

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

REMİSYONDA ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA SERUM
ZONULİN DÜZEYLERİ İLE DEPRESYON VE ANKSİYETE
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuba ŞAHBAZOĞLU

ANKARA
2017

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

REMİSYONDA ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA SERUM
ZONULİN DÜZEYLERİ İLE DEPRESYON VE ANKSİYETE
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuba ŞAHBAZOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Dr. TARKAN KARAKAN

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren , her konuda anlayışını ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof.Dr.Tarkan Karakan’a ,tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Sayın Prof.Dr.Neslihan Çelik Bukan ve Dr.Aruz Bozkurt’a ,asistanlık eğitimim süresince , mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan ,üzerimde emekleri bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Turgay Arınsoy ve tüm öğretim üyelerine ,asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve personeler,tez çalışmam süresince değerli katkılarından dolayı jürimdeki hocalarıma Sayın Prof.Dr.Mehmet Cindoruk ve Prof.Dr.Osman Ersoy’a ,bu günlere gelmemi sağlayan ,hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜLSERATİF KOLİT	3
2.1.1. Genel Bilgiler ve Görülme Sıklığı	3
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenezi	3
2.1.2.1. Genetik Faktörler	3
2.1.2.2. Çevresel Faktörler	3
2.1.2.3. Mukozal İmmün Yanıt	4
2.1.2.4. Epitelyal Bariyer.....	4
2.1.2.5. Doğal İmmün Yanıt.....	4
2.1.2.6. Edinsel İmmün Yanıt.....	4
2.1.3. Semptomlar ve Klinik Prezantasyonu.....	5
2.1.4. Fizik Muayene Bulguları	5
2.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	6
2.1.5.1. C-reaktif protein (CRP):	7
2.1.5.2. Sitokinler.....	7
2.1.5.3. Serolojik Testler.....	7
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	7

2.1.7.	Ülseratif Kolitte Ekstraintestinal Tutulumlar	8
2.1.8.	Ülseratif Kolitte Endoskopik Bulgular	8
2.1.9.	Tedavi	9
2.2.	ZONULİN	12
2.3.	DEPRESYON	13
2.3.1.	Tanımı	13
2.3.2.	Epidemiyoloji.....	13
2.3.3.	Klinik Belirtiler.....	13
2.4.	Ülseratif Kolitte Depresyon İle İlişkili Durumlar	14
2.4.1.	Oksidatif metabolizma	14
2.4.2.	İnflamatuvar yanıt.....	15
2.4.3.	Bilişsel İşlevler ve Ülseratif Kolit	15
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1.	Çalışma Dizaynı	17
3.2.	Dahil Edilme Kriterleri	17
3.3.	Dışlama Kriterleri.....	17
3.4.	Veri Toplama ve Değerlendirme Ölçekleri.....	18
3.4.1.	Truelove ve Witts Aktivite İndeksi.....	18
3.4.2.	Zonulin Düzey Ölçümü	18
3.4.3.	Beck Depresyon Ölçeği	20
3.4.4.	Beck Anksiyete Ölçeği	21
3.5.	İstatistiksel Analiz.....	21
4.	BULGULAR.....	22
4.1.	Demografik Veriler	22
4.2.	Vital Bulguları ve Laboratuvar Verileri	23
4.3.	Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği Skorları.....	24

5.	TARTIŞMA	30
5.1.	Limitasyon.....	36
6.	SONUÇLAR.....	37
7.	KAYNAKLAR	38
8.	EKLER.....	51
8.1.	Ek-1 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	51
8.2.	Ek-2 BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	52
9.	ÖZGEÇMİŞ	53

KISALTMALAR

- 5-ASA:** 5 Aminosalisilik Asit
ANCA: Anti-neutrophyl cytoplasmic antibody
BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CRP: C-reaktif protein
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GİS: Gastrointestinal sistem
Hb: Hemoglobin
MSS: Merkezi sinir sistemi
ROC: Receiver operatör characteristics
ÜK: Ülseratif Kolit
ZO: Zonula okludens

ÖZET

Ülseratif kolit (ÜK), rektum ve kolonu tutan, mukozal ülserasyonlar ile karakterize, kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. ÜK'li hastalarda günlük yaşam aktiviteleri olumsuz yönde etkilenmiş, hastaların sosyal katılımları azalmış ve psikososyal değişiklikler görülmektedir. Diğer yandan zonulin bağırsak epitelinde modülasyonu ve tight junctionlar arasında geçirgenliği modüle eden protein yapıda bir moleküldür ve bağırsak bariyeri hakkında bilgi verir. Bu çalışmamızda remisyon dönemindeki ÜK hastalarımızda anksiyete ve depresyon sıklığının belirlenmesi, serum zonulin düzeyleri ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki ve duygu durumu etkileyen klinik ve demografik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı tipte planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Kasım 2017 ve Aralık 2017 tarihleri arasında ayaktan başvuran, ÜK tanısıyla takip edilen ve tedavisi planlanan, Truelove and Witts hastalık aktivite indeksine göre remisyonda olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların depresyon ve anksiyete düzeyleri Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile değerlendirilmiş olup serum zonulin düzeyleri ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza yaşları 19 ile 66 arasında değişen (ortalama 47.30 ± 12.25 yıl) toplam 50 hasta (33 erkek, 17 kadın) dahil edilmiştir. BDÖ skoru 0 ile 23 arasında değişmekte olup ortalama 6.6 ± 5.5 idi. Toplam 13 (%26) hastada depresyon saptanmıştır. BAÖ skoru ise 0 ile 28 arasında değişmekte olup ortalama 6.9 ± 6.6 idi. Toplam 15 hastada (%30) anksiyete saptanmıştır. Korelasyon analizine baktığımızda; yaş arttıkça BAÖ skorları artmaktadır ($r=0.548$, $p=0.000$). Hb seviyesi ile BDÖ arasında orta derecede anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.310$, $p=0.028$). Zonulin seviyesi ile BDÖ ve BAÖ arasında ise orta düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Zonulin seviyesi arttıkça BDÖ ($r=0.508$, $p=0.000$) ve BAÖ ($r=0.437$, $p=0.002$) skorları yükselmektedir. Hemogloblin değeri ile depresyon arasındaki ilişkiye baktığımızda % 95 güven aralığında ROC eğrisi altında kalan alan 0.622 olup hemogloblin 10.5 mg/dl değeri cut-off değeri olarak belirlenmiştir. Bu değer için %97.3 sensitivite ve %92.3 spesifite saptanmıştır. Hemogloblin değeri ile anksiyete arasındaki

ilişkiye baktığımızda % 95 güven aralığında ROC eğrisi altında kalan alan 0.575 olup Hemoglobin 10.5 mg/dl değeri cut-off değeri olarak belirlenmiştir. Bu değer için % 100 sensitivite ve %87.5 spesifite saptanmıştır

Mevcut çalışmamızın sonuçlarına göre, anksiyete ve depresyon, ÜK hastalarında göz önünde bulundurulması gereken klinik problemler arasındadır. ÜK hastalarında, anksiyete skoru ile depresyon skoru arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır. ÜK hastalarında, hemoglobin seviyesi düştükçe depresyon skoru artmaktadır. Hemoglobin seviyesinin 10.5 g/dl altında olması, anksiyete ve depresyonu yüksek duyarlılık ve özgüllük ile predikte etmektedir. İntestinal permeabilitenin göstergesi olan serum zonulin seviyelerindeki artış, remisyonda olan ÜK'li hastalarda görülen anksiyete ve depresyon ile pozitif yönde ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: İnflamatuar bağırsak hastalığı; ülseratif kolit; zonulin, depresyon; anksiyete

EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN THE SERUM ZONULIN LEVELS, DEPRESSION, AND ANXIETY

ABSTRACT

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease characterized by mucosal ulcerations, involving the rectum and colon. In patients with UC, activities of daily living are negatively affected, social participation of patients is decreased, and psychosocial changes are seen. On the other hand, zonulin is a molecular protein in the intestinal epithelium that modulates permeability and modulation between tight junctions, and it provides information about the intestinal barrier. Accordingly, the objective of this study was to determine the relationship between serum zonulin levels, anxiety and depression, and to determine the clinical and demographic characteristics affecting emotional state.

This study was designed as a cross-sectional and descriptive study. Patients previously diagnosed with UC and were in remission according to the Truelove and Witts Disease Activity Score, who admitted to the outpatient clinic of Gastroenterology in Gazi University Medical School between November 2017 and December 2017 were included. Depression and anxiety levels of the patients were assessed with Beck Depression Scale (BDS) and Beck Anxiety Scale (BAS), and relationship between the serum zonulin levels, BDS, and BAS were analyzed.

A total of 50 patients (33 males, 17 females) between the ages of 19 and 66 years (mean 47.30 ± 12.25 years) were included. The BDS scores ranged from 0 to 23, and the mean BDS was 6.6 ± 5.5 . A total of 13 (26%) patients had depression. The BAS scores ranged from 0 to 28, the mean BAS was 6.9 ± 6.6 . Anxiety was detected in 15 patients (30%). As for the correlation analysis, the BAS scores increase with age ($r=0.548$, $p=0.000$). There was a moderate negative correlation between hemoglobin level and BDS ($r=-0.310$, $p=0.028$). There was a moderate and positive correlation between zonulin levels, BDS, and BAS. As the level of zonulin increased, the scores of BDS ($r=0.508$, $p=0.000$) and BAS ($r=0.437$, $p=0.002$) increased. When we looked at the relationship between hemoglobin value and depression, the area under the ROC

curve in the 95% confidence interval was 0.622, and the cut-off value of hemoglobin was determined as 10.5 mg/dl. For this value, 97.5% sensitivity and 92.3% specificity were determined. When we looked at the relationship between hemoglobin value and anxiety, the area under the ROC curve in the 95% confidence interval was 0.575 and the cut-off value of hemoglobin was determined as 10.5 mg/dl. For this value, 100% sensitivity and 87.5% specificity were determined.

In the light of our results, anxiety and depression should be considered as an important problem among UC patients. In patients with UC, there is a positive correlation between anxiety and depression scores. In patients with UC, the depression score increases when the hemoglobin level is decreased. If the level of hemoglobin is below 10.5 g/dl, anxiety and depression are predicted with high sensitivity and specificity. The increase in serum zonulin levels, indicative of intestinal permeability, is positively associated with anxiety and depression in patients with remnant UC.

Key words: Inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; zonuline; depression; anxiety

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK), rektum ve kolonu tutan, mukozal ülserasyonlar ile karakterize, kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır (1). ÜK prevalansı yapılan çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte yüz binde 21 ile 246 arasında bildirilmiştir (2,3). ÜK etiyolojisi net olarak açığa kavuşturulmamış olsa da birtakım genetik, immünojenik, çevresel ve mikrobiyolojik mekanizmaların predispozan olabileceği, hastalığın aktivasyonu ve şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4).

Hastalığın etiyopatogenezinin tam olarak aydınlatılması uygun tedavi planlanması açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stress ve immünojenik mekanizmaların önemli rol oynadığı bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stresin ÜK hastalarında arttığı gösterilmiştir. Yine, serbest oksijen radikallerinin ÜK etiyopatogenezinde rol oynadığı daha önce bildirilmiş, doku harabiyeti, mukozal ülserasyonlar, immünmodülasyonda etkin rol oynadığı bildirilmiştir.

Ülseratif kolitli hastalarda günlük yaşam aktiviteleri olumsuz yönde etkilenmiş, hastaların sosyal katılımları azalmış ve psikososyal değişiklikler görülmektedir (12). Kronik bir hastalık ile başa çıkmak tek başına bir stres etkisi oluşturmaktadır (13). Diğer yandan, inaktif dönemde bile ÜK hastalarında depresyon sıklığı normal bireylere göre daha yüksek oranda gösterilmiştir (14). Yine, anksiyete ÜK hastalarında sık görülen bir durumdur. Hastalığı ortadan kaldıracak bir tedavinin olmayışı, remisyon ve ataklarda seyir göstermesi, cerrahi gereksiniminin olabilmesi ve artmış malignite gelişme riski gibi birtakım faktörler nedeniyle anksiyete de gelişmektedir (13,15). Daha önce ÜK'li hastalarda depresyon ve anksiyete sıklığı çalışılmış, remisyon ve relaps dönemlerinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde remisyon döneminde anksiyete ve/veya depresyon sıklığı %20-35 arasında bildirilmiştir (16). Hastalığın aktive olduğu dönemlerde ise anksiyete oranı %80'e, depresyon oranı ise %60'a çıkmaktadır (17). Yine, duygu durum bozuklukları proinflamatuvar sitokinleri etkilemektedir. Duygu durum ile görülen kötüleşme proinflamatuvar sitokin üretimini stimüle etmekte ve ÜK hastalık aktivitesini de kötüleştirmektedir (16,18,19). ÜK hastalarında, özellikle aktif dönemde, bilişsel

fonksiyonlarda da bozukluklar olabilmektedir (20). İnflamatuar bağırsak hastalığı olanlarda hafıza ve işlevsellikte birtakım bozulmalar da gösterilmiştir (21,22).

Zonulin bağırsak epitelinde modülasyonu ve tight junctionlar arasında geçirgenliği modüle eden protein yapıda bir moleküldür. Son zamanlardaki çalışmalarda zonulinin haptoglobinin öncüsü olduğu kabul edilmiştir. Haptoglobin ise immünmodulator özelliklere sahip bir hemoglobin (Hb) bağlayıcı proteindir. Bağırsak bariyerinde bir problem olduğunda, mukozal geçirgenlik arttığında kanda zonulin seviyeleri de artmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Crohn ya da ÜK gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Tip 1 Diyabette zonulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bildiğimiz kadarıyla ÜK hastalarında zonulin seviyeleri ile depresyon arasındaki ilişki daha önce çalışılmamıştır (23-25).

Merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimi ve psikopatolojisi çevresel uyaranlardan büyük ölçüde etkilenmektedir. Bağırsak bariyeri, çeşitli nöroaktif bileşiklerin ekspresyonunu modüle ederken toksinlerin, patojenlerin ve antijenlerin girişini kısıtlar. Zengin bir bağırsak-beyin iletişiminin varlığı, bağırsak bariyer değişikliklerinin MSS bozukluklarının patofizyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak bariyer disfonksiyonu sonucunda artmış serum zonulin düzeyleri depresyon ya da anksiyete ile ilişkili olabilir (26). Bu nedenle, bu çalışmamızda remisyon dönemindeki ÜK hastalarımızda anksiyete ve depresyon sıklığının belirlenmesi, serum zonulin düzeyleri ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki ve duygu durumu etkileyen klinik ve demografik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

2.1.1. Genel Bilgiler ve Görülme Sıklığı

Ülseratif kolit, rektum ve kolonu tutan, mukozal ülserasyonlar ile karakterize, kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır (1). İnsidansı 4.4/100000, prevalansı ise 21-246/100000 olarak bildirilmiştir; ancak yapılan çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. Yaklaşık 10 milyon 200 bin kişi üzerinde yapılan prevalans çalışmasında 202/100000 olarak bildirilmiştir. Genel olarak ÜK sıklığı yaş ile artmakta ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Beyazlarda ise diğer etnik popülasyonlara göre daha sık bildirilmiştir (27).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenezi

Ülseratif kolit etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış; ancak birtakım genetik, çevresel ve immünojenik mekanizmalardan bahsedilmektedir.

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ailevi yatkınlık ve aile öyküsü doğrulanmıştır. ÜK olan hastaların yaklaşık %5-20'sinde aile öyküsü pozitifliği bulunmaktadır (28). Yapılan ikiz çalışmalarında konkordans dizigot ikizlerde %3, monozigot ikizlerde ise %10 oranında bildirilmiştir (29). Kromozom anomalileri ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişkiler de daha önce gösterilmiştir (30). Ayrıca HLA class II ile ÜK arasındaki ilişki araştırılmış HLA DRB1*1502 ve HLA-DRB1*0103 ile arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte HLA-DRB1*0103 ÜK için spesifik değil, kolonun tüm inflamasyonu için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (31-33).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Gastrointestinal sistem, özellikle bağırsak mukozası ve bariyeri, antijen ile karşılaşmada oldukça önemlidir. GİS yoluyla alınan gıdalar, gıdalardaki katkı maddeleri, bakteriler, vücudun kendi florası mukozal immün yanıtı başlatabilir. Genetik

yatkınlığı olan bireylerde bu mukozal bütünlüğün bozularak geçirgenliğin artışı, vücudun kendi flora dengesinin bozulmasına ve antijenlere verilen immün yanıtta artmaya neden olur. Örneğin, perinükleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA), ÜK olgularında yüksek oranda pozitif olarak bulunmuştur (32-34).

2.1.2.3. Mukozal İmmün Yanıt

Gastrointesteinal sistem çok fazla antijen ile karşılaşmasına rağmen her antijene karşı immün yanıt oluşturmaz veya oluşturmuyorsa kontrollü ve sınırlı bir yanıt oluşturur. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında ise flora dengesi bozulur, mikrobiyal floraya tolerans azalır ya da immün yanıtta bastırılmayan bir reaksiyon görülür.

2.1.2.4. Epitelyal Bariyer

Mukozal immün sistemde ilk bariyer ya da fren sistemi epitelyal bariyerdir. Gastrointestinal sistemde epitelyal örtü ve arasındaki tight junctionlar, bağırsak lümenindeki immünojenik maddenin immün olarak aktif bölgelere erişimini kısıtlar. Epitel hücrelerinden sekrete edilen mukus, immün hücrelerden salgılanan Ig A, peptitler, glikoprotein, glikokaliks ve fosfolipidler epitel üzerinde bir örtü oluşturarak mikroorganizmaların yüzeyi aşp hücre membranına bağlanmasını engeller. Ayrıca mukozayı kimyasal hasara karşı korur (35,36).

2.1.2.5. Doğal İmmün Yanıt

Yakın zamanda yapılan moleküler çalışmalar ışığında edinsel immün yanıt ile birlikte doğal immün yanıtın da ÜK'de olduğu gibi birçok hastalıkta etyopatogeneizde önemli rol aldığı vurgulanmıştır. Genel olarak immünolojik sistem, kendinden olmayanı tanıma üzerine kurulmuştur. GİS lümeninde antijenlerin tanınması epitelyal düzeyde başlar. Normal flora ya karşı mukozal toleransın kırılması durumlarında antijen sunan hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar, doğal immün yanıtı başlatır. İntestinal epitelyal hücreler normalde antijen sunmazlar; ancak ÜK gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında atipik olarak antijen sunan hücreler halini alırlar. Bunun dışında, atipik epitelyal hücreler T hücreleri de aktive edebilmektedir (37).

2.1.2.6. Edinsel İmmün Yanıt

İnflamatuar bağırsak hastalıklarında immünojenik olarak aktif alan lamina propriadır. Mukozal yüzeyde erozyon, ülseratif değişiklikler ve bariyer bozukluğundan

dolayı antijenler epitelyal bariyeri rahatlıkla aşarlar. Bu antijenler ekzojen olabileceği gibi, lümen içerisinde bulunan floralar da olabilir. Antijenler, antijen sunan hücrelerce algılanır ve T lenfositlere sunulur. T lenfositler ise edinsel immün yanıtta anahtar rolü oynarlar. Antijen sunan hücre ile T lenfositler arasındaki etkileşim T hücre reseptörü (THR), MCH ve CD40, CD40 ligandı olan yardımcı moleküller ile sağlanır (38). ÜK ve diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarında daha çok T lenfosit artışı görülür, daha az ise B lenfosit artışı görülür. Dolayısı ile antikolon antikorlarında artış saptanır (39,40).

2.1.3. Semptomlar ve Klinik Prezantasyonu

Ülseratif kolit remisyon ve ataklarla seyreden inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olduğu için hastalığın belirlenmesi ve ayırıcı tanısında dikkatli bir anamnez ile semptomların sorgulanması önemlidir. GİS diğer enfeksiyonları, iskemisi, neoplastik hastalıkları ya da inflamatuvar patolojileri de benzer bulgular ile seyredebileceğinden tanı gözden kaçabilir ve gecikebilir. Genel olarak hastalar genç yaştadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık birinci ve ikinci dekatta görülür. Başlangıç semptomları karın ağrısı, kanlı ishal, dışkıda mukus, acil dışkılama ihtiyacı ve tenesmustur. Ancak bu semptomların ÜK için spesifik olmadığı akılda bulundurulmalıdır. Hastalık aktivitesi arttıkça semptomların da şiddeti artar. Hafif vakalarda ise semptomlar silik olabilir. Ateş, anemi, kilo kaybı, abdominal hassasiyet gibi sistemik semptomlar orta ve şiddetli vakalarda görülebilir. Toksik megakolon gelişen hastalarda karında distansiyon, peritonit bulguları görülebilir.

Hastaların yaklaşık %80'inde intermittan ataklar şeklinde seyretmektedir. Bunun yanında %10-15 sıklıkta ise kronik ve sürekli bir seyir gösterebilir. Nadiren ise acil kolektomi gerektirecek kadar şiddetli seyreder. ÜK'de görülen semptomlar ve bulgular **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

2.1.4. Fizik Muayene Bulguları

Ülseratif kolitte fizik muayene bulguları hastalık şiddetine göre değişmektedir. Hafif ya da orta şiddetteki olgularda çok az sayıda fizik muayene bulgusu vardır. Genel olarak beslenme durumları iyidir. Anemi bulguları yoktur. Kolonun tutulan kısımları hassas olsa da fizik muayenede abdomen hassasiyeti saptanmaz. Bağırsak sesleri normal olabilir. Rektal tuşede parmağa kan bulaşabilir veya normal olabilir. Hastalık şiddeti ve aktivitesi arttıkça genel durumda kötüleşme görülür. Anemi bulguları

belirginleşir, sıvı ve elektrolit kaybı görülür. Ateş çıkabilir. Hipoproteinemi ve ödem görülebilir. Oral aft ve kandidiyazis görülebilir. Kronik vakalarda parmaklarda çomaklaşma görülür. Karın distandü bir hal alır, abdomende hassasiyet gelişir ve bağırsak sesleri azalır. Perianal patolojiler görülebilir. Bazı vakalarda ekstraintestinal bulgular da görülebilir (41,42).

Tablo 1. Ülseratif Kolit başlangıç semptomları ve bulguları

Semptom/Bulgu	Görülme Sıklığı
İshal	96
Kanlı dışkılama	89
Karın ağrısı	81
Kilo kaybı	38
Eklem ağrıları	28
Ateş	20
Cilt değişiklikleri	20
İştahsızlık	15
Oftalmopati	7
Bulantı	6
Kusma	5
Apse	4
Fistül	4
Lenfadenopati	2

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları hastalığın tanısını desteklemekte, şiddetini belirlemede, tedavinin düzenlenmesi, tedaviye yanıtın takibi ve alevlenmelerin belirlenmesinde laboratuvar yöntemleri yardımcı olabilir.

2.1.5.1. C-reaktif protein (CRP):

CRP bir akut faz reaktanıdır ve ÜK’de hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlıdır. Ayrıca tedaviye cevap veren olgularda CRP seviyeleri anlamlı olarak azalmaktadır.

2.1.5.2. Sitokinler

IL-6 seviyeleri hastalık aktivitesi ile paralel olarak artış gösterir. paralellik gösterdiği bilinmektedir. Bazı çalışalarda IL-2 ve IL-2R seviyelerinin hastalığın relaps ve remisyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Birçok çalışmalarda TNF alfa seviyelerinin hem ÜK hem de Crohn hastalığının şiddetiyle artışı gösterilmiştir. Benzer şekilde IL-1 ve reseptörlerinin tayin edilmesi de TNF-alfaya benzer şekilde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.1.5.3. Serolojik Testler

Hastalığın tanı ve tedavisinde serolojik belirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Bu testlerden Anti-neutrophyl cytoplasmic antibody (ANCA) ve Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody (ASCA), anti-outer membrane porin C (anti-OmpC), bacterial flagellin (anti-Cbir) and Pseudomonas fluorescens bacterial sequence 12 (anti-I2) sayılabilir. Bunların dışında son zamanlarda bazı yeni anti-glycan (antikorlar) yapısında belirteçlerde bildirilmiştir.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Ülseratif kolit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar **Tablo 2**’de özetlenmiştir;

Tablo 2. Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı Tanı
• Bakteriyel kolitler (Campylobacter, salmonella, shigella) • Amibik kolit • Antibiyotiğe bağlı kolit • Nonenfeksiyöz kolit • Crohn • Radyasyon koliti • Lenfositik kolit • İlaçlara bağlı kolit • Kemoterapi • Divertiküler hastalıklar • Soliter rektal ülser • Diversiyon koliti • Polipozis sendromu • Behçet Hastalığı

2.1.7. Ülseratif Kolitte Ekstraintestinal Tutulumlar

Ülseratif kolit sistemik bir hastalık olarak kabul edilebilir ve vücudun birçok yerinde bulgu veya komplikasyonlar ile seyredebilir. Sıklıla göz, eklem, cilt bulguları, karaciğer ve safra yolları tutulur. ÜK ile ilişkili ekstraintestinal bulgular iki ana grupta sınıflandırılır. Birincisi artrit, eritema nodozum, stomatit gibi kolondaki inflamatuvar aktivite ile beraber görülen reaktif bulgular. İkinci grup ise kolonun inflamatuvar aktivitesinden bağımsız olarak görülen primer sklerozan kolanjit dışında spesifik olmayan hastalıklar yer alır.

2.1.8. Ülseratif Kolitte Endoskopik Bulgular

Ülseratif kolit anal bölgeden başlayıp rektum ve kolondan proksimale doğru ilerler. Tutulum yerine göre üç grupta incelenir;

1. Ülseratif proktitis (%45)
2. Sol kolon tipi (splenik fleksuraya kadar) (%35)

3. Pankolit (%20)

Erken dönemde endoskopik bulgulara baktığımızda mukozal eritem, ödem ve anormal vasküler paterni görürüz. Bu bulgulara, kaba granülarite (ıslak kum-kağıt görünümü), yüzeysel erozyonlar, ülserler, temas sonrası oluşan kanamalar orta şiddette ÜK düşündürür. Süperfisiyal erozyon ve ülserlerin brileşmesi, etrafında diffüz inflame mukozanın olması, karakteristik lineer ülserlerin oluşmasına neden olur. İnflamasyon şiddetlendikçe mukozada mukopürülan eksuda ile kaplı yaygın ülser alanları görülür, frabilite ve spontanöz kanamaların varlığı, şiddetli ÜK olarak adlandırılır.

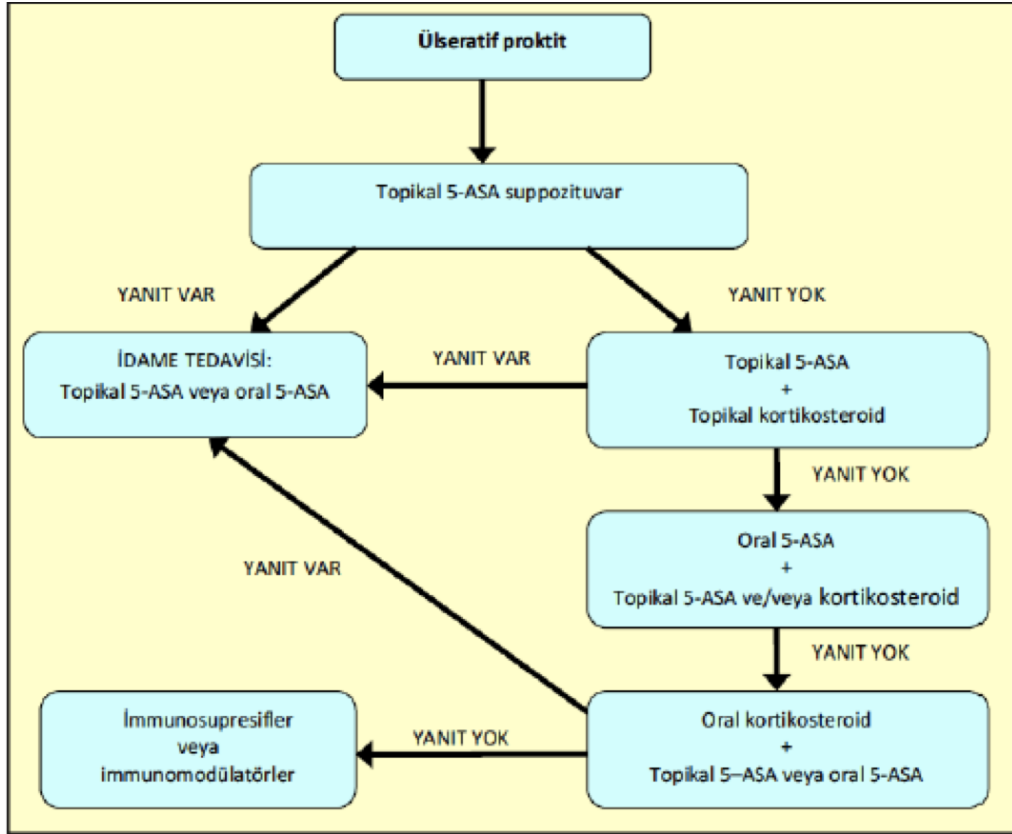
Pankolit vakalarında uygulanan cerrahi sonucu poşit oluşur. Kolon rezeke edildikten sonra ince bağırsakların son kısmı anal kanal ile birleştirilir. Burada ortaya çıkan inflamasyona poşit denir. Backwash ileti görülebilir.

İnflamatuvar psödopolipler şiddetli ÜK'de görülür. Ülserasyonlar, rejeneratif mukoza ve inflamasyonla çevrili olup, kaldırım taşı görünümü oluşturur. Psödopolipler tedavi ile regrese olmazlar, hastalığın infaktif dönemlerinde bile devam ederler. Neoplastik poliplerden ayrılması makroskopik olarak kolay değildir, biyopsi alınarak ayırıcı tanı yapılır.

Kolondaki kronik inflamasyonun güvenilir göstergesi paneth hücre metaplazisidir. Ek olarak, kript distorsiyonu, kript atrofi, bazal lenfoid agregatlar, kronik inflamatuvar infiltratlar inflamatuvar bağırsak hastalığı göstergesidir. ÜK'de değişiklikler mukozada görülür. Biyopside kript apsisi ÜK lehinedir (45,46).

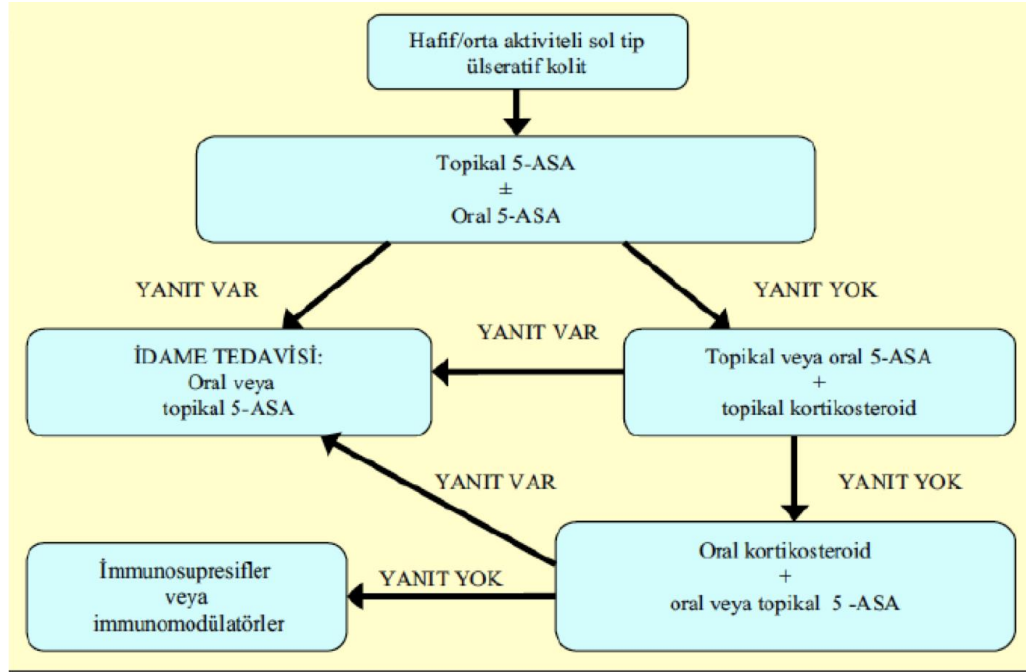
2.1.9. Tedavi

Erken tanı ve uygun tedavi ile hastalığın proksimale ilerlemesi önlenabilmektedir. Ülseratif proktitte hafif vakalarda ilk seçenek 5-amino salisilik asit (5-ASA) topikal tedavisidir. Topikal prepratlar suppozituar, likit enema, köpük ve jel enema formlarında kullanılabilir. Suppozituarlar anal kanaldan itibaren yaklaşık 20 cm, likit enema ise splenik fleksuraya kadar etkilidir. Oral 5-ASA ve topikal kortikosteroid teavisi ile yanıt alınamayan vakalarda oral kortikosteroid tedavisine geçilmelidir (**Şekil 1**).



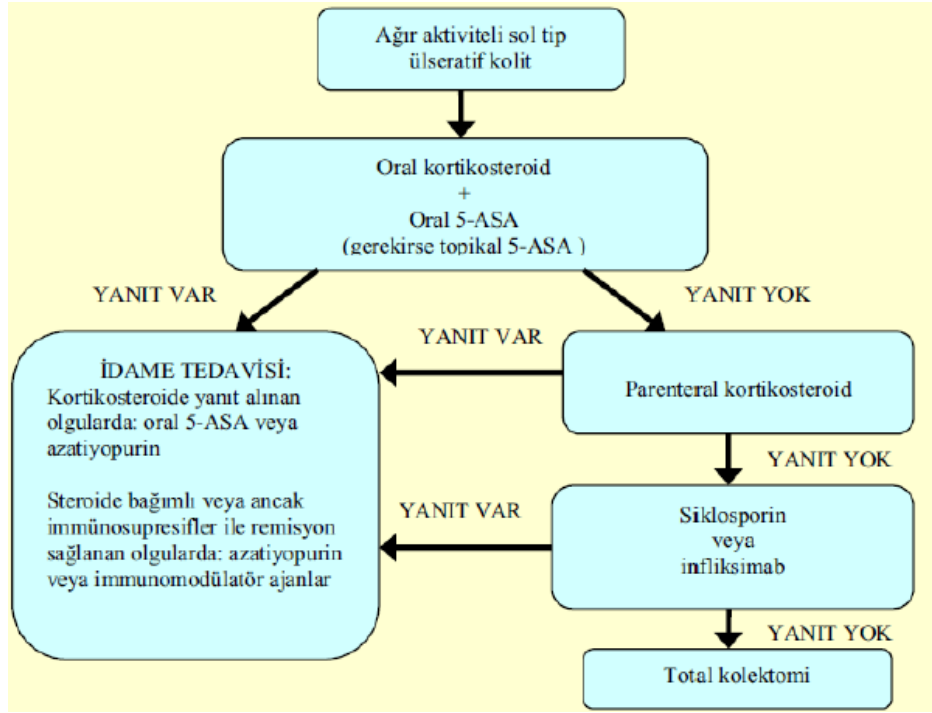
Şekil 1. Ülseratif Proktit Tedavi Algoritması

Sol tip ÜK’de hafif ve orta aktiviteli ise topikal meselamin ilk seçenek olarak kullanılır. Distal tutulumda köpük, inen kolon tutulumunda ise likit enema formu tercih edilir. Bununla birlikte oral ve topikal 5-ASA kombinasyonunun bu formların tek başına verilmesinden daha etkili olduğu bilinmektedir. Kombine oral ve topikal tedavi başlandıktan yaklaşık 4-6 hafta sonra hastalık aktivitesi tekrar değerlendirilmelidir. Eğer tam yanıt alınmış ise idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinde kullanım kolaylığı nedeni ile oral 5-ASA preparatları (2-4 g/gün) tercih edilir. Kombine tedaviye yanıt alınamamış ise topikal meselamin yerine topikal kortikosteroid verilerek 4 hafta takip edilir. Bu tedaviye de yanıt alınamaz ise topikal kortikosteroid kesilerek 40-60 mg prednisolon ya da eşdeğeri kortikosteroid verilir. Bu tedavi ile de yanıt alınamayan şiddetli vakalarda immünsupresif ve immünomodülatör ilaçlar denenmelidir (Şekil 2).



Şekil 2. Hafif ve orta aktiviteli sol tip ülseratif kolit tedavisi

Ağır vakalarda ise hospitalizasyon önerilerek sistemik kortikosteroidler ile başlanmalıdır tedaviye. Genelde bir ya da iki hafta içerisinde tedaviye yanıt alınır. Klinik düzeltme sağlandıktan sonra kortikosteroid dozu azaltılır. Klinik ve endoskopik düzelme olmadan ilaç kesilmemelidir. Aminosalisilik asitler başlangıçta tek başına kullanılabileceği gibi kortikosteroidler ile kombine de verilebilirler. Kortikosteroid azaltılınca reaktifte oluyorsa diğer immunosupresif ilaçlar denenir (Azatiopurin veya merkaptupurin). Oral kortikosteroidlere yanıt alınamaz ise parenteral kortikosteroid ciddi ve akut ÜK tedavisinde endikedir. Parenteral kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda immünosupresif veya immunomodülatör ilaç grubundan siklosporin ya da infliksimaba geçilir. Yedi gün içerisinde siklosporin ile cevap alınamaz ise cerrahi düşünülebilir (47-49) (Şekil 3).



Şekil 3. Ağır aktiviteli sol tip ülseratif kolit tedavisi

Hafif ve orta aktiviteli pankolitlerde oral 5-ASA ve/veya topikal 5-ASA ile tedaviye başlanır. Yanıt var ise idame tedavisine geçilerek 5-ASA ile devam edilir. Eğer kortikosteroid bağımlılığı var ise azatiopürin tedavisi ile 5-ASA kombine edilebilir. Oral 5-ASA ile yanıt alınamayan vakalarda ise oral ya da parenteral kortikosteroid tedavisi denenir. Yanıt alınamadığı takdirde immünsupresif ve immünomodülatör ilaçlara geçilir (47-49).

2.2. ZONULİN

Haptoglobulin, Hb bağlama kapasitesine sahip bir akut faz α -siyaloglikoproteindir. İmmünomodülatör özelliklere sahiptir. Geni, HP1 ve HP2 olmak üzere iki farklı alel ile ortak bir polimorfizm barındırır. Allel HP2 ve genotip HP2'nin, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve tip 1 diyabetes mellitüs gibi etiyopatogenezinde immün mediatörlerin rol oynadığı hastalıklarda aşırı prezente olduğu gösterilmiştir ve aynı zamanda ÜK'li hastalarda da yüksek olduğu gösterilmiştir. Zonulin prehaptoglobulin-2 olarak tanımlanır ve 47 kDa ağırlığında, aminoterminalinde "Zot bağlayan reseptör motifi" ile yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösteren bir motif

içeren bir sinyal proteindir. Bu özelliği ile serin proteazlara benzer özelliklere sahiptir. Temel olarak intestinal epitelde eksprese olmakla birlikte fetal ve erişkin beyin ve kap dokusundan da eksprese olduğu gösterilmiştir. Zonulinin fizyolojik rolü net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak löksitler, makromoleküller ve intestinal lümen arasındaki ilişkilerden sorumlu tight junction'ların düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca mikroorganizma kolonizasyonuna karşı savunma sistemidir. Epitelde mikroorganizma bulunması zonulin salınımını uyarmakta, zonulinin etkisi ile tight junctionların açılması da bağışıklık sistemini stimule etmektedir (50,51).

2.3. DEPRESYON

2.3.1. Tanımı

Depresyon bir duygudurum bozukluğu olup eski çağlardan bu yana iyi tanımlanmıştır. Depresyon, elem duygusundan, düş kırıklığından yeti yitimine kadar değişen geniş bir yelpazede değerlendirilmelidir. Bedensel işlevlerde bozukluk, uyku bozuklukları, iştah kaybı, cinsel isteklerde değişim, toplumsal rollerde yetersizlik, suisit düşüncesi ya da girişimi, gerçeği değerlendirmede bozukluk gibi farklı durumları içerebilir (52).

2.3.2. Epidemiyoloji

Bütün psikiyatrik bozukluklar içinde yaşam boyu yaygınlığa sahip en sık görülen hastalıktır. Yapılan çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte majör depresif bozukluk (MDB) oranı yaşam boyu %5 ile %17 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır, yaklaşık 2 kat yaygın görülür. Hastaların yarısında 20-50 yaş arasında görülür. Güncel çalışmalar da depresif bozukluğun 20 yaş altı bireylerde de giderek artan sıklıkta görüldüğünü göstermektedir. Depresif bozukluk medeni hal ile ilişkili olup en sık boşanmış bireylerde görülür (53).

2.3.3. Klinik Belirtiler

Genel bir isteksizlik ve depresif mizaç depresyonun temel belirtileridir. Hastalar hüznü, kederli, umutsuz veya kendilerini değersiz hissedebilirler. İntiharı düşünebilirler. Hastaların neredeyse tamamı enerji azlığından şikayet eder. Performansları bozulmuştur. Okulda veya işte konsantre olmakta 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. Normalden fayda uyuyabilirler (53). Depresyon hastaları kaygılıdır. Diyabetes mellitus, Kronik obstruktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı gibi eşlik eden hastalıkların seyrini etkileyebilir. Somatik yakınmalar depresyon tedavisini karmaşık bir hale getirebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda anksiyete ve depresyonun birlikteliği ile tanı örtüşmeleri dikkat çekmiştir. ‘‘North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders’’ (DSM-5) Tanı Ölçütlerine Göre Depresyon Bozuklukları **Tablo 2**’de özetlenmiştir.

Tablo 2. DSM-5 Tanı Ölçütlerine Göre Depresyon Bozuklukları

Depresyon Bozuklukları
• Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu • Majör depresyon bozukluğu • Premenstrüel disfori bozukluğu • Maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu • Başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu • Tanımlanmamış depresyon bozukluğu

2.4. Ülseratif Kolitte Depresyon İle İlişkili Durumlar

2.4.1. Oksidatif metabolizma

Ülseratif kolitte inflamatuvar yanıt artmıştır. İmmün sistem hücrelerinden salgılanan TNF- α , IL-6, IL-13, IL-17, IL-22 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (54). Ayrıca, TGF- β ve IL-10 gibi immünsupresif sitokinlerin aktiviteleri de düşük saptanmıştır (55,56). Literatürde, depresyon ile oksidatif stres arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir. Yine, depresif hastalarda oksidatif stresin yükseldiği ve antioksidan savunma mekanizmalarının azaldığı gösterilmiştir (57). Anksiyete bozukluklarının da patogenezinde oksidatif stresin önemli olabileceği düşünülmektedir. Anksiyete bozukluklarında lipid peroksidasyonunun artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (58,59).

2.4.2. İnflamatuvar yanıt

Yapılan çalışmalarda majör depresyona immün disregölasyon eşlik etmektedir. Özellikle, IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-6 ve IL-1 reseptör antagonisti gibi proinflamatuvar sitokinerin üretiminde artış ve immünojenik aktivitede artış olduğu görölmüşdür (60-62). Bu sitokinler, artmış inflamatuvar yanıt ve depresyon arasındaki ilişki daha önce görölmüşdür. Ancak özellikle TNF- α , ve IL-6'nın depresyonda yükseliği ön plana çıkmaktadır (63). Benzer şekilde, anksiyete bozuklukları ve artmış inflamatuvar yanıt arasındaki ilişki de gösterilmiştir (64).

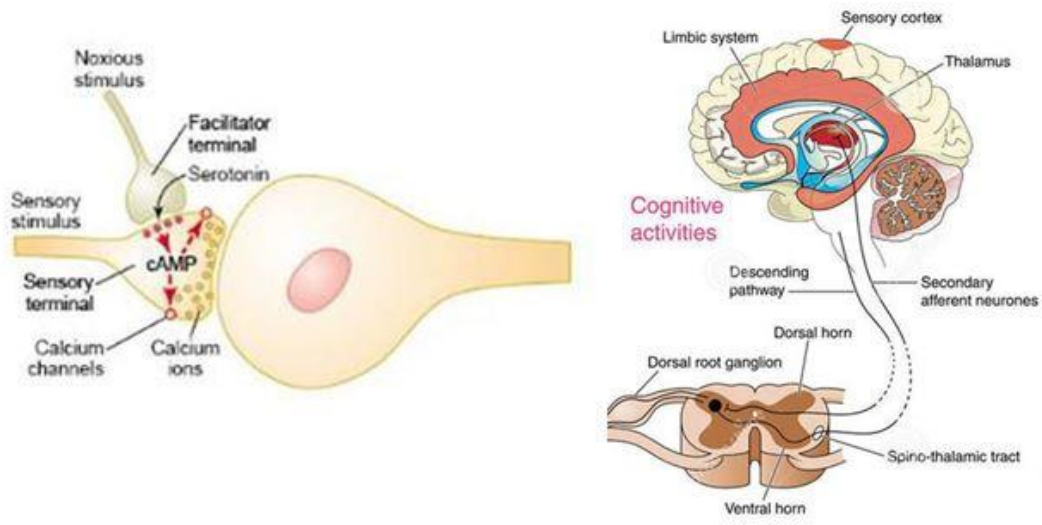
2.4.3. Bilişsel İşlevler ve Ülseratif Kolit

Ülseratif koliti olan bireylerde, özellikle de aktif ve ağır hastalık dönemlerinde, hafif düzeyde bilişsel bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Yapılan bir çalışmada sözel hafızada bazı sorunlar görölebileceği, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozukluk görölebilir ve bu durum depresyon ya da anksiyete bozuklukları ile ilişkili olabilir (21).

Kognitif fonksiyon tanımına baktığımızda, genel bir kavram olup bilişsel fonksiyon şeklinde de ifade edilmektedir. Kognisyon, kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal bir süreçtir. Kognisyon, genel bir terim olmakla birlikte bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düş kurma, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma-yazma ve hesaplama gibi tüm yüksek beyin işlevlerini kapsar (65-68).

Kognitif fonksiyonların düzgün işleyebilmesi için ilk olarak bilincin açık olması ve algılamanın başlaması gerekir. Sonraki adımda ise, algılanan bilginin işlenmesi ve belleğe yerleştirilmesidir. Bu süreçte talamus başta olmak üzere subkortikal alanlardaki sinaptik iletişimler önemli rol oynar. Stimulus talamusa ulaşınca, talamus nukleusları arasındaki sinapslar aracılığıyla işlenir ve böylece bilgi oluşur. Stimulus devam ederse, hücre içindeki protein sentezi gerçekleşerek bilgi saklanır. Bu olayların sürdürülmesinde asetilkolin (Ach) ve norepinefrin gibi çeşitli nörotransmitterler rol oynar. Nikotinik sistemin öğrenme, hafıza ve kognisyon üzerine etkileri insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Nikotin, nikotinerjik Ach reseptör agonistlerinin prototipidir. Dikkat üzerine direkt olarak, öğrenme ve hafıza üzerine ise presinaptik nikotinik Ach reseptöründen Ach, NE, glutamat, dopamin, serotonin ve gamma amino bütirik asit (GABA) salınımını kolaylaştırarak dolaylı yoldan etki eder (69-73).

Dokunma, basınç, ağrı gibi bütün duyular ve retiküler formasyondan gelen uyarılar talamus çekirdekleri ile bağlantı kurar. Talamusun, uyarıları zayıflatma veya güçlendirme fonksiyonu vardır. Serebral korteks yapılarının yanı sıra hipokampus ile de bağlantıları olan talamusun, duysal sistemin kontrolünü sağlaması yanında uyanıklık düzeylerinin düzenlenmesi ile ilgili fonksiyonu vardır. Hipokampus ile yaptığı etkileşimler sayesinde konumsal belleğin ve duyuların algılanmasında görev almaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. Medulla spinalise dorsal kökten ve retiküler formasyondan gelen duysal uyarılar, talamus ile bağlantı kurar. Talamusta uyarılar işlendikten sonra kortekse iletilir. Hipkampus ile etkileşimler sonrası konumsal bellek ve duyular algılanır.

Tekrarlayan depresif epizotlarda beynin bazı bölgelerinde nöronların boyutlarında azalma, işlevselliklerinde bozulma ve volüm azalması gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, serotonin, noradrenalin, dopamin, asetilkolin, GABA, glutamat ve glisin gibi transmitterlerin de depresyon ile ilişkili olduğu görüşü yaygın olup bu konuda çalışmalar sürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı tipte planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Kasım 2017 ve Aralık 2017 tarihleri arasında ayaktan başvuran, ÜK tanısıyla takip edilen ve tedavisi planlanan, Truelove and Witts hastalık aktivite indeksine göre remisyonda olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların depresyon ve anksiyete düzeyleri Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile değerlendirilmiş olup serum zonulin düzeyleri ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Mevcut çalışma protokolü için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır. Hastalara sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgi verilmiş, yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmamız herhangi bir kuruluş tarafından maddi olarak desteklenmemiştir.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- 18-70 yaş arası olmak
- Daha önce ÜK tanısı almış ve merkezimizde takip ediliyor olmak
- Remisyonda olmak
- Son bir yılda psikotrop ilaç kullanmamak
- Eş zamanlı madde bağımlılığı, psikiyatrik hastalık ya da nörolojik hastalık olmamak

3.3. Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı veya 70 yaş üstü olmak
- Remisyonda olmamak
- Madde kullanım bozukluğu olmak
- Şizofreni, psikoz, mental retardasyon gibi nöropsikiyatrik bozukluğu olmak
- Biyokimyasal testlerinde bozukluk olanlar
- Bir ay önce akut alerjikatak geçirmiş olmak
- Son bir yılda psikotrop ilaç kullanmış olmak

3.4. Veri Toplama ve Değerlendirme Ölçekleri

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verileri, akut faz reaktanları, serum zonulin seviyeleri, BDÖ ve BAÖ skorları hesaplanmıştır.

3.4.1. Truelove ve Witts Aktivite İndeksi

Truelove ve Witts Aktivite İndeksi'ne göre ÜK hafif, orta ve şiddetli olarak üç kategoride sınıflandırılabilir (74) (Tablo 3).

Tablo 3. Truelove ve Witts Aktivite İndeksi

Kriterler	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı Dışkılama Sayısı	< 4	4-6	>6
Gaitada Kan	Nadir	Sık	Sürekli
Nabız /dk	Normal	Normal	>90
Vücut Sıcaklığı C ⁰	Normal	Normal	>37.8
Hemoglobin g/dl	Normal	Normal	<10.5
ESH mm/sa	<30	<30	>30

3.4.2. Zonulin Düzey Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir gecelik açlığı takiben 5 ml periferik venöz kan örneği alınmış ve santrifüj edilerek serum kısmı ayrılmıştır. Zonulin ELISA kiti, insan zonülini algılamak için çift antikor sandviç tekniğine dayalıdır. Test kitinde verilen malzemeler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Zonulin Düzey Ölçümünde kullanılan KİT malzemeleri

1	Standard (80 ng/ml)	0.5 ml
2	Standart seyreltici	3 ml
3	Microelisa stripplate	12 well x 8 strips
4	Str- HRP-Conjugate reagent	6 ml
5	30xwash solution	20 ml
6	Biotin-zonulin ab	1 ml
7	Chromogen solution A	6 ml
8	Chromogen solution B	6 ml
9	Stop solution	6 ml
10	Closure plate membrane	2
11	Sealed bags	1

Bu malzemelere ek olarak kullanılan malzemeler aşağıda verilmiştir;

1. 37°C inkübatör
2. Standart enzim okuyucu
3. Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet uçları
4. Distile su
5. Numune seyreltilmesi için disposable tüpler
6. Emici kağıt

Bu test kiti orijinal standart bir reaktif sunmaktadır ve **Tablo 5**'teki talimatlara göre tarafımızca seyreltilmiştir.

Tablo 5. Numunelerin seyreltilmesi

40 ng/ml	Standart no.5	120 µl original Standard + 120 µl Standard diluents
20 ng/ml	Standart no.4	120 µl Standard no.5 + 120 µl Standard diluents
10 ng/ml	Standart no.3	120 µl Standard no.4 + 120 µl Standard diluent
5 ng/ml	Standart no.2	120 µl Standard no.3 + 120 µl Standard diluent
2.5 ng/ml	Standart no.1	120 µl Standard no.2 + 120 µl Standard diluent

Boş kuyulara sadece Chromogen A ve B ve durdurma solusyonu enjekte edildi. Standart kuyulara 50 µl standart , 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Test kuyularına 40 µl numune sonra 10 µl zonulin antibody ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi, mühürleme zarını kapatıldı ve hafifçe çalkalandı. 37°C° de 60 dakika inkübe edildi. Yıkama konsantrasyonu 30 kez distile su ile seyreltilerek beklendi. Zar dikkatlice çıkarıldı ve sıvıyı boşaltıldı, kalan su silkelendi. 50 µl chromogen solusyon A ve sonra 50 µl chromogen solüsyon B eklendi ve hafifçe karıştırıldı, ışıktan uzakta 10 dakika 37°C de inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her oyuğa 50 µl durdurma solüsyonu ilave edildi. Boş kuyu sıfır olarak alındı, durdurma çözeltisi ilave edildikten sonraki 15 dakika içinde 450 nm dalga boyundaki optik yoğunluk ölçüldü.

Standart konsantrasyona ve ilgili OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve sonra ilgili numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için regresyon denkleminde numunenin OD değerleri uygulandı. Zonulin düzeyi, serum örneklerindeki total proteinin (Bradford metodu ile ölçülmüş) mililitresine düşen nanogram cinsinden (ng/ml total protein) şeklinde ifade edilmiştir. 405 nm'deki abzorban 30 dk sonra spektrofotometrede okunmuştur.

3.4.3. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği 1988 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş toplam 21 sorudan oluşan envanterdir (75). Her soru 0 ile 3 arasında puanlandırılır. Toplam skor 0 ile 63 arasında değişmektedir ve aşağıdaki şekilde kategorize edilir (**Ek 1**);

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

Beck Depresyon Ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

3.4.4. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen toplam 21 sorudan oluşan bir envanterdir (76,77). Her soru 0 ile 3 arasında puanlandırılır ve aşağıdaki şekilde kategorize edilir (**Ek 2**);

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

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırması için ki kare testi kullanılmıştır. Gruplar arası sürekli verilerin karşılaştırması için normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildikten sonra Student's t testi veya Man Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Anova kullanılmış, farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise Post Hoc Analizi yapılmıştır. Korelasyon analizleri için Pierson korelasyon analizi kullanılmıştır. Sensitivite ve spesifite analizi için Receiver operatör characteristics (ROC) eğrisi kullanılmıştır. Güven aralığı %95 düzeyine göre p değeri 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

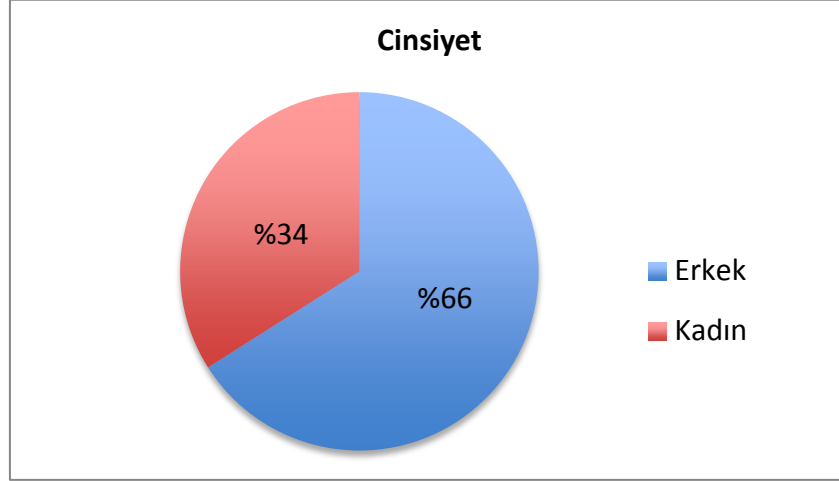
Kesitsel ve tanımlayıcı tipteki bu çalışmamıza yaşları 19 ile 66 arasında değişen (ortalama 47.30 ± 12.25 yıl) toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve demografik verileri **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Veriler
Yaş (yıl)	47.3 ± 12.2
Yaş Grubu - 40 yaş ve altı - 41-50 - 51-60 - 61 yaş ve üstü	14 (28) 11 (22) 18 (36) 7 (14)
Cinsiyet n, (%) - Erkek - Kadın	33 (66) 17 (34)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	26.3 ± 4.7
Vücut Kitle İndeksi Kategorisi (kg/m^2) - Zayıf (<18.5) - Normal Kilolu (18.5-24.9) - Fazla Kilolu (25-29.9) - Obez (>30)	1 (2) 18 (36) 22 (44) 9 (18)
Sigara - İçiyor - Bırakmış - İçmiyor	7 (44) 21 (42) 22 (14)
Kanlı Gaita - Var - Yok	16 (32) 34 (68)
Hastalık Süresi (ay)	7.2 ± 5.9
Kullandığı İlaçlar - Aminosalisilik asit (topikal) - Aminosalisilik asit (oral) - Kortikosteroid - Purin metabolitleri - Anti-TNF α	15 (30) 14 (28) 2 (4) 9 (18) 4 (8)

Çalışmaya katılan hastaların 33'ü erkek (%66) 17'si kadın (%34) olup cinsiyet dağılımları **Şekil 5**'de gösterilmiştir.

Şekil 5. Hastaların Cinsiyet Dağılımları



Hastaların vital bulguları, akut faz reaktanları ve serum zonulin seviyeleri **Tablo 7**'de özetlenmiştir.

4.2. Vital Bulguları ve Laboratuvar Verileri

Tablo 7. Hastaların vital bulguları, akut faz reaktanları ve serum zonulin seviyeleri

Değişkenler	Ortalama $\pm$ s.d.	Min-Max
Nabız	82.94 $\pm$ 6.11	68-90
Ateş	36.6 $\pm$ 0.3	36-37.1
Hemoglobin (mg/dl)	13.6 $\pm$ 1.5	10-16.6
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	11.92 $\pm$ 9.4	2-47
C-reaktif Protein (mg/L)	4.1 $\pm$ 2.9	1.5-19
Zonulin (ng/ml)	23.4 $\pm$ 7.6	3.3-39.7

4.3. Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği Skorları

Beck depresyon envanteri skoru 0 ile 23 arasında değişmekte olup ortalama 6.6 ± 5.5 idi. Toplam 13 (%26) hastada depresyon saptanmıştır. Beck anksiyete skoru ise 0 ile 28 arasında değişmekte olup ortalama 6.9 ± 6.6 idi. Toplam 15 hastada (%30) anksiyete saptanmış olup depresyon ve anksiyete şiddeti **Tablo 8**'de ve **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skoru verileri

Değişkenler	Ortalama $\pm$ s.d.
Beck Depresyon Skoru	6.6 ± 5.5 (0-23)
- Normal	37 (74)
- Hafif	10 (20)
- Orta	3 (6)
- Ağır	0 (0)
Beck Anksiyete Skoru	6.9 ± 6.6 (0-28)
- Normal	35 (70)
- Hafif	8 (16)
- Orta	6 (12)
- Ağır	1 (2)

Tablo 9. Cinsiyete Göre Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları Ölçeği

Değişkenler	Erkek (N=33)	Kadın (N=17)	P Değeri
Yaş (yıl)	48.58 ± 12.0	44.53 ± 12.6	0.273
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26.6 ± 4.1	25.7 ± 5.8	0.519
Hastalık Süresi (ay)	6.6 ± 5.4	8.2 ± 6.8	0.361
Hemoglobin (mg/dl)	14.2 ± 1.2	12.4 ± 1.3	<0.001
ESH mm/saat	9.15 ± 8.4	17.2 ± 9.3	0.003
CRP (mg/L)	3.9 ± 3.0	4.3 ± 2.8	0.680
Zonulin (ng/ml)	23.2 ± 7.2	23.7 ± 8.6	0.816
BDÖ	5.5 ± 4.9	8.5 ± 6.3	0.070
BAÖ	6.0 ± 6.3	8.5 ± 7.0	0.202

- Gruplar arası karşılaştırma Student's t testi ile yapılmıştır.
- Bold p değerleri istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.
- **BDÖ**: Beck Depresyon Ölçeği, **BAÖ**: Beck Anksiyete Ölçeği

Korelasyon analizi **Tablo 10**'da özetlenmiştir. Korelasyon analizine baktığımızda yaş ile hastalık süresi arasında orta derecede pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur. Yaş arttıkça BAÖ skorları artmaktadır (**r=0.548, p=0.000**). ESH ile Hb değerleri arasında ise orta derecede negatif bir korelasyon bulunmuştur (**r=-0.500, p=0.000**). ESH arttıkça Hb değerleri düşmektedir. Hb seviyesi ile BDÖ arasında orta derecede anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (**r=-0.310, p=0.028**). Zonulin seviyesi ile BDÖ ve BAÖ arasında ise orta düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Zonulin seviyesi arttıkça BDÖ (**r=0.508, p=0.000**) ve BAÖ (**r=0.437, p=0.002**) skorları yükselmektedir. BDÖ ve BAÖ arasında ise yüksek derecede pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. BDÖ skorları arttıkça BAÖ skorları da artmaktadır (**r=0.619, p=0.000**).

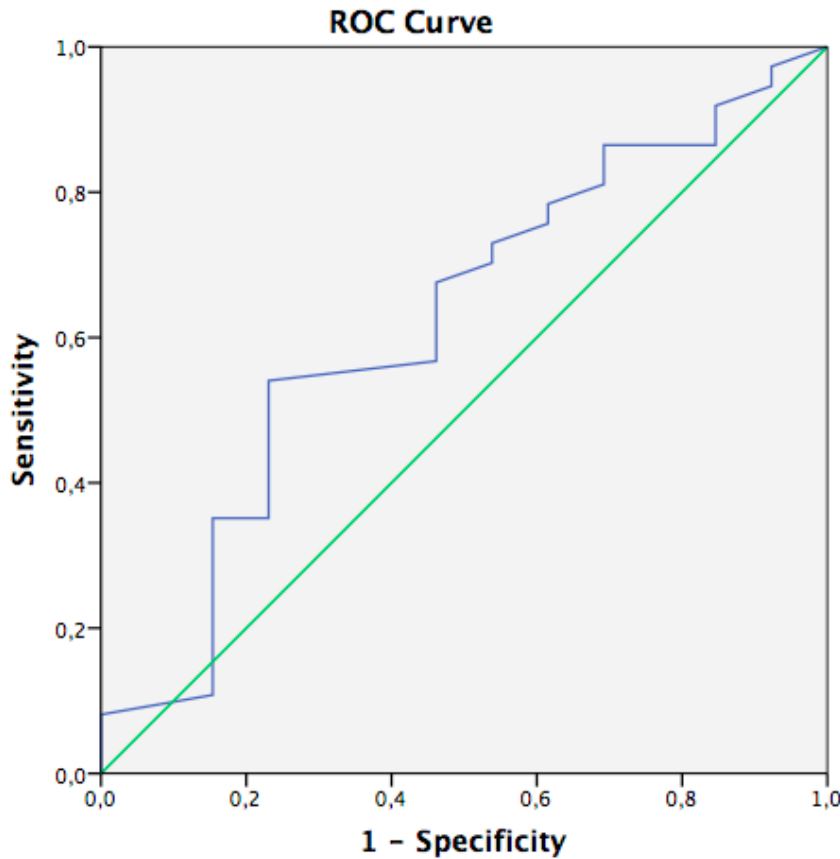
Tablo 10. Korelasyon Analizleri

Değişkenler	Yaş	Hastalık Süresi	Hb	ESH	CRP	Zonulin	BDÖ	BAÖ
Yaş	r=1 p=0.00	r=0.548 p=0.000	r=0.245 p=0.087	r=-0.089 p=0.087	r=0.186 p=0.195	r=-0.142 p=0.327	r=0.030 p=0.834	r=0.117 p=0.417
Hastalık süresi	r=0.548 p=0.000	r=1 p=0.00	r=-0.75 p=0.605	r=0.200 p=0.163	r=0.081 p=0.577	r=-0.003 p=0.986	r=0.099 p=0.493	r=-0.014 p=0.923
Hb	r=0.245 p=0.087	r=-0.075 p=0.605	r=1 p=0.00	r=-.500 p=0.000	r=-0.67 p=0.644	r=-0.019 p=0.896	r=-.310 p=0.028	r=-0.49 p=0.734
ESH	r=-0.089 p=0.541	r=0.200 p=0.163	r=-.500 p=0.000	r=1 p=0.00	r=0.105 p=0.468	r=-0.124 p=0.389	r=0.183 p=0.203	r=-0.027 p=0.854
CRP	r=0.186 p=0.195	r=0.081 p=0.577	r=-0.067 p=0.644	r=0.105 p=0.468	r=1 p=0.00	r=-0.162 p=0.262	r=-0.136 p=0.346	r=0.117 p=0.418
Zonulin	r=-0.142 p=0.327	r=-0.003 p=0.986	r=-0.019 p=0.896	r=-0.124 p=0.389	r=-0.162 p=0.262	r=1 p=0.00	r=0.508 p=0.000	r=0.437 p=0.002
BDÖ	r=0.030 p=0.834	r=0.099 p=0.493	r=-.310 p=0.028	r=0.183 p=0.203	r=-0.136 p=0.346	r=0.508 p=0.000	r=1 p=0.00	r=0.619 p=0.000
BAÖ	r=0.117 p=0.417	r=-0.014 p=0.923	r=-0.49 p=0.734	r=-0.027 p=0.854	r=0.117 p=0.418	r=0.437 p=0.002	r=0.619 p=0.000	r=1 p=0.00
VKİ	r=0.394 p=0.005	r=0.280 p=0.49	r=0.223 p=0.120	r=-0.105 p=0.469	r=0.051 p=0.723	r=0.586 p=0.000	r=0.076 p=0.599	r=0.082 p=0.571

- Korelasyon analizleri için Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır.
- **BDÖ**: Beck Depresyon Ölçeği, **BAÖ**: Beck Anksiyete Ölçeği, **VKİ**: Vücut Kitle İndeksi
- İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bold olarak belirtilmiştir.

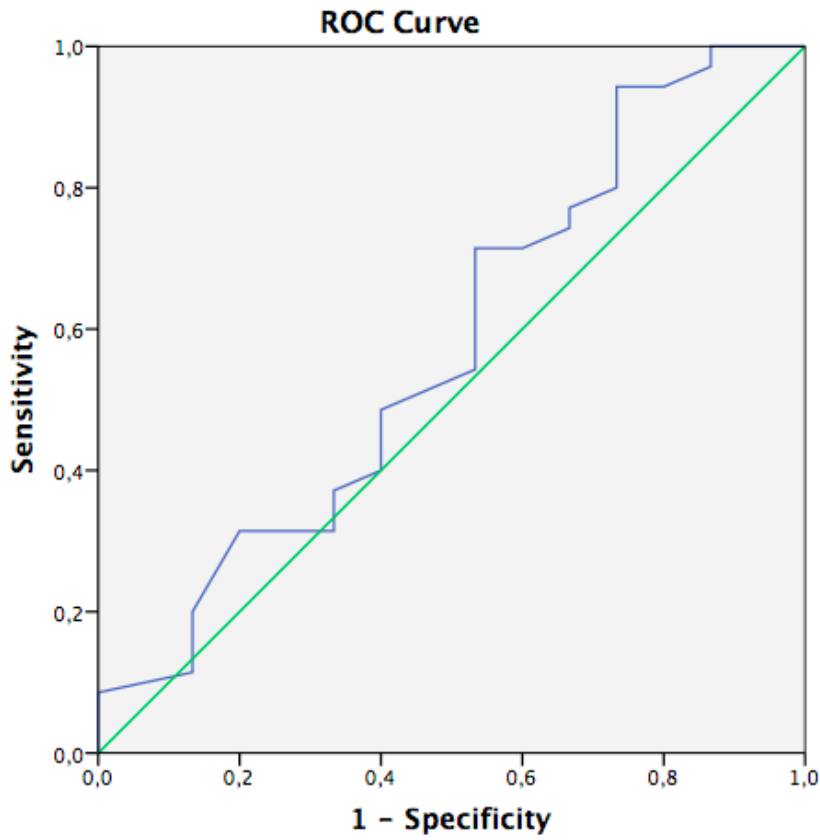
Hemoglobin değeri ile depresyon arasındaki ilişkiye baktığımızda % 95 güven aralığında ROC eğrisi altında kalan alan 0.622 olup Hb 10.5 mg/dl değeri cut-off değeri olarak belirlenmiştir. Bu değer için % 97.3 sensitivite ve %92.3 spesifite saptanmıştır (Şekil 6).

Şekil 6. Hemoglobin düzeyi ile depresyon arasındaki ilişki



Hemoglobin değeri ile anksiyete arasındaki ilişkiye baktığımızda % 95 güven aralığında ROC eğrisi altında kalan alan 0.575 olup Hb 10.5 mg/dl değeri cut-off değeri olarak belirlenmiştir. Bu değer için % 100 sensitivite ve %87.5 spesifite saptanmıştır (Şekil 7).

Şekil 7. Hemoglobin düzeyi ile anksiyete arasındaki ilişki



Vücut kitle indeksi normal değerler altında olan bir hasta çıkarılarak örneklem grubu VKİ'ye göre normal kiloda, yüksek ağırlıklı ve obez olanlar şeklinde gruplandırılmış olup klinik, demografik ve laboratuvar verileri **Tablo 11**'de verilmiştir. Zonulin seviyesi obez gruplarda normal kilolulara ve yüksek kilolulara göre daha yüksek çıkmıştır ($p<0.001$).

Tablo 11. Vücut Kitle İndeksine Göre Klinik, Demografik ve Laboratuvar Verilerin Analizi

Değişkenler	Normal (N=18)	Yüksek Kilolu (N=22)	Obez (N=9)	P değeri
Yaş (yıl)	42.72 ± 14.0	49.36 ± 10.9	52.5 ± 7.8	0.087
Cinsiyet				
- Erkek	11	17	5	0.392
- Kadın	7	5	4	
Hastalık Süresi (ay)	6.33 ± 5.7	7.50 ± 5.1	9.00 ± 7.9	0.544
Hemoglobin (mg/dl)	13.2 ± 1.4	13.9 ± 1.5	14.0 ± 1.8	0.295
ESH mm/saat	11.0 ± 7.1	11.5 ± 10.1	12.8 ± 11.5	0.892
CRP (mg/L)	4.0 ± 4.0	4.3 ± 2.5	3.8 ± 1.0	0.906
Zonulin (ng/ml)	20.0 ± 8.0	22.6 ± 6.0	32.0 ± 3.8	<0.001
BDÖ	7.2 ± 6.0	4.7 ± 3.7	9.5 ± 7.5	0.073
BAÖ	6.6 ± 6.4	6.3 ± 6.4	9.0 ± 8.3	0.598

- BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein
- Gruplar arası numerik karşılaştırmalar Tek yönlü Anova ile yapılmış olup farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için Post Hoc analizi yapılmıştır.
- Cinsiyet karşılaştırması için Ki Kare testi kullanılmıştır.

Sigara içme durumuna göre verilerin analizi **Tablo 12**'de özetlenmiştir. Sigara içenler ile içmeyenler arasında Hb açısından anlamlı fark saptanırken (p=0.008), gruplar arasında akut faz reaktanları, serum zonulin seviyesi, BDÖ ve BAÖ arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Vücut Kitle İndeksine Göre Klinik, Demografik ve Laboratuvar Verilerin Analizi

Değişkenler	İçmeyen (N=22)	Bırakmış (N=21)	İçen (N=7)	P değeri
Yaş (yıl)	45.77 ± 14.2	49.10 ± 10.6	46.00 ± 10.9	0.657
Cinsiyet	10	19	4	0.007
- Erkek	12	2	3	
- Kadın				
Hastalık Süresi (ay)	8.95 ± 6.6	5.71 ± 5.3	6.29 ± 3.9	0.180
Hemoglobin (mg/dl)	12.9 ± 1.4	14.0 ± 1.5	14.7 ± 1.0	0.008
ESH mm/saat	14.2 ± 9.8	10.5 ± 10.1	8.7 ± 3.8	0.275
CRP (mg/L)	4.2 ± 3.7	3.9 ± 1.6	4.4 ± 3.8	0.912
Zonulin (ng/ml)	22.7 ± 7.8	23.7 ± 7.2	24.4 ± 9.0	0.850
BDÖ	6.6 ± 5.4	6.1 ± 5.0	7.2 ± 8.0	0.855
BAÖ	5.4 ± 4.8	6.7 ± 6.4	11.8 ± 10.3	0.083

- **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği, **BAÖ:** Beck Anksiyete Ölçeği, **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C-reaktif protein
- Gruplar arası numerik karşılaştırmalar Tek yönlü Anova ile yapılmış olup farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için Post Hoc analizi yapılmıştır.
- Cinsiyet karşılaştırması için Ki Kare testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Ülseratif kolit, çoğu zaman karın ağrısı ve kanlı dışkılama şikayetlerine sebep olan, rektumu ve kolonu tutan, alevlenme ve remisyonlarla seyreden iltihabi bir barsak hastalığı olmasının yanında iş gücü kaybına yola açan ve psikososyal etkileri ile hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir hastalıktır (1). Depresyon ve anksiyetenin kronik hastalıklara eşlik eden bir klinik problem olduğu iyi bilinmekte olup ÜK hastalarında artmış depresyon ve anksiyete ilişkisi net bir şekilde daha önceki birçok çalışma ile gösterilmiştir (12,78-80). Etiyolojisi ve kesin tedavisi henüz açıklığa kavuşmamış olan bir hastalık olan ÜK'de görülen psikolojik etkilerin de hastalığın özellikle aktif dönemlerde sebep olduğu sosyal izolasyon, inflamasyon ya da intestinal geçirgenliğin değişikliğinin sonucu değişen nörohumoral faktörler ile ilişkili olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (1,12,14,15). Bu çalışmada remisyonda olan ÜK hastalarında anksiyete ve depresyon skorları ile intestinal permeabilitesini değerlendirdik. Çalışmaya remisyondaki hastaları dahil etmemizin sebebi, aktif hastalardaki inflamasyonu ve kanlı diyarenin yol açtığı sosyal izolasyon tablosunun depresyon skorlarına etkisini dışlamaktır. Çalışmamızın sonucunda, remisyonda olan ÜK hastalarında, intestinal permeabilite belirteci olan zonulin seviyesi ile anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı ölçüde korelasyon saptadık. Ayrıca bu çalışma ile remisyonda olan ÜK hastalarında Hb seviyesindeki düşüklüğün anksiyete ve depresyonu göstermede oldukça hassas ve özgül olduğunu da göstermiş olduk.

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 (78,79). Kronik bir hastalık olan ÜK ile yaşamak, başlı başına önemli bir stresördür (13). Öte yandan, depresyonun gelişimde, artmış inflamasyon (IL-6, TNF α , CRP) ve bozulmuş hücresel bağışıklığın (azalmış doğal öldürücü hücre toksisitesi) rolü gösterilmiştir (81). İnflamatuvar hastalıkların sebep olduğu inflamasyon ve bağışıklık hücrelerinde meydana gelen değişikliklerinde depresyon oluşumunda rol oynadığına yönelik tartışmalar devam etmektedir (82,83). Hem kronik hem de inflamatuvar bir hastalık olan ÜK hastalarında depresyon ve anksiyete

görölme oranının arttığı iyi bilinmektedir (15). Depresyon ve anksiyetenin iltihabi barsak hastalığındaki yaygınlığını değerlendiren Bennebroek Evertsz' ve ark. 'nın (84) yaptığı bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalarının %48'inin depresyon ve/veya anksiyete semptomları gösterdiği belirtilmiştir. Yüksek anksiyete ve depresyon düzeyine sahip olan hastalarının % 18'i psikiyatrik tedavi almıştır. Depresyon ve anksiyetenin hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili olduğunu saptamışlardır. Psikiyatrik taramanın bu hastalarda tıbbi bakımın ayrılmaz bir parçası haline gelmesi gerektiğini, anksiyete ve depresyon için psikolojik ve/veya medikal müdahale yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Kochar ve ark. (85) yaptıkları çalışmada depresyon varlığının ÜK'de hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ve alevlenmeyi tetiklediğini göstermişlerdir (85). Bununla birlikte ÜK'nin remisyonda olduğu dönemlerde bile depresyon ve anksiyetenin normal popülasyondan yüksek olduğu gösterilmiştir (17). Yapılan başka bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların aktivite dönemlerinde anksiyete prevalansı %80 ve depresyon prevalansı %60 olarak bildirilmiştir (87). Ülkemizde, Yanartaş ve ark. (86) yaptığı çalışmada, iltihabi barsak hastalıklarında, hastane anksiyete ve depresyon ölçeği kullanarak tespit edilen depresyon ve anksiyetenin yaşam kalitesini hastalık aktivitesinden bağımsız olarak önemli ölçüde bozduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise remisyonda olan ÜK'si olan hastalar BAÖ ve BDÖ ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan 50 hastanın 15'inde (%30) anksiyete, 13'ünde ise (%26) depresyon saptanmıştır. Çalışmamıza dahil olan 33 erkek ve 17 kadın hasta karşılaştırıldığında anksiyete, depresyon açısından fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki depresyon ve anksiyete görölme oranı literatür ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar göstermektedir.

Ülseratif kolit hastalarında, hastalığın remisyon ve relapslarla gidişi ve belirsiz bir prognoz gösteriyor oluşu, sürekli hastane başvurusu veya yatışı, aralıklı iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde düşüş, cerrahi gereksinimi, hastalığın kesin bir tedavisi olmadığının farkında oluşları veya kanser gelişimine dair korkular gibi birçok faktör; anksiyete ve depresyon gelişimi için risk oluşturmaktadır (86,87). Bağırsaklar üzerindeki kontrolün kaybedilmesi ile oluşan diyare veya inkontinans, beden imajındaki bozulma, sosyal izolasyon, kirlilik hissi, cinsel yetersizlik kaygısı ve kullanılan steroid türevi ilaçlar da depresyon ve anksiyete oluşumu sebepleri arasında sayılabilir (88,89).

Diğer taraftan, hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, stresin proinflamatuvar etki ile kolit oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Strese maruz kalan sıçanlarda kolonik enflamasyon artmaktadır (88). Bununla birlikte insan çalışmalarında, depresyon ve anksiyete varlığının hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde, depresyon, anksiyete ve stresin ÜK hastalık alevlenmesini tetiklediği gösterilmiştir (90-92). Depresyonun inflamasyonla ve kemokinlerle ilişkisi yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Artmış inflamasyonun ve bazı kemokilerin depresyon patogenezinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (93,94). Öte yandan hücrel bağışıklık sisteminde oluşan bozulma depresyon hastalarında bildirilmiştir (81). İnflamatuvar sitokinlerin ÜK patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (95,96). Psikolojik olarak akut veya kronik stres, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerde artışa yol açtığı ayrıca gastrointestinal trakttaki mast hücrelerinden aktivasyon sonucu salınan serotonin ve eikosanoidler gibi mediatörlerin de ÜK patogenezinde rol sahibi olabileceği düşünülmektedir (97-101). ÜK'nin alevlenme dönemlerinde artmış olan inflamasyona eşlik eden yüksek depresyon ve anksiyete skorları, depresyon ve ÜK'nin inflamasyon patogenezinde birleştiğini düşündürmektedir (102). Bununla birlikte remisyon sürecinde dahi saptanan depresyon ve anksiyetenin oluşumu ÜK'de gösterilmiştir (16). Bu amaçla yaptığımız çalışmada inflamasyon belirteci olarak CRP seviyesi ile depresyon, anksiyete ile ilişkili bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca kadın ve erkek hasta grubu arasında CRP seviyesi açısından bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçları elde etmemizin temel sebebi çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda hastalığın remisyon sürecinde olmasıdır. Bu sonuçlar bize inflamasyon dışında başka faktörlerin de ÜK'de depresyon ve anksiyete gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmüştür.

Psikolojik stresin etkilerine bağlı olarak ÜK hastalarında bir takım intestinal bulgular görülebilir. Bağırsakta bulunan sinir sistemi ve MSS arasında; beyin-gut eksenini olarak adlandırılan, oldukça zengin sinirsel innervasyona sahip bir plexus vardır. GİS'teki duyu, motor ve salgı fonksiyonları ve ağrı algılama eşiği, psikolojik stres ile doğrudan veya dolaylı olarak bu eksen aracılığıyla etkileşime girmektedir (88). Bu etkiler substans P, vazoaaktif intestinal peptid gibi çeşitli hormon ve nörotransmitterler ile düzenlenmektedir (103-105). Bu nörohumoral faktörlerin, davranışlarda değişiklik yapması gibi dolaylı etkileri de söz konusu olabilir (106). Ayrıca, stresin hayvan modellerinde, kolonik permeabiliteyi arttırdığı gösterilmiştir (88). Psikolojik stres,

büyük olasılıkla kolinerjik sinir sisteminde ve mukozal mast hücre işlevlerindeki değişiklikler meydana getirmekte ve bunun sonucu olarak intestinal geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir (107). Dolayısıyla, zengin bir bağırsak-beyin iletişiminin varlığı, barsak hastalıkları ile MSS bozukluklarının patofizyolojisinde yer alabileceğini hipotezini doğurmuştur. Bizde bu amaçla ÜK hastalarında intestinal permeabilitenin, depresyon ve anksiyete ile ilişkisi olup olmadığını göstermek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

İntestinal lümen kan dolaşımına doğru olan hücreler arası transfer, epitel hücreleri arasında yerleşmiş olan “sıkı bağlantı”, yani zonula okludens (ZO) adı verilen özel bariyer proteinler tarafından düzenlenir (51). ZO’ların patolojik koşullar altında yapısal adaptasyona uğradığı ve buna bağlı olarak intestinal mukozanın direncinin değiştiği gösterilmiştir (108). ZO’nun intestinal permeabiliteyi düzenlemesine yönelik bulgular *Vibrio cholera*’ya ait bir enterotoksin olan Zot’un (zonula occludens toxin) yol açtığı intrasellüler olayların aydınlatılması ile elde edilmiştir (109). Özetle, Zot’un enterositin lümene bakan yüzeyindeki bir reseptör ile etkileşmesini takiben ZO’ların arası reverzibl bir şekilde açılır ve intestinal permeabilite artar (51). Zot’un, fonksiyonel ve immünolojik olarak yakın benzerlik taşıyan endojen bir ligandın etkilerini taklit ettiği ileri sürülmüş, ve sonuçta ökaryotik analogu olan *zonulin* keşfedilmiştir (108,110). Özetle, zonulin adını verdiğimiz protein, *V. cholerae* tarafından üretilen zonula occludens toksininin ökaryotlardaki karşılığı olan, 47 kDa ağırlığında serin proteaz benzeri bir proteindir (51,110). İntestinal mukozadaki epitel hücre tabakası, dış ortam ve konak arasındaki en büyük bariyeri oluşturur. Bağırsak mukozası, mikroorganizmalar ve besin antijenleriyle sürekli temas halindedir ve hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklığın düzenlenmesi için önemli bir yer oluşturmaktadır (111). İntestinal epitelin bariyerinde oluşan bozulma, bağırsaktan bazı antijenlerin ve makromoleküllerin emilimine yol açar. İmmünitinin uyarılması ile gelişen immun cevap tolerans gelişimine sebep olabileceği gibi genetik olarak yatkın kişilerde otoimmüniteyi tetikleyebileceği ön görülmüştür. İntestinal permeabilitenin artışına yol açtığı gösterilen zonulin proteinin keşfi ile intestinal permeabilitenin ve otoimmün hastalıklar ile arasında bir bağlantı olup olmadığını göstermeye yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir (112-114). İntestinal permeabilite artışının ZO disfonksiyonu ile paralellik gösterdiği ve bu disfonksiyonun tip 1 DM ve çölyak

hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (113,114). Kronik, inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olan crohn hastalığı ve ÜK'de intestinal permeabilitenin bozulduğu ilk olarak laktüloz/mannitol temelli test yöntemleri kullanılarak gösterilmiştir (115,116). Öte yandan, etiyopatogenezi tam açıklanmasa da en yaygın kabul edilen hipotezin, genetik olarak yatkın kişilerde bağırsaktaki kommensal mikrobiyotaya karşı oluşan anormal immün yanıt gelişmesidir (117,118). Zonulin ve immün hastalıklar ilişkisinden yola çıkarak, Vanuytsel ve ark. (24) zonulin gen ekspresyonuna sahip bireylerde inflamatuvar barsak hastalığı gelişme ihtimalinin olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, literatürdeki zonulin ve intestinal permeabilite artışının ÜK'de duygu durum bozuklukları ile ilişkisine yönelik veri bulunmamaktadır. Bu açıdan, çalışmamız bu ilişkiyi açıklamaya yönelik yapılan ilk araştırma özelliği taşımaktadır. Çalışma sonucunda BDÖ ve BAÖ değerlerinde artış ile serum zonulin seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır. Hastalarımızın remisyonda hastalar olmaları, ÜK'de aktif inflamasyon olmasa bile intestinal permeabilitenin artmış olduğunu ve depresyon ve anksiyete gelişiminde muhtemel bağırsak aracılıklı artması muhtemel nörohumoral faktörler aracılığı ile olabileceğini düşündürmüştür.

Son yıllarda zonulin ile yapılan çalışmalarda zonulinin obezite üzerinde ilişkisi olup olmadığı insülin direnci ve metabolik etkileri araştırılmıştır. Moreno-Navarrete ve ark. zonulin seviyelerindeki artışın obeziteye bağlı insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (119). Üstelik Mokkala ve ark. (120) yakın zamanda yapmış olduğu bir çalışmada, artmış zonulin seviyelerinin, yüksek kilolu gebe kadınlarda artmış insülin direnci, inflamasyon ve metabolik toksisite ile ilişkili olduğu göstermiştir. Damms-Machado ve ark. (121) ise olan obez hastalarda artmış zonulin seviyesinin steatoz ile ilişkisini göstermiştir. Bu çalışmalar zonulinin metabolik sendrom, inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu açıdan baktığımızda, bizim çalışmamıza katılan ÜK hastalarında VKİ ile zonulin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Obez hastalar, normal ve yüksek kilolu hastalar ile karşılaştırıldığında, obez hastalar anlamlı ölçüde artmış zonulin seviyelerine sahiptir. Bu bulgular literatürde daha önce yapılan obezite-zonulin ilişkisi çalışmalarını destekler niteliktedir.

Anemi, ÜK hastalarında , tekrarlayan kanlı dışkılamadan dolayı gelişen kan kaybı ve demir eksikliği , malabsorbsiyon sonucu gelişen mikronutrient, vitamin B12, folik asit eksikliği ve kronik inflamasyona sekonder artmış proinflamatuvar sitokinlerin

yol açtığı demir kullanımında bozulma ve eritropoetin baskılanması gibi faktörlerin katkıda bulunması ile gelişen önemli bir sorundur. Ayrıca ÜK tedavisinde kullanılan sulfasalazilin ve pürin metaboliti grubu ilaçlarda anemi oluşumunda rol oynamaktadır (122). Aneminin, dokulara oksijen taşınmasında azalmaya yol açarak birçok organ ve sistemde bilişsel, işlevsel ve metabolik olumsuz sonuçlara yol açtığı iyi bilinmektedir (123). Öte yandan aneminin depresyon ile ilişkisi hem sağlıklı hem de yaşlı popülasyonda gösterilmiştir (124,125). Mevcut bulgulara dayanarak çalışmamıza katılan ÜK tüm hastalarında Hb ortalaması 13.6 ± 1.5 g/dl idi. Erkeklerde Hb ortalaması 14.2 ± 1.2 g/dl iken, kadınlarda 12.4 ± 1.3 g/dl idi. Belirgin olarak anemi saptanmadı; ancak bu durum hastaların remisyonda ve hastalıklarının kontrol altında olmasına veya daha önce anemiye yönelik tedavi almış olmalarına bağlandı. Öte yandan tüm popülasyonda hemoglobin seviyesi azaldıkça depresyon skorunun anlamlı oranda arttırdığı saptandı. Hb seviyesinin 10.5 g/dl altında olmasının depresyonu belirlemede yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu gösterildi. Bu açıdan literatürdeki anemi ve depresyon ilişkisini gösteren çalışmaları desteklemekte olup ÜK hasta popülasyonunda bu açıdan yapılmış önemli bir çalışma özelliği taşımaktadır.

Sigara içimi, ÜK ve crohn hastalığında farklı etkilere sahiptir (126). Bu farklılığın sebebi henüz çözülmemiş olsa da, nikotin ve / veya sigara içiminin yol açtığı ürünlerin, mukozal immün yanıtı, düz kas tonusu, intestinal permeabiliteyi ve mikrodamarları etkilediği düşünülmektedir. Sigara, crohn hastalığının artmış riski ile ilişkilidir. Geçmişte sigara içimi öyküsü olanlarda, sigara içmemiş olanlara kıyasla crohn hastalığı gelişme olasılığı daha yüksektir. Sigara içmek crohn hastalığının tekrarlama riskini de artırabilir (127,128). Buna karşın, çalışmalar, sigara içmenin ÜK için bir risk faktörü olmadığı ve ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir (126,129). Toplam 229 hastanın dahil olduğu prospektif geniş bir kohort çalışmada 111 kadının ÜK riski, hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla halen sigara içenlerde benzerken, daha önce sigara içenlerde hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla artmış ÜK riski saptanmıştır. ÜK riski, sigarayı bıraktıktan iki yıl sonra artmış ve 20 yılı aşkın süre boyunca devam etmiştir (128). Sigarayı bırakma ile hastalık gelişimi riskinin artması, sigaranın koruyucu etkisinin kaybedilmesi ile açıklanabilir. Sigara kullanımı ayrıca ÜK'nin seyrini de etkileyebilir (130,131). ÜK olan hastalarda sigarayı bırakma, hastalık aktivitesinde ve hastaneye yatışta artışla ilişkilidir.

Transdermal nikotin yamalarının hafif ila orta dereceli ÜK tedavisinde etkinliğini değerlendirmek için yapılan klinik araştırmalar, bu ajanların ÜK ile ilişkili semptomları iyileştirebileceğini göstermiş olsa da, hastalığın objektif ölçümleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (132,133). Bizim çalışmamızda sigara içimi ile zonulin seviyesi , BAÖ ve BDÖ skorları arasında bir ilişki saptanmamıştır; ancak sigara içiminin Hb seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içiminin etkisine yönelik daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

5.1. Limitasyon

Sadece remisyonda olan hastaların dahil edilmiş olması, uzun dönem takipli sonuçlarının olmaması, ÜK tedavisi ile BDÖ ve BAÖ arasındaki ilişkinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın limitasyonları olarak belirtilebilir.

6. SONUÇLAR

Mevcut çalışmamızın bulguları ışığında;

1. Anksiyete ve depresyon, ÜK hastalarında göz önünde bulundurulması gereken klinik problemler arasındadır.
2. ÜK hastalarında, anksiyete skoru ile depresyon skoru arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır.
3. ÜK hastalarında, Hb seviyesi düştükçe depresyon skoru artmaktadır.
4. Hb seviyesinin 10.5 g/dl altında olması, anksiyete ve depresyonu yüksek duyarlılık ve özgüllük ile predikte etmektedir.
5. İntestinal permeabilitenin göstergesi olan serum zonulin seviyelerindeki artış, remisyonda olan ÜK'li hastalarda görülen anksiyete ve depresyon ile pozitif yönde ilişkilidir.
6. VKİ, ÜK hastalarında Hb düzeyi ve depresyon ile ilişkili saptanmamıştır.
7. Obezite, ÜK hastalarında, intestinal permeabilite artışına sebep olmaktadır.
8. Sigara içmek ÜK hastalarında Hb seviyesini arttırmaktadır.
9. Sigara kullanımının ÜK hastalarında anksiyete, depresyon ve bağırsak permeabilitesi üzerinde etkisi yoktur.

7. KAYNAKLAR

1. Iskandar HN, Dhere T, Farraye FA. Ulcerative colitis: update on medical management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(11):1-11.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterol*. 2008;135(6):1907-1913.
3. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Canad J Gastroenterol*. 2012;26(11):811-817.
4. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-2078.
5. Sarra M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(10):1808-1813.
6. Kruidenier L, Verspaget H. Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease-radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(12):1997-2015.
7. Baskol M, Baskol G, Koçer D, Ozbakir O, Yucesoy M. Advanced oxidation protein products: a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):687-691.
8. Koutroubakis IE, Malliaraki N, Dimoulis PD, Karmiris K, Castanas E, Kouroumalis EA. Decreased total and corrected antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1433-1437.
9. Damiani CR, Benetton CA, Stoffel C, Bardini KC, Cardoso VH, Di Giunta G, et al. Oxidative stress and metabolism in animal model of colitis induced by dextran sulfate sodium. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(11):1846-1851.
10. Seril DN, Liao J, Yang G-Y, Yang CS. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis*. 2003;24(3):353-362.
11. Perner A, Rask-Madsen J. inflammatory bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:135-144.

12. Trindade IA, Ferreira C, Pinto-Gouveia J. Ulcerative Colitis Symptomatology and Depression: The Exacerbator Role of Maladaptive Psychological Processes. *Dig Dis Sci*. 2015;60(12):3756-3763.
13. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. It's not just about the gut: managing depression and anxiety in inflammatory bowel disease. *Practical Gastroenterology*. 2010;34(7):11-25.
14. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bow Dis*. 2006;12(1):38-46.
15. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bow Dis*. 2009;15(7):1105-1118.
16. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(1):79-84.
17. Addolorato G, Capristo E, Stefanini G, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(10):1013-1021.
18. Taché Y, Bernstein CN. Evidence for the role of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease: depression as cause and effect? *Gastroenterol*. 2009;136(7):2058.
19. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol*. 2002;53(1):83-107.
20. Filipovic BR, Filipovic BF. Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3552-3563.
21. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Aronen ET, Marttunen M, Kolho K-L. Cognitive functioning and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(10):1611-1617.
22. Attree EA, Dancey CP, Keeling D, Wilson C. Cognitive function in people with

- chronic illness: inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2003;10(2):96-104.
23. Malíčková K, Francová I, Lukáš M, Kolář M, Králíková E, Bortlík M, Ďuricová D, Štěpánková L, Zvolská K, Pánková A, Zima T. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Pract Lab Med*. 2017;9:39-44.
 24. Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease. *Tissue Barriers*. 2013;1(5):e27321.
 25. Frin AC, Filippi J, Boschetti G, Flourie B, Draï J, Ferrari P, Hebuterne X, Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):11-16.
 26. Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, Raizada MK. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut*. 2017 doi: 10.1136/gutjnl-2017-314759.
 27. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1421-7.
 28. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504-17.
 29. Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol* 2008;14(3):338-47.
 30. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(10):1075-81.
 31. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006;367(9518):1271-84.
 32. Silverberg MS, Mirea L, Bull SB, Murphy JE, Steinhart AH, Greenberg GR, et al. A population and family-based study of Canadian families reveals association of HLA DRB1*0103 with colonic involvement in inflammatory

- bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(1):1-9.
33. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(3):390-400.
 34. Saibeni S, Folli C, de Franchis R, Borsi G, Vecchi M. Diagnostic role and clinical correlates of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2003;35(12):862-8.
 35. Dignass AU, Baumgart DC, Sturm A. Review article: the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease-immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 4:9-17.
 36. Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7(1):68-77.
 37. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124(5):1265-76.
 38. Abreu MT. The pathogenesis of inflammatory bowel disease: translational implications for clinicians. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4(6):481-9.
 39. Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2058-69.
 40. Das KM, Squillante L, Chitayet D, Kalousek DK. Simultaneous appearance of a unique common epitope in fetal colon, skin, and biliary epithelial cells. A possible link for extracolonic manifestations in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1992;15(4):311-6.
 41. Jewell DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9th ed. Philadelphia; W.B.Saunders Company: 2006. p.2499-549.
 42. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347(6):417-29.
 43. Dolar ME. Serum cytokine levels in ulcerative colitis: Their relationship to disease activity and circulating acute phase reactants. *Türk Gastroenteroloji Dergisi*, 1998;9:370-373.
 44. Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, Goetz J, Fabien N, Olsson N, Ballot E,

- Sarles J, Baudon JJ, Grimaud JC, Veyrac M, Chamouard P, Humbel RL. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated anti-neutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2007;13(16):2312-8.
45. Hata K, Watanabe T, Motoi T, Nagawa H. Pit- falls of pit pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia. *Gastroenterology* 2004;126(1):374-6.
 46. Sato Y, Takagi S, Aizawa H, Yokoyama H, Takahashi S, Kakuta Y, et al. Useful endoscopic findings for early diagnosis of ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Endoscopy* 2008;40 Suppl 2:E71-2.
 47. Lakatos PL, Lakatos L. Ulcerative proctitis: a review of pharmacotherapy and management. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:741-9.
 48. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263-76.
 49. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979-94.
 50. Fasano A, Uzzau S, Fiore C, Margaretten K. The enterotoxic effect of zonula occludens toxin (Zot) on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterol.* 1997;112:839-846.
 51. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*, 2000;113:4435-4440.
 52. Sadock, B.J., P. Ruiz, and V.A. Sadock, Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry. 2014: Lippincott Williams & Wilkins.
 53. Association, A.P., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. 2013: Amer Psychiatric Pub Incorporated.
 54. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298-306.
 55. Biancheri P, Giuffrida P, Docena GH, MacDonald TT, Corazza GR, Di Sabatino

- A. 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.
56. Lv H, Jiang Y, Li J, Zhang M, Shang Z, Zheng J, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Molecular biology reports*. 2014;41(3):1299-1310.
 57. Palta P, Samuel LJ, Miller III ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosomatic medicine*. 2014;76(1):12.
 58. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry research*. 2008;159(1):95-100.
 59. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(4):186-189.
 60. Licinio J, Wong M. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular psychiatry*. 1999;4(4):317-327.
 61. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life sciences*. 1998;62(7):583-606.
 62. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*. 1997;9(11):853-858.
 63. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-457.
 64. 118. Oliveira Miranda D, Soares de Lima TA, Ribeiro Azevedo L, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ, Pereira-da-Silva G. Proinflammatory cytokines correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients. *BioMed research international*. 2014;2014:739650.

65. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(2):315-330.
66. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet.* 1955;269(6884):259–263.
67. Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, McBrien ME. Sevoflurane - Nitrous Oxide Anaesthesia supplemented With Remifentanyl: Effect On Recovery And Cognitive Function. *Anaesthesia.* 2001;56(2):114-19.
68. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis; *Anaesthesist.* 2010;59(2):17-84; quiz 185.
69. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth.* 2010;28(1):269-284.
70. Karaca S, Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. *TARK 2004 Özet Kitabı*, 57.
71. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005; 95: 82-7.
72. Levin ED, Simon BB. Nicotinic Acetylcholine Involvement in Cognitive Function in Animals. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;138(3-4):217-230.
73. Wonnacott S, Irons J, Rapier C, Thorne B, Lunt GG. Presynaptic Modulation of Transmitter Release by Nicotinic Receptors. *Prog Brain Res.* 1989;79:157-163.
74. Turelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955 Oct 29;2(4947):1041-8.
75. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 198;8(1): 77-199.
76. 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.
77. Kohn PM, Kantor L, DeCicco TL, Beck AT. The Beck Anxiety Inventory-Trait (BAIT): a measure of dispositional anxiety not contaminated by dispositional depression. *J Pers Assess.* 2008;90(5):499-506.
78. Patten SB, Beck CA, Kassam A, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population. *Can J Psychiatry.* 2005 Mar;50(4):195-202.

79. Scott KM, Bruffaerts R, Tsang A, Ormel J, Alonso J, Angermeyer MC et al. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys. *J Affect Disord.* 2007;103(1-3):113-20.
80. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1105-18.
81. Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav Immun.* 2011;25:221-9.
82. Rosenkranz MA. Substance P at the nexus of mind and body in chronic inflammation and affective disorders. *Psychol Bull.* 2007;133(6):1007-37.
83. Ghia J, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a Mouse model of depression. *J Clin Invest.* 2008;118:2209 –2218.
84. Bennebroek Evertsz' F, Thijssens NA, Stokkers PC, Grootenhuis MA, Bockting CL, Nieuwkerk PT, Sprangers MA. Do Inflammatory Bowel Disease patients with anxiety and depressive symptoms receive the care they need? *J Crohns Colitis.* 2012;6(1):68-76.
85. Kochar B, Barnes EL, Long MD, Cushing KC, Galanko J, Martin CF, Raffals LE, Sandler RS. Depression Is Associated With More Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017 doi: 10.1038/ajg.2017.423
86. Yanartaş Ö, Bıçakcı E, Şenkal Z, Karaman K, Türkkın A, Temel K, Kara N, Yılmaz P, Akın H, İmeryüz N, Kuşçu MK. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Journal of Mood Disorders* 2014;4(3):115-21
87. 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;31(8):792-6.
88. Drossman DA. Psychological factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Sartor RB, editor. *Kirshner's Inflammatory Bowel Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 340-356.
89. Kiebles JL, Doerfler B, Keefer L. Preliminary evidence supporting a framework of psychological adjustment to inflammatory bowel disease. *Inflammatory*

- bowel diseases. 2010;16(10):1685-1695.
90. North CS, Alpers DH, Helzer JE, Spitznagel EL, Clouse RE. Do life events or depression exacerbate inflammatory bowel disease? A prospective study. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):381-6.
 91. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *The American journal of gastroenterology.* 2000;95(5):1213-1220.
 92. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, de B Edwardes MD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *The American journal of gastroenterology.* 2003;98(10):2203-2208.
 93. Jeon SW, Kim YK. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol.* 2017 15;313:92-98.
 94. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2017 Nov 14.
 95. Roda G, Marocchi M, Sartini A, Roda E. Cytokine networks in ulcerative colitis. *Ulcers.* 2011;2011.
 96. Bamias G, Kaltsa G, Ladas SD. Cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Discov Med.* 2011;11(60):459-467.
 97. Mawdsley J, Rampton D. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005;54(10):1481-1491.
 98. Kiank C, Taché Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain, behavior, and immunity.* 2010;24(1):41-48.
 99. Langhorst J, Cobelens PM, Kavelaars A, Heijnen CJ, Benson S, Rifaie N, et al. Stress-related peripheral neuroendocrine-immune interactions in women with ulcerative colitis. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(8):1086-1096.
 100. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *The American journal of gastroenterology.* 2010;105(9):1994-2002.

101. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *Journal of neuroimmunology*. 2004;146(1):1-12.
102. Dursun AE. Ülseratif Kolit Hastalarında Oksidatif Stres ve Enflamatuvar Yanıtın Psikiyatrik Komorbidite Ve Bilişsel İşlevler İle İlişkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. 2016;İstanbul .
103. Maunder R. Mediators of stress effects in inflammatory bowel disease: not the usual suspects. *Journal of psychosomatic research*. 2000;48(6):569-577.
104. Hisamatsu T, Inoue N, Yajima T, Izumiya M, Ichikawa H, Hibi T. Psychological aspects of inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2007;42(17):34-40.
105. Niess JH, Mönnikes H, Dignass AU, Klapp BF, Arck PC. Review on the influence of stress on immune mediators, neuropeptides and hormones with relevance for inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2002;65(3):131-140.
106. Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, et al. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1270-1276.
107. Hollander D. Inflammatory bowel diseases and brain-gut axis. *Journal of physiology and pharmacology*. 2004;55:183-190.
108. Fasano, A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann N Y Acad Sci*, 2000. 915:214-222.
109. Fasano, A., Baudry, B., Pumplin, D.W., Wassermann, S.S., Tall, B.D., Ketley, J.M., Kaper, J.B. *Vibrio Cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991. 88:5242-5246.
110. Fasano, A., Fiorentini, C., Donelli, G., Uzzau, S., Kaper, J.B., Margaretten, K., Ding, X., Guandalini, S., Comstock, L., Goldblum, S.E. Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. *J Clin Invest*, 1995. 96:710-720.
111. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 Nov;9(11):799-809.

112. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151-75
113. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol.* 1999;276:G951-7.
114. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000;355(9214):1518-9.
115. Peeters M, Geyens B, Claus D, Nevens H, Ghooos Y, Verbeke G, Baert F, Vermeire S, Vlietinck R, Rutgeerts P. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997;113(3):802-7.
116. Büning C, Geissler N, Prager M, Sturm A, Baumgart DC, Büttner J, Bühner S, Haas V, Lochs H. Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1932-9.
117. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(7):521-33.
118. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448(7152):427-34.
119. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One.* 2012;7(5):e37160.
120. Morkkala K, Pellonperä O, Röytiö H, Pussinen P, Rönnemaa T, Laitinen K. Increased intestinal permeability, measured by serum zonulin, is associated with metabolic risk markers in overweight pregnant women. *Metabolism.* 2017;69:43-50.
121. Damms-Machado A, Louis S, Schnitzer A, Volynets V, Rings A, Basrai M, Bischoff SC. Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and

- insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):127-135.
122. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190-7.
 123. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(4):444-54.
 124. Vulser H, Wiernik E, Hoertel N, Thomas F, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, Simon JM, Danchin N, Limosin F, Lemogne C. Association between depression and anemia in otherwise healthy adults. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(2):150-60.
 125. Onder G, Penninx BW, Cesari M, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, Gori AM, Pahor M, Ferrucci L. Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(9):1168-72.
 126. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
 127. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, Evans AA, Kirsner JB. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(1):31-3.
 128. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399-406.
 129. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1987 Mar 19;316(12):707-10.
 130. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(9):1147-52.
 131. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2113-6.

132. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, Lawson GM, Petersen BT, Batts KP, Croghan IT, Dale LC, Schroeder DR, Hurt RD. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):364-71.
133. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, Newcombe RG, Russell MA, Feyerabend C, Thomas GA, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1994;330(12):811-5.

8. EKLER

8.1. Ek-1 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

1	☐ Kendimi üzümlü ve sıkıntılı hissetmiyorum. ☐ Kendimi üzümlü ve sıkıntılı hissediyorum. ☐ Hep üzümlü ve sıkıntılıyım. ☐ O kadar üzümlü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum	12	☐ Şimdi her zaman olduğumdan daha sınırlı değilim. ☐ Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sınırlanıyorum. ☐ Şimdi hep sınırlıyım. ☐ Bir zamanlar beni sınırlıdiren şeyler şimdi hiç sınırlıdirmiyor.
2	☐ Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim. ☐ Gelecek için karamsarıyım. ☐ Gelecekte hiçbir şey beklemiyorum. ☐ Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.	13	☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum. ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. ☐ Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum. ☐ Artık hiç karar veremiyorum.
3	☐ Kendimi başarsız bir insan olarak görmüyorum. ☐ Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarsız hissediyorum. ☐ Geçmişte baktığımda başarsızlıklarla dolu olduğumu görüyorum. ☐ Kendimi tümüyle başarsız bir insan olarak görüyorum.	14	☐ Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum. ☐ Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibime geliyor. ☐ Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum. ☐ Kendimi çok çirkin buluyorum.
4	☐ Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum. ☐ Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum. ☐ Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor. ☐ Her şeyden sıkılıyorum.	15	☐ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum. ☐ Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor. ☐ Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor. ☐ Hiçbir şey yapamıyorum.
5	☐ Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor. ☐ Ağrı, sancısı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor. ☐ Sağlık endişem nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor. ☐ Sağğımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.	16	☐ Her zamanki gibi uyuyabiliyorum. ☐ Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum. ☐ Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum. ☐ Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
6	☐ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor. ☐ Cezalandırılabilirliğimi seziyorum. ☐ Cezalandırılmayı bekliyorum. ☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum.	17	☐ Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum. ☐ Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum. ☐ Yaptığım her şey beni yoruyor. ☐ Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
7	☐ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor. ☐ Cezalandırılabilirliğimi seziyorum. ☐ Cezalandırılmayı bekliyorum. ☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum.	18	☐ İştahım her zamanki gibi. ☐ İştahım eskisi kadar iyi değil. ☐ İştahım çok azaldı. ☐ Artık hiç iştahım yok.
8	☐ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor. ☐ Cezalandırılabilirliğimi seziyorum. ☐ Cezalandırılmayı bekliyorum. ☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum.	19	☐ Son zamanlarda kilo vermedim. ☐ İki kilodan fazla kilo verdim. ☐ Dört kilodan fazla kilo verdim. ☐ Altı kilodan daha fazla kilo verdim.
9	☐ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor. ☐ Cezalandırılabilirliğimi seziyorum. ☐ Cezalandırılmayı bekliyorum. ☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum.	20	☐ Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum. ☐ Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. ☐ Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. ☐ Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
10	☐ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor. ☐ Cezalandırılabilirliğimi seziyorum. ☐ Cezalandırılmayı bekliyorum. ☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum.	21	☐ Cinsel konulara olan ilgimde bir değişime fark etmedim. ☐ Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim. ☐ Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim. ☐ Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
11	☐ Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim. ☐ Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim. ☐ Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.		

8.2. Ek-2 BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Beck Anksiyete Ölçeği Beck Anxiety Inventory (BAI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, bugün dâhil son bir (1) hafta içinde, aşağıda maddeler halinde sıralanmış belirtilerin sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yeri işaretleyerek belirleyiniz.

Son bir hafta içinde;	Hiç	Hafif Beni pek etkilemedi	Orta Hafif değil ama kullanabiliyorum	Ciddi Dayanmakta çok zorlandım
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. Titreklilik	☐	☐	☐	☐
14. Kontrolü kaybetme korkusu	☐	☐	☐	☐
15. Nefes almada güçlük	☐	☐	☐	☐
16. Ölüm korkusu	☐	☐	☐	☐
17. Korkuya kapılma	☐	☐	☐	☐
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi	☐	☐	☐	☐
19. Baygınlık, sersemlik	☐	☐	☐	☐
20. Yüzün kızarması	☐	☐	☐	☐
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)	☐	☐	☐	☐

Beck, A. T., Epstein, N., Brown, (1988) Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56, 893-897.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Tuba

Soyadı : Şahbazoğlu

Doğum yeri ve tarihi : Malatya-26/03/1988

Eğitimi : Araştırma Görevlisi Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD. 2013-Halen

Yabancı dil : İngilizce