T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

REMİSYONDAKİ ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA UYKU BOZUKLUĞUNUN HASTALIK AKTİVASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gül YAVUZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

ANKARA-2016

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

REMİSYONDAKİ ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA UYKU BOZUKLUĞUNUN HASTALIK AKTİVASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gül YAVUZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

ANKARA-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR iv
KISALTMALAR v
TABLOLAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
FORMLAR LİSTESİ ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ülseratif Kolit 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Etyoloji 4
2.1.2.1. Genetik Faktörler 4
2.1.2.2. İmmünolojik Faktörler 4
2.1.2.3. Çevresel Etmenler 5
2.1.3. Patoloji 6
2.1.4. Semptom ve klinik bulgular 7
2.1.5. Laboratuvar ve görüntüleme 8
2.1.5.1. Lökosit sayısı 8
2.1.5.2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 9
2.1.5.3. C-Reaktif Protein(CRP) 9
2.1.5.4. Fekal kalprotekrin 9
2.1.5.5. Rektosigmoidoskopi ve kolonoskopi 10
2.1.6. Medikal tedavi 10
2.1.6.1. Aminosalisilatlar (5-ASA) 10
2.1.6.2. Steroidler 10
2.1.6.3. Antibiyotikler 10
2.1.6.4. İmmünmodülatörler (azatiyopürin ve 6-merkaptopürin) 11
2.1.6.5. Siklosporin 11
2.1.6.6. Takrolimus 11

2.1.6.7. Biyolojik ajanlar (infliximab, adalimumab) 11
2.2. Uyku ve uyku bozukluğu 11
2.2.1. Uykunun Yapısı 11
2.2.1.1. NREM Uykusu 12
2.2.1.2. REM Uykusu(paradoksal uyku) 13
2.2.2. Uyku Bozuklukları 13
2.2.2.1. İnsomnialar 14
2.2.2.2. Solunum İliskili Uyku Bozuklukları 14
2.2.2.2.1. Uyku Apnesi 14
2.2.2.3. Solunumla iliskili Olmayan (Santral) Hipersomniler 15
2.3.3.3.1. İdiopatik Hipersomni 15
2.3.3.3.2. Narkolepsi 15
2.2.2.4. Sirkadyen Ritm Uyku Bozuklukları 16
2.2.2.4.1. Gecikmis Uyku Fazı Bozuklugu 16
2.2.2.4.2. Erken Uyku Fazı Bozuklugu 16
2.2.2.4.3. Düzensiz Uyku-uyanıklık Ritmi 16
2.2.2.4.4. Yirmi Dört Saatten Uzun Uyku-uyanıklık Ritmi 16
2.2.2.4.5. Jet Lag Sendromu 17
2.2.2.4.6. Vardiyalı Çalısanların Uyku Bozukluğu 17
2.2.2.4.7. Tıbbi Bozukluga Baglı Sirkadyen Ritm Bozukluğu 17
2.2.2.5. Parasomniler 17
2.2.2.5.1. Uyku ile iliskili yeme sendromu 17
2.2.2.5.2. Non-REM Uykusu Parasomnileri 17
2.2.2.5.3. REM Uykusu Parasomnileri 18
2.2.2.6. Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları 18
2.2.3. Uyku Bozukluklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri 18
2.2.3.1. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) 18
2.2.3.2. Epworth uykululuk ölçeği 19
2.3. Melatonin 19
2.3.1. Melatonin Sentezi ve Metabolizması 19
2.3.2. Melatonin Salınımı 21

2.3.3. Melatoninin Etkileri **21**
2.3.3.1. Antioksidan Etki **21**
2.3.3.2. Uykunun Düzenlenmesi **22**
2.3.3.3. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi **22**
2.3.3.4. İmmünite Üzerine Etkisi **22**
2.4. Ülseratif Kolit ve Uyku Bozukluğu **24**
3. GEREÇ VE YÖNTEM **26**
3.1. Beck Depresyon Ölçeği **26**
3.2. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) **27**
3.3. Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) **27**
4. BULGULAR **38**
5. TARTIŞMA **48**
6. SONUÇ **52**
7. KAYNAKLAR **54**
8. ÖZET **61**
9. SUMMARY **63**
10. ÖZGEÇMİŞ **65**

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, her konuda anlayışını ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Tarkan KARAKAN'a,

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. A. Banu ÇAYCI ve Dr. Seher YÜKSEL'e,

Asistanlık eğitimim süresince, mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, üzerimde emekleri bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Musa BALİ ve tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimi boyunca desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve personele,

Tez çalışmam süresince değerli katkılarından dolayı tez jürimdeki hocalarım Sayın Doç. Dr. Mehmet ARHAN ve Doç. Dr. Taylan KAV'a

Bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan anneme ve babama,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

5-ASA : Amino Salisilik Asit
BDÖ : Beck Depresyon Ölçeği
CH : Crohn Hastalığı
CLOCK : Sirkadiyen Lökomotor Output Cyles Kaput
COX : Siklooksijenaz
CRP : C-Reaktif Protein
CRY : Crytochrome
ELİSA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EUÖ : Epworth Uykululuk Ölçegi
GİS : Gastrointestinal Sistem
GR : Gram
HBS : Huzursuz Bacak Sendromu
IG : İmmunglobulin
IL : İnterlökin
İBH : İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
İBS : İrritabl Barsak Sendromu
KG : Kilogram
L : Litre
MG : Miligram
ML : Mililitre
NF-Kβ : Nükleer Faktör Kappa β
NG : Nanogram
NLR : NOD Like Reseptörleri
NO : Nitrik Oksit
NREM : Non Rapid Eye Movement
NSAİİ : Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
PER : Period

PG : Pikogram

PPARɣ : Peroksime Proliferator Activated Reseptor ɣ

PSG : Polisomnografi

PUKİ : Pitsburg Uyku Kalite İndeksi

RDB : REM İliskili Davranıs Bozuklugu

REM : Rapid Eye Movement

RPM : Rounds Per Minute

SPSS : Statistical Package fort he Social Science

TH : T Helper

TLR : Toll Like Reseptör

TNF–A : Tümör Nekroz Faktör Alfa

ÜK : Ülseratif Kolit

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Truelove Witts kriterleri 7
Tablo 2. Mayo sınıflandırması 8
Tablo 3. Melatonin etkileri 23

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Uyku evreleri ve dalga şekilleri grafik olarak görülmektedir 12
Şekil 2. Melatonin sentezi 20

FORMLAR LİSTESİ

Form 1. Mayo Skoru 29
Form 2. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği 30
Form 3. Epworth Uyku Skalası 32
Form 4. Beck Depresyon Skalası 33

1. GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ince barsak ve kolonun etyolojisi ve patogenezi tam aydınlatılamayan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden immun ilişkili kronik bir hastalık grubudur [1,2]. Ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) iBH nın prototipi olan hastalıklardır [1,3].

Ülseratif kolit mukoza-submukozada sınırlı inflamasyona yol açmaktadır. Ülseratif kolit vakalarının hemen hemen tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon rektumdan proksimale doğru yayılım gösterir, terminal ileum tipik olarak tutulmaz [1,4]. Ülseratif kolit hastalığı kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülür, 5-30 yaşlarında ve 60-80 yaşlarında olmak üzere iki piki vardır [1,5].

Patogenezde genetik, immünolojik, çevresel, enfeksiyöz ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [6,7].

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu (rapid eye movement, REM) "paradoksal uyku" ve olmadığı (non rapid eye movement, NREM) "yavaş dalga uykusu" olmak üzere iki evreden oluşmaktadır [8,9]. Yaşlılık, egzersiz, çevresel faktörler (gürültü, sıcak vb.), ilaçlar, alkol ve sigara kullanımı, kronik hastalıklar, psikolojik ve psikiyatrik problemler uyku kalitesini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır [10].

Uyku bozukluğu polisomnografi (PSG), epworth uykululuk ölçeği, berlin anketi ve pitsburg uyku kalite indeksi (PUKİ) ile değerlendirilebilir.

Pineal bez, serotonin konsantrasyonu açısından vücutta en zengin organdır.

Melatonin pineal bezde triptofandan sentezlenmektedir [11,12]. Melatonin sentez ve salınımı karanlık ortamda uyarılır, ışık ile baskılanır [13,14]. Melatonin

bir uyku düzenleyicisidir, karanlık ve ışığın kimyasal sinyalidir. Endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadal aktivite, serbest oksijen radikallerinden korunma ve değişik immun fonksiyonların nöroendokrin düzenlenmesi gibi fizyolojik işlevlerde rol almaktadır [15,16].

Son yapılan çalışmalarda gis de sirkadiyen saat mekanizmasının ortaya konması gis hastalıkları için araştırmalara kapı açmıştır. Sirkadiyen ritm gis üzerine oldukça önemlidir. Uykunun yavaş dalga fazında barsak harketleri ve motilite yavaşlar, uyandığımızda kolon motilitesi hızlanır. Sirkadiyen ritmin gis motilitesi, barsak hareketleri ve immun sistem üzerine olan etkisi inflamatuvar barsak hastalıkları ve sirkadiyen ritm etkileşimini destekler niteliktedir. Barsağın immun sistemi sirkadiyen ritmin düzenlemesi altındadır. İnflamatuvar bir sitokin olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- A) gen kspresyonunu inhibe eder.

Sonuç olarak sirkadiyen ritm genleri intestinal epitelde geçirgenlik üzerine etki ederek hastalık alevlenmesinde tetik rolü oynayabilir [3].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, genetik ve çeşitli çevresel koşulların etkisiyle Ortaya çıkan immun ilişkili kronik gidişli hastalıklardır. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır [1,17].

Crohn hastalığı (CH) ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir yerinde tutuluma sebep olurken, ÜK sadece kolonu tutar [18].

2.1.1. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit hastalığının görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika en yüksek prevalans ve insidansın görüldüğü bölgelerdir [1,19]. ÜK insidansı artış göstermektedir. 2003 yılında dünyada ÜK insidansı 2-10/100,000 iken 2013 yılında 100-200/100,000' lere ulaşmıştır [2,20]. Kuzey Avrupa ülkelerinde ve beyaz ırkta daha sık görülür. Etnik olarak yahudilerde fazla görülmektedir [2,21]. Ülkemizde ise ÜK insidansı 4.4/100,000, prevelansı 37-246/100000 dır [21].

Ülseratif kolit ve crohn hastalıklarının kadın ve erkek cinsiyette görülme sıklığı aynıdır. Genç yaş grubunun hastalığı olup 20-29 yaşları arasında birinci, 60-80 yaşları arasında ikinci bir pik yapar. Her iki cinsiyet de dağılım eşit oranlardadır [1,22].

İBH, ekonomik durumu ve eğitim düzeyi yüksek ve şehirde yaşayanlarda daha fazla oranda görülmektedir [23].

2.1.2. Etyoloji

ÜK etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel Faktörlerin (oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı ve beslenme alışkanlıkları vb.) ÜK gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir [2,24].

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Ailede ÜK öyküsü olanlarda hastalık görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde görülme riski çift yumurta ikizlerinde görülme riskinden fazladır, birinci derece akrabalarda ortaya çıkma riskinin 5-20 kat artmış olduğu saptanmıştır [2].

ÜK olgularının birinci derece akrabalarında ÜK ortaya çıkma olasılığı % 5.7 – 15.5 oranında, İBH ortaya çıkma olasılığı % 6.6 -15.8 oranında saptanmıştır [25]. Hastalığın tipi, davranış paterni ve ekstraintestinal semptomlar akrabalar arasında büyük ölçüde benzerlik göstermektedir [26].

İBH'dan sorumlu genlerin genetik geçişinin basit Mendeliyan karekterde olmadığı, birden çok gen ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kromozom 16,12,6,14,5,19,1 ve 3 ile İBH arasında bağlantılar saptanmış, bunlar IBD 1 – 9 genleri olarak adlandırılmıştır [1,2].

2.1.2.2. İmmünolojik Faktörler

ÜK' de mukozal geçirgenlik artmıştır. Geçirgenliği artmış epitelden geçen antijenler inflamatuvar süreci başlatır [27]. İntestinal lümende, yoğun antijenik uyarı altında fizyolojik olarak kontrollü kronik bir inflamasyon mevcuttur.

Bakteriler başta olmak üzere intestinal antijenler, kolik asit, sindirim enzimleri epitel hücreleri ve lenfoid dokuları uyararak lokal veya sistemik immün cevabı aktifleştirir. ÜK'de humoral ve hücresel immünitede oluşan kusurlar aşırı intestinal inflamasyona ve bu da doku hasarına neden olmaktadır [2,28].

Bakteriyel antijenler membranda bulunan toll-like reseptör (TLR) veya İntrasellüler NOD-like reseptörleri (NLR) tarafınca tanınır. 11 adet TLR ve 23 adet NOD reseptörü tanımlanmıştır. Özellikle TLR 4 ve 9 ÜK patogenezi ile ilişkili bulunmuştur. TLR ve NLR aktivasyonu sonucu nükleer faktör kappa B (NF-κB) ekspresyonu ile tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 gibi çok sayıda proinflamatuar sitokin, kemokin ve adezyon molekülü sentezleyen genlerin transkripsiyonunda artış olmaktadır [1,2].

2.1.2.3. Çevresel Etmenler

İBH da genetik faktörlerin ve yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de hastalığın gelişmesinde önemli bir rolü oynadığı düşünülmektedir [23,29].

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle etersiz immün yanıt oluşur ve gastrointestinal sistemde inflamasyon ile sonuçlanır [30].

Sigara, oral kontraseptif kullanımı, çocukluk çağında yaygın non- steroid antiinflamatuvar ilaç(NSAİİ) ve antibiyotik kullanımı, mikrooragnizmalar, mikrobiyota değişkliği, beslenme alışkanlıkları İBH da etkili olan çevresel faktörler arasında yer almaktadır [2,23,31].

Sigara öyküsü olan bireylerde ÜK daha sık görülmekte iken, hiç sigara içmemiş bireylere daha az görülmektedir. Sigarayı bırakmak ÜK hastalarında atakları provake etmektedir [7,32].

Yenidoğan ve çocukluk döneminde antibiyotik kullanımının mikrobioatada ve immun toleransda değişikliğe neden olabileceği bazı gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir [23].

Yapılan gözlemsel çalışmalarda salmonella, shigella, campylobacter, clostrıdıum dıffıcıle gibi mikrooarganizamların mukozal immun sistemde inflamasyon kontrolünü engellediği gözlenmiştir [1].

Mikrobiyatanın değişmesi kronik inflamasyon ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bacteriodes, clostridia ve escherichia coli gibi bazı aeorobik bakterilerin inflamasyonu indüklediği, probiyotiklerin inflamasyonu baskıladığı saptanmıştır [1,33].

Beslenme alışkanlıklarının mikrobiyota üzerindeki etkisine dair bilgiler sınırlıdır. Fast food yiyecekler, yüksek oranda yağ asiti ve protein içeren besinler, rafine şeker kullanımı İBH üzerinde etkilidir. Besinlerde bulunan fruktoz, sukroz, hayvansal yağlar ve demir patojen bakterilerin çoğalmasına neden olmaktadır [30,34].

2.1.3. Patoloji

Ülseratif kolit %40-50 hastada rektum ve rektosigmoidde sınırlı (sol taraflı kolit), %30 hastada çıkan kolon, %20 hastada pankolonik tutulumludur. Hafif şiddetli hastalıkta mukoza eritemli iken ciddi şiddetli hastalık da mukoza

hemorajik, ödemli ve ülseredir. Mikroskobi de kriptlerde distorsiyon, kriptlerin sayısında azalma, muscularis mukozada ödem, lenfoid agregatlar, fokal hemoraji, lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu mevcuttur. Remisyon döneminde mukoza normal görünümlüdür, iyileşme granülasyon doku ile olmaktadır [1,34].

2.1.4. Semptom ve klinik bulgular

ÜK ataklar ve remisyonlar ile seyretmektedir. İshal, karın ağrısı, kanlı mukuslu dışkılama, rektal kanama, ani ve acil dışkılama ihtiyacı gibi semptomlar ile prezente olmaktadır. İshal çoğunlukla geceleri ve yemeklerden sonradır. Hastalığın ciddiyeti ile semptomların şiddeti doğru orantılıdır [1,34].

Tanı anamnez, klinik bulgular ve endoskopi ile konulmaktadır. NSAİİ, amino salisilik asit (5-ASA) ve antibiyotik kullanımı, pelvik bölgeye radyoterapi öyküsü sorgulanmalıdır. ÜK benzeri tabloya neden olabilecek enfeksiyonların (salmonella, shigella, e.coli) dışkı örnekleri analiz edilerek dışlanması gerekmektedir [1,34]. Klinik şiddetin belirlenmesi için Truelove-Witts kriterleri ve Mayo klinik sınıflamaları kullanılmaktadır [21,34].

Tablo 1. Truelove Witts kriterleri [21]

	Hafif	Ilımlı	Ciddi
Kanlı gaita/gün	<4	4-5	≥6
Nabız	< 90/dak	≤90/dak	>90/dak veya
Vücut sıcaklığı	<37.5	<37.8°C	>37.8 °C veya
Hb	>11.5g/dl	≥10.5g/dl	<10.5g/dl
Sedim	<20 mm/sa	<30 mm/sa	≥30 mm/sa veya
CRP	Normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

Tablo 2. Mayo sınıflandırması [35]

Rektal kanama
0=Kan yok
1=Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi
2=Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi
3= Sadece kan gelmesi
Endoskopi bulguları
0 =Normal veya inaktif hastalık
1=Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vaskülerpatern, hafif frajilite)
2=Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vaskülerpaternin kaybı, erozyonlar)
3=Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)
Klinisyenin global değerlendirmesi
0=Normal
1=Hafif aktiviteli hastalık
2=Orta aktiviteli hastalık
3=Ağır aktiviteli hastalık

2.1.5. Laboratuvar ve görüntüleme

Ük takibinde tam kan sayımı, akut faz reaktanları [eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP)], fekal kalprotektin, rektosigmoidoskopi ve total kolonoskopi önem arz etmektedir [21].

2.1.5.1. Lökosit sayısı

Lökosit sayısı ülseratif kolit hastalarında inflamasyona bağlı artmaktadır. Akut faz yanıtının bir parçası olarak lökositoz görülmektedir. Lökositoz ÜK aktivasyonunu gösteren laboratuar bulgularından biridir ancak İBH için spesifik bir bulgu değildir; stres, steroid kullanımı ve diğer inflamasyon durumlarında da lökositoz saptanmaktadır.

2.1.5.2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

Eritrosit sedimentasyon hızı plazma akut faz protein konsantrasyonunu indirekt olarak gösteren bir ölçümdür. Proktit ve proktosigmoit tablosunda normal olabilir. ESR yüksekliği ile hastalık aktivasyonu doğru orantılıdır, kolonda hastalık aktivasyonu ise ESR yüksekliği orantılı iken, ince barsak da hastalık aktivasyonu ile korele değildir [36].

2.1.5.3. C-Reaktif Protein(CRP)

C-reaktif protein karaciğerden sentezlenen pentamer yapıda bir proteindir. CRP akut faz reaktanı olup enfeksiyon, hücre hasarı ve neoplazm gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda, IL-6 uyarısına cevap olarak artış göstermektedir.

Yarılanma süresi 19 saattir. Yarılanma süresinin kısa olması inflamatuvar hastalıkların takibinde CRP yi değerli kılmaktadır. CRP artışı, enfeksiyon, malignite, kollajen doku hastalıkları gibi inflamatuar durumlarda saptanmaktadır [37,38]. ÜK' e özgü olmamakla birlikte CRP düzeyi hastalık aktivasyonu ile yakından ilişkilidir.

2.1.5.4. Fekal kalprotekrin

Kalprotektin, nötrofillerde bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Ülseratif kolit hastalarında fekalkalprotektin düzeyindeki artış hastalık aktivasyonu ile ilişkilidir. Gaitada 50 mg/kg'ınüzerinde olması yüksek olarak kabul edilir [39].

2.1.5.5. Rektosigmoidoskopi ve kolonoskopi

Rektosigmoidoskopi hastalık aktivitesini, total kolonokopi hastalığın yaygınlığını değerlendirmek amaçlı yapılmaktadır [1].

2.1.6. Medikal tedavi

2.1.6.1. Aminosalisilatlar (5-ASA)

Hafif ve orta dereceli hastalıkta ilk basamak tedavide 5-ASA preparatları Tercih edilmketedir. Tedavi dozu 4 gram/gün olmalıdır. Sol tip kolit de oral tedaviye ve topikal tedavi eklenmelidir. Hafif ve orta dereceli proktit de ise ilk basamak tedavi topikal 5- ASA 1gr/gün dozunda olmalıdıdr. 5-ASA lar PPARϒ ve NFKβ inhibisyonu üzerinden etki göstermektedir.

ÜK' de kolon kanseri riskinde artış olması nedeni ile 1.2-2.4 gr/gün dozunda 5-ASA ile idame tedavi verilmelidir.

2.1.6.2. Steroidler

Ciddi ve fulminan hastalık döneminde hasta hospitalize edilerek 40-60 mg/gün dozunda oral yada intravenöz olarak steroid tedavisi verilmelidir.

2.1.6.3. Antibiyotikler

Ciddi ve fulminan hastalık döneminde ateşi olan hastalara metronidazol ve siprofloksasin tedavisi 15-20 mg/kg/gün dozunda verilmelidir.

2.1.6.4. İmmünmodülatörler (azatiyopürin ve 6-merkaptopürin)

Steroid bağımlı olan hastalarda 2-3 mg/kg/gün dozunda azatioprin tedavisi verilmelidir. Tedavi yanıtı 2-3 ay sonra görülmektedir.

2.1.6.5. Siklosporin

Siklosporin IL-2 üretimini inhibe ederke etki göstermektedir. 2 mg/kg/gün dozundan tedavi verilmelidir.

2.1.6.6. Takrolimus

Takrolimus siklosporin gibi IL-2 üretimini inhibe ederek etki göstermektedir. Etkisi siklosporine göre 100 kat daha fazladır.

2.1.6.7. Biyolojik ajanlar (infliximab, adalimumab)

inflıxımab ve adalimumab 8 haftada bir kez uygulanır, TNF inhibisyonu ile etki göstermektedir [1,21].

2.2. Uyku ve uyku bozukluğu

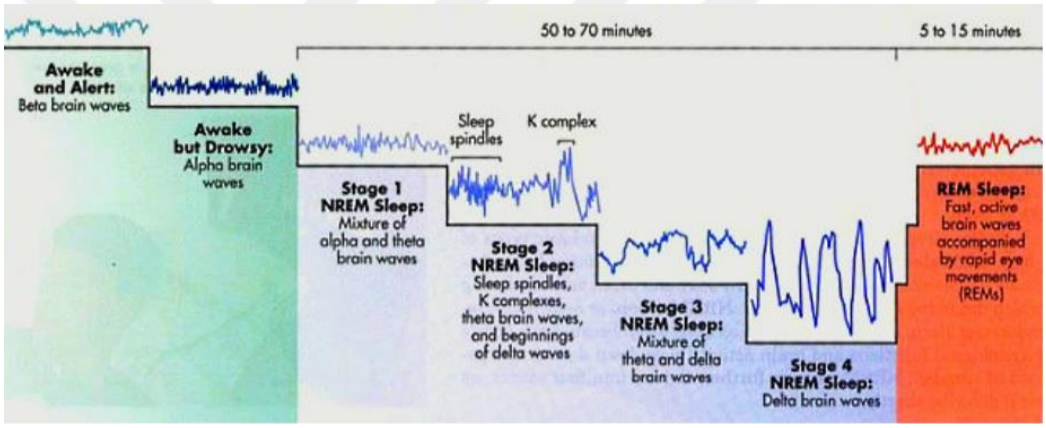
2.2.1. Uykunun Yapısı

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu (rapid eye movement, REM) "paradoksal uyku" ve olmadığı (non rapid eye movement, NREM) "yavaş dalga uykusu" olmak üzere iki evreden oluşmaktadır. Bu evreler uykuda belirli süreler ile birbirlerini takip etmektedir. Kişiden kişiye ve yaşla değişmekle birlikte

yaklaşık 90-120 dakika arasında NREM uyku evresi (%75) ve REM uyku evresi (%25) şeklindeki döngü, sağlıklı kişilerde uyku süresince tekrarlanır [8,40].

2.2.1.1. NREM Uykusu

NREM uykusu dört evreden oluşur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeyel veya hafif uyku, Evre 3 ve Evre 4 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. NREM uykusu gece uykusunun %75-80'ini oluşturmaktadır.



Şekil 1. Uyku evreleri ve dalga şekilleri grafik olarak görülmektedir [41]

Evre 1 uyanıklık tam uykuya geçiş dönemidir. Tüm gece uykusunun %2-5'ini oluşturur. Uykunun başında alfa dalgaları ile belirli bir uyanıklık evresinin ardından Evre 2 ye geçilir. Evre2 tüm gece uykusunun %45-55'ini oluşturur.

Hafif uyku dönemidir [42,43]. 30-45 dakika sonra ise delta uykusu başlar. Evre 3 ve Evre 4 derin uyku, yavaş dalga uykusu, delta uykusu şeklinde isimlendirilir, gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. Delta uykusu yaklaşık 1 saat sürer, ardından Evre 3 ve 2 ye dönülür [44,45].

NREM uykusu derin uykudur, fiziksel dinlenmeyi sağlar. Derin uyku sırasında İnsanın uyandırılabilmesi için daha güçlü uyarana ihtiyaç vardır. Uykunun yarısını oluşturur. NREM Evre1 ve Evre2'nin işlevleri ise henüz bilinmemekle birlikte yüzeyel uyku, uyku-uyanıklık geçişini oluşturduğu bilinmektedir. Bu dönemde uykudan kolaylıkla uyandırılabilmektedir. Yaklaşık70-100 dakikalık bir NREM dönemini REM uykusu takip etmektedir [9,46].

2.2.1.2. REM Uykusu(paradoksal uyku)

REM uykusunda Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movement) (REM) başlamakta, fazik ve tonik değişmeler birbirini izlemekte, bilişsel ve fizyolojik aktivitelerde artış olmaktadır. REM uykusu gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. Uyku süresince, REM dönemi 90–120 dakika aralarla gerçekleşir ve 5–30 dakika süren sikluslar halinde gece boyunca 4–6 kez tekrarlanır [40,46].

2.2.2. Uyku Bozuklukları

Yaşlılık, egzersiz, çevresel faktörler (gürültü, sıcak vb.), ilaçlar, alkol ve sigara kullanımı, kronik hastalıklar,psikolojik ve psikiyatrik problemler uyku kalitesini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır [10].

Uyku bozuklukları sınıflaması [47,48].

1- İnsomnialar

2- Solunum iliskili uyku bozuklukları

3- Solunumsal bozukluğa bağlı olmayan hipersomniler

4- Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları

5- Parasomniler

6- Hareket iliskili uyku bozuklukları

7- İzole semptomlar, normalin varyantları ve çözülmemiş sorunlar

8- Diğer uyku bozuklukları

2.2.2.1. İnsomnialar

Uykuya dalmakta, uykuyu devam ettirmede zorluk veya istenilenden önce uyanma durumudur. Kısa, yetersiz, yüzeyel, kolay bölünebilir veya dinlendirici olmayan uyku ile karakterizedir. Uyku saatlerinde düzensizlik, ani gece uyanmaları, uyandıktan sonra tekrar uykuya dalmada güçlük ve sabah çok erken saatlerde uyanma gibi belirtiler görülmektedir. Bir aydan daha kısa sürmekte ise akut insomnia, bir ay veya daha fazla sürmekte ise kronik insomnia olarak tanımlanmaktadır [49,50]. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür [51].

2.2.2.2. Solunum İliskili Uyku Bozuklukları

2.2.2.2.1. Uyku Apnesi

Nazal ve oral hava akışı en az 10 saniye süreyle kesilir. 7 saatlik uyku boyunca 30 kereden fazla apne olması ile tanı kesinleşir. Uyku apnesi gündüz aşırı uyuklama hali, horlama ve apnelerle karekterizedir. Ayrıca entellektüel kapasitede azalma, unutkanlık, kişilik değişiklikleri, dikkat azlıgı ve konsantrasyon bozuklugu gibi bilissel bozukluklar görülmektedir [52-54]. Obez bireylerde daha sık görülmektedir. Uyku apnesi, merkezi, periferik veya mikst nedenlerle ortaya

çıkmaktadır. Merkezi tip apne serebro-vasküler olaylar, travma, dejeneratif hastaliklar ile ilişkilidir. Periferik (okluziv veya tıkayıcı) tip apne üst solunum yolu malformasyonları, yumuşak damak inflamasyonu, tonsiller ve adenoid hipertrofi, miyopati gibi orofarenksi bloke eden hastalıklar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Mikst tip apne ise merkezi olarak başlamakta ve tıkayıcı tip apne eşlik etmektedir [55-57]. Kardiovasküler hastalıkların uyku apnesine eşlik etme sıklığı artmıştır. Uyku apnesi artmış mortalite ve morbiditeye neden olduğundan teşhis ve tedavisi önemlidir [52].

2.2.2.3. Solunumla iliskili Olmayan (Santral) Hipersomniler

Hipersomni, uykulu olma halinin, kisinin normalde uyanık olması beklenen zamanlarda ve ortamlarda ortaya çıkmasıdır.

2.3.3.3.1. İdiopatik Hipersomni

En az bir ay süreyle hemen her gün gündüzleri uyku dönemlerinin olması ya da uyku dönemlerinin uzaması ile karakterizedir.

2.3.3.3.2. Narkolepsi

Narkolepsi günün her saatinde uyanıklıktan birden REM 'e geçis seklidir [49].

2.2.2.4. Sirkadyen Ritm Uyku Bozuklukları

Endojen sirkadyen ritm ile çevresel faktörler arasındaki uyumun bozulması ile ortaya çıkar. Isık, melatonin, fiziksel ve sosyal aktiviteler, sirkadyen ritmi etkilemektedir.

Hastalar, uykusuzluk ya da asırı uykululuktan yakınmaktadır.

2.2.2.4.1. Gecikmis Uyku Fazı Bozuklugu

Uykunun baslaması ve uyanıklık zamanı arasında gecikme vardır. Uyku süresi ve kalitesi normaldir.

2.2.2.4.2. Erken Uyku Fazı Bozuklugu

Beklenen uyku ve uyanıklık döneminin erkene kayması ile ortaya çıkar. Uyku süresi ve kalitesi normaldir.

2.2.2.4.3. Düzensiz Uyku-uyanıklık Ritmi

Uykusuzluk, asırı uyku veya her ikisi birden vardır. En az yedi günlük uyku günlüğünde düzensiz uyku dönemleri bulunur. Yirmi dört saatteki toplam uyku süresi normaldir.

2.2.2.4.4. Yirmi Dört Saatten Uzun Uyku-uyanıklık Ritmi

Uykusuzluk, asırı uyku veya her ikisi birden vardır. En az yedi günlük uyku günlüğünde 24 saatten daha uzun uyku-uyanıklık siklusu bulunur.

2.2.2.4.5. Jet Lag Sendromu

En az iki saat diliminin geçilmesinden sonra ortaya çıkan uykusuzluk veya aşırı gündüz uykululuğu yakınması olmasıdır.

2.2.2.4.6. Vardiyalı Çalısanların Uyku Bozukluğu

Genel uyku zamanıyla çakısan çalısma saatlerine baglı uykusuzluk veya aşırı uyku yakınması vardır. Yakınmalar vardiyalı çalışma düzenine göre en az bir ay sürer. En az yedi günlük uyku günlüğü sirkadyen ritm bozukluğunu gösterir.

2.2.2.4.7. Tıbbi Bozukluga Baglı Sirkadyen Ritm Bozukluğu

Sirkadyen ritm bozuklugunun nedeni olabilecek tıbbi veya nörolojik bir bozukluk vardır [48].

2.2.2.5. Parasomniler

İstenmeyen ve hoş olmayan, çogunlukla uykuda yasanan basit veya kompleks motor davranışlarla karakterizedir [58].

2.2.2.5.1. Uyku ile iliskili yeme sendromu

2.2.2.5.2. Non-REM Uykusu Parasomnileri

Uyku ile ilişkili yeme sendromu, konfüzyonel uyanma,uyku terörü, uykuda yürüme (uyurgezerlik), ritmik hareket bozukluğu, uykuda konuşma [59,60].

2.2.2.5.3. REM Uykusu Parasomnileri

REM ilişkili Davranış Bozukluğu(RDB), kâbus, yineleyici izole uyku paralizisi (karabasan) [48,60].

2.2.2.6. Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), uyku sıçramaları, periyodik ekstremite hareket bozukluğu, noktürnal bacak krampları, ritmik hareket bozukluğu [61,62].

2.2.3. Uyku Bozukluklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri

Uyku fizyolojisi ve bozukluklarının tanı ve takibinde polisomnografi (PSG) altın standart yöntemdir, ancak zor ve pahalıdır [63]. Uyku bozukluğu PSG den başka epworth uykululuk ölçeği, Berlin anketi ve pitsburg uyku kalite indeksi(PUKİ) ile değerlendirilebilir.

2.2.3.1. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

PUKİ bir aylık bir zaman aralığındaki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunu değerlendiren özbildirim ölçeğidir. PUKİ, 1989'da Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Yeterli iç tutarlılığa, test-tekrar test güvenilirliğine ve geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir(Buysse,1989). İndeksin ülkemizde geçerliği ve güvenilirliği Ağargün, Kara ve Anlar (1996) tarafından yapılmıştır ve Türk toplumuna uygun olduğu belirlenmiştir. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0.80 olarak saptanmıştır. PUKİ'nin öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz

işlev bozukluğu olmak üzere 7 bileşeni vardır. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir, toplam PUKİ puanının ≤5 olması "iyi uyku kalitesi"ni, >5 olması ise "kötü uyku kalitesi"ni göstermektedir. PUKİ'nin iyi ve kötü uyuyanları ayırt edebilmede tanı duyarlılığı ve özgünlüğü (sırasıyla %89.6 ve %86.5) oldukça yüksek bulunmuştur [64,65].

2.2.3.2. Epworth uykululuk ölçeği

Epworth uykululuk ölçegi (EUÖ) 1991 yılında M.W. Johns tarafından gelistirilmiştir. EUÖ gündüz uykululugunun genel düzeyininölçülmesini hedef alır. EUÖ 0-24 arası puanlandırma yapmaktadır. EUÖ skoru 10 puan ve üzerinde ise "gün içi artmış uykululuk" olarak değerlendirilir [66,67]. EUÖ genel uykululuk düzeyini değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Türkiye'de uyku ve uyku bozukluklarıyla ilgili çalışmalarda kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir ölçek oldugu belirtilmiştir [66].

2.3. Melatonin

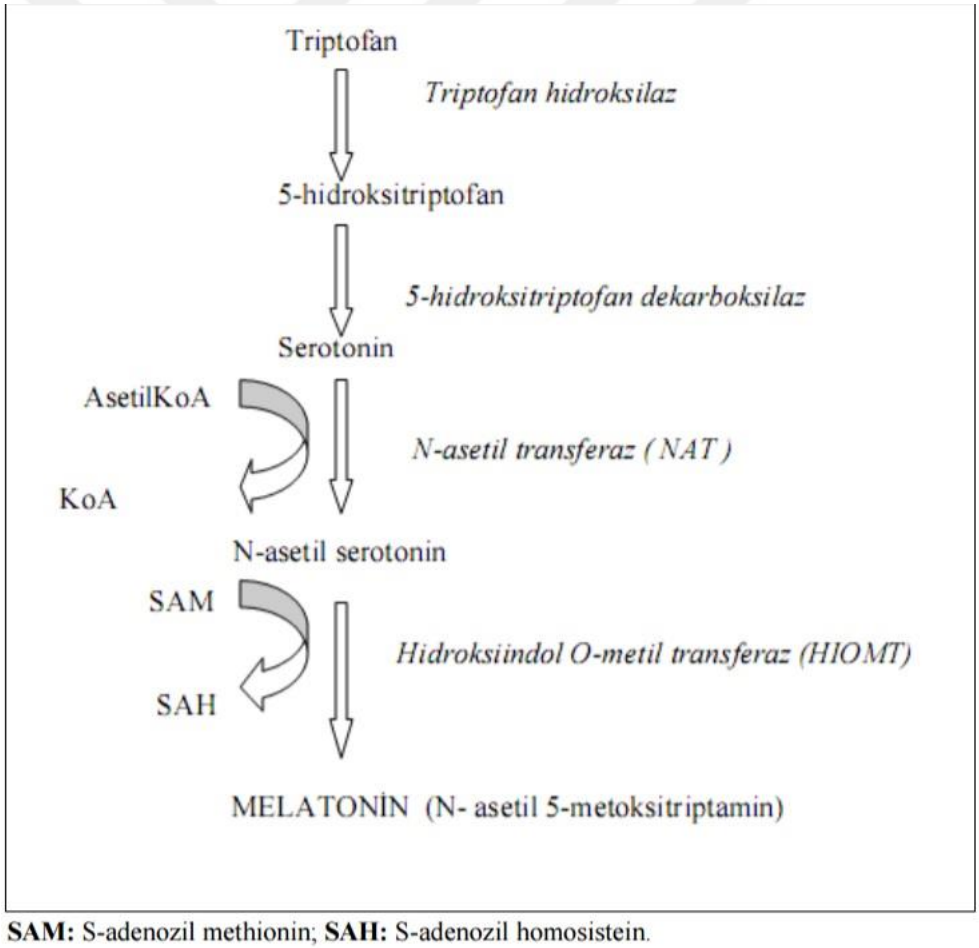
2.3.1. Melatonin Sentezi ve Metabolizması

Melatonin biyosentezi pineal bezde triptofanın, hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle başlamaktadır. Pineal bez, serotonin konsantrasyonu açısından vücuttaki en zengin organdır. Serotonin asetilasyonu, N-asetil transferaz aracılığı ile gerçekleşir. Meydana gelen N-asetil serotonin, metil donörü olarak S-adenozilmetionin'in kullandığı ve hidroksi indol-O-metil transferaz'ın

katalizlediği son basamakta N-asetil 5-metoksitriptamin; melatonin'e dönüşür ve böylece melatonin biyosentezi tamamlanır [11,13].

Kan dolaşımındaki melatoninin yaklaşık %80'lik kısmı pineal bez %20 si retina, lakrimal bez, eritrositler, trombositler ve gastrointestinal sistem de üretilmektedir [68-70].

Melatoninin kandaki yarı ömrü 10-40 dakika kadardır. Melatoninin %90' ı karaciğerde %10 u böbrekde metabolize olmaktadır [71].



SAM: S-adenozil methionin; **SAH:** S-adenozil homosistein.

Şekil 2. Melatonin sentezi [12]

2.3.2. Melatonin Salınımı

Melatoninin sentez ve salınmasında pek çok faktör etkilidir. Pineal bezden Melatonin salınımı fotonöroendokrin kontrol altındadır. En önemli faktör çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Melatonin de diğer hormonlar gibi sirkadiyen ritme sahiptir. Melatonin sentez ve salınımı karanlık ortamda uyarılır, ışık ile baskılanır [13,14]. Melotoninin sirkadien dalgalanması çevresel ışıktan ve ek olarak stres ve nutrisyonel faktörlerden de etkilenir [72]. Pineal bezin patolojik ya da travmatik denervasyonu plazma melatonin ritmini bozar. β adrenerjik blokörler melatonin üretimini suprese, norepinefrin ve seratonin ise sitümüle eder [73].

Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ ml) dir. Bir günde yaklaşık 30 mg (%80 i gece) melatonin üretilir [72]. Plazmamelatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlerine ulaşır [72,73].

2.3.3. Melatoninin Etkileri

2.3.3.1. Antioksidan Etki

Melatoninin etkileri adezyon moleküllerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltmasını da içeren oldukça geniş spektruma sahiptir [74,75].

2.3.3.2. Uykunun Düzenlenmesi

Melatoninin beynin elektriksel aktivitesinde düzenleyici bir rolü olduğu bilinmektedir. Pineal bezden melatonin salgılanma ritmi, normal uyku alışkanlığı saatleri ile senkronizedir. Uyku bozukluğu olan yaşlılarda, serum melatonin konsantrasyonu, uyku problemi olmayan aynı yaştakilere oranla, daha düşük bulunmuştur [76,77].

2.3.3.3. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi

Sirkadyen ritm 24 saatte bir tekrarlayan biyolojik ritmdir. Uyku, siklik hormon sekresyonları ve vucut çekirdek ısısının günlük ritmi sirkadyen ritm gösteren başlıca fizyolojik durumlardan en önemlileridir. Bu ritmlerin çevresel ritmlerle senkronizasyonu bozulunca, kronobiyotik hastalıklar meydana gelmektedir. Sirkadyen ritmi etkileyen en önemli çevresel faktör ışıktır [78].

2.3.3.4. İmmünite Üzerine Etkisi

Melatonin immünkompetan hücrelerde bulunan spesifik membran reseptörlerine bağlanarak immün sistem üzerinde rol oynamaktadır. Melatonin, reseptörlerine bağlanınca sitokin üretimini artırır ve immün fonksiyonları düzenlemektedir. Melatoninin immün sistem üzerine olan etkisi, immün sistemin baskılandığı durumlarda daha belirgindir ve T bağımlı antijenlerle sınırlıdır [79]. Melatoninin periferal kan mononükleer hücrelerinden IL-2,INF-γ, IL-6 üretimini sitümüle ettiği saptanmıştır. Fizyolojik nokturnalmelatonin piki ile yüksek INF-γ/IL-10 oranı arasında bir ilişki saptanmıştır. Melatonin ritmi ile T-helper

(Th)1/Th2 oranının ritmi arasındada pozitif bir korelesyon bulunmaktadır, in vivo antikor cevabını (özellikle immunglobulin(Ig)M ve IgG'yi) da artırmaktadır [80,81].

Tablo 3. Melatonin etkileri [82]

Biyolojik Oluşum	Mel'in etkisi	Etki Mekanizması	Kaynak
Uyku	Hipnotik etki ve uykuya eğilimin artması (Uykuya dalış hızı ile uyku süre ve kalitesinin artması)	- Hipotermik etki (farmakolojik dozlarda) - Limbik sistem üzerinde reseptör aracılı etki	Plasebo kontrollü klinik araştırmalar
Sirkadien ritm	Sirkadien ritmlerin kontrolü Aydınlık karanlık siklusunun düzenlenmesi	Gözlerden ve suprakiazmatik nükleustan gelen nöral uyarılara cevap olarak MEL salınımı - Nöral ve periferal dokularda reseptör aracılı etkiler Termoregülasyon	Işığın ve aydınlıkkaranlık siklusunun MEL salınımına etkisi-ni araştıran çalışmalar
Duygu durum	Mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi siklik duygudurum hastalıkları üzerine düzenleyici etki	Bilinmiyor (Fakat,tedavide kullanılan tüm antidepresanlar MEL üretimini arttırmaktadır)	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik araştırmalar ve duygudurum bozukluklarında fototerapi çalışmaları
Seksüel olgunlaşma ve üreme	Mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi siklik duygudurum hastalıkları üzerine düzenleyici etki	Hipotalamik-hipofizer gonadal eksenin baskılanması (serumda düşük LH ve yüksek prolaktin seviyeleri) - Seks steroidlerinin üretimi üzerine düzenleyici etki	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik çalışmalar
Kanser	Antiproliferatif etkiler	Direkt antiproliferatif etki (antimitotik aktivite) - İmmünomodülatör etki (immün yanıtın artmasıyla tümör büyümesinin baskılanması) - Antioksidan etki	Hayvanlar ve insanlarda neoplastik hücrelerle ve hücre soylarıyla in vivo ve in vitro çalışmalar; birkaç kontrolsüz araştırma
İmmünite	Artmış immün yanıt	T-helper lenfositler tarafından interlökin yapımının artması - Granülosit ve makrofajlarda,artmış koloni uyarıcı faktörün üretimi ile kemik iliği hücrelerinin apoptozisten korunması	İnsanlarda birkaç kontrolsüz araştırma
Yaşlanma	Hücre hasarının önlenmesi ve diğer koruyucu etkiler	- Antioksidan etki	Hayvanlarda in vivo ve in vitro araştırmalar

2.4. Ülseratif Kolit ve Uyku Bozukluğu

Hipotalamusta suprakiazmatik çekirdekte bulunan merkezi sirkadiyan pacemaker sirkadiyen ritmin düzenlenmesinden sorumludur. Yapılan son çalışmalar GİS ilişkili endojen sirkadiyen ritmin ise GİS fizyolojisini, motilitesini, sindirim enzimlerinin salgılanmasını ve metabolizmasını düzenler nitekli olduğunu desteklemektedir [36].

GİS deki ritmi düzenleyen moleküler mekanizma transkripsiyonel ve translasyonel geri besleme bağlantıları ile ilişkilidir. Sirkadiyen lökomotor output cyles kaput (CLOCK) ve BMAL trankrisyon faktörleri olup e-box proteinine bağlanarak bir heterodimer form oluşturur. Bu heterodimer transkripsiyon genleri olan PERİOD (Per1, Per2 ve Per3) ve CRYTOCHROME (Cry 1 ve Cry 2) aktive eder. Transkiribe edilen Per ve cry birbirine bağlanarak CLOCK-BMAL aktivitesini inhibe eder.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında proinflamatuvar sitokinler sirkadiyen genlerin aktivitesini baskılar. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda uyku bozukluğu inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivasyonunu gösteren TNF-A, IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili bulunmuştur.

Sirkadiyen ritmde değişmeler uyku paterninde değişikliklere neden olur, GİS fizyoloji ve mukozal immun dengeyi etkiler [3,36].

1970 lerin sonunda pineal bezden sonra GİS' den yüksek konsantrasyonda melatonin salgılandığı, motor, salgılayıcı ve sindirim sistemi üzerinde rolü olduğu saptanmıştır. Melatonin nitrik oksit(NO) üretimini,NFKβ aktivasyonunu inhibe ederek, siklooksijenaz(COX-2) ekspresyonunu ve matriks

metalloproteaz aktivasyonunu ve TNF-A azaltarak, apoptozisi modüle ederek inflamasyonu önlemektedir [36].

Uyku bozukluğu inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak hastalığı kötüleştirirken, hastalığın kötüleşmesi de uyku bozukluğunu kötüleştirir. İBH' lı hastalarda uyku bozukluğu yorgunluğun sebebi olup hayat kalitesini kötüleştirmektedir [3].

ÜK ve sağlıklı bireylerde melatoninin idrarla atılan metaboliti olan 6-hidroksimetlonin sulfat ölçümü yapıldığında ÜK bireylerde ölçümün düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum azalmış endojen üretimi destekler niteliktedir [36].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, randomize kontrollü olarak tasarlanan bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde Nisan-Ağustos/2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Zekai Tahir Burak Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (09.05.2016 tarihli B.10.4 sayılı) onayı alınan çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi Esasları'na uygun olarak yürütüldü.

Çalışma hakkında bilgilendirilip onamları alınan, 18-65 yaş arasında Ülseratif kolit tanısı olup klinik olarak remisyonda olan 50 hasta, 18-65 yaş arasında kronik hastalığı olmayan 50 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Ülseratif kolit tanısı olup hastalığın aktif döneminde olan, 65 yaş üzeri veya 18 yaş altı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar, hastalık aktivasyonunun değerlendrilmesinde kullanılan mayo skoru (form1) ve uyku kalitesini değerlendirmek üzere kullanılan pitsburg uyku kalite indeksi(form2), epworth uyku kalite indeksi (form3) ve beck depresyon ölçeği (form4), hakkında bilgilendirildiler.

3.1. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyonel bileşenlerden oluşan, depresif belirtilerin düzey ve şiddet değişimini ölçmek, depresyon yönünden riski belirlemek amacıyla Aaron T. Beck ve arkadaşları tarafından orjinali 1961'de, İkincisi 1978'de geliştirilen 21 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir [83,84].

3.2. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

PUKİ bir aylık bir zaman aralığındaki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunu değerlendiren özbildirim ölçeğidir. PUKİ'nin öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu olmak üzere 7 bileşeni vardır.

Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir, toplam PUKİ puanının ≤5 olması "iyi uyku kalitesi"ni, >5 olması ise "kötü uyku kalitesi"ni göstermektedir [64].

3.3. Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ)

EUÖ gündüz uykululugunun genel düzeyininölçülmesini hedef alır. EUÖ 0-24 arası puanlandırma yapmaktadır. EUÖ skoru 10 puanve üzerinde ise "gün içi artmış uykululuk" olarak degerlendirilir [66,67].

Hastalar ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireyler poliklinik kontrolüne çağrıldı. Ülseratif kolit tanısı ile takipli hastaların mayo skoru ile remisyonda olanlar tesbit edilerek çalışmaya dahil edildi. Remisyonda olan ÜK hastaları ve kontrol grubuna uyku kalitesi ve bozukluğunu değerlendirmek üzere beck depresyon sklası, pitsburg uyku kalite indeksi ve epworth uyku skalasından oluşan anketler uygunlandı. Hastaların sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, ek hastalıkları, ÜK ve diğer hastalıkları için kullandığı ilaçların sorgusu yapıldı. Melatonin hormonu çalışmak üzere 10,00 ile 12,00 saatleri arasında kan örneği alındı, 2000-3000 rounds per minute (rpm) de 20 dakika santrifüj edilip ependorflar ile serum kısımları ayrıldıktan sonra 80 derecede saklandı.

Hasta grubu 3 ay takip edildikten sonra hasta grubu poliklinik kontrolüne çağrıldı, kontrole gelemeyen hastalara telefon ile ulaşıldı. Takip süresinde atak geçirip getirmediği, tedaviye uyumları, sigarayı bırakıp bırakmadıkları, stres durumları, antibiyotik ve NSAİİ kullanıp kullanmadıkları soruldu. Melatonin hormonu çalışmak üzere sabah 10,00 ile 12,00 saatleri arasında kan örneği alındı, 2000-3000 rpm de 20 dakika santrifüj edilip ependorflar ile serum kısımları ayrıldıktan sonra 80 derecede saklandı.

Çalışma öncesinde 2-8°C de muhafaza edilen kitler 30 dakika oda sıcaklığındabekletildi. 37°C inkübatör, ELİSA reader(chromateawareness Technologyinc), ELİSA washer (stat-fax 2600), pipet, pipet uçları ve distile su kullanılarak ELİSA(enzyme-linked immunosorbantassay) yöntemi ile test çalışıldı. Standart konsantrasyonu ve absorbans değerlerine göre çizilen standart garfiği referans alınarak numunelerin konsantrasyonu hesaplandı. Testin sensitivitesi 0,453 ng/l, aralığı 0,5 ng/l ile 120 ng/l olarak saptandı.

İstatistiksel analiz için SPSS-15 for windows programı kullanılmıştır. İlk olarak hasta ve kontrol gruplarının melatonin dağılımları incelenmiş normal dağılım koşulunu sağlamadığı tespit edilmiştir.(Basıklık ve çarpıklı analizi ve Kolmogorov-Smirnov testi ile). Normal dağılım koşulunu sağlamayan parametreler için Non-parametrik test uygulanmaktadır. Non-parametrik test analizinde kullanılan Mann-Whitney testi uygulandı. Alfa anlamlılık seviyesi olarak 0,05 belirlendi.

FORMLAR

Form 1. Mayo Skoru

Gaita Sıklığı

0-Normal sıklıkta defekasyon

1-Normalden 1-2 fazla defekasyon

2-Normalden 3-4 fazla defekasyon

3-Normalden 5 veya>defekasyon

Rektal Kanama

0-Kan yok

1-Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi

2-Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi

3- Sadece kan gelmesi

Endoskopi Bulguları

0 -Normal veya inaktif hastalık

1-Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern,hafif frajilite

2-Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem,vasküler paternin kaybı, erozyonlar

3-Ağır aktiviteli hastalık(spontan kanama, ülserasyonlar)

Klinisyenin Global Değerlendirmesi

0-Normal

1-Hafif aktiviteli hastalık

2-Orta aktiviteli hastalık

3-Ağır aktiviteli hastalık

Test skoru 0-12

<=2 remisyon,

3-5 hafif şiddette,

6-10 orta şiddette,

>10 ağır

Form 2. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

1-Subjektif uyku kalitesi (kendi uyku kalitesini kişinin kendisinin değerlendirmesi)

Çok iyi (0 puan)

Oldukça iyi (1 puan)

Oldukça kötü (2 puan)

Çok kötü (3 puan)

2-Uyku latensi (uykuya dalma süresi)

15 dakikanın altında (0 puan)

16-30 dakika arasında (1 puan)

31-60 dakika arasında (2 puan)

60 dakikanın üzeri (3 puan)

3-Uyku süresi

7 saat ve üzeri (0 puan)

6-6.9 saat (1 puan)

5-5.9 saat (2 puan)

5 saatin altı (3 puan)

4-Alışılmış uyku etkinliği (uyku süresi/yatakta kalma süresi x 100)

%85'in üzerinde (0 puan)

%75-84 (1 puan)

%65-74 (2 puan)

%65'in altında (3 puan)

5-Geçen ayda yaşanan herhangi bir tipte uyku bozukluğu sıklığı

Hiç yaşanmadı (0 puan)

Haftada birden az (1 puan)

Haftada bir-iki kez (2 puan)

Haftada üç ve üzerinde (3 puan)

6-Geçen ayda yaşanan gündüz işlev bozukluğunun sıklığı

Hiç yaşanmadı (0 puan)

Haftada birden az (1 puan)

Haftada bir-iki kez (2 puan)

Haftada üç ve üzerinde (3 puan

7-Uyku ilacı kullanma

Hiç kullanmıyor (0 puan)

Haftada birden az (1 puan)

Haftada bir-iki kez (2 puan)

Haftada üç ve üzerinde (3 puan)

Uyku kalitesi Global skor ≥ 5 uyku bozukluğu mevcut

Form 3. Epworth Uyku Skalası

PUAN: 0 ---- Hiçbir zaman uyuklamam

1 ---- Nadiren uyuklarım

2 ---- Sıklıkla uyuklarım

3 ---- Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatroda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
TOPLAM					

Skor>10 ise uyku bozukluğu mevcut

Form 4. Beck Depresyon Skalası

1- (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2- (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

(1) Gelecek için karamsarım.

(2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.

(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.

(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4- (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.

(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

(3) Herşeyden sıkılıyorum.

5- (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum

6- (0) Kendimden memnunum.

(1) Kendimden pek memnun değilim.

(2) Kendime kızgınım.

(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7- (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.

(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.

(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

8- (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.

(2) Kendimi öldürmek isterdim.

(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9- (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

(2) Çoğu zaman ağlıyorum.

(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10- (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.

(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.

(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.

(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.

11- (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.

(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.

(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.

12- (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.

(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13- (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.

(1) Aynada kendime her zamanklinden kötü görünüyorum.

(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.

(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14- (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.

(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.

(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15- (0) Uykum her zamanki gibi.

(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.

(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.

(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16- (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.

(2) Her şey beni yoruyor.

(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17- (0) İştahım her zamanki gibi.

(1) Eskisinden daha iştahsızım.

(2) İştahım çok azaldı.

(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18- (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.

(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.

(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19- (0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.

(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.

(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.

(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20- (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.

(2) Cinsel isteğim çok azaldı.

(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21- (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.

(1) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.

(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.

(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

4. BULGULAR

Kontrol ve hasta grubu ile Pitsburg uyku kalitesi ölçeği arasındaki ilişki incelendiğinde; kontrol grubunun %51'inde; hasta grubunun ise %46'sında uyku bozukluğu olduğu görülmektedir. Kontrol ve hasta grubu ile Pitsburg uyku kalitesi ölçeği arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

		Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği		Total
		Uyku bozuklugu yok(<5)	Uyku bozukluğu var(=>5)	
Kontrol	n	24	25	49
	%	49,0%	51,0%	100,0%
Hasta	n	27	23	50
	%	54,0%	46,0%	100,0%
Toplam	n	51	48	99
	%	51,5%	48,5%	100,0%

Ki kare= 0,250; p=0,383

Kontrol ve hasta grubu ile Epworth Uyku Skalası arasındaki ilişki incelendiğinde; kontrol grubunun %18,4'ünde; hasta grubunun ise %4'ünde uyku bozukluğu olduğu görülmektedir. Kontrol ve hasta grubu ile Epworth Uyku Skalası arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05).

		Epworth Skalası		Total
		Uyku bozukluğu yok (<10)	Uyku bozukluğu var (=>10)	
Kontrol	n	40	9	49
	%	81,6%	18,4%	100,0%
Hasta	n	48	2	50
	%	96,0%	4,0%	100,0%
Toplam	n	88	11	99
	%	88,9%	11,1%	100,0%

Ki kare=5,172 ; p=0,023

Kontrol ve hasta grubu ile Beck depresyon ölçeği arasındaki ilişki incelendiğinde; kontrol grubunun %80'inde hafif düzeyde, %18'inde orta düzeyde, %2'sinde ise şiddetli düzeyde depresif olduğu görülmektedir. Hasta grubunun ise %82'si hafif, %14'ü orta, %4'ü ise şiddetli düzeyde depresiftir. Kontrol ve hasta grubu ile Beck depresyon ölçeği arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamaktadır.

		Beck Depresyon Ölçeği			Total
		0-15 hafif düzeyde depresif	16-30 orta düzeyde depresif	30-63 şiddetli depresif	
Kontrol	n	40	9	1	50
	%	80,0%	18,0%	2,0%	100,0%
Hasta	n	41	7	2	50
	%	82,0%	14,0%	4,0%	100,0%
Toplam	n	81	16	3	100
	%	81,0%	16,0%	3,0%	100,0%

Ki kare=0,596 ; p=0,742

Uyku bozukluğu durumu ile tutulum yeri arasındaki ilişki incelendiğinde; uyku bozukluğu olmayanların %19,2'sinde tutulum yeri proktit, %53,8'inde sol tip (distal), %26,9'unda ise pankolittir. Uyku bozukluğu olanların %13'ünde tutulum yeri proktit, %52,2'sinde sol tip (distal), %34,8'inde ise pankolittir. Uyku bozukluğu durumu ile tutulum yeri arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır.

		Tutulum Yeri			Total
		Proktit	Sol tip (distal)	Pankolit	
Uyku bozukluğu yok(<5)	n	5	14	7	26
	%	19,2%	53,8%	26,9%	100,0%
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	3	12	8	23
	%	13,0%	52,2%	34,8%	100,0%
Toplam	n	8	26	15	49
	%	16,3%	53,1%	30,6%	100,0%

Ki kare=0,539 p=0,764

Uyku bozukluğu ile sigara içme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde; uyku bozukluğu olmayanların %7,7'si, uyku bozukluğu olanların ise %21,7'si sigara içmektedir. Uyku bozukluğu ile sigara içme durumu arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

		Sigara		Total
		Yok	Var	
Uyku bozuklugu yok(<5)	n	24	2	26
	%	92,3%	7,7%	100,0%
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	18	5	23
	%	78,3%	21,7%	100,0%
Toplam	n	42	7	49
	%	85,7%	14,3%	100,0%

Ki kare=1,967; p=0,161

Uyku bozukluğu ile alkol içme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde; uyku bozukluğu olmayanların %11,5'i, uyku bozukluğu olanların ise %26,1'i alkol içmektedir. Uyku bozukluğu ile alkol içme durumu arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

		Alkol		Total
		Yok	Var	
Uyku bozuklugu yok(<5)	n	23	3	26
	%	88,5%	11,5%	100,0%
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	17	6	23
	%	73,9%	26,1%	100,0%
Toplam	n	40	9	49
	%	81,6%	18,4%	100,0%

Ki kare=1,723; p=0,173

Uyku bozukluğu ile ek hastalık arasındaki ilişki incelendiğinde; uyku bozukluğu olmayanların %59,3'ünde, uyku bozukluğu olanların ise %39,1'inde ek hastalık bulunmaktadır. Uyku bozukluğu ile ek hastalık arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

		Ek Hastalık		Total
		Yok	Var	
Uyku bozuklugu yok(<5)	n	11	16	27
	%	40,7%	59,3%	100,0%
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	14	9	23
	%	60,9%	39,1%	100,0%
Toplam	n	25	25	50
	%	50,0%	50,0%	100,0%

Ki kare=1,723; p=0,173

Uyku bozukluğu ile güncel tedavi arasındaki ilişki incelendiğinde; uyku bozukluğu olmayanların %11,1'i tedavisiz, %37'si 5-ASA oral, %7,4'ü 5-ASA rektal, %25,9'u 5-ASA oral+rektal, %14,8'i 5-ASA oral+azotioprin, %3,7'si ise adalimumab'tır. Uyku bozukluğu olanların ise %13'ü tedavisiz, %26,1'i 5-ASA oral, %4,3'ü 5-ASA rektal, %30,4'ü 5-ASA oral+rektal, %17,4'ü 5-ASA oral+azotioprin, %8,7'si ise adalimumab+5-ASA'dır. Uyku bozukluğu ile güncel tedavi arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır (P>0,05).

		Güncel Tedavi							Total
		Tedavisiz	5-ASA oral	5-ASA rektal	5-ASA oral + rektal	5-ASA oral+ azotioprin	adalimumab	adalimumab+ 5-ASA	
Uyku bozukluğu yok(<5)	n	3	10	2	7	4	1	0	27
	%	11,1%	37,0 %	7,4 %	25,9 %	14,8%	3,7%	0,0%	100,0 %
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	3	6	1	7	4	0	2	23
	%	13,0%	26,1 %	4,3 %	30,4 %	17,4%	0,0%	8,7%	100,0 %
Toplam	n	6	16	3	14	8	1	2	50
	%	12,0%	32,0 %	6,0 %	28,0 %	16,0%	2,0%	4,0%	100,0 %

Ki kare=4,039; p=0,671

Uyku bozukluğu ile beck depresyon ölçeği arasındaki ilişki incelendiğinde; uyku bozukluğu olmayanların %88,9'u hafif düzeyde, %3,7'si orta düzeyde, %7,4'ü ise şiddetli düzeyde depresiftir. Uyku bozukluğu olanların %73,9'u hafif düzeyde, %26,1'i orta düzeyde depresiftir. Uyku bozukluğu ile beck depresyon ölçeği arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p<0,05).

		Beck Depresyon Ölçeği			Total
		0-15 hafif düzeyde dpresif	16-30 orta düzeyde depresif	30-63 şiddetli depresif	
Uyku bozuklugu yok(<5)	n	24	1	2	27
	%	88,9%	3,7%	7,4%	100,0%
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	17	6	0	23
	%	73,9%	26,1%	0,0%	100,0%
Toplam	n	41	7	2	50
	%	82,0%	14,0%	4,0%	100,0%

Ki kare=6,488; p=0,039

Uyku bozukluğu olanların %42,9'unda 3. Ay NSA kullanımı bulunurken, %57,1'inde bulunmamaktadır.

		3. ay NSAİ kullanımı		Total
		Yok	Var	
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	12	9	21
	%	57,1%	42,9%	100,0%

Uyku bozukluğu olanların %47,6'sında 3. Ay antibiyotik kullanımı bulunurken, %52,4'ünde bulunmamaktadır.

		3. ay antibiyotik kullanımı		Total
		Yok	Var	
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	11	10	21
	%	52,4%	47,6%	100,0%

Uyku bozukluğu olanların %33,3'ünde 3. Ay stres durumu bulunurken, %66,7'sinde bulunmamaktadır.

		3. ay stress durumu		Total
		Yok	Var	
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	14	7	21
	%	66,7%	33,3%	100,0%

Uyku bozukluğu olan kişilerin tamamında ise 3. Ayda sigara bırakma durumu gözlemlenmemiştir.

		3. ay sigarayı bırakma	Total
		Yok	
Uyku bozukluğu var(=>5)	n	21	21
	%	100,0%	100,0%

Uyku bozukluğu olmayan hastaların hiç birisinde atak görülmemişken, uyku bozukluğu olan hastaların %27,3'ünde atak görülmüş, %72,7'sinde ise atak görülmemiştir. Uyku bozukluğu ile atak görülme durumu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05).

			ucayıcındekıatak		Total
			yok	var	
pitsburguykukalıtesıolcegı	uykubozukluguyok(<5)	n	23	0	23
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	uykubozukluguvar(=>5)	n	16	6	22
		%	72,7%	27,3%	100,0%
Total		n	39	6	45
		%	86,7%	13,3%	100,0%

Ki kare = 7,238; p=0,009

Bazı parametrelerin uyku bozukluğu olan ve olmayan kişilerdeki ortalamaları ile bu ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığının tespiti için yapılan bağımsız gruplarda t testi sonuçları tabloda verilmiştir.

		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
Hemoglobin	Uyku bozuklugu yok(<5)	27	13,75	1,14	-0,597	0,554
	Uyku bozukluğu var(=>5)	23	13,98	1,60		
Beyaz Küre	Uyku bozuklugu yok(<5)	27	7390,15	1375,99	1,205	0,234
	Uyku bozukluğu var(=>5)	23	6874,78	1647,79		
Notrofil	Uyku bozuklugu yok(<5)	27	4308,33	1077,57	0,426	0,672
	Uyku bozukluğu var(=>5)	23	4161,61	1358,38		
Sedimantasyon	Uyku bozuklugu yok(<5)	27	14,52	10,27	0,212	0,833
	Uyku bozukluğu var(=>5)	23	13,83	12,87		
Crp	Uyku bozuklugu yok(<5)	26	4,35	4,16	0,542	0,590
	Uyku bozukluğu var(=>5)	23	3,80	2,80		
Albumin	Uyku bozuklugu yok(<5)	27	4,47	0,36	-1,266	0,212
	Uyku bozukluğu var(=>5)	23	4,59	0,25		

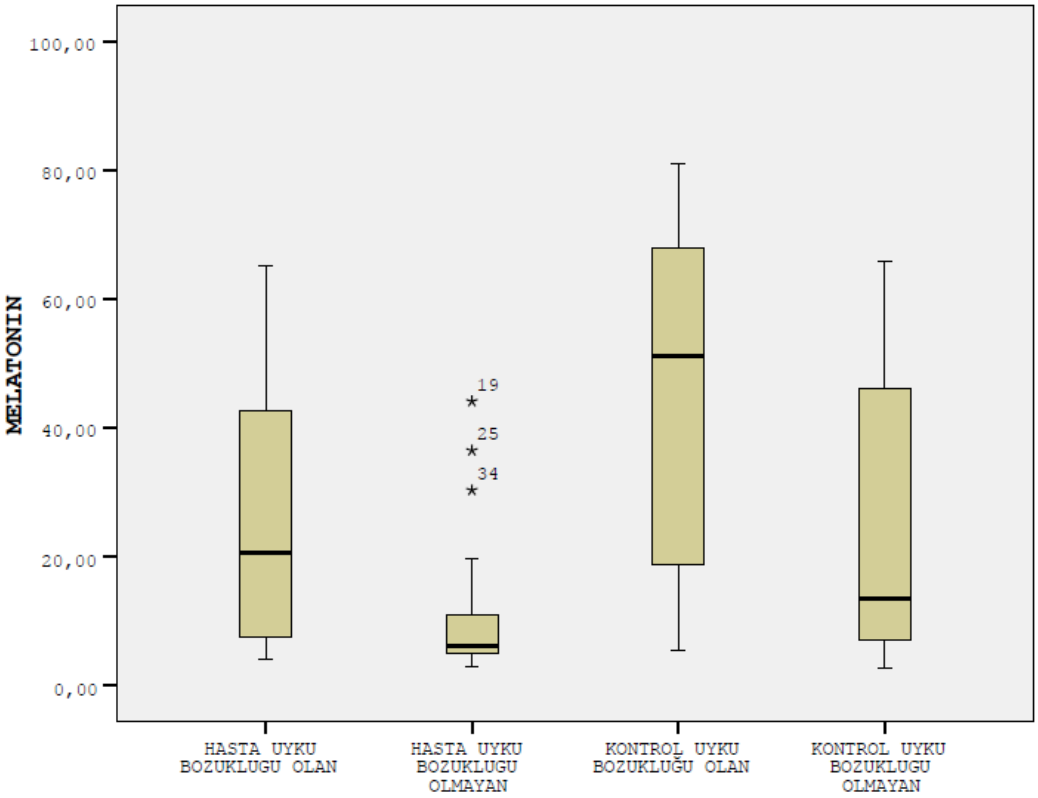
p>0,05

Ölçülen parametreler gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir (p>0,05).

			N	min	max	ortalama	Standart sapma
Melatonin Hormon D üzeyi	Kontrol grubu	Uyku boz. olan	21	5,38	80,96	44,4530	26,58468
		Uyku boz. olmayan	19	2,78	65,88	24,6737	21,65554
	Hasta grubu	Uyku boz. olan	18	4,08	65,08	23,9750	18,93704
		Uyku boz. olmayan	23	3,05	44,12	11,0855	11,18410

(P<0,001)

Buna göre hasta grupları arasında uyku bozukluğu olan hastalar ile uyku bozukluğu olmayan hasta gruplarının melatonin seviyeleri arasında (p=0,007), hasta uyku bozukluğu olan ve kontrol uyku bozukluğu olan arasında (p=0,009), hasta uyku bozukluğu olmayan ve uyku bozukluğu olan hasta grubu arasında (p<0,001) ve hasta uyku bozukluğu olmayan ile kontrol uyku bozukluğu olmayan (p=0,025) hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken diğer eşleştirmeler arasında anlamlı bir fark bulunamadı..



Ayrıca hasta gruplarının toplam melatonin sonuçları kontrol gruplarının toplam sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (P<0,001) Melatonin ve uyku bozukluğu arasında yapılan regresyon analizinde uyku bozukluğu olan hastaların melatonin seviyelerinin birbirlerine göre değişimleri incelendiğinde uyku bozukluğu olanlarda melatonin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ince barsak ve kolonun etyolojisi ve patogenezi tam aydınlatılamayan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden immun ilişkili kronik bir hastalık grubudur [1, 2]. Ülseratif kolit hastalığında mukozal geçirgenlik artmıştır. Geçirgenliği artmış epitelden geçen antijenler inflamatuvar süreci başlatır [27]. İntestinal lümende, yoğun antijenik uyarı altında fizyolojik olarak kontrollü kronik bir inflamasyon mevcuttur. ÜK'de humoral ve hücresel immünitede oluşan kusurlar aşırı intestinal inflamasyona ve bu da doku hasarına neden olmaktadır. [2,28].

Barsağın immun sistemi sirkadiyen ritmin düzenlemesi altındadır. Sirkadiyen ritmin GİS motilitesi, barsak hareketleri ve immun sistem üzerine olan etkisi İBH ve sirkadiyen ritm etkileşimini destekler niteliktedir, sirkadiyen ritm genleri intestinal epitelde geçirgenlik üzerine etki ederek hastalık alevlenmesinde tetik rolü oynayabilir [3].

Melatoninin pineal bezden salgılanan bir nörohormondur [11] .Pineal bezden salınımı fotonöroendokrin kontrol altındadır. En önemli faktör çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Melatonin de diğer hormonlar gibi sirkadiyen ritme sahiptir. Melatonin sentez ve salınımı karanlık ortamda uyarılır, ısık ile baskılanır [13,14].

Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ ml) dir. Bir günde yaklaşık 30 mg (%80 i gece) melatonin üretilir [72].

Pineal bezden melatonin salgılanma ritmi, normal uyku alıskanlığı saatleri ile senkronizedir. Uyku bozukluğu olan yaşlılarda, serum melatonin konsantrasyonu, uyku problemi olmayan aynı yaştakilere oranla, daha düsük bulunmustur [76,77].

Melatonin immünkompetan hücrelerde bulunan spesifik membran reseptörlerine bağlanarak immün sistem üzerinde rol oynamaktadır. Melatonin, reseptörlerine bağlanınca sitokin üretimini artırır ve immün fonksiyonları düzenlemektedir [79].

Hipotalamusta suprakiazmatik çekirdekte bulunan merkezi sirkadiyan pacemaker sirkadiyen ritmin düzenlenmesinden sorumludur.Yapılan son çalışmalar GİS ilişkili endojen sirkadiyen ritmin ise GİS fizyolojisini, motilitesini, sindirim enzimlerinin salgılanmasını ve metabolizmasını düzenler nitekli olduğunu desteklemektedir [36].

İnflamatuvar barsak hastalıklarında proinflamatuvar sitokinler sirkadiyen genlerin aktivitesini baskılar. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda uyku bozukluğu inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivasyonunu gösteren tnf a, ıl6 ve crp gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Sirkadiyen ritmde değişmeler uyku paterninde değişikliklere neden olur, gastrointestinal fizyoloji ve mukozal immun dengeyi etkiler [3,36].

1970 lerin sonunda pineal bezden sonra GİS den yüksek konsantrasyonda melatonin salgılandığı, motor, salgılayıcı ve sindirim sistemi üzerinde rolü olduğu saptanmıştır. Melatonin NO üretimini,NFKβ aktivasyonunu inhibe ederek, COX2

ekspresyonunu ve matrks metalloproteaz aktivasyonunu ve TNF-A azaltarak, apoptozisi modüle ederek inflamasyonu önlemektedir [36].

Uyku bozukluğu inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak hastalığı kötüleştirirken, hastalığın kötüleşmesi de uyku bozukluğunu kötüleştirir. iBH lı hastalarda uyku bozukluğu yorgunluğun sebebi olup hayat kalitesini kötüleştirmektedir [3].

Keefer, Ranjbaran ve arkadaşları İBH ve irritabl barsak sendromu (İBS) de uyku bozukluğunun sağlıklı bireylerden fazla olduğunu, PSG ve PUKİ' nin uyku bozukluğunun tesbitinde benzer sonuçlandığını göstermek amacı 16 remisyonda iBH, 9 İBS ve 7 sağlıklı kontrol olmak üzere 32 kişi ile bir çalışma yapmıştır.

Uyku bozukluğu PSG ile tesbit edilmiştir. Aynı zamanda PUKI ile değerlendrime yapılmıştır. PSG sonuçları ile puki sonuçlarının benzer olduğu, iBH ve İBS de uyku bozukluğunun anlamlı fazla olduğu saptanmıştır [85].

Ranjbaran ve arkadaşları İBH ve İBS de uyku bozukluğunun sağlıklı bireylerden fazla olduğunu göstermek amacı ile 80 remisyonda iBH, 24 İBS ve 15 sağlıklı kontrol olmak üzere 119 kişi ile bir çalışma yapmıştır. Uyku bozukluğu olduğu PUKİ kullanılarak tesbit edilmiştir. iBH ve İBS de uyku bozukluğunun anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır [86].

Graff ve arkadaşları uyku bozukluğunun remisyondaki İBH hastalarında da olduğunu göstremek amacı ile %51' CH %49'u ÜK ile takipli 318 hasta ile çalışma yapmıştır. Hastaların %48 inin aktif, %58 inin remisyon döneminde olduğu, aktif dönemdeki hastaların %77 remisyon dönemindeki hastaların %49 '

inde uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır. Remsiyon dönemindeki hastalarda da uyku bozukluğunun anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [87].

Ananthakrishnan ve arkadaşları uyku bozukluğunun remisyondaki İBH hastalarında atak riskini artırdığını göstermek amacı ile klinik remisyonda ve uyku bozukluğu olan 1798 İBH' lı ile prospektif kohort bir çalışma yapmıştır. Hastaların 1291' i crohn 507' si ülseratif kolit tanılıdır, 6 ay süre ile takip edilmiştir. 6 ay sonra crohn hastalarında atak gelişme riskinin 2 kat artmış olduğu saptanırken, ülseratif kolit hastalarında uyku bozukluğunun atak gelişme riski üzerine etkili olmadığı saptanmıştır [88].

Uemura, Fujiwara ve arkadaşları uyku bozukluğunun remisyondaki İBH hastalarında uyku bozukluğunun atak riskini artırdığını göstermek amacı ile klinik remisyonda olan 136 İBH 'lı ile retrospektif kohort bir çalışma yapmıştır. Çalışmanın başında hastaların %44 ünüde uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır.

Hastalar 1 yıl süre ile takip edilmiş, 1 yıl sonunda %37,5 sinin atak geçirdiği ,uyku bozukluğu olan remisyondaki İBH lılarda uyku bozukluğunun atak riskinde anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır [89].

Ali ve arkadaşları uyku bozukluğunun immun fonksiyon ve inflamatuvar proçesleri etkilediğini göstermek amaçlı prospektif gözlemsel kohort çalışma yapmıştır. 41 hastanın 23 ü CH, 18 i ÜK tanılı, 23 ü aktif 18 i remisyondadır. Remisyonda olanlanların 13' ünde (%72) uyku bozukluğu olduğu, uyku bozukluğu olanların histolojik infalamatuvar aktivitesi %83 saptanmıştır. Buçalışma ile uyku bozukluğunun inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir [90].

6. SONUÇ

Remisyondaki ülseratif kolit hastalarında uyku bozukluğunun hastalık aktivasyonu ve atak gelişimi üzerine olan etkisini araştırdığımız bu çalışmada elde ettiğimiz verilerde;

1. Pitsburg uyku kalitesi ölçeği ile yapılan değerlendirmede kontrol grubunun %51'inde; hasta grubunun ise %46'sında, Epworth Uyku ölçeği ile yapılan Değerlendirmede kontrol grubunun %18,4'ünde; hasta grubunun ise %4'ünde uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır, ancak remisyondaki ük lerin %46 sında uyku bozukluğunun olması uyku bozukluğunun remisyon döneminde de yüksek oranda olduğunu göstermiştir.

2. Uyku bozukluğu olan hastalar ile uyku bozukluğu olmayan hasta gruplarının melatonin seviyeleri arasında (p=0,007), hasta uyku bozukluğu olan ve kontrol uyku bozukluğu olan arasında (p=0,009), hasta uyku bozukluğu olmayan ve uyku bozukluğu olan hasta grubu arasında (p<0,001) ve hasta uyku bozukluğu olmayan ile kontrol uyku bozukluğu olmayan (p=0,025) hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

3. Hasta gruplarının toplam melatonin sonuçları kontrol gruplarının toplam sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistilsel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (P<0,001)

4. Melatonin ve uyku bozukluğu arasında yapılan regresyon analizinde uyku bozukluğu olan hastaların melatonin seviyelerinin birbirlerine göre

değişimleri incelendiğinde uyku bozukluğu olanlarda melatonin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

5. Uyku bozukluğu ile tutulum yeri, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalık, almakta olduğu tedavi arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır($p>0,05$)

6. Uyku bozukluğu olanlar ve olmayanlar beck depresyon ölçeği ile karşılaştırıldığında iki grup anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

7. Bazal melatonin düzeyi dışındaki laboratuar parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

8. Uyku bozukluğu olmayan hastaların hiç birisinde atak görülmemişken, uyku bozukluğu olan hastaların %27,3'ünde atak görülmüş, %72,7'sinde ise atak görülmemiştir. Uyku bozukluğu ile atak görülme durumu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. *Friedman, S., Blumberg, R. S.,inflamatuvar barsak hastaliklariHarrisons Principles of Internal Medicine,2015 18th Edition 2477-2495*

2. *Kılıç, Z. M. Y.,Uysal,S.,Nadir, I.,inflamatuvar barsak hastaliklarindaetyopatogenez güncel gast.dergisi 11(1) p.34-39*

3. *Garth R Swanson[1], Helen J Burgess[2], and Ali Keshavarzian[1]Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare?Expert Rev Clin Immunol. 2011 January; 7(1): 29–36. doi:10.1586/eci.10.83.*

4. *Friedman SL, M.K., Grendell JH., Current Diagnosis and Treatment inGastroenterology. 2003: McGraw-Hill Company. 108-130.*

5. *Dağlı Ük, T.M., Hamzaoğlu H, Tezel A, Ensari A., İnflamatuar Barsak Hastalığı İnflamatuar Barsak Hastalıkları El Kitabı ed. D. Ü. 2006, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.*

6. *Dotan, I., et al., Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. Inflamm Bowel Dis, 2012.* ***18****(2): p. 261-8.*

7. *Özden, A.,inflamatuvar barsak hastaliklarinın tarihi güncel gast.dergisi 17(4) p.279-291*

8. *Aydın. H., Özgen. F., Uyku, Yapısı ve İşlevi GATA Psikiyatri ADANKARA T Clin J Psychiatry 2001, 2*

9. *Parkes JD. Excessive daytime sleepness. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in clinical practica, 2nd ed. USA:Butterworth-Heinemann; 1996. p.61-70.*

10. *Ardıç S. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması ve polisomnografi. Genel bilgiler ve Tarihçe. Toraks Derneği Merkezi Kursları 2003. Ankara.*

11. *Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals.Endocr Rev. 1980;1: 109-131*

12. *Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Front Neuroendocrinol 2004:25(3);177-95.*

13. *Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic phsyloyology and pathophisology of melatonin.Sleep Med Rev 2005;9(1):11-24.*

14. *Russell R. Melatonin: Clinical relevance. Best Practice and research Clinical Endocrinol and Metabolism 2003;17:273-85.*

15. *Erlich SS, Apuzzo ML. Th epineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. J Neurosurg. 1985;63;321-341*

16. *Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernandez- Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. Curr Opin Investig Drugs 7: 423–431, 2006*

17. *Agrawal, D., S. Rukkannagari, and S. Kethu, Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Minerva Gastroenterol Dietol, 2007.* ***53****(3): p. 233-48.*

18. *Dignass, A., et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. Journal of Crohns & Colitis, 2012.* ***6****(10): p. 991-1030.*

19. *Dagli, U. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. in Falk Symposium. 2008. Kluwer Academic Publishers.*

20. *Pavlidis, P., F.J. Chedgy, and J.A. Tibble, Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. Scandinavian journal of gastroenterology, 2013.* ***48****(9): p. 1048-1054.*

21. *Göktürk, S. and Ç. Karaca, İnflamatuar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 2012.* ***5****(3): p. 11-16.*

22. *Rubin, G.P., et al., Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. Aliment Pharmacol Ther, 2000.* ***14****(12): p. 1553-9.*

23. *Ng, S.C., et al., Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Gut, 2013.* ***62****(4): p. 630-49.*

24. *Silverberg, M.S., 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): p. 5-36.*

25. *Tysk, C., et al., Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut, 1988.* ***29****(7): p. 990-6.*

26. *Satsangi, J., et al., Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. Gut, 1996.* ***38****(5): p. 738-41.*

27. *Baumgart, D.C. and S.R. Carding, Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. The Lancet, 2007.* ***369****(9573): p. 1627-1640.*

28. *Feldman, M., L.S. Friedman, and L.J. Brandt, Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 2015: Elsevier Health Sciences.*

29. *Cho, J.H., Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. World J Gastroenterol, 2008.* ***14****(3): p. 338-47.*

30. *Wallace, K.L., et al., Immunopathology of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2014.* ***20****(1): p. 6-21.*

31. *Ananthakrishnan, A.N., Environmental triggers for inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep, 2013.* ***15****(1): p. 302.*

32. *Saadoune, N., et al., Beliefs and behaviour about smoking among inflammatory bowel disease patients. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015.* ***27****(7): p. 797-803.*

33. *DuPont, A.W. and H.L. DuPont, The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2011.* ***8****(9): p. 523-531.*

34. *Demir, N., Erzin,Y.Z., İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında klinik belirtiler,2014. 18(4) p.423-439.*

35. *D'Haens, G., et al., A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology, 2007.* ***132****(2): p. 763-86.*

36. *Parth J. Parekh, MD[1], Edward C. Oldfi eld IV, MS, Vaishnavi Challapallisri, MD[1], J. Catsby Ware, PhD[3] andDavid A. Johnson, MD, MACG, FASGE, FACP [4], Sleep Disorders and Infl ammatory Disease Activity: Chicken or the Egg?Am J Gastroenterol 2015; 110:484–488; doi: 10.1038/ajg.2014.247; published online 26 August 2014*

37. *Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases, 2004.* ***10****(5): p. 661-665.*

38. *Önder, F. and E. Keskin, İnterlökinlerin biyolojik etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 2006.* ***9****(1): p. 127-138.*

39. *Uslu, N., et al., Çocuklarda enflamatuar bağırsak hastalığı tanısında noninvasif bir belirteç: fekal kalprotektin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2011.* ***54****: p. 22-7.*

40. *Carscadon ve Dement, 2011.*

41. *Doç. Dr. Ümit Tural Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Dönem 5 Ders Notları*

42. Yaltkaya K, Balkan, Oguz Y. Nöroloji ders kitabi, 1. Baskı. Ankara: Palme *Yayımcılık; 1994.*

43. Fry JM. Sleep Disorders In: Rowland LP, editor. Merritt's textbook of *neurology, 9th ed. Philadelphia: Williams and WilkinsComp; 1995:875-84.54*

44. Kaynak ve Ardıç, 2011: 3; Kaynak, 1998: 35

45. *Adams RD, Victor M, Ropper AH. Sleep and its abnormalites In: Principles of neurology, 6th ed. New York: McGraw Hill; 1997: 380-402*

46. *Aydın ve Özgen, 2001*

47. *American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Ill, American Academy of Sleep Medicine, 2005.*

48. *Aksu M, Sevim S, Fırat H, Uçar ZZ. Uyku hastalıkları çalısma klavuzu. Türk Uyku Tıbbı Dernegi yayını. 2008; 7: 22-4.*

49. *Hauri PJ. Insomnia. Clin Chest Med 1998; 19: 157-168.*

50. *Summers MO, Crisostomo MI, Stepanski EJ. Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. Chest 2006; 130: 276-86.*

51. *Ancoli-Israel S. The impact and prevalence of chronic insomnia and othersleepdisturbances associated with chronic illness. Am J Managed Care 2006; 12: S221-9.*

52. *Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D, Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke Neurology 1996;47:1167-73.*

53. *Prinz PN. Sleep and sleep disorders in older adults. J Clin Neurophysiol 1995:12:139-46.*

54. *Kaynak H, Ardıç S. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Dernegi yayını. 2011; 167-9;203-9.*

55. *Parkes JD. Disorders of sleep, In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Neurology in clinical practica, 2nd ed. USA: Butterworth-Heinemannn; 1996. p. 1655-80.*

56. *Guilleminault C, Robinson A. Central sleep apnea. Neurol Clin 1996:14:611-28.*

57. *Guyton AC. Textbook of medical physiology (Çeviri: Gökhan N, Çavusoglu H.Tibbi Fizyoloji) 2. Baski. istanbul: Merk Yayıncılık; 1989.*

58. *Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking and Confusional arousals in the general population: their frequency and relation sleep to other sleep and mental disorders. J Clin Psychiatry 1999; 60: 268-76.*

59. *Crisp AH, Matthews BM, Oakey M, Crutchfield M. Sleepwalking, night terrors,andconsciousness. BMJ 1990; (300): 360–2.*

60. *Giglio R, Undevia N, Spire JP. The Primary parasomnias. A review for neurologists. The Neurologist 2005; 11: 90-7.*

61. *Ancoli-Israel S, Poceta JS, Stepnowsky C, et al. Identification and treatment ofsleep problems in the elderly. Sleep Med Rev 1997; 1: 3-17.*

62. *Köktürk O., Uyku bozukluklarının sınıflandırlması ve ayırıcı tanısı, Tüberküloz ve toraks dergisi 2001;49(1): 175-182*

63. *Miller JW, Synder AZ, Coben LA, Clinical EEG and rated techniques.In: Joynt RJ, editor. Clinical neurology Philadelphia: JB Lipincott Comp: 1992. p 1-115*

64. *Agargün M.Y, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksinin Geçerliliği ve Güvenirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1996; 7, 107-115.*

65. *Buysse D.J, Reynolds C.F, Monk T.H, et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Sleep 1991; 14(4), 331-338.*

66. *Agargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M. Epworth uykululuk ölçegi'nin geçerligi ve güvenirligi. Türk Psikiyatri Dergisi 1999; 10 (4): 261-7.*

67. *Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale.Sleep Medicine 4, 2003; 195-9.*

68. *Maksimovich AA. Structure and function of the vertebrate pineal gland. J Evoti Biochem2002;38:1-15.*

69. *Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. Ðntensive Care Med 2006:32(3);371-9.*

70. *Cardinalli DP, Pevet P. Basic aspects of melatonin action. Sleep Med Rev 1998;2:175-90.*

71. *Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocr Rev. 1991; 12: 151-80*

72. *Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. Marmara Eczacılık Dergisi 14: 112-120, 2010*

73. *Arendt J. The Pineal Gland: Basic Physiology and Clinical Implications. In:Degroot lj (eds). Endocrinology. 3th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1995;433-42.*

74. *Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.2003;17(2):273-85.*

75. *Zang LY, Cosma G, Gardner H, Vallyathan V. Scavenging of reactive oxygen species by melatonin. Biochim Biophys Acta 1425: 469-477, 1998*

76. *Wurthman RJ, Zhdanova I. Improvoment of sleep guality by melatonin. Lancet1995;346: 1491.*

77. *Erlich SS, Apuzzo ML. Th epineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. J Neurosurg. 1985;63;321-341*

78. *Verster GC Melatonin and its Agonist, Circadian Rhythms and Psychiatry. Afr J Psychiatry 2009;12:42-46*

79. *Maestroni G.J.M,Cardinalli P, Esquifino I,Pandi-Perumal S.R Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arhiritis? J Neuroimmunol 2005; 158: 106-11*

80. *Nunnari G, Nigro L, Palermo F, Leto D, Pomerantz RJ, Cacopardo B. Reduction of serum melatonin levels in HIV-1 infected individuals' paralel disease progression: correlation whit serum IL-12 levels. Infection 2003; 31:379-82*

81. *Lissoni P, Meregalli S, Fossati V, Paolorossi F, Barni S, Tancini G et al. A randomized study of immunotherapy with low dose subcutaneus Interleukin2 plus melatonin vs chemotherapy with Cisplatin and Etoposide as first line therapy for advanced non small cell lung cancer. Tumor 1994;80:464-7.*

82. *Brzezinski A. Melatonin in humans. N.Eng.J.Med. 1997;336:186-95*

83. *N, H., Beck DepresyonEnvanteri'ningeçerliği üzerine bir çalışma. Psikoloji dergisi, 1988.* ***6****(22): p. 118-126.*

84. *Yakar, T., et al., Astımlı hastalarda Beck depresyon ölçeğini etkileyen faktörler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2007.* ***55****(1): p. 11-17.*

85. *Laurie Keefer, Ph.D.[1,2]; Edward J. Stepanski, Ph.D.[2]; Ziba Ranjbaran, M.D.[1]; Laura M. Benson, B.A.[2]; Ali Keshavarzian, M.D.[1] An Initial Report of Sleep Disturbance in Inactive Inflammatory Bowel Disease [1]Division of Digestive Diseases and Nutrition and [2]Sleep Disorders and Research Center, Department of Behavioral Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, IL*

86. *Stepanski,[1],[2] Shahriar Sedghi[4] and Ali Keshavarzian[1],[3] Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease [1]Division of Digestive Diseases and Nutrition, Department of Medicine, [2]Department of Behavioral Sciences, and [3]Department of Pharmacologyand Molecular Biophysics & Physiology, Rush University, Chicago, Illinois, and [4]Section of Gastroenterology, Mercer University, Macon, Georgia,USA85.*

87. *Lesley A. Graff, PhD,[1,2] Norah Vincent, PhD,[2] John R. Walker, PhD,[1],[2]Ian Clara, PhD,[1] Rachel Carr, BA,[1]JasonEdiger, PhD,[1],[2]Norine Miller, RN,[1] Linda Rogala, BN,[1] Patricia Rawsthorne, RN,[1]Lisa Lix, PhD,[1,3]and Charles N. Bernstein, MD[1],[4] A Population-based Study of Fatigue and Sleep Difficulties in Inflammatory Bowel Disease (Inflamm Bowel Dis 2011;17:1882–1889)*

88. *Ashwın N. Ananthakrıshnan,[1,2] Mıllıe D. Long,[3] Chrıstopher F.Martın, [3]Robert S. Sandler,[3]and MichaeL D. Kappelman[4] Sleep Disturbance and Risk of Active Disease in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis [1]Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital; [2]Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; [3]Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, and [4]Division of Gastroenterology, Department of Pediatrics,University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 86.*

89. *Risa Uemura[1],Yasuhiro Fujiwara[1*],Narika Iwakura[1],Masatsugu Shiba[1], Kenji Watanaebe[2], Noriko Kamata[1], Hirokazu Yamagami[1], Tetsuya Tanigawa[1], Toshio Watanabe[1], Kazunari Tominaga[1]and Tetsuo Arakawa [1] sleep disturbances in japanese patients with inflammatory bowel disease and their impact on disease flare uemuraet al. SpringerPlus (2016) 5.1792*

90. *Tauseef Ali, MD, [1,2]Mohammad F. Madhoun, MD,[2]William C.Orr, PhD,[3,4]and David T. Rubin, MD[5] Assesment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients Inflamm Bowel Dis 2013;19:2440-2443*

8. ÖZET

REMİSYONDAKİ ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA UYKU BOZUKLUĞUNUN HASTALIK AKTİVASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ince barsak ve kolonun etyolojisi ve patogenezi tam aydınlatılamayan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden immun ilişkili kronik bir hastalık grubudur. Uyku bozukluğu inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak hastalığı kötüleştirirken, hastalığın kötüleşmesi de uyku bozukluğunu kötüleştirir. Bu çalışmada, uyku bozukluğunun remisyondaki ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivasyonu üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Klinik remisyonda olan 50 ülseratif kolit hastası, kronik hastalığı olmayan 50 kontrol grubu ile çalışma yapıldı. Hastalık aktivasyonu mayo skoru, uyku kalitesi pitsburg uyku kalite indeksi, epworth uyku kalite indeksi, beck depresyon ölçeği ile belirlendi. Sigara ve alkol kullanımı, ek hastalıkları, tutulum yeri, ÜK ve diğer hastalıkları için kullandığı ilaçlar soruldu. Bazal melatonin hormonu, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin, serum albumin düzeyi, sedimentasyon hızı, c reaktif protein çalışıldı. Hasta grubu 3 ay takip edildikten sonra uyku tüm hastalar kontrole çağrıldı. Takip süresinde atak geçirip geçirmediği, tedaviye uyumları, sigarayı bırakıp bırakmadıkları, stres durumları, antibiyotik ve NSAİİ kullanıp kullanmadıkları soruldu, bazılarından melatonin hormonu bakıldı.

Hasta grubunun %46 sında uyku bozukluğunun olması ile uyku bozukluğunun remisyon döneminde de yüksek oranda olduğu, bazal melatonin seviyesi uyku bozukluğu olanlarda ve olmayanlarda anlamlı düzeyde farklılık

olduğu saptanmıştır($p<0,05$). Uyku bozukluğu olmayan hastaların hiç birisinde atak görülmemişken, uyku bozukluğu olan hastaların %27,3'ünde atak görülmüş, %72,7'sinde ise atak görülmemiştir. Uyku bozukluğu ile atak görülme durumu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

Literatürde remisyondaki ülseratif kolit hastalarında da uyku bozukluğunun anlamlı olarak yüksek bulunduğu, bir kısım çalışmalarda 6 aylık, 1 yıllık ve 2 yıllık takiplerde uyku bozukluğunun hastalık aktivasyonunu artırdığı yönünde sonuçlara ulaşılmıştır.

9. SUMMARY

THE EFFECT OF SLEEP DISORDERS ON ACTIVATION OF ULCERATİVE CHOLITIS IN REMISSION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic immun-mediated small intestine and bowel disease which is characterized by remissions and exacerbations and the ethiology and pathogenesis is not full understood.

Sleep disorder worsens disease by inflamatory cytokins, disease also worsens the sleep disorder. In this study we aimed to research the effect of sleep disorders on activation of ulcerative cholitis in remission.

Research made with 50 ulcerative cholitis patient and 50 healthy control group patient Diseasea ctivasion is measured by Mayo Score, sleep quality is measured with Pittsburgh sleep quality index, epworth sleepiness scale and beck depression inventory. Cigarette, alcohol, otherdiseases, drugs for ulcerative cholitis and other diseases and region of disease is questioned. Basal melatonin level, White blood cell count, hemoglobin, serume albümin level, sedimentation rate, c reactive protein is measured.

After 3 months follow-up, patiens who have sleep disorder are called and questioned for ulcerative cholitis attack, stress, use of antibiotics and NSAID, compliance to treatment, cigarette. Melatonin level is measured from some patients. 46% of patients have sleep disorder and sleep disorder is frequntly seen with remission of disease. Basal melatonin level is significiantly high in patients with or without sleep disorder($p<0,05$).)After 3 months follow up of 25 patients

who have no sleep disorders have no attack, 22 patients with sleep disorder, 6 (27,3%) of these patients have 1 or more attack, but that was significiant ($p<0,05$).

In literature sleep disorders are seen significiantly high in remission ulcerative colitis patients. In some studies results, sleep disorders have effect on activation of disease in 6 months, 1 year, 2 year followups is found.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gül

Soyadı : Yavuz

Doğum yeri ve tarihi : Konya- 20/03/1987

Eğitimi : Araştırma Görevlisi Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç hastalıkları AD. 2012- Halen
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010

Yabancı dil : İngilizce