreas*. 2014;43(5):730-4.
83. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):210-3.
84. Fischer B, Hoh S, Wehler M, Hahn EG, Schneider HT. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(7):771-4.
85. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996;39(4):580-6.
86. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1220-8 e4.
87. Ansari R, Attari F, Razjouyan H, Etemadi A, Amjadi H, Merat S, et al. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(1):46-50.
88. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Christodoulou DK. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res*. 2018;10(10):743-51.
89. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7258-66.
90. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(1):15-29.
91. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. What predicts mucosal inflammation in Crohn's disease patients? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1567-72.