

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

**ANTI-TNF YA DA İMMÜNMODÜLATÖRLER İLE TEDAVİ
EDİLEN İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARINDA
DEPRESYON VE ANKSİYETE SIKLIĞININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ESRA ÇATALTEPE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET CİNDORUK

ANKARA
MAYIS 2019

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


**ANTI-TNF YA DA İMMÜNMODÜLATÖRLER İLE TEDAVİ
EDİLEN İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARINDA
DEPRESYON VE ANKSİYETE SIKLIĞININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ESRA ÇATALTEPE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET CİNDORUK

ANKARA
MAYIS 2019

KABUL ve ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Esra ÇATALTEPE
Baba Adı	Mevlüt
Doğum Yeri/Tarihi	Kurşunlu / 15.07.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	15.08.2014 / 913
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 48 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Anti TNF ya da immünmodülatörler ile tedavi edilen inflamatuvar bağırsak hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığının karşılaştırılması

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Esra Çataltepe'nin "Anti TNF ya da immünmodülatörler ile tedavi edilen inflamatuvar bağırsak hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığının karşılaştırılması" isimli tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ


BAŞKAN

ÜYE
Prof. Dr. Mehmet ARHAN
T.C. Sağlık Bakanlığı
İç Hastalıkları A.D.
Göztepe Hastanesi B.D.
Dış No: 95811016 Dış. İletişim No: 79805

ÜYE
Prof. Dr. Hüseyin SÖZÜK
T.C. Sağlık Bakanlığı
İç Hastalıkları A.D.
Göztepe Hastanesi B.D.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma aŐamasında ve asistanlık eđitimim sűresince bilgisi ve tecrűbesiyle bana yol gűsteren, her konuda anlayıŐını ve desteđini esirgemeyen deđerli danıŐman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK'a,

Tez çalıŐmamdaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Selçuk Aslan'a ve Prof. Dr. Seçil Őzkan'a, ArŐ. Gűr. Dr. Hacer Demirkűse'ye,

Asistanlık eđitimim sűresince, mesleki ve bilimsel anlamda geliŐmemi sađlayan, űzerimde emekleri bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı baŐkanı Sayın Prof. Dr. Selim Turgay ARINSOY'a ve tűm űđretim űyelerine,

Asistanlık eđitimi boyunca desteklerini esirgemeyen tűm asistan arkadaşlarıma ve personele,

Bu gűnlere gelmemi sađlayan, hayatımın her anında bana en bűyűk desteđi vermiŐ olan canım aileme,

Sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	4
2.1.3.1. İmmünolojik Faktörler	4
2.1.3.2. Genetik Faktörler.....	5
2.1.3.3. Defektif İmmün Regülasyon	5
2.1.3.4. İnfeksiyöz Ajanlar	6
2.1.3.5. Diğer Faktörler	6
2.2. Ülseratif Kolit	7
2.2.1. Tanım.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji	7

2.2.3.	Etyoloji	8
2.2.4.	Patoloji.....	8
2.2.5.	Semptom ve Klinik Bulgular	9
2.2.6.	Laboratuvar Bulguları.....	10
2.2.7.	Endoskopik Bulgular	11
2.2.8.	Radyolojik Bulgular.....	11
2.2.9.	Komplikasyonlar.....	11
2.2.9.1.	Toksik Megakolon.....	11
2.2.9.2.	Perforasyon.....	12
2.2.9.3.	Striktür.....	12
2.2.9.4.	Kolon Kanseri	13
2.3.	Crohn Hastalığı.....	13
2.3.1.	Tanım.....	13
2.3.2.	Epidemiyoloji	14
2.3.3.	Etyoloji	14
2.3.4.	Patoloji.....	15
2.3.5.	Semptom ve Klinik Bulgular	15
2.3.6.	Laboratuvar Bulguları.....	16
2.3.7.	Endoskopik Bulgular	17
2.3.8.	Radyolojik Bulgular.....	17
2.3.9.	Komplikasyonlar.....	18
2.3.9.1.	Apse ve Fistül.....	18
2.3.9.2.	Adezyonlar ve Perforasyon	18
2.3.9.3.	Obstrüksiyon	19
2.4.	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tedavi.....	19
2.4.1.	5-ASA (Aminosalisilik asit)	19
2.4.2.	Glukokortikoidler	20

2.4.3.	Antibiyotikler.....	21
2.4.4.	Azotiyopürin.....	22
2.4.5.	Anti-TNF Tedavi	23
2.4.5.1.	İnfliximab	23
2.4.5.2.	Adalimumab	23
2.4.6.	Biyolojik Ajanların Yan Etkileri.....	25
2.4.6.1.	Antikor Gelişimi.....	25
2.4.6.2.	Non-Hodgkin Lenfoma	26
2.4.6.3.	Deri Lezyonları	26
2.4.6.4.	Enfeksiyonlar	26
2.4.7.	Anti İntegrin Tedavi	24
2.4.7.1.	Natalizumab	24
2.4.7.2.	Vedolizumab	24
2.5.	Depresyon.....	27
2.5.1.	Tanım.....	27
2.5.2.	Epidemiyoloji	27
2.5.3.	Klinik Belirtiler.....	27
2.5.4.	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Depresyon Arasındaki İlişki.....	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1.	Çalışma Dizaynı.....	30
3.1.1.	Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	30
3.1.2.	Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	30
3.2.	Çalışma Akışı	31
3.3.	Veri Toplama Araçları.....	31
3.3.1.	Sosyodemografik Veri Formu	31

3.3.2.	Beck Depresyon Ölçeği	31
3.3.3.	Beck Anksiyete Ölçeği	32
3.3.4.	Mayo Klinik Ülseratif Kolit Hastalık Aktivite İndeksi	32
3.3.5.	Harvey-Bradshaw İndeksi.....	33
3.4.	İstatiksel Analiz	33
4.	BULGULAR.....	34
4.1.	Demografik Veriler	34
4.2.	Hastalık aktivitesi ve aldıkları tedavi	35
4.3.	Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği Skorları.....	36
5.	TARTIŞMA.....	48
6.	SONUÇ	51
7.	KAYNAKLAR	52
8.	ÖZET	58
9.	SUMMARY	59
10.	EKLER.....	60
10.1.	Ek-1 Demografik veriler	60
10.2.	Ek-2 Beck Depresyon Ölçeği	61
10.3.	Ek-3 Beck Anksiyete Ölçeği.....	63

10.4.	Ek-4 Mayo Klinik Ülseratif Kolit Aktivasyon İndeksi	64
10.5.	Ek-5 Harwey-Bradsaw İndeksi	65
10.6.	Ek-6 Etik Komisyon Kararı.....	66
11.	ÖZGEÇMİŞ	67

TABLolar VE ŞEKİLLER

TABLO 1- İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İNSİDANSI.....	3
TABLO 2- MODİFİYE TRUELOVE-WITTS KRİTERLERİ	9
TABLO 3- MAYO SINIFLANDIRMASI.....	10
TABLO 4- İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR VE DOZLARI.....	25
TABLO 5- DEMOGRAFİK VERİLER	35
TABLO 6- ALDIKLARI TEDAVİ	36
TABLO 7- CİNSİYETE GÖRE DEPRESYON VE ANKSİYETE DÜZEYİ DEĞİŞİMİ	37
TABLO 8- ÜK HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYON SKORU İLE ÖLÇEK PUANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	38
TABLO 9- CROHN HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYON SKORU İLE ÖLÇEK PUANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	38
TABLO 10- ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEPRESYON DÜZEYİ DEĞİŞİMİ.....	40
TABLO 11- ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ANKSİYETE DÜZEYİ.....	40
TABLO 12- CROHN HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEPRESYON DÜZEYİ.....	41
TABLO 13- CROHN HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ANKSİYETE DÜZEYİ	41
TABLO 14- TÖM HASTA GRUBUNDA ALDIKLARI TEDAVİYE GÖRE DEPRESYON DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM	42
TABLO 15- TÖM HASTA GRUBUNDA ALDIKLARI TEDAVİYE GÖRE ANKSİYETE DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM	43
TABLO 16- ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA ALDIKLARI TEDAVİYE GÖRE DEPRESYON DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM	44
TABLO 17- ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA ALDIKLARI TEDAVİYE GÖRE ANKSİYETE DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM	45
TABLO 18- CROHN HASTALARINDA ALDIKLARI TEDAVİYE GÖRE DEPRESYON DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM	46
TABLO 19- CROHN HASTALARINDA ALDIKLARI TEDAVİYE GÖRE ANKSİYETE DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM	47
ŞEKİL 1- CİNSİYET DAĞILIM YÖZDESİ.....	34
ŞEKİL 2- ANTI TNF YA DA İMMÖNMODÖLATÖRLERLE TEDAVİ EDİLEN CH VE ÜK HASTALARINDA DEPRESYONDA İYİLEŞME ORANLARI	39

KISALTMALAR

5 -ASA	: Amino salisilik asit
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DL	: Desilitre
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GR	: Gram
IG	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
MG	: Miligram
ÜK	: Ülseratif Kolit
TH	: T helper hücre
TNF-A	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), çevresel ve genetik etkiler ile birlikte immün sistemin aktivasyon sonucu gastrointestinal kanalın inflamasyonu ile seyreden kronik ve tekrarlayıcı (relaps ve remisyonlarla birlikte) geniş bir hastalık grubudur. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH'nın ana bileşenini oluştururlar [1,2].

İBH özellikle 15-35 yaş arasındaki genç erişkinleri etkilemektedir. Bu dönemde insanların hayatında eğitim, iş gibi önemli gelişmeler olması nedeniyle İBH, hastaların aile, iş, sosyal ilişkilerini, emosyonel durumunu ve yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir [3,4].

Kronik hastalık varlığı sıklıkla yüksek depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir [5]. İBH ve depresyon birlikteliği ortak patofizyolojiye dayanmaktadır. Depresyon; bozulmuş hücresel bağışıklık (azalmış doğal öldürücü hücre toksisitesi) ve artmış inflamasyon (IL-6, TNF- α , CRP) ile ilişkilidir [8]. İBH'nın patogenezinde de bozulmuş bağışıklık yanıtı önemli rol oynamaktadır [9]. Bu nedenle psikiyatrik hastalıklar genel sağlığı olumsuz yönde etkileyebileceği gibi İBH gibi kronik medikal hastalık durumu, psikiyatrik belirtilerin artmasına ve tetiklenmesine yol açabilir [6,7]. Yapılan bir araştırmada, kronik rahatsızlığı olan hastaların olmayanlara göre, yakın zamanda herhangi bir psikiyatrik bozukluğa sahip olma riskinin % 41 oranında arttığını ortaya koymuştur [5]. Yapılan diğer bir çalışmada ise İBH hastalarında anksiyete ve depresyon varlığı sağlıklı toplum

ile karşılaştırıldığında iki kattan fazla bulunmuştur [10]. İBH olgularında, psiko-sosyal işlevsellik ve iyilik halinin azaldığını gösteren ve ayrıca hastalığın aktif dönemlerinde, psiko-sosyal durumun daha kötü seyrettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

İBH olgularında anksiyete, depresyon seviyeleri ve yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalar yapılmış olmakla birlikte İBH tedavisinin depresyon ve anksiyete üzerine etkileriyle ilgili çalışmalar oldukça azdır. İBH tedavisinde kullanılan ajanların hangi derecede depresyon ve anksiyete semptomlarını azalttığının ve tedavi seçeneklerine göre aradaki farkların ortaya konulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Biz de bu çalışmada İBH tanısı ile takip altında olan olgularda hastalık tanısına ve aldıkları tedaviye göre; depresyon ve anksiyete seviyelerinin belirlenmesi ile tedavi seçeneklerinin depresyon üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörler ve konakçının bağışıklık sisteminin uygunsuz etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülen kronik, tekrarlayıcı özellikte bir hastalık grubudur[11,12].

2.1.2. Epidemiyoloji

İBH insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte batılı toplumlarda, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde yüksektir[1].

Tablo 1-İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı İnsidansı[1]

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Yıllık insidans (Kuzey Amerika)	0-19.2/100.00	0-20.2/100.00
Başlangıç yaşı	2-4. Dekat arası ve 7-9. Dekat arası	2-4. Dekat ve 7-9. Dekat arası
Etnik köken	Yahudiler >Yahudi olmayan beyaz ırk>Afrikan Amerikalı>İspanyol >Asyalı	Yahudiler >Yahudi olmayan beyaz ırk>Afrikan Amerikalı>İspanyol >Asyalı
Kadın /erkek	0.51-1.58	0.34-1.65
Sigara kullanımı	Hastalığı önleyebilir (olasılık %0.58)	Hastalığa neden olabilir (olasılık %1.76)
Monozigot ikizler	%6-18 uyum	%35-58 uyum
Dizigotik ikizler	%0-2 uyum	%4 uyum

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

İBH patogenezinde genetik, immünolojik, çevresel, enfeksiyöz ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [1,2].

2.1.3.1. İmmünolojik Faktörler

Fizyolojik koşullar altında homeostaz; simbiyotik mikrobiyota, intestinal epitel hücreleri ve dokudaki bağışıklık hücreleri arasında bulunur. Hasta olmayan bireylerde enfeksiyonlar sırasında bağırsak ile ilişkili lenfoid dokuların tam aktivasyonu gerçekleşir ve doku onarımı sayesinde süratle yanıt alınır. İBH'da bu gibi süreçler normal olarak düzenlenemeyebilir [1]. Kabul gören bir hipoteze göre birlikte işlev gören bu 3 ana bileşenin (simbiyotik mikrobiyota, intestinal epitel hücreleri ve bağışıklık hücreleri) her birinin özel çevresel (sigara, antibiyotikler, enteropatojenler...) ve genetik faktörlerden etkilenmesi sonucunda konakçının homeostaz yapısı bozulur. Bu da kronik, düzensiz inflamasyon ile sonuçlanır. Bu nedenle, İBH günümüzde, intestinal mikrobiyotaya karşı uygunsuz bir bağışıklık yanıtı olarak kabul edilmektedir [1,2]. Yani doğal immün sistemdeki bir takım anormallikler sonucunda oluşan intestinal mikrobiyota değişiklikleri kolit oluşturma potansiyeline sahiptir. Ayrıca hayatın ilk yıllarında bağışıklık sisteminin oluşması üzerinde önemli rolü olan intestinal mikrobiyotada olası antibiyotik kullanımına bağlı erken dönemde değişikliklerin olması da ileri dönemlerde İBH'a yatkınlığa yol açabilmektedir [2].

2.1.3.2. Genetik Faktörler

Hastaların çoğunda İBH, ÜK ve CH gibi çoklu klinik alt gruplara yol açan bir poligenik bozukluk olarak kabul edilir. Ancak hayatın erken döneminde ortaya çıkan şiddetli, refrakter İBH olgularında immün sistemi etkileyen tek gen defektleri saptanmıştır [1]. Ek olarak nüfus temelli çalışmalar, genetik faktörlerin İBH'nin patogenezinde katkıda bulunduğu dair kanıtlar sağlamıştır. Herediter ÜK ve CH olgularının yakınları arasında 8-10 kat daha fazla İBH riskinin ortaya çıktığı ve en önemlisi ikizler arasında uyum olduğu gösterilmiştir [3]. İBH'lı hastaların yaklaşık %10'unda ailesel öykü mevcuttur [1]. İkizler üzerinde yapılan çalışmalar ile İBH'ya genetik yatkınlık konusunda önemli veriler elde edilmiştir. Ailede bir çocukta crohn hastalığı varsa diğer doğan çocuğun da crohn hastalığına sahip olma riski 26 kat artmış bulunmuştur. Bu risk ülseratif kolit için daha düşük olmakla birlikte yaklaşık 9 kat olarak saptanmıştır [13].

2.1.3.3. Defektif İmmün Regülasyon

Mukozal immün sistemin disfonksiyonu İBH'nin patogenezinde önemli bir rol oynar. İntestinal mukoza içinde çeşitli lenfositlerin enterik patojenlerle antijene spesifik aktivasyonu, İBH immünopatolojisinin önemli bir özelliğidir [14]. Fizyolojik koşullar altında, T, B, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, stromal hücreler (fibroblastlar gibi) gibi intestinal lamina propria da çok sayıda doğal immün hücre bulunur. Bağırsaktaki çeşitli inflamatuvar hücreler arasında, mukozal CD4 + T hücrelerinin, proinflamatuvar sitokinler üreterek kronik inflamasyonun hem indüksiyonu hem de devamlılığında merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Önceki çalışmalar crohn hastalarında inflame bağırsak mukozasında Th-1 ile ilişkili sitokinler (TNF, interferon (IFN) γ , IL -12) ile Th-17 ilişkili sitokinlerin (IL-17A, IL-21, IL-23) belirgin bir şekilde arttığını ve bazı inhibitör sitokinlerin (TGF- β , IL-10, IL-25, IL-33 ve IL-37) önemli ölçüde azaldığını göstermiştir[14,15]. Ancak ülseratif kolit hastalarının inflame bağırsak mukozasındaki sitokin profilleri daha farklıdır. ÜK'da Th-2 ye bağlı sitokinlerin (IL-4, IL-13) üretimi artmaktadır[14,15]. Pro/anti-inflamatuvar sitokinlerin bu dengesizliği, bağırsak mukozal inflamasyonuna katkıda bulunur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgularda inflamasyon kaskadının regülasyonunda, özellikle baskılanmasında defekt olması nedeniyle inflamasyon artarak sürer ve hasar da devam eder [15].

2.1.3.4. İnfeksiyöz Ajanlar

Bu konuda pek çok çalışma bulunmaktadır, ama hiçbir bakteriyel, viral, fungal ajan suçlanamamaktadır. Örneğin bazı çalışmalarda Mycobacterium paratuberculosis crohn hastalarından izole edilmiştir fakat uygun antibiyoterapiye rağmen hastalıkta düzelme sağlanamamıştır[16,17].

2.1.3.5. Diğer Faktörler

Oral kontraseptifler, apendektomi ve sigara bu hastalıkların patogenezinde suçlanan diğer faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda sigaranın ÜK için koruyucu olduğu ancak, CH için önemli çevresel risk faktörlerinden biri olduğu gözlenmiştir [18,19,20]. Apendektominin de ÜK için koruyucu bir faktör olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir[21]. Yapılan bir diğer çalışmada ise oral kontraseptif kullanımının CH için risk faktörü olduğu saptanmıştır [22].

2.2. Ülseratif Kolit

2.2.1. Tanım

Ülseratif kolit; mukoza-submukozaya sınırlı inflamasyona yol açan, vakalarının hemen hemen tamamında rektumun tutulduğu ve rektumdan proksimale doğru yayılım gösteren mukozal hastalık grubudur. CH ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir yerinde tutulumu sebep olurken, ÜK sadece kolonu tutar [24]. Sadece rektum tutulursa proktit diye de isimlendirilir. Sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa distal tutulumlu ülseratif kolit, splenik fleksuraya kadar olan bölge tutulursa sol kolon tutulumlu, transvers kolon da tutulursa yaygın tutulumlu ülseratif kolit, çekuma kadar olan tüm kolon tutulursa pankolit olarak adlandırılır [23]. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde hastalık rektum ve rektosigmoid ile sınırlıdır. %30-40'ında sigmoidin proksimaline uzanan ancak tüm kolonun tutulmadığı, %20'sinde ise total kolite neden olan mukozal tutulumun olduğu gözlenmiştir [1], Proksimal yayılımda, lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam alan bulunmaz, tutulum devamlıdır. Ülseratif kolitte terminal ileum tipik olarak tutulmaz ancak tüm kolon tutulumu olan hastaların %10-20'sinde "backwash ileitis" tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir ve inflamasyon terminal ileum içerisine kadar uzanır [1].

2.2.2. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit hastalığının görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika en yüksek prevalans ve insidansın görüldüğü bölgelerdir [1]. 2003 yılında dünyada ÜK insidansı 2-10/100,000 iken 2013 yılında 100-200/100,000' lere ulaşmıştır [25,26]. Etnik

olarak yahudilerde daha fazla görülmektedir [1]. Ülkemizde ise ÜK insidansı 4.4/100,000, prevalansı 37-246/100,000'dir [27].

Ülseratif kolitin kadın ve erkek cinsiyette görülme sıklığı aynıdır. Genç yaş grubunun hastalığı olup 2.dekatta birinci, 6-8.dekat arasında ikinci bir pik yapar [1].

2.2.3. Etiyoloji

ÜK etiyojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin (oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı ve beslenme alışkanlıkları vb.) ÜK gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir [1,25].

2.2.4. Patoloji

Hafif inflamasyon varlığında mukoza eritematözdür ve zımparaya benzeyen ince granüler bir yüzeye sahiptir. Daha şiddetli hastalıklarda mukoza hemorajik, ödemli ve ülseredir [1]. Uzun süreli hastalıkta, inflamatuvar polipler (psödopolipler) epitelyal rejenerasyonun bir sonucu olarak gözlenebilir. Mikroskopik incelemede kriptlerde distorsiyon, kriptlerin sayısında azalma, muskularis mukozada ödem, lenfoid agregatlar, fokal hemoraji, lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu mevcuttur. İntestinal mukoza remisyonda normal görünebilir, ancak uzun yıllardır devam eden hastalığa bağlı olarak mukoza atrofik görünümündedir ve tüm kolon kısa ve daralmış vaziyettedir. Fulminan hastalık varlığında, bağırsak duvarının incelendiği, mukozanın ciddi şekilde ülser edildiği bir toksik kolit veya megakolon gelişebilir, bu durum perforasyona yol açabilir [1].

2.2.5. Semptom ve Klinik Bulgular

ÜK ataklar ve remisyonlar şeklinde seyretmektedir. Semptomların şiddeti hastalığın derecesi ile ilişkilidir. İshal, karın ağrısı, kanlı mukuslu dışkılama, rektal kanama, ani ve acil dışkılama ihtiyacı gibi belirtiler ile kendini gösterebilir. ÜK akut olarak mevcut olabilsede, belirtiler genellikle haftalar ila aylar arasında ortaya çıkmıştır. Bazen ishal ve kanama o kadar aralıklı ve hafiftir ki, hasta tıbbi yardım istemez [1].

Proktitli hastalar genellikle, dışkıyla karıştırılan ya da normal, sert bir dışkı yüzeyine sürülen taze kan veya kanlı mukustan şikâyet ederler. Ayrıca hastalarda tenesmus veya tam boşaltım yapamama hissi vardır, ancak nadiren karın ağrısı eşlik eder. Proktit veya proktosigmoidit ile birlikte, proksimal geçiş yavaşlar, bu da distal hastalığı olan hastalarda yaygın olarak görülen konstipasyonu düşündürür [1].

Klinik şiddetin belirlenmesi için Truelove-Witts Kriterleri ve Mayo Klinik sınıflamaları kullanılmaktadır [28,29].

Tablo 2-Modifiye Truelove-Witts Kriterleri [28]

	Hafif	İlımlı	Ciddi
Kanlı gaita/gün	<4	4-5	≥6
Nabız	<90/dk	≤90/dk	≥90/dk
Vücut Sıcaklığı	<37.5°C	≤37.8 °C	>37.8 °C
Hemoglobin	>11.5 gr/dl	≥10.5 gr/dl	<10.5 gr/dl
ESR	<20 mm/sa	≤30 mm/sa	>30 mm/sa
CRP	Normal	≤30 mg/dl	>30 mg/dl

Tablo 3-Mayo Sınıflandırması [29]

Defekasyon Sıklığı	Rektal Kanama	Endoskopi Bulguları	Klinisyenin global değerlendirmesi
0= Normal	0= Kanama yok	0=Normal veya inaktif hastalık	0= Normal
1= 1-2 /gün	1= Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi	1=Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vaskülerpatern, hafif frajilite)	1= Hafif aktiviteli hastalık
2= 3-4 /gün	2=Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi	2= Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vaskülerpaternin kaybı, erozyonlar)	2= Orta aktiviteli hastalık
3= >5 /gün	3=Sadece kan gelmesi	3= Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)	3=Ağır aktiviteli hastalık

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Aktif hastalıkta, akut faz reaktanları olan C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artışgörüür [1]. Kolonda hastalık aktivasyonu ESR yüksekliği ile orantılı iken, ince bağırsakta hastalık aktivasyonu ile korele değildir [27].Proktit veya proktosigmoidit nadiren CRP'de yükselmeye neden olur [1].

Fekal laktoferrin, intestinal inflamasyonu tespit etmek için oldukça hassas ve spesifik bir belirteçtir. Diğer bir belirteç olan fekal kalprotektin seviyeleri ise histolojik inflamasyon ile iyi korelasyon gösterir, relapsları öngörür [1]. Gaitada

kalprotektin seviyesinin 50 mg/kg'ın üzerinde olması yüksek olarak kabul edilir [26]. Bu nedenle hem fekal laktoferrin hem de kalprotektin İBH yönetiminin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir [1].

Aktif hastalıkta lökositoz mevcut olabilir, ancak hastalık aktivitesinin spesifik bir göstergesi değildir. Stres, steroid kullanımı ve diğer inflamasyon durumlarında da lökositoz saptanmaktadır [1].

2.2.7. Endoskopik Bulgular

Sigmoidoskopi hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılır ve genellikle tedaviden önce yapılır.

Hastalığın akut alevlenme dönemi dışında, hastalığın yaygınlığını ve etkinliğini değerlendirmek için kolonoskopi kullanılır [1].

Endoskopik olarak hafif hastalık; eritem, azalmış damar paterni ve hafif frajilite ile karakterizedir. Orta derecede hastalık; belirgin eritem, vasküler pattern yokluğu ve erozyonlar ile karakterize iken şiddetli hastalık spontan kanamalar ve ülserasyonlar ile karakterizedir [1].

2.2.8. Radyolojik Bulgular

Düz karın grafisi hastalığın iki önemli majör komplikasyonu olan toksik megakolon ve perforasyonu göstermede yardımcıdır. Toksik megakolonda transvers ya da sağ kolon çapı 6 cm'den fazla ölçülür. Ayakta çekilen grafide diyafragma altında serbest hava bulunması perforasyonu gösterir.

2.2.9. Komplikasyonlar

2.2.9.1. Toksik Megakolon

Ülseratif Kolit'in en ciddi komplikasyonu olan toksik megakolon transvers

ya da sağ kolon çapının 6 cm'den buyk olması olarak tanımlanır [1] .Daha sık olarak Şiddetli ve yaygın hastalığı olan olgularda inflamasyonun submukozayı aŐarak muskuler tabakaya dek ulaŐması sonucunda gelişir. Toksik megakolon atakların yaklaşık% 5'inde görülür ve elektrolit anormallikleri ve narkotikler tarafından tetiklenebilir [1]. Akut dilatasyonların yaklaşık% 50'si tek başına medikal tedavi ile düzelecektir ancak dzelmeyenler için acil kolektomi gereklidir [1].

2.2.9.2. Perforasyon

Perforasyon lokal komplikasyonların en tehlikelidir ve özellikle hasta glukokortikoid alıyorsa, peritonit bulguları belirgin olmayabilir. Perforasyon nadir olsa da, toksik megakolona sekonder gelişen perforasyonun mortalite oranı yaklaşık %15'tir. Ayrıca ciddi ülserasyon ve toksik koliti olan hastalarda dilatasyon geliŐmeden perforasyon görülebilir [1].

2.2.9.3. Striktür

Striktrler, hastaların% 5-10'unda görülür ve K'lı hastalarda neoplazinin altında yatan neden olabileceği akla gelmelidir [1]. İyi huylu striktürler K 'ya bağlı inflamasyon ve fibrozis nedeniyle oluŐabilmesine rağmen, kolonoskopinin geçiŐine izin vermeyen striktürlerin, aksi kanıtlanana kadar malign olduğu dŐnlmelidir[1]. Kolonoskopun geçiŐini engelleyen bir darlık cerrahi endikasyonudur [1].

K hastaları bazen anal fissür, perianal apse veya hemoroid geliŐtirir, ancak yaygın perianal lezyonların ortaya çıkması durumunda CH akla gelmelidir [1].

2.2.9.4. Kolon Kanseri

Kronik kolonik inflamasyon, kolorektal malignite gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür [30]. Kanseri için risk faktörleri arasında ülseratif kolitin yaygınlığı ve süresi, eşlik eden primer sklerozan kolanjit varlığı, ailede sporadik kolorektal kanser öyküsü olması, histolojik olarak inflamasyonun şiddetli olması ve genç yaşta başlayan kolit yer alır [36].

Ülseratif koliti olan hastalarda özellikle kolit ile ilişkili kanser gelişme riski yüksektir [31,32]. Tanıdan 10 yıl sonra bu risk % 2, 20 yıl sonra % 8 ve 30 yıllık hastalıktan sonra % 18 olarak tahmin edilmektedir [36].

Sporadik kolorektal kanser insidansı normalde yaşamın beşinci dekadından itibaren artmış ve sekizinci dekatta en yüksek iken, kolit ilişkili kanser tanısının medyan yaşı 43'dür [33,34]. Ülseratif kolit ilişkili kanser, normal popülasyonda gelişen sporadik kolorektal kanserlere göre daha yüksek mortalite riskine sahiptir. Munkholm ve arkadaşları ÜKHastalarındaki tüm ölümlerin % 15'inin nedeninin kolorektal kanser olduğunu gösterdi [35]. Bu nedenle periyodik ciddi kolonoskopi incelemesi yapılması ve multipl biyopsiler alınması gerekir.

2.3. Crohn Hastalığı

2.3.1. Tanım

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadargastrointestinal yolun herhangi bir kısmını etkileyebilir. Hastaların yaklaşık % 30-40'ında tek başına ince bağırsak tutulmuştur, % 40-55'inde hem ince bağırsak hem de kolon tutulumu vardır. % 15-25'inde ise kolit mevcuttur [1]. İnce bağırsak tutulumu olan hastaların % 75'inde terminal ileum tutulumu % 90 oranındadır [1]. Hemen hemen her zaman rektumu

tutan ÜK' dan farklı olarak, rektum sıklıkla CH'da korunur [1]. Crohn hastalığı, segmental bir tutulum gösterir. Perirektal fistüller, fissürler, apseler ve anal stenoz, CH' lı hastaların üçte birinde mevcuttur (özellikle kolon tutulumu olanlarda) [1].ÜK' dan farklı olarak, CH' da tutulum transmuraldir.Hafif hastalıkta endoskopik olarak, aft veya küçük yüzeysel ülserasyonlar mevcuttur. Daha aktif hastalıkta isesıklıkla histolojik olarak normal olan mukoza adalarını sınırlamak için boyuna ve enine kaynaşan stellat ülserasyonları görülür. Bu “kaldırım taşı” görünümü, hem endoskopik hem de baryum grafisinde gözlenmekte olup CH için karakteristiktir. ÜK' da olduğu gibi, psödopolipler CH'da da oluşabilir [1].

Aktif CH, fokal inflamasyon ve fistül traktlarının oluşumu ile karakterizedir. Bağırsak duvarı kalınlaşır ve fibrotik hale gelerek lümeni daraltır. Bu durum kronik, tekrarlayan bağırsak tıkanıklıklarına yol açar [1]. Kalınlaşmış mezenter çıkıntıları bağırsağı kaplar ve serozal ve mezenterik inflamasyon adezyonları ile fistül oluşumunu destekler [1].

2.3.2. Epidemiyoloji

CH insidansı 100,000 başına 3 ila 20 vakadır [37]. Crohn hastalığı sanayileşmiş ülkelerde, özellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da daha sık görülürken, Asya ve Güney Amerika'da da görülme sıklığı artmaktadır [38,39]. Kadınlarda CH' nın biraz daha fazla hâkimiyetiolabilir ve Ashkenazi yahudi kökenli bireylerde yahudi olmayanlara göre daha yaygındır [38].

2.3.3. Etyoloji

Hastalığın riskini arttırdığı ve anormal bağırsak bağışıklık yanıtına yol açtığı görülen bir takım genetik ve çevresel faktörler olmasına rağmen, CH'nın

tam patogenezi bilinmemektedir [38].

2.3.4. Patoloji

Crohn hastalığının en erken lezyonları, bağırsak duvarının tüm katmanlarında nonkazefiye granülomlar şeklinde görülen, makrofajların gevşek agregasyonu sonucu oluşan aftöz ülserasyonlar ve fokal kript abseleridir [1]. Granülomlar lenf nodlarında, mezenterde, peritonda, karaciğerde ve pankreasta görülebilir. Granülomlar CH' nin patognomonik bir özelliği olmasına rağmen, nadiren mukozal biyopsiler üzerinde bulunurlar. Cerrahi rezeksiyon, olguların yaklaşık yarısında granülomları ortaya çıkarır [1].

CH'nin diğer histolojik özellikleri arasında, ülserasyon alanlarından uzak submukozal veya subserozal lenfoid agregatları, makroskopik ve mikroskopik atlama alanları ile bağırsak duvarına derinden nüfuz eden, bazen fistül traktları veya lokal apseler oluşturan fissürlerin eşlik ettiği transmural inflamasyon bulunur [1].

2.3.5. Semptom ve Klinik Bulgular

CH genellikle akut veya kronik intestinal inflamasyon olarak ortaya çıkmasına rağmen, inflamasyon süreci iki hastalık modelinden birine doğru evrilir [1]. Bazı hastaların CH tanısı konmadan yıllar önce semptomları olabilir. Semptomların sunulması oldukça değişken olmakla birlikte, hastalık fenotipi ve yeri ile bir ölçüde ilişkili olabilir [40].

İnflamatuvar hastalığı olan hastalar, genellikle kilo kaybı, düşük dereceli ateş ve yorgunluk gibi daha sistemik semptomlar geliştirebildikleri halde, karın ağrısı ve ishal ile birlikte de bulunabilirler. Striktür gelişen hastalarda, intestinal

obstrüksiyon (en yaygın olarak, ince bağırsaklarda) gelişebilir. Tıkanıklık; bağırsak seslerinin azlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterir. Penetrasyon gösteren CH'lı hastalar fistül veya apse geliştirebilir. Apse durumunda karın ağrısına ek olarak, hastalar ateş ve titreme gibi sistemik semptom gösterebilirler. Penetran hastalık ayrıca fistül lokalizasyonu ile ilgili enteroenterik fistüle bağlı diyare, enteroveziküler veya enteroüretal fistüle bağlı idrar yolu enfeksiyonu, enterovajinal fistül vakalarında vajinadan gaita geçişi veya enterokutanöz fistülde deriden drenaj gibi semptomlara neden olabilir [41].

Şiddetli CH koliti durumunda, kanlı dışkılama mevcut olabilir ancak klasik olarak bu daha çok ÜK ile ilişkilidir [42,43].

Bununla birlikte, belirtiler tek başına rehber olmamalıdır. Subjektif bulgular; biyokimyasal belirteçler, endoskopik veya radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

2.3.6. Laboratuvar Bulguları

En belirgin laboratuvar anormallikleri ESR ve CRP yüksekliğidir. Daha ciddi hastalık formlarında ise hipoalbuminemi, anemi ve lökositoz görülür [1]. Özellikle malabsorbsiyona bağlı vitamin B12, folat, demir eksikliği ve bunlara bağlı anemiler sık görülür [1]. Serum albumin ve total proteininde düşme, malabsorbsiyon ve protein-kaybettiren enteropatiye bağlıdır.

Crohn hastalarında serum kalsiyum düşüklüğü; hipoalbuminemi, kalsiyum malabsorbsiyonu, ileum tutulumu olan hastalarda yağda eriyen vitaminlerin emiliminin bozulması ve D vitamini yetmezliğine bağlı olabilir [1].

2.3.7. Endoskopik Bulgular

Crohn hastalığının belirgin endoskopik özellikleri arasında rektumun genelde korunmuş olması, aftöz ülserasyonlar, fistüller ve atlanan lezyonlar vardır [1].

Kolonoskopi; kitle lezyonlarının, striktürlerin yeri ile birlikte terminal ileumun görüntülenmesi ve biyopsisine olanak sağlar [1]. İleal veya kolonik striktürler, kolonoskopik balon dilatasyon yoluyla dilate edilebilir. Özellikle 4 cm'den daha küçük olan anastamoz bölgelerindeki striktürler, endoskopik dilatasyona daha iyi yanıt verir. Ancak perforasyon oranının (%10 gibi) yüksek olması nedeniyle çoğu gastroenterolog sadece aktif inflamasyonla ilişkili olmayan fibrotik darlıkları genişletir [1].

Üst gastrointestinal trakt olan gastroduodenal tutulumun tanısında üst endoskopi yararlıdır [1].

2.3.8. Radyolojik Bulgular

Crohn hastalarında erken radyografik bulgular ince bağırsakta kalınlaşmış kıvrımlar ve aftöz ülserasyonları içerir. Uzunlamasına ve transvers ülserasyonlardan elde edilen tipik "kaldırım taşı" görünümü en sık olarak ince bağırsaklarda görülür [1].

BT enterografi veya MR enterografi, şüpheli CH ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi için ilk basamak testtir. İnce bağırsak BT ya da MR enterografi, oral ve IV kontrast kullanılarak gerçekleştirilebilir. Halen BT'nin kullanımı, kurumsal kullanılabilirlik ve uzmanlık nedeniyle MR enterografi'den daha yaygındır. Bununla birlikte, MR'ın yumuşak dokuyu göstermedeki üstünlüğü ile

radyasyon maruziyetinden kaçınılması gibi avantajları vardır [1]. Pelvik MR, iskemik apseler ve perianal fistül gibi pelvik lezyonları göstermek için BT'den üstündür.

2.3.9. Komplikasyonlar

2.3.9.1. Apse ve Fistül

Crohn hastalığı ülseratif kolitten farklı olarak bağırsak katmanlarının tümünü tuttuğundan inflamasyon çevre doku ve organlara yayılabilir. İltihap yayıldığı yerde kapalı kalarakapse oluşumuna yol açabilir. Kitle ele gelir, dalgali ateş olur ve abdominal ağrı belirir. İnflamasyon değişik yönlerde ilerleyerek retroperitoneal apse veya psoas absesine neden olabilir. İntraabdominal ve pelvik apseler hastalığın seyri boyunca crohn hastalarının % 10-30'unda görülür [1].

İltihab bazen traktüse ya da organ lümenine açılabilir. Böylece enteroenterik, enterokolik, gastrokolik, vezikorektal, rektovezikal, rektovajinal gibi fistüllerin oluşumuna neden olur. Fistüller genellikle doku direnci az olan yönde gelişir. Ayrıca diğer bir fistül olan enterokütan fistüller doku direnci az olan yerden meydana geldiği için genellikle geçirilmiş cerrahi skarlarından gelişir. Daha seyrek olarak cerrahi operasyon öyküsü olmayan hastalarda enterokütan fistüller urakal segment artığını izler ve umblikusun kısmen ince fasya tabakasından psöas kası boyunca ilerleyip drene olabilirler [1].

2.3.9.2. Adezyonlar ve Perforasyon

Crohn hastalığı transmural bir süreç olduğundan serozada sık adezyon görülür. Bu adezyonlar, fistül oluşumunu kolaylaştırdığı gibi serbest perforasyon insidansını da azaltırlar [1].

Perforasyon hastaların yaklaşık % 1-2'sinde, genellikle ileumda, bazen de jejunumda görülür ya da toksik megakolonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar [1]. Perforasyon olduğunda peritonit gelişir. Özellikle kolonik perforasyon sonucu gelişen peritonit, ölümcül olabilir[1].

2.3.9.3. Obstrüksiyon

Crohn hastalığının doğal seyriinde obstrüksiyon önemli özelliktir. Hastalığın erken evresinde ödem ve spazm intermittan obstrüksiyon belirtilerine neden olur. Postprandiyal ağrı ve kusma ile kendini belli eder. Yıllarca süren inflamasyon progresif skartris (nedbe) dokusunun oluşumuna, fibrostenotik darlık ve striktüre neden olur [1].

2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tedavi

2.4.1. 5-ASA (Aminosalisilik asit)

Hafif ve orta derecede ÜK tedavisinde temel tedavi sülfasalazin ve diğer 5-ASA ajanlarıdır. 5-ASA lar PPAR γ (Peroksizom proliferatör aktive reseptör γ) ve NFK- β inhibisyonu üzerinden etki göstermektedir. Bu ajanlar ÜK'da remisyon indüksiyonunda ve remisyonun devam ettirilmesinde etkilidirler. Crohn hastalığında ise remisyon indüklemeye sınırlı bir role sahipken, remisyon devamlılığında etkileri çok daha azdır [1].

Bu grubun ilk üyesi olan sülfasalazin; sülfapiridine azo bağlayıcıyla bağlanmış 5-aminosalisilik asid (5- ASA) 'den ibarettir. Bu bileşenlerden sülfapiridin taşıyıcı kısım iken, temel etkili ve aktif kısım 5-ASA'dır [1].

Sülfasalazin hafif ve orta derecede ÜK için etkili bir tedavidir ve bazen Crohn kolitinde kullanılır, ancak yüksek oranda yan etkileri kullanımını sınırlar

[1]. Sülfasalazin yüksek dozlarda daha etkili olmasına rağmen, 6 veya 8 gr/gün dozu ile hastaların % 30'unda alerjik reaksiyonlar veya sulfapiridin kısmına atfedilebilecek baş ağrısı, anoreksiya, bulantı ve kusma gibi dayanılmaz yan etkiler ile birlikte aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları görülür [1]. Sülfapiridin düzeylerinden bağımsız olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında döküntü, ateş, hepatit, agranülositoz, hipersensitivite pnömonisi, pankreatit, kolitin kötüleşmesi ve oligo-azospermi yer alır. Düşük dozla başlanıp bir hafta içinde tedricen arttırılırsa doza bağlı yan etkiler en aza iner. Sülfasalazin ayrıca folat emilimini bozabilir, bu nedenle hastalara folik asit takviyesi verilmelidir [1].

Aminosalisilatlardan 5-ASA'nın topikal uygulamaya elverişli formları vardır. 5-ASA suppozituarları anal kanaldan itibaren 20 cm'ye, lavmanları ise splenik fleksuraya kadar aktif bileşiği ulaştırıp etkili olabilirler [1,44].

2.4.2. Glukokortikoidler

Remisyonun sağlanmasında en yaygın kullanılan immunosupresif ajan kortikosteroidlerdir. Orta veya şiddetli ÜK'li hastaların çoğunluğu oral veya parenteral glukokortikoidlerden yararlanır. 5-ASA'ya yanıt vermeyen aktif ÜK için glukortikoid dozu 40-60 mg/gün prednizondur. Ağır vakalarda ise parenteral 300 mg/gün hidrokortizon veya 40-60 mg/gün metilprednizolon uygulanabilir [1]. ÜK için yeni bir glukortikoid olan budesonid tamamen kolon içine salınır ve glukokortikoid yan etkilerine minimal düzeyde sahiptir. Budesonid dozu 8 hafta boyunca 9 mg/gün'dür ve doz azaltılmasına gerek yoktur [1].

Topikal olarak uygulanan glukokortikoidler de distal kolit için yararlıdır. Rektal tutulumu ve daha proksimal hastalığı olanlarda yardımcı olarak

kullanılabilir ancak topikal 5-ASA tedavisi distal ÜK tedavisinde topikal steroid tedavisinden daha etkilidir [1].

Glukokortikoidler, orta ve şiddetli CH'nın tedavisinde de etkilidir. % 30'luk bir plasebo yanıtına kıyasla indüksiyon tedavisinde % 60-70'lik bir remisyon başarı oranına sahiptirler [1]. Standart glukokortikoid formülasyonlarının sistemik yan etkileri, daha az emilmesi ilk geçiş anında glukokortikoid metabolizmasını arttıran daha güçlü formülasyonların geliştirilmesine yol açmıştır. Kontrollü ileal-salınımlı budesonid, daha az glukokortikoid yan etkileri sayesinde ileokolonik CH için neredeyse prednizona eşit olmuştur [1].

Glukokortikoidlerin ÜK veya CH'da idame tedavide rolü yoktur. Klinik remisyon indüklendikten sonra, klinik aktiviteye göre, glukokortikoid dozu normal 5 mg/haftadan fazla olmayan bir oranda azaltılmaya başlanmalıdır [1]. Genellikle 4-5 hafta içinde 20 mg/gün'e kadar azaltılabilir, ancak tamamen kesilmesi birkaç ay sürebilir.

2.4.3. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin aktif veya sessiz ÜK tedavisinde hiçbir rolü yoktur. Bununla birlikte, kolektomi sonrası ÜK hastalarının yaklaşık üçte birinde meydana gelen "pouchitis", genellikle metronidazol ve/veya siprofloksasin ile tedaviye yanıt verir [1].

Metronidazol aktif inflamatuvar, fistül ve perianal CH'da etkilidir ve ileal rezeksiyon sonrası nüksü önleyebilir. En etkili doz, üçe bölünmüş dozda günde 15-20 mg/kg'dır ve tedavi genellikle birkaç ay devam eder. Siprofloksasin (500

mg/gün) aynı zamanda inflamatuvar, perianal ve fistülož CH için de faydalıdır ancak aşıl tendiniti ve rüptürüne yol açabilir. Aktif inflamatuvar, fistülize ve perianal CH'da kısa süre boyunca siprofloksasin ve metronidazol antibiyotikler ilk basamak ilaçlar olarak kullanılabilir [1].

2.4.4. Azotiyopürin

Azotiyopürin glukokortikoid bağımlı İBH'nın yönetiminde yaygın olarak kullanılan pürin analogudur [1]. Azotiyopürin hızla emilerek 6-MP' (6-Merkaptopürin) ye, daha sonra aktif son ürün olan, pürin ribonükleotid sentezi ve hücre proliferasyon inhibisyonuna yol açan tiyoinosinik aside metabolize edilir. Bu ilaçlar aynı zamanda immün cevabı baskırlar. Etkilerinin başlaması 3-4 hafta gibi erken bir zamanda görülebilir, ancak 4-6 aya kadar uzayabilir [1]. Azotiyopürin 2-3 mg/kg/gün dozunda, glukokortikoid bağımlı ÜK ve CH hastalarının üçte ikisinde glukokortikoid bağımlılığını başarılı şekilde azaltmıştır. Ayrıca ÜK ve CH idame tedavisi ve CH'da aktif perianal hastalık ve fistüllerin tedavisi için kullanılırlar [1].

Azotiyopürin genellikle iyi tolere edilse de, pankreatit hastaların% 3-4'ünde görülür, tipik olarak tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar ve ilaç durdurulduğunda tamamen geri dönüşlüdür [1]. Diğer yan etkiler arasında bulantı, ateş, döküntü ve hepatit bulunur. Kemik iliği supresyonu (özellikle lökopeni) doza bağılıdır ve tam kan hücre sayımının (CBC) düzenli olarak izlenmesini gerektirir [1]. Azotiyopürin ile tedavi edilen İBH hastalarında lenfoma gelişme riski dört kat daha yüksektir. Bu artmış risk, ilaçların, altta yatan hastalığın veya her ikisinin bir sonucu olabilir [1].

2.4.5. Anti-TNF Tedavi

2.4.5.1. İnfliximab

CH için onaylanan ilk biyolojik tedavi, TNF-a'ya karşı bir kimerik IgG1 antikoru olan ve daha sonra orta derecede şiddetli aktif ÜK'nin tedavisi için de kullanılmaya başlanan infliximab'dır [1]. Glukokortikoidlere, azotiyopürine veya 5-ASA'ya dirençli aktif CH'lı hastaların yaklaşık % 65'i IV infliksimab (5 mg/kg) tedavisine yanıt verir; üçte birinde ise tam remisyon sağlanır [1]. ACCENT-1 çalışması ile crohn hastalarının %40 ının her 8 haftada bir tekrarlanan infliximab infüzyonları ile en az 1 yıl süreyle remisyonu koruyacağını göstermiştir [1]. İnfliximab aynı zamanda refrakter perianal ve enterokutanöz fistülleri olan CH hastalarında da etkilidir ve ACCENT- II çalışmasında % 68'lik bir yanıt oranı (fistül drenajında % 50 azalma) ile % 50'lik tam remisyon oranı gösterilmiştir. Orta ve şiddetli ÜK'de infliximabın iki büyük deneme çalışması da,% 37-49'luk bir yanıt oranı ile etkinlik göstermiştir [1]. ÜK ve CH için infliximab uygulama şeması 0, 2 ve 6 haftada ve daha sonra 8 haftada bir indüksiyon dozajı olmak üzere aynıdır.

2.4.5.2. Adalimumab

Adalimumab, sadece insan peptit sekanslarını içeren ve deri altından enjekte edilen rekombinant bir insan monoklonal IgG1 antikordur [1]. Adalimumab, TNF'yi bağlayarak TNF ve hücre yüzeyi reseptörü arasındaki etkileşimi bloke ederek TNF işlevini nötralize eder. Bu sayede, infliksimab ilebenzer bir etki mekanizmasına sahip olmasına rağmen, daha az immünojeniktir [1]. Adalimumab orta ve şiddetli CHve ÜK tedavisi için onaylanmıştır.

2.4.6. Anti İntegrin Tedavi

İntegrinler lökositlerin hücre yüzeyinde eksprese edilir ve vasküler lökosit adezyon araçları olarak işlev görürler.

2.4.6.1. Natalizumab

Natalizumab, CH'lı hastaların remisyon indüksiyon ve remisyon devamlılığında etkili olduğu gösterilen α 4-integrin'e karşı rekombinant insanlaştırılmış bir IgG4 antikordur. Refrakter CH veya anti-TNF tedavisine yanıtız olan hastaların tedavisi için Şubat 2008'de onay almıştır. Natalizumab IV (intravenöz), her 4 haftada bir 300 mg uygulanır. 3 aylık tedavi sonrası yanıt ve remisyon oranları, yaklaşık olarak % 60 ve % 40'dır, 36 hafta sonunda % 40'lık sürekli bir remisyon oranı vardır [1].

CH için yapılan klinik bir çalışmada 1043 hasta arasında sekiz adet natalizumab infüzyonundan sonra ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML) olgusu gözlenmiştir [1]. PML'nin gelişimi için en önemli risk faktörü, yetişkin popülasyonun % 50-55'inde görülen John Cunningham (JC) polyomavirüsüne maruz kalmaktır. PML'nin gelişmesi için diğer bir risk faktörü ise, özellikle 2 yıldan daha uzun süren tedavi süreleridir [1]. Tüm hastaların natalizumab tedavisine başlamadan önce JC virüs antikorunabakılması önerilir. Daha sonra JC virüsü serolojileri her 6 ayda bir ölçülür, çünkü hastaların % 1-2'sinde her yıl serokonversiyon gerçekleşir [1].

2.4.6.2. Vedolizumab

Bir başka integrin inhibitörü olan vedolizumab, α 4 β 7 integrine karşı spesifik olarak yönlendirilmiş bir monoklonal antikordur. Anti-TNF veya

immünomodülatöre yetersiz yanıt veren veya yanıt vermeyen hastalar için endikedir. Vedolizumab, kan-beyin bariyerini geçmediği için JC antikoru pozitif olan hastalar için bir seçenektir [1].

İBH tedavisi için onay alan biyolojik ajanlar **tablo-4**'de özetlenmiştir.

Tablo 4-İBH tedavisinde kullanılan ajanlar ve dozları

İsim	Endikasyon	Kullanım şekli	Doz	
			Başlangıç	İdame
Adalimumab	ÜK ve CH	Subkutan	1.gün 160 mg, 8. Gün 80 mg,	40mg/hafta
Sertolizumab	CH	Subkutan	0-2 ve 4.hafta 400 mg	400 mg/4hafta
İnfliximab	ÜK ve CH	İntravenöz	0-2 ve 6.hafta 5mg/kg	5 mg/kg/8 hafta
Vedolizumab	ÜK ve CH	İntravenöz	0-2 ve 6. Hafta 300 mg	300 mg/8 hafta
Natalizumab	CH	İntravenöz	-	300 mg /4 hafta
Ustekinumab	CH	İntravenöz	<55 kg=260 mg, 56-85=390 mg, >85 kg=520 mg	90 mg/8 hafta

2.4.7. Biyolojik Ajanların Yan Etkileri

2.4.7.1. Antikor Gelişimi

Infliximab'a karşı antikorların gelişimi, infüzyon reaksiyonlarının artması ve tedaviye yanıtın azalması ile ilişkilidir. Mevcut uygulama olan periyodik (her 8 haftada bir) infüzyonun aksine talep üzerine veya epizodik infüzyonlardan antikor geliştirme riski nedeniyle uzak durulmalıdır [1]. İnfliximab yanıt kalitesi veya infliximab infüzyonuna yanıt süresi azaldığında antikor gelişiminden şüphe edilmelidir. Dozlama aralıklarının azaltılması veya dozajın 10 mg/kg'a çıkarılması, etkinliği tekrar sağlayabilir. Bir hastada yüksek antikor varsa infliximab düzeyi düşükse, başka bir anti-TNF tedavisine geçmek en iyisidir.

Çoğu akut infüzyon reaksiyonu ve serum hastalığı glukokortikoidler ve antihistaminikler ile yönetilebilir. Bazı reaksiyonlar ciddi olabilir ve özellikle bir hastada antikor varsa, tedavide değişiklik gerekebilir [1].

2.4.7.2. Non-Hodgkin Lenfoma

Crohn hastalarında Non Hodgkin Lenfoma (NHL) gelişme riski 2: 10,000 olup bu sayı genel popülasyondan biraz daha yüksektir [1]. NHL riski en yüksek 65 yaş üstü hastalarda olup, 50 ile 65 yaşları arasında orta derecede risklidir. Anti-TNF tedavisinde bu risk yaklaşık 6: 10,000 olup artmıştır.

2.4.7.3. Deri Lezyonları

Yeni başlangıçlı sedef hastalığı benzeri psöriyatik cilt lezyonları, anti-TNF tedavisi ile tedavi edilen İBH hastalarının yaklaşık% 5'inde gelişir. Çoğu zaman, bu lezyonlar topikal olarak tedavi edilebilir ve nadiren anti-TNF tedavisinin azaltılması, değiştirilmesi veya durdurulması gerekir.

Melanom riski, anti-TNF kullanımı ile neredeyse iki kat artmıştır. Nonmelanoma deri kanseri riski özellikle bir yıldan daha uzun süre azotiyopürinle birlikte biyolojik ajan kullananlarda artar. Anti-TNF kullanan hastalar yılda en az bir kez cilt kontrolü yaptırmalıdır [1].

2.4.7.4. Enfeksiyonlar

Tüm anti-TNF ilaçları, özellikle yayılmış histoplazmoz ve koksidioidomikoz dahil olmak üzere latent tüberküloz ve fırsatçı mantar enfeksiyonların reaktivasyonu gibi artan enfeksiyon riskleri ile ilişkilidir. Bu nedenle anti-TNF tedavisine başlamadan önce hastalardan PPD veya Quantiferon testi ile birlikte akciğer röntgeni mutlaka görülmelidir [1].

65 yaşın üzerindeki infliksimab veya adalimumab alan hastalar, 65 yaşın altındakilere göre daha yüksek enfeksiyon ve ölüm oranlarına sahiptir [1].

2.5. Depresyon

2.5.1. Tanım

Depresyon, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve sitokin salınımı ile güçlü bağlantıları olan çok yaygın multifaktöriyel bir hastalıktır [45]. Bedensel işlevlerde bozukluk, uyku bozuklukları, iştah kaybı, cinsel isteklerde değişme, toplumsal rollerde kendini yetersiz hissetme, intihar düşüncesi ya da girişimi, gerçeği değerlendirmede bozukluk gibi farklı durumları içerebilir [46]. Birinci basamak hastalarının yaklaşık % 5-10'unda depresyon saptanmaktadır [47]. Son araştırmalar, antidepresanların kullanımının, inflamatuvar sitokin üretimini zayıflatırken depresyonu iyileştirebileceğini göstermiştir [48].

2.5.2. Epidemiyoloji

Depresyon bütün psikiyatrik bozukluklar içinde yaşam boyu yaygınlığa sahip en sık görülen hastalıktır. Yapılan çalışmalara göre majör depresif bozukluk (MDB) oranı yaşam boyu %5 ile %17 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat daha yaygın görülür. Hastaların yarısı 20-50 yaş arasındadır. Güncel çalışmalar depresif bozukluğun 20 yaş altı bireylerde de giderek artan sıklıkta görüldüğünü göstermektedir [49].

2.5.3. Klinik Belirtiler

Genel bir isteksizlik ve depresif duygu durumu depresyonun temel belirtileridir. Hastalar üzüntülü, kederli, umutsuz olabilirler veya kendilerini değersiz hissedebilirler. İntiharı düşünceleri görülebilir. Hastaların neredeyse tamamı

enerji azlığından şikâyet eder. Performansları bozulmuştur. Yaptıkları işe yoğunlaşmada ve işleri bitirmekte zorluk çekerler. Genel olarak iştah kaybı ve kilo kaybı görülse de bazı hastalarda atipik olarak iştah artışı ve kilo alımı da görülebilir [49]. Eşlik eden kronik hastalıkların seyrini etkileyebilir. Depresyona bağlı somatik yakınmalar kronik hastalık tedavisini karmaşık bir hale getirebilir.

2.5.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Depresyon Arasındaki İlişki

Depresyon ve inflamasyon arasındaki ilişki artık bilinmektedir. Depresyon hastalarında proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) akut faz proteinleri, kemokinler ve hücresel adezyon moleküllerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinlerin nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyonu, sinaps plastisitesi ve sinaps davranışı dâhil olmak üzere, depresyonu karakterize eden birçok patofizyolojik alanla etkileşime girdiği bulunmuştur [52]. Bu sitokinler, vagus sinir afferentlerinde eksprese edilen reseptörleri aktive edebilir ve bu da merkezi nörotransmitter salınımını ve davranışını değiştirebilir [59]. Sitokinlerin sağlıklı gönüllülere ve hayvanlara uygulanması, bu mekanizma yoluyla depresif ruh hali ve hastalık davranışına neden olabilir [60-61]. Bu yüzden İBH'da verilen anti-TNF gibi sitokin antagonistleri ile yapılan tedavi, hastalıkla ilişkili depresyon davranışını iyileştirebilir [62].

Depresyon aynı zamanda, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonu ve dolaşımdaki kortizol seviyelerinin artmasıyla da klasik olarak ilişkilendirilir [63]. HPA ekseninin kronik stres ortamında veya İBH dâhil kronik inflamasyon sırasında meydana gelen uzun süreli aktivasyonu sonucunda

glukokortikoid reseptör duyarlılığının azalmasına yol açan kronik kortizol yüksekliği meydana gelir [64-65]. Azalan glukokortikoid reseptör hassasiyeti, potansiyel olarak risk altındaki İBH hastalarında immünolojik tepkileri ve inflamasyonu artırır [66-67].

Yapılan birkaç çalışma, İBH hastalarının depresyon yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu ve bu depresyonun İBH prognozunu kötüleştirdiğini göstermiştir. İBH patogenezindeki bozulmuş immün yanıt nedeniyle ağrı, fiziksel aktivitede azalma, tedavinin yan etki göstermesi, hastane yatışları, kronik hastalık olması, relapslar göstermesi, cerrahi operasyon ve kanser gelişme riski olması, sürekli acil tuvalet gereksinimi duyması, prognozunun belirsiz olması, cinsel isteksizlik gibi nedenler İBH hastalarında depresyona yatkınlığı artırmaktadır. Yapılan çalışmalar ayrıca İBH alevlenmesinin baskılanmasının depresyon ve anksiyete semptomlarında azalmayı sağladığını göstermiştir [68].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız Haziran 2018 ve Ocak 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran hastalar ile gastroenteroloji servisinde yatarak takip edilen, aktif ÜK ve CH tanılı hastalar dâhil edilmiştir. Hastaların depresyon ve anksiyete düzeyleri Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile değerlendirilmiş olup aldıkları tedavi ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Mevcut çalışma protokolü için Gazi Üniversitesi Etik Komisyon tarafından onay alınmıştır. Hastalara sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgi verilmiş, yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Endoskopik ve patolojik olarak inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış olmak
- Aktif hastalık döneminde olmak
- Eş zamanlı madde bağımlılığı, psikiyatrik hastalık ya da nörolojik hastalık olmamak
- Son 1 yılda psikotrop ilaç kullanmamış olmak

3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Gönüllü olmayı ve onam formunu imzalamayı reddetmek
- Okuma yazma bilmemek

- Aktif olarak psikiyatrik tedavi altında olmak
- Madde kullanım bozukluğu olmak

3.2. Çalışma Akışı

Klinik, laboratuvar, endoskopik ve histolojik değerlendirme sonrası güncel ECCO kılavuzuna göre inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konulan ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde ve gastroenteroloji servisinde takipli olan hastalara çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Katılmak istediğini belirten hastalara çalışma detaylı olarak anlatıldı ve yazılı onamları alındı. Tüm hasta gruplarının sosyodemografik anksiyete seviyeleri Beck Depresyon Ölçeği (Ek-2) ve Beck Anksiyete Ölçeği (Ek-3) ile tedaviye başlamadan önce ve inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisine başladıktan 3 ay sonra iki kez değerlendirilmiştir. Anketler çalışmaya katılan kişinin kendisi tarafından doktor gözetiminde doldurulmuştur. Tedaviye başlamadan önce anket günü hastalık aktivitesi CH için Harvey-Bradshaw İndeksi (Ek-4) , ÜK için Mayo skorlaması (Ek-5) ile semikantitatif olarak belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Hastaların remisyonda olup olmadığı bu indekslere göre belirtilmiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik verileri değerlendirmek ve kayıt altına almak için kendi hazırladığımız sosyodemografik veri formu kullanıldı (Ek-1)

3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği

Depresyon açısından riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini ölçmek için kullanılmaktadır. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Beck Depresyon Ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [69]. Kendi kendini değerlendirme ölçeğidir. Sağlıklı bireylere ya da psikiyatrik hasta gruplarına uygulanabilir. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir (Ek-2).Her soru 0 ile 3 arasında puanlandırılır. Toplam skor 0 ile 63 arasında değişmektedir ve aşağıdaki şekilde kategorize edilir [70].

- Normal: 0-9
- Hafif Depresyon: 10-18
- Orta Depresyon: 19-29
- Ağır Depresyon: 30-63

3.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen toplam 21 sorudan oluşan bir envanterdir [71]. Her soru 0 ile 3 arasında puanlandırılır ve aşağıdaki şekilde kategorize edilir (Ek -3);

- Minimal düzeyde anksiyete belirtileri: 0-7
- Hafif düzeyde anksiyete belirtileri: 8-15
- Orta düzeyde anksiyete belirtileri: 16-25
- Ağır düzeyde anksiyete belirtileri: 26-63

3.3.4. Mayo Klinik Ülseratif Kolit Hastalık Aktivite İndeksi

Ülseratif Kolit takibinde hastalık şiddetini derecelendiren skorlama sistemidir. Dışkı paterni, rektal kanama şiddeti, endoskopik bulgular ve hekimin genel iyilik halini değerlendirilmesiyle sonuçlar elde edilir (Ek-4). Toplam skor 0-12 arasında değişmektedir, yüksek skor daha şiddetli kliniği ifade eder. 2 puan ve altı skorlar remisyonu, 3-5 puan hafif hastalığı, 6-10 puan orta şiddetli hastalığı ve 11-12 puan şiddetli hastalığı gösterir.

3.3.5. Harvey-Bradshaw İndeksi

Crohn Hastalığı izleminde hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Dışkı paterni, ortalama karın ağrısı sayısı, genel iyilik hali, sistemik komplikasyonlar, batında kitle olup olmadığı ile puanlama yapılır. (Ek-5).5 puan altı remisyonu, 5-7 puan arası hafif hastalığı, 8-16 arası orta şiddette hastalığı ve 16 puan üzeri şiddetli hastalığı gösterir.

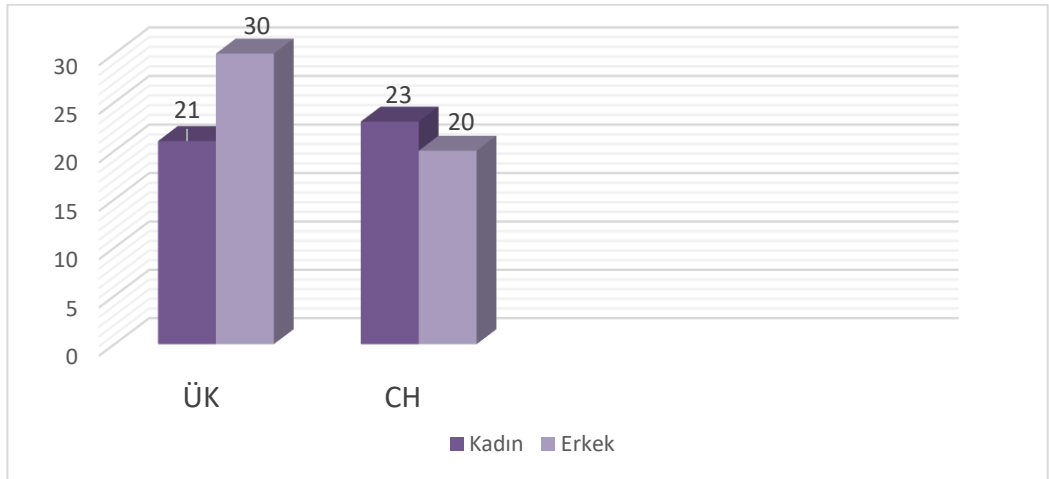
3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences 22 (SPSS, Inc, Chicago IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Normal dağılım göstermeyen gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırması için Mann-Whitney Utesti kullanılmıştır. Gruplar arası sürekli verilerin karşılaştırılması için normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildikten sonra wilcoxon testi kullanılmıştır. Güven aralığı %95 düzeyine göre p değeri $< 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza yaşları 18 ile 65 arasında değişen (ortalama $39,65 \pm 13,93$ yıl) 51 hasta ÜK (21 kadın, 30 erkek), 43 hasta (23 kadın, 20 erkek) CH olacak şekilde toplam 94 hasta dâhil edilmiştir. ÜK grubunda yaş ortalaması $40,25 \pm 14$; CH grubunda $38,9 \pm 13,8$ olarak görüldü. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmedi. Cinsiyet dağılım yüzdeleri **şekil 1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1-Cinsiyet dağılım yüzdesi

Hastaların sosyodemografik özellikleri **tablo-5** 'de özetlenmiş olup ÜK grubunda aktif sigara içicilik oranı %33,3, CH grubunda %31,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 5-Demografik veriler

Parametreler (N=94)	
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	44 (% 46,8)
Erkek	50 (% 53,2)
Yaş, yıl	
Ortalama±ss	39,65±13,93
Ortanca (minimum-maksimum)	40 (18-65)
Ülseratif Kolit (n=51)	
Ortalama yaş±ss	40.25±14
Ortanca (minimum-maksimum)	40 (18-65)
Crohn Hastalığı, (n=43)	
Ortalama yaş±ss	38,9± 13,8
Ortanca (minimum-maksimum)	37 (18-64)
Aktif sigara n(%)	
Ülseratif Kolit	17 (%33,3)
Crohn Hastalığı	13 (%30,2)

4.2. Hastalık aktivitesi ve aldıkları tedavi

Crohn hastalığı için aktivasyon göstergesi olan Harvey-Bradshaw İndeksi ortalaması $8,09 \pm 1,9$ iken en düşük aktivite skoru 5, en yüksek ise 13'dü. Harvey-Bradshaw indeksine göre crohn hastalarının %46'sı hafif hastalığa, %53,5 orta şiddette hastalığa sahipti. Ülseratif kolit için ise Mayo Klinik ülseratif kolit aktivite indeksi ortalaması $7,75 \pm 1,32$ iken en düşük aktivite skoru 4 en yüksek ise 11'di. Mayo Klinik ülseratif kolit aktivite indeksine göre ÜK hastalarının %9,8'i hafif hastalık, % 86,3'ü orta şiddetli hastalık, %3,9'u şiddetli hastalığa sahipti.

Hastaların aldıkları tedavi **tablo-6**'da özetlenmiştir.

Tablo 6- Aldıkları Tedavi, n (%)

	ÜK N=51	CH N=43	Toplam N=94
5-ASA (oral)	17 hasta (%33,3)	7 hasta (%16,3)	24 hasta (%25,5)
Azotiyopürin	12 hasta (%23,5)	9 hasta (%20,9)	21 hasta (%22,3)
Adalimumab	4 hasta (%7,8)	9 hasta (%20,9)	13 hasta (%13,8)
İnfliximab	9 hasta (%17,6)	13 hasta (%30,2)	22 hasta (%23,4)
Vedolizumab	9 hasta (%17,6)	3 hasta (%7)	12 hasta (%12,8)
Sertolizumab	0 hasta (%0)	2 hasta (%2,1)	2 hasta (%2,1)

4.3. Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği Skorları

Beck depresyon skoru 0 ile 23 arasında değişmekte olup tedavi öncesi tüm hasta grubunda ortalama $14,72 \pm 5,07$ 'di. Tedavi öncesi hastaların %12,8'i normaldi, %63,8'i hafif depresyon, %22,3'ü orta şiddetli depresyon, %1,1'i ise ağır depresyona sahipti. Beck anksiyete skoru ise 0-28 arasında değişmekte olup tedavi öncesi tüm hasta grubunda ortalama $10,29 \pm 3,68$ 'di. Tedavi öncesi hastaların %23,4'ü minimal düzeyde anksiyeteye, %64,9'u hafif düzeyde anksiyeteye, %11,7'si orta düzeyde anksiyeteye sahipti.

Tedavi öncesi tüm hasta grubunda kadınlarda Beck depresyon skoru ortalaması $13,89 \pm 4,98$ 'di, erkeklerde ise $15 \pm 5,09$ 'du. Tedavi öncesi kadınlarda Beck anksiyete skor ortalaması $10 \pm 3,48$ 'di, erkeklerde ise $10,5 \pm 3,8$ 'di. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında cinsiyete göre depresyon ve anksiyete düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Cinsiyete göre depresyon ve anksiyete düzeyi **tablo-7**'de özetlenmiştir.

Tablo 7- Cinsiyete göre depresyon ve anksiyete düzeyi değişimi

N=94	Kadın N=44	Erkek N=50	P
Tedavi öncesi Beck depresyon skoru			
Ortalama±ss	13,89±4,98	15,46±5,09	0,083 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	13 (6-26)	15 (5-30)	
Tedavi öncesi Beck anksiyete skoru			
Ortalama±ss	10±3,48	10,54±3,87	0,35 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	9 (6-22)	10 (5-22)	
Tedavi sonrası Beck depresyon skoru			
Ortalama±ss	5,91±2,34	6,24±2,15	0,337 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	6 (1-13)	6 (1-11)	
Tedavi sonrası Beck anksiyete skoru			
Ortalama±ss	3,11±2,15	3,66±2,23	0,28 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	3 (0-8)	10 (0-10)	
¹ Mann-Whitney U testi			

Hastalık aktivasyonu ile depresyon ve anksiyete arasında pozitif ilişki olup olmadığı veriler non-parametrik dağıldığı için spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Hem ülseratif kolit hem de crohn hastalarında hastalık aktivasyonu ile depresyon ve anksiyete arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05). **Tablo 8-**ve **tablo-9'**da özetlendi.

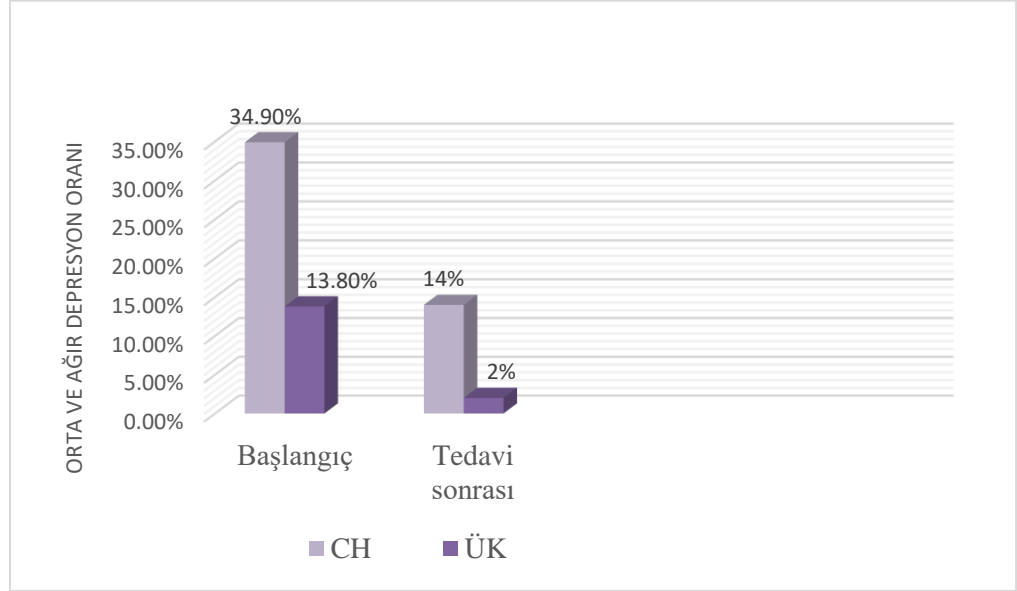
Tablo 8-ÜK hastalarında hastalık aktivasyon skoru ile ölçek puanları arasındaki ilişki

	Beck Depresyon skoru N=51	Beck Anksiyete Skoru N=51
Mayo Klinik ÜK Aktivite Skoru, r(p)	0,78 (<0,001)	0,474 (0,001)
r: Spearman's Correlations Coefficient		

Tablo 9-Crohn hastalarında hastalık aktivasyon skoru ile ölçek puanları arasındaki ilişki

	Beck Depresyon Skoru N=43	Beck Anksiyete Skoru N=43
Harvey-Bradsaw CH aktivite skoru, r(p)	0,708 (<0,001)	0,474(0,001)
r: Spearman's Correlations Coefficient		

Hastalık gruplarına göre incelendiğinde depresyon ve anksiyete düzeylerindeki değişim **şekil-2**'de özetlenmiştir.



Şekil 2-Anti TNF ya da immünmodölatörlerle tedavi edilen CH ve ÜK hastalarında depresyonda iyileşme oranları

Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi Beck depresyon skoru ortalaması $13,96 \pm 4,97$, Beck anksiyete skoru ortalaması $9,69 \pm 3,56$ 'dı. Bu ortalama inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi başlandıktan 3 ay sonra Beck depresyon skoru için $5,88 \pm 2,20$, Beck anksiyete skoru için $3,27 \pm 2,02$ olarak değişmiştir. Bu sonuçlarla ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında depresyon ve anksiyete düzeyleri açısından istatistik olarak iyileşme yönünde anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,01$). **Tablo-10** ve **tablo-11**'de özetlenmiştir.

Tablo 10- Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi ve sonrası depresyon düzeyi değişimi

N=51	Tedavi öncesi Beck depresyon skoru	Tedavi sonrası Beck depresyon skoru	P
Ortalama±ss	13,96±4.97	5,88±2,20	<0,001¹
Ortanca(minimum-maksimum)	13 (5-30)	6 (1-10)	

¹ Wilcoxon Test

Tablo 11- Ülseratif kolit hastalarında tedavi öncesi ve sonrası anksiyete düzeyi

N=51	Tedavi öncesi Beck anksiyete skoru	Tedavi sonrası Beck anksiyete skoru	P
Ortalama±ss	9,69±3,56	3,27±2,02	<0,001¹
Ortanca(minimum-maksimum)	9 (5-22)	3 (0-7)	

¹ Wilcoxon Test

Crohn hastalarında ise tedavi öncesi Beck depresyon skoru ortalaması 15,6±5,38, Beck anksiyete skoru ortalaması 11±3,74'dü. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi başlandıktan 3 ay sonra Beck depresyon skoru ortalaması 6,33±2,27, Beck anksiyete skoru ortalaması ise 3,56±2,42 olarak değişti. Crohn hastalarında da ülseratif kolit hastalarında olduğu gibi tedavi öncesi ve sonrasında depresyon ve anksiyete düzeyleri arasında istatistik olarak iyileşme yönünde anlamlı fark saptanmıştır (p<0,01). **Tablo-12** ve **tablo-13**'de özetlenmiştir.

Tablo 12-Crohn hastalarında tedavi öncesi ve sonrası depresyon düzeyi

N=43	Tedavi öncesi Beck depresyon skoru	Tedavi sonrası Beck depresyon skoru	P
Ortalama±ss	15,6±5,38	6,33±2,27	<0,001¹
Ortanca(minimum-maksimum)	15 (7-26)	6 (3-13)	

¹ Wilcoxon Test

Tablo 13-Crohn hastalarında tedavi öncesi ve sonrası anksiyete düzeyi

N=43	Tedavi öncesi Beck anksiyete skoru	Tedavi sonrası Beck anksiyete skoru	P
Ortalama±ss	11±3,74	3,56±2,42	<0,001¹
Ortanca(minimum-maksimum)	10 (6-22)	3 (0-10)	

¹ Wilcoxon Test

Tüm hasta grupları tedavi seçeneklerine göre incelendiğinde sadece sertolizumab başlanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon ve anksiyete düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$).Diğer tüm tedavi gruplarında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) Tedavi seçeneklerine göre anksiyete ve depresyon düzeyleri **tablo-14**ve **tablo-15**'de özetlenmiştir.

Tablo 14- Tüm hasta grubunda aldıkları tedaviye göre depresyon düzeyindeki değişim

N=94	Tedavi öncesi Beck depresyon skoru	Tedavi sonrası Beck depresyon skoru	P
5-ASA (n=24)			
Ortalama±ss	11,29±4,80	5±2,24	<0,001 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	11 (5-30)	5 (1-10)	
Azotiyopürin (n=21)			
Ortalama±ss	14±4,74	5±2,02	<0,001 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	13 (6-23)	6 (1-10)	
Adalimumab (n=21)			
Ortalama±ss	14±4,74	7,23±2,77	<0,001 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	15 (11-25)	7 (3-13)	
İnfliximab (n=22)			
Ortalama±ss	16,41±4,61	6,41±1,86	<0,001 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	16,5 (8-26)	6 (3-10)	
Vedolizumab (n=12)			
Ortalama±ss	16,83±4,36	6,75±1,65	0,002 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	17,5 (11-24)	6,5 (4-9)	
Sertolizumab (n=2)			
Ortalama±ss	20±7,07	7,5±3,53	
Ortanca(minimum-maksimum)	20 (15-25)	7,5 (5-10)	0,180¹
¹ Wilcoxon Test			

Tablo 15-Tüm hasta grubunda aldıkları tedaviye göre anksiyete düzeyindeki değişim

N=94	Tedavi öncesi Beck anksiyete skoru	Tedavi sonrası Beck anksiyete skoru	P
5-ASA (n=24)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	9,04±3,82 8 (6-20)	2,58±1,99 3 (0-7)	<0,001 ¹
Azotiyopürin (n=21)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	9,71±2,95 9 (5-16)	3,05±1,91 3 (0-6)	<0,001 ¹
Adalimumab (n=21)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	11,92±4,76 10 (7-22)	3,46±2,06 4 (0-8)	0,001 ¹
İnfliximab (n=22)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	10,95±3,13 10,5 (6-17)	4,09±2,3 4 (0-9)	<0,001 ¹
Vedolizumab (n=12)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	10,75±4,18 10 (6-22)	4,25±2,66 4 (1-10)	0,003 ¹
Sertolizumab (n=2)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	10,5±0,70 10,5 (10-11)	4±2,82 4 (2-6)	0,180¹
¹ Wilcoxon Test			

Ülseratif kolit hasta grubunda tedavi seçenekleri incelendiğinde adalimumab başlanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). İlaç gruplarına

göre Beck depresyon ve Beck anksiyete skor ortalamaları **tablo-16**ve **tablo-17**'de özetlenmiştir.

Tablo 16-Ülseratif kolit hastalarında aldıkları tedaviye göre depresyon düzeyindeki değişim

N=51	Tedavi öncesi Beck depresyon skoru	Tedavi sonrası Beck depresyon skoru	P
5-ASA (n=17)			
Ortalama±ss	12,06±5,46	5,29±2,56	<0,001 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	12 (5-30)	5 (1-10)	
Azotiyopürin (n=12)			
Ortalama±ss	12,5±3,45	5,33±2,06	0,002 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	12 (6-18)	5,5 (1-8)	
Adalimumab (n=4)			
Ortalama±ss	14±2,58	5,25±2,06	0,66¹
Ortanca(minimum-maksimum)	14 (11-17)	5 (3-8)	
İnfliximab (n=9)			
Ortalama±ss	15,89±3,58	6,56±1,87	0,008 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	15(12-22)	6 (3-9)	
Vedolizumab (n=9)			
Ortalama±ss	17,56±4,27	7,33±1,41	0,007 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	18 (11-24)	8 (5-9)	
¹ Wilcoxon Test			

Tablo 17-Ülseratif kolit hastalarında aldıkları tedaviye göre anksiyete düzeyindeki değişim

N=51	Tedavi öncesi Beck anksiyete skoru	Tedavi sonrası Beck anksiyete skoru	P
5-ASA (n=17)			
Ortalama±ss	9,65±4,30	3±2,15	<0,001 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	8 (6-20)	3 (0-7)	
Azotiyopürin (n=12)			
Ortalama±ss	8,75±2,34	2,92±2,02	0,002 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	9 (5-13)	3 (0-6)	
Adalimumab (n=4)			
Ortalama±ss	7,75±0,97	2,25±1,25	0,63¹
Ortanca(minimum-maksimum)	7,5 (7-9)	2 (1-4)	
İnfliximab (n=9)			
Ortalama±ss	10,11±2,66	4±1,93	0,007 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	9 (6-13)	4 (1-7)	
Vedolizumab (n=9)			
Ortalama±ss	11,44±4,53	4±2,06	0,007 ¹
Ortanca(minimum-maksimum)	10 (7-22)	4 (1-7)	
¹ Wilcoxon Test			

Crohn hasta grubunda tedavi seçenekleri incelendiğinde infliximab, azotiyopürin ve adalimumab alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon ve anksiyete düzeylerinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). İlaç gruplarına göre Beck depresyon ve Beck anksiyete skor ortalamaları **tablo-18** ve **tablo-19**'da özetlenmiştir.

Tablo 18-Crohn hastalarında aldıkları tedaviye göre depresyon düzeyindeki değişim

N=43	Tedavi öncesi Beck depresyon skoru	Tedavi sonrası Beck depresyon skoru	P
5-ASA (n=7)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	9,43±1,81 10 (7-11)	4,29±0,95 4 (3-6)	0,18 ¹
Azotiyopürin (n=9)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	16±5,65 14 (9-23)	6,33±1,93 6 (3-10)	0,008¹
Adalimumab (n=9)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	17,78±4,14 18 (13-25)	8,11±2,66 7 (5-13)	0,008¹
İnfliximab (n=13)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	16,77±5,32 18(8-26)	6,31±1,93 6 (4-10)	0,001¹
Vedolizumab (n=3)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	14,67±4,72 13 (11-20)	5±1 5 (4-6)	0,109 ¹
Sertolizumab (n=2)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	20±7,07 -	7,5±3,53 -	0,180 ¹
¹ Wilcoxon Test			

Tablo 19-Crohn hastalarında aldıkları tedaviye göre anksiyete düzeyindeki değişim

N=43	Tedavi öncesi Beck anksiyete skoru	Tedavi sonrası Beck anksiyete skoru	P
5-ASA (n=7)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	7,57±1,81 7 (6-10)	1,57±1,13 1 (0-3)	0,017 ¹
Azotiyopürin (n=9)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	11±3,31 11 (6-16)	3,22±1,85 3 (0-6)	0,007 ¹
Adalimumab (n=9)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	13,78±4,43 12(9-22)	4±2,17 4 (0-8)	0,007 ¹
İnfliximab (n=13)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	11,54±3,40 11(6-17)	4,15±2,60 4 (0-9)	0,001¹
Vedolizumab (n=3)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	8,67±2,30 10(6-10)	5±4,58 4 (1-10)	0,180 ¹
Sertolizumab (n=2)			
Ortalama±ss Ortanca(minimum- maksimum)	10,5±0,70 -	4±2,82 -	0,180 ¹
¹ Wilcoxon Test			

5. TARTIŞMA

Psikiyatrik hastalıklar genel sağlığı olumsuz yönde etkileyen bir toplum sağlığı problemi olmakla birlikte kronik hastalık varlığı, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştıran ya da prognozunu olumsuz etkileyen stresör faktörlerden biridir. Son araştırmalar, İBH hastalarında artmış depresyon ve anksiyete oranlarına dikkat çekmektedir [72]. Yine aynı şekilde anksiyete ve depresyon varlığı da kronik hastalık prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Prospektif bir çalışma, başlangıçta depresif belirtilerin daha yüksek olduğu İBH'lı bireylerin, daha hızlı nüks etme ve depresyon olmayan bireylere göre daha fazla sayıda relaps ihtimalinin olduğunu bildirmiştir [73].

Yapılan çalışmalar İBH tedavisinin aslında depresif belirtileri etkileyebileceğini göstermektedir. Minderhoud ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CH'lı 14 hastada bir ya da iki infliximab infüzyonu sonrasında depresif semptomlarda anlamlı derecede iyileşme saptanmıştır [74]. Depresif semptomlardaki iyileşmenin benzer bir sonucu, bir kez infliksimab infüzyonu verilen ve 8 hafta boyunca takip edilen 15 hastadan oluşan küçük bir çalışmada da bulunmuştur [75]. Bizim çalışmamızda da inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisine başlandıktan sonraki 3 aylık takipte BDÖ'ye göre orta ve ağır düzeyde depresyon semptomlarına sahip hasta sayısının anlamlı derecede azaldığını saptadık. Bu oran CH için tedavi öncesi %34,9, tedavi sonrası %13,8, ÜK hastaları için tedavi öncesi %14, tedavi sonrası %2 idi.

Bazı küçük çalışmalarda, CH ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıklarda depresif semptomlarda iyileşmenin anti-TNF tedavisinden sonra

hastalık aktivitesindeki iyileşme ile ilişkili olmadığı bulundu [75-76]. Tam tersi yönde depresyonu proinflamatuvar süreç ve hastalık aktivasyonu ile da ilişkilendiren önemli literatürler mevcuttur [77]. Bu ilişkiyi destekleyen, son zamanlarda yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, inflamatuvar hastalığı olmayan, ancak tedaviye dirençli depresyonu olan hastaların tedavisinde infliksimabın rolü değerlendirildi. Sadece bazal CRP düzeylerinde artış olan hastalarda depresif semptomlarda bir iyileşme bulundu [78]. Yapılan başka bir çalışmada ise, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların aktivite dönemlerinde anksiyete prevalansı %80, depresyon prevalansı %60 olarak bildirilmiştir [58]. Bizim çalışmamızda ise aktif dönemde hastaların %63,8'i hafif depresyon, %22,3'ü orta şiddetli depresyon, %1,1'i ağır depresyona sahipti. Çalışmamızda aktif hastalık döneminde depresyon ve anksiyete düzeylerindeki artışın depresyon ve anksiyete düzeylerindeki artışa göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı zamanda hastalık aktivasyon skoru ile depresyon ve anksiyete skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmamızda alınan tedaviler karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyete semptomlarında iyileştirme anlamında birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitli hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde örneklem büyüklüğümüzün küçük olması nedeniyle sadece infliximab, azotiyopürin ya da adalimumab alan Crohn hastalarında ve 5-ASA (oral) kullanan ($n=17$) ülseratif kolit hastalarında depresyon ve anksiyete semptomlarında anlamlı iyileşme sağlanmıştır ($p=0,001$). Tüm hasta grubuna baktığımızda ise sertolizumab hariç tüm tedavi gruplarında depresyon ve

anksiyete düzeyleri anlamlı şekilde iyileşme göstermiştir ($p<0,001$). Sertolizumab (n=2) ile tedavi edilen hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyete semptomlarında anlamlı bir iyileşme bulunmamasının nedeni olarak hasta sayısının azlığı gösterilebilir.

Sonuç olarak çalışmamız, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, depresyon gibi psikolojik komorbiditelerin de dâhil olduğu hastalığın tüm yönlerini tedavi etmenin önemini vurgulamaktadır. Komorbid depresif ve anksiyöz semptomların inflamatuvar bağırsak hastalığının belirtisi olabileceği ve hatta hastalık prognozuna katkıda bulunabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu çalışma göstermektedir ki; inflamatuvar bağırsak hastalığının remisyona girmesini hedefleyen immünsüpresif ve immünmodülatör ilaçlar ayrıca bu hastalıkla birlikte psikolojik parametreleri de iyileştirebilir.

Hem inflamatuvar bağırsak hastalığının patofizyolojisinin hem de hastalıkla çok sık ilişkilendirilen psikolojik komorbiditelerin anlaşılması önemli olduğu için bu alana ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalarında aldıkları tedavilerin depresyon ve anksiyete üzerine etkilerini araştırdığımız bu çalışmada elde ettiğimiz verilerde;

- Tedavi öncesi hastalık aktivasyon ölçeği ile yapılan değerlendirmede ÜK hastalarının %9,8'i hafif hastalık, % 86,3'ü orta şiddetli hastalık, %3,9'u şiddetli hastalığa sahipti. Crohn hastalarının ise %46'sı hafif hastalığa, %53,5 orta şiddette hastalığa sahipti.

- Tedavi öncesi BDÖ ve BAÖ kullanılarak yapılan değerlendirmede hastaların %12,8'i normaldi, %63,8'i hafif depresyon, %22,3'ü orta şiddetli depresyon, %1,1'i ise ağır depresyona sahipti. Tedavi öncesi hastaların %23,4'ü minimal düzeyde anksiyeteye, %64,9'u hafif düzeyde anksiyeteye, %11,7'si orta düzeyde anksiyeteye sahipti.

- Cinsiyet ile depresyon ve anksiyete düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

- Hastalık aktivasyonu ile depresyon ve anksiyete düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

- Tüm hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon ve anksiyete düzeyleri karşılaştırıldığında aldıkları tedavinin depresyon ve anksiyete üzerinde de olumlu etkileri olduğu saptandı ($p<0,001$).

7. KAYNAKLAR

1. L. Kasper, S. Fauci, L. Hauser, L. Longo, *Harrison's principles of internal medicine*, 19th. Edition, 2015
2. Eminler AT, Toka B, Uslan Mİ, *İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Barsak Mikrobiyotası. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue): 81-85*
3. Loddo I and Romano C (2015) *Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. Front. Immunol. 6:551.*
4. Lesley A. Graff, John R. Walker, Lisa Lix, Ian Clara, *The Relationship of Inflammatory Bowel Disease Type and Activity to Psychological Functioning and Quality of Life Clinical gastroenterology and hepatology 2006;4:1491–1501*
5. Katon W, Ciechanowski P. *Impact of major depression on chronic medical illness. J Psychosom Res. 2002;53:859-63.*
6. Mawdsley JE, Rampton DS. *Psychological stress in IBD: new insights in pathogenic and therapeutic implications. Gut. 2005;54:1481-91. 7.*
7. Leue C, van Os J, Neeleman J, de Graaf R, Vollebergh W, Stockbrügger RW. *Bidirectional associations between depression/ anxiety and bowel disease in a population based cohort. J Epidemiol Community Health. 2005;59:434-5.*
8. Blume J, Douglas SD, Evans DL. *Immune suppression and immune activation in depression. Brain Behav Immun. 2011;25:221-9. 10.*
9. Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. *Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Pharmacol Ther. 2013;137:283-97.*
10. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. *It's not just about the gut: managing depression and anxiety in inflammatory bowel disease. Practical Gastroenterol. 2010;34:11-25.*
11. Podolsky DK. *Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2002;347:417-29. 2.*
12. Sartor RB. *Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3:390-407.*
13. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM, *The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease colors in ibd study group and neopics. gastroenterology. 2014 nov; 147(5):990-1007.e3.*
14. Baumgart DC, Sandborn WJ *Crohn's disease. Lancet. 2012 Nov 3; 380(9853):1590-605.*

15. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. *Ulcerative colitis. Lancet.* 2012;380:1606–1619
16. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, Coutu JA. *Sphero plastic phase of mycobacteria isolated from, a patient: with Crohn's disease. J Clin Microbiol* 1986;24:357
17. Graham DY, Markesich DC, Yoshimura HH. *Mycobacteria and inflammatory bowel disease. Results of Culture. Gastroenterology* 1987;92:436
18. Harries AD, Baird A, Rhodes J. *Non. smoking: a feature of ulcerative colitis. BMJ* 1982;284:706. 18.
19. Calkins B. *Smoking factors in ulcerative colitis and Crohn disease in Baltimore. Am J Epidemiol* 1984;120:498 19.
20. Calkins BM. *A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci* 1989;34:1841
21. Russel MG et al. *Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology* 1997;113:377
22. *Royal Collage of General Practitioners. Oral Contraceptives and Health. London: Pitman Medical, 1974*
23. Kaymakoğlu S. *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Ed. Ökten A. Gastroenterohepatoloji, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. 2001:189-211*
24. 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.*
25. Kılıç, Z. M. Y. Uysal, S.Nadir, *inflamatuvar barsak hastalıklarında etyopatogenez güncel gast. Dergisi 11(1) p.34-39*
26. Uslu, N., et al., *Çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında noninvasif bir belirteç: fekal kalprotektin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2011. 54: p. 22-7.*
27. Parth J. Parekh, MD1, Edward C. Oldfi eld IV, MS, Vaishnavi Challapallisri, MD1, J. Catsby Ware, PhD3 and David A. Johnson, MD, MACG, FASGE, FACP 4, *Sleep Disorders and Inflammatory Disease Activity: Chicken or the Egg? Am J Gastroenterol* 2015; 110:484–488; doi: 10.1038/ajg.2014.247; published online 26 August 2014
28. *Management of acute severe ulcerative colitis Saurabh Kedia, Vineet Ahuja, and Rakesh Tandon, World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 Nov 15; 5(4): 579–588*

29. James D. Lewis, M.D. M.S. C.E. Shaokun Chuai, MS, Lisa Nessel, MSS, MLSP, Gary R. Lichtenstein, MD, Faten N. Aberra and Jonas H. Ellenberg, Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Dec; 14(12): 1660–1666
30. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–899.
31. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323:1228–1233.
32. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet.* 1990;336:357–359.
33. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut.* 1994;35:950–954.
34. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1990;113:373–384.
35. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Alim. Pharmacol Ther.* 2003;18:1–5.
36. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies Peter Laszlo Lakatos and Laszlo Lakatos, *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 7; 14(25): 3937–3947
37. Molodecky, N.A. Soon, I.S., Rabi, D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 142: 46–54
38. Ng, S.C, Bernstein, C.N. Vatn, M.H. and Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62: 630–649
39. Loftus, E.V. Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1504–1517
40. Burgmann, T., Clara, I., Graff, L. et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis—how much is irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 614–620
41. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management, Joseph D. Feuerstein, Adam S. Cheifetz, *Mayo Clin Proc.* n July 2017;92(7):1088-1103 n

42. Cheifetz, A.S. *Management of active Crohn disease, JAMA*,2013; 309: 2150–2158
43. Baumgart, D.C. and Sandborn, W.J. *Crohn's disease. Lancet.* 2012; 380: 1590–1605
44. Joel Ed, M. ve Appleyard M, *Investigating IBD in the 21st Century, J R Soc Med.* 2003 Apr; 96(4): 167–171
45. Hasler G.*Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry* 2010;9:155–61.
46. Sadock, B.J. P. Ruiz, and V.A. Sadock, *Kaplan &Sadock'sSynopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry.* 2014: Lippincott Williams &Wilkins
47. Katon W, Schulberg H, *Epidemiology of depression in primary care. Gen Hosp. Psychiatry* 1992;14:237–47.
48. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, etal *Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology* 2000;22:370–9
49. Association, A.P,*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5.* 2013: Amer Psychiatric Pub Incorporated
50. Maloy KJ, Powrie F. *Intestinal homeostasis and its break down in inflammatory bowel disease. Nature.* 2011;474(7351):298-306.
51. Biancheri P, Giuffrida P, Docena GH, MacDonald TT, Corazza GR, Di Sabatino *The role of transforming growth factor (TGF)- β in modulating the immune response and fibrogenesis in the gut. Cytokine&growth factor reviews.* 2014;25(1):45-55.
52. Raison CL, Capuron L, Miller AH.*Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol.* 2006 Jan;27(1):24-31
53. Karush, A.Daniels, G.E. Flood, C. et al. *Psychotherapy in chronic ulcerative colitis. 1st ed. WB Saunders, Philadelphia; 1977*
54. Rubin DT, Hanauer SB.*Smoking and inflammatory bowel disease.Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Aug;12(8):855-62
55. Schwarz SP, Blanchard EB. *Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel diseaseBehav Res Ther.* 1991;29(2):167-77.
56. Sainsbury A, Heatley RV. *Review article: psychosocial factors in the quality of life of patients with inflammatory bowel diseaseAliment Pharmacol Ther.* 2005 Mar 1;21(5):499-508.
57. Porcelli P, Zaka S, Centonze S, Sisto G.*Psychological distress and levels of disease activity in inflammatory bowel disease.Italy. Gastroenterol.* 1994 Apr;26(3):111-5.

58. Porcelli P, Leoci C, Guerra V. A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1996 Aug;31(8):792-6.
59. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, et al. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:289–300.
60. Loftis JM, Huckans M, Morasco B. Neuroimmunemechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol. Dis* 2010 Mar;37(3):519-33
61. Simen BB, Duman CH, Simen AA, et al. TNF α signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol Psychiatry* 2006 May 1;59(9):775-85
62. D’Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor α signaling during peripheral organ inflammation. *The Journal of Neuroscience*, February 18, 2009; 29(7):2089–2102
63. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008 Sep;31(9):464-8
64. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012 Apr 17; 109(16)
65. Yang N, Ray DW, Matthews LC. Current concepts in glucocorticoid resistance. *Steroids* 2012 Sep;77(11):1041-9
66. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003 Sep;160(9)
67. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009 May 30;373(9678)
68. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan;70(1):31-41
69. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi.* 1989;7(23):3-13.
70. Aydemir O, Envanteri KEBD. *Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. 1. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, Ajans Matbaacılık. 2000:121-5.*

71. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
72. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, et al. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol. Community Health.* 2001;55:716–720
73. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom. Med.* 2004;66:79–84
74. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue? *World J. Gastroenterol.* 2007;13:2089–2093.
75. Guloksuz S, Wichers M, Kenis G, et al. Depressive symptoms in Crohn's disease: relationship with immune activation and tryptophan availability. *PLoS One.* 2013;8:e60435
76. Ertenli I, Ozer S, Kiraz S, et al. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol. Int.* 2012;32:323–330
77. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2009;71:171–186
78. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:31–41.

8. ÖZET

Anti-TNF ya da immünmodülatörler ile tedavi edilen inflamatuvar bağırsak hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığının karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı İBH tanısı ile takip altında olan olgularda hastalık tanısına ve aldıkları tedaviye göre; depresyon ve anksiyete seviyelerinin belirlenmesi ile tedavi seçeneklerinin depresyon ve anksiyete üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Method: Bu çalışma tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza yaşları 18 ile 65 arasında değişen 51 hasta ÜK, 43 hasta CH olacak şekilde toplam 94 hasta dâhil edildi. Sosyodemografik Veri Formu, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği ile veriler elde edildi. Sırasıyla Crohn ve Ülseratif Kolit hastaları için Harvey-Bradshaw aktivite skoru ile Mayo Klinik aktivasyon skorları hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırma non-parametrik Mann Whitney U testi aracılığıyla, bağımlı veri grupların karşılaştırılması non parametrik test olan Wilcoxon testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı ile araştırıldı, 0,05 den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Sonuç: ÜK grubunda yaş ortalaması 40,25±14; CH grubunda 38,9±13,8 olarak görüldü. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmedi. Crohn hastalığı için aktivasyon göstergesi olan Harvey-Bradshaw indeksine göre crohn hastalarının %46'sı hafif hastalığa, %53,5 orta şiddette hastalığa sahipti. Mayo Klinik Ülseratif kolit aktivite indeksine göre ÜK hastalarının %9,8'i hafif hastalık, % 86,3'ü orta şiddetli hastalık, %3,9'u şiddetli hastalığa sahipti. Tedavi öncesi hastaların %12,8'i normaldi, %63,8'i hafif depresyon, %22,3'ü orta şiddetli depresyon, %1,1'i ise ağır depresyona sahipti. Tedavi öncesi hastaların %23,4'ü minimal düzeyde anksiyeteye, %64,9'u hafif düzeyde anksiyeteye, %11,7'si orta düzeyde anksiyeteye sahipti. Hem ülseratif kolit hem de crohn hastalarında hastalık aktivasyonu ile depresyon ve anksiyete arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05). Tüm hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrasında depresyon ve anksiyete düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak iyileşme yönünde anlamlı fark saptandı (p<0,001). Tüm hasta gruplarında tedavi seçenekler incelendiğinde sirtalizumab başlanan hastalar hariç diğer tedavi gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon ve anksiyete düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre, anksiyete ve depresyon, İBH hastalarında göz önünde bulundurulması gereken klinik problemlerden biridir. İBH hastalarında, hastalık aktivasyon skoru ile depresyon ve anksiyete skoru arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının remisyona girmesini hedefleyen immünsüpresif ve immünmodülatör ilaçlar ayrıca bu hastalıkla birlikte psikolojik parametreleri de iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı, depresyon, anksiyete, hastalık aktivasyonu

9. SUMMARY

Comparison of depression and anxiety in inflammatory bowel patients treated with anti-TNF or immune modulators

Objects: The aim of this study was to determine, patients diagnosed with IBD, the incidence of depression and anxiety and compare the effects of anti inflammatory treatment options on depression and anxiety.

Methods: This is a single-center prospective study. A total of 94 patients, 51 had ulcerative colitis and 43 had Crohn's disease, with ages ranging from 18 to 65 were included in our study. Data were obtained with Sociodemographic Data Form, Beck Depression Scale and Beck Anxiety Scale. For the patients with Crohn's and Ulcerative Colitis respectively, Harvey-Bradshaw activity scores and Mayo Clinical activation scores were calculated. Comparison between groups was performed by non-parametric Mann Whitney U test and comparison of dependent data groups was performed by Wilcoxon test which is non parametric. The correlation between the variables was investigated by correlation coefficient. P values less than 0,05 were considered significant.

Results: The mean age in the UC group was $40,25 \pm 14$ years and in the CH group was $38,9 \pm 13,8$. No significant difference was observed between the groups in terms of age and gender. According to Harvey-Bradshaw index, which is an indicator of activation for Crohn's disease, 46% of Crohn's patients had mild disease and 53,5% had moderate disease. According to the ulcerative colitis activity index of the Mayo Clinic, 9,8% of UC patients had mild disease, 86,3% had moderate disease and 3,9% had severe disease. Before the treatment, 12,8% of the patients were normal, 63,8% had mild depression, 22,3% had moderate depression and 1,1% had severe depression. Before treatment, 23,4% of the patients had minimal anxiety, 64,9% had mild anxiety, 11,7% had moderate anxiety. There was a positive correlation between disease activation and depression and anxiety in both ulcerative colitis and crohn's patients ($p < 0,05$). When the depression and anxiety levels were compared in all patient groups before and after treatment, a statistically significant difference was found in the direction of improvement ($p < 0,001$). When the treatment options in all patient groups were examined, there was a significant difference in depression and anxiety levels before and after the treatment in all treatment groups except for those who were started with sertolizumab ($p < 0,05$).

Discussion: According to the results of our study, anxiety and depression are one of the clinical problems that should be considered in patients with IBD. There is a positive correlation between disease activation score and depression-anxiety score in IBD patients. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs aimed at remission of inflammatory bowel disease can also improve psychological parameters as well as this disease.

Keywords: Inflammatory bowel disease, ulceratives colitis, crohn disease, depression, anxiety, disease activation

10. EKLER

10.1. Ek-1 Demografik veriler

Ad:

Soyad:

Yaş:

Eğitim durumu:

Çalışıyor musunuz?:

Meslek:

Medeni durum:

Çocuğunuz var mı?:

- Evet ise kaç tane?:

Telefon:

Email adresi:

Bilinen hastalık:

Geçirilmiş cerrahi öyküsü:

Sigara:

Alkol:

10.2. Ek-2 Beck Depresyon Ölçeği

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir.

Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
 1. Cezalandırılabilirliğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.

3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
 1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
 1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
 1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
 1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
 1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
 1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
 1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
 2. İştahım çok azaldı.
 3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
 1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
 1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.

2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Toplam Puan:

10.3. Ek-3 Beck Anksiyete Ölçeği

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

AÇIKLAMA:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir.

Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde, beni pek etkilemedi	Orta düzeyde, Hoşdegildi ama katlanabildim	Ciddi düzeyde dayanmakta çokzorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				

17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

10.4. Ek-4 Mayo Klinik Ülseratif Kolit Aktivasyon İndeksi

1. Defekasyon Sıklığı	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Normal • 1= 1-2/gün • 2= 3-4/gün • 3= >5/gün
2. Rektal Kanama	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Yok • 1= İnci çizgilenme • 2= Aşikâr • 3= Çoğunluğu kan
3. Mukoza	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Normal • 1= Hafif frajil • 2= Orta dereceli frajil • 3= Spontan Kanamalı
4. Klinisyen Değerlendirmesi	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Normal • 1= Hafif • 2= Orta • 3= Ciddi

Mayo Skoru:

Remisyon 0-2; Hafif hastalık 3-6; Orta şiddette hastalık 7-10; Şiddetli hastalık > 10

10.5. Ek-5 Harwey-Bradsaw İndeksi

5. Genel İyilik Hali	<ul style="list-style-type: none">• 0=iyi• 1=Normalin biraz altında• 2=Kötü• 3=Çok kötü• 4=Berbat
6. Karın Ağrısı	<ul style="list-style-type: none">• 0=Yok• 1=Hafif• 2=Orta• 3=Şiddetli
7. Günlük dışkılama sayısı	<ul style="list-style-type: none">• (her bir dışkılama 1 puan)
8. Karında kitle	<ul style="list-style-type: none">• 0=Yok• 1=Şüpheli• 2=Kesin• 3=Belirgin ve hassas
9. Komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Atralji• Üveit• Eritema nodozum• Piyoderma gangrenozum• Anal fissür• Yeni fistül• Abse <p>(her biri 1 puan)</p>

Harvey–Bradshaw indeks skor:

Remisyon<5; Hafif hastalık 5–7; Orta şiddette hastalık 8–16; Şiddetli hastalık> 16

10.6. Ek-6 Etik Komisyon Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 13/06/2018-E.89756



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu



Sayı : 77082166-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK
Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Esra ÇATALTEPE'nin, uzmanlık tez çalışması olan "*Anti TNF ya da İmmünomodülatörler İle Tedavi Edilen İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Depresyon ve Anksiyete Sıklığına Karşılaştırılması*" adlı çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun 05.06.2018 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla ve ekte gönderilen Başvuru Değerlendirme Raporunda yazılı olan Raporör görüşü ile yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ve Başvuru Değerlendirme Raporu ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Alper CEYLAN
Komisyon Başkanı

Araştırma Kod No:2018-254

Ek:
1- Liste
2- Başvuru Değerlendirme Raporu

Ankara
Tel 0 (312) 202 26 57 - 0 (312) 2... Faks 0 (312) 202 26 76
İnternet Adresi : <http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>

Bilgi için : İsmail BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Esra

Soyadı: ÇATALTEPE

Doğum yeri ve tarihi: Kurşunlu –15/07/1990

Eğitimi: Araştırma Görevlisi Dr.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD 2016- Halen

Yabancı Dili: İngilizce