



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA
BİLİM DALI**

**INFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI
HASTALARDA BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİNİN
HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

REŞAD TAĞIYEV

**DANIŞMAN
PROF.DR.ÖZLEM DURMAZ**

İSTANBUL-2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol başta olmak üzere tüm hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, mesai arkadaşlarıma, hemşirelerimize,

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan, örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Durmaz'a,

Tez çalışmam için gerekli olan IBDQ-32 anketinin temin edilmesinde yardımcı olan intörn hekim Elber Yüksel Aydın'a,

Arşiv tarama sürecimde güler yüzleri ile her zaman bana yardımcı olan Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı poliklinik çalışanlarına özellikle Oğuz Yılmaz'a,

Hayatımın her aşamasında destekleri ile hep arkamda olan çok sevgili aileme; sabrı, güleryüzü, anlayışı ve bilgisi ile tezimin her aşamasında bana yardımcı olan sevgili eşim ve canım oğluma teşekkürlerimi sunarım.

NE MUTLU BANA KI BEN "ÇAPA'LIYIM"

Dr. Reşad Tağıyev

Ağustos 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyoloji.....	3
2.1.4. Patojenez	4
2.1.5. Patoloji	6
2.1.6. Klinik	7
2.1.7. Ekstraintestinal Bulgular	13
2.1.8. Komplikasyonlar	14
2.1.10. Tanı	15
2.1.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Laboratuvar Bulguları	15
2.1.12. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Görüntüleme Yöntemleri ve Patoloji.....	15
2.1.13. Ayırıcı Tanı	16
2.1.14. Tedavi.....	17
2.1.14.1. Medikal tedavi.....	17
2.1.14.2. Diyet, Enteral ve/veya Parenteral Beslenme:.....	21
2.1.14.3. Cerrahi Tedavi.....	21
2.1.14.4. Diğer.....	21
2.2. Yaşam Kalitesi ve Sağlıkta Yaşam Kalitesi.....	22
2.2.1. IBH’da “Yaşam (Hayat) Kalitesinin Belirlenmesi” Neden Gereklidir?	23
2.2.2. Yaşam kalitesi ölçümü	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmada Kullanılan Gereçler	26
3.2. Araştırmanın Etik Yönü.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Demografik bulgular	28
4.2. Yaşam kalitesine etki eden tedavi dışı faktörlerin araştırılması.	29
4.2.1. Cinsiyetin SİYK üzerine etkisi	29
4.2.2. Yaş ve Hastalık süresinin yaşam kalitesi üzerine etkisi.....	29
4.2.3. Tanıya göre yaşam kalitesi dağılımı	29
4.2.4. Biyolojik ajanların yaşam kalitesi üzerine etkisi	30
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR.....	37
7. KAYNAKLAR.....	39
8. ETİK KURUL KARARI	50
9. ÖZGEÇMİŞ	51

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (Pukai).....	9
Tablo 2: Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	11
Tablo 3: Crohn Hastalığı Ve Ülseratif Kolin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 4: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular.....	13
Tablo 5: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olanlarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi İçin Kullanılmış Olan Testler	24
Tablo 6: Cinsiyete Göre SİYK'nin Karşılaştırılması	29
Tablo 7: Yaş Ve Hastalık Süresine Göre SİYK'nın Arasında Kolerasyon	29
Tablo 8: Tanıya Göre SİYK'nın Karşılaştırılması	30
Tablo 9: Biyolojik Ajanla Tedavinin SİYK'le Karşılaştırılması.....	30
Tablo 10a. Biyolojik Ajan Alanlarla Almayanların Hastalık Aktivite Skorlarının Karşılaştırılması: Crohn Hastaları	31
Tablo 10b. Biyolojik Ajan Alanlarla Almayanların Hastalık Aktivite Skorlarının Karşılaştırılması: Ülseratif Kolit Hastaları	31
Tablo 11: Remisyona Göre SİYK Skorlarının Karşılaştırılması	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Bağırsaklardaki Doğal İmmün Sistem Cevapları (32)	5
Şekil 2: Bağırsakta Adaptif İmmün Yanıtlar (32)	6



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ANCA	: Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
AS	: Ankilozan Spondilit
5-ASA	: 5-Aminosalisilik asit
ASCA	: ‘Anti-Saccharomyces Cerevisiae’ Antikoru
c-ANCA	: Sitoplazmik Anti-nötrofilik Sitoplazmik Antikor
CARD15	: ‘Caspase activating recruitment domain 15’
CH	: Crohn Hastalığı
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
HLA	: ‘Human Leukocyte Antigen’
IFN- γ	: Interferon gamma
IFX	: Infliksimab
IL	: Interlökin
IBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
IK	: İndetermine kolit
MR	: Magnetik Rezonans
NO	: Nitrik oksid
NOD ₂	: ‘Nucleotide oligomerisation’
NSAII	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
P –ANCA	: Perinükleer Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
SİYK	: Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi
Th	: ‘T helper’
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
TxA ₂	: Tromboksan A ₂
ÜK	: Ülseratif Kolit
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalıklı (IBH) çocuk hastalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, anksiyete ve depresyonun varlığının saptanması, bunların birbirleriyle etkileşimleri, demografik faktörlerle ilişkisi, bu bağlamda Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) arasında farklılıkların olup olmadığı ve biyolojik ajanlarla tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisi araştırılarak bilimsel literature katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve takiplerine düzenli gelen IBH hastalarının demografik bilgileri, tedavileri, aktivite skorları Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI) ve Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUKAI) değerlendirildi. Aynı zamanda bu grup hastalarda biyolojik ajan kullanımının hayat kalitesini nasıl etkilediği değerlendirildi. Biyolojik ajan alan IBH'lı hastaların hayat kalitesi ile biyolojik ajan almayan hastaların hayat kalitesi karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 51 hastanın 25'i kız (%49) ve yaş ortalaması 15.2 ± 3 yıldır. Hastaların ortalama tanı yaşı $11,4 \pm 4,6$ yıldır. Tüm hastaların 24'ü (%47,1) ülseratif kolit ve 27'si (%52,9) Crohn hastalığı tanıdı. Çalışmamızda sağlıkla ilgili yaşam (hayat) kalitesi (SİYK), IBDQ-32 anketi kullanılarak değerlendirildi. Test alt grupları ve toplam skor cinsiyet, yaş, tanı, hastalık süresine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Biyolojik ajan alan ve almayan hastalarda bağırsak belirtileri, sistemik belirtiler ve toplam skor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Öte yandan duygusal işlev puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte belirgin fark saptanmıştır. Biyolojik ajan kullananlarda sosyal işlev puanı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Biyolojik ajan kullanan hastaların biyolojik ajan başlanmadan önceki son 3 ay ortalama hastalık aktivite skoru kullandıktan sonraki son 3 ay hastalık aktivite skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar: Sonuç olarak cinsiyet, yaş, tanı, hastalık süresine göre sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Biyolojik ajan alanların %83 ü remisyondaydı, biyolojik ajan almadan öncesiki aktivite skorları ile aldıktan sonraki aktivite skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamlı bir fark saptanmıştır. Aktivite skoru ile yaşam kalitesi arasında negatif yönde istatistiksel anlamlı bir fark saptandı. Buna rağmen biyolojik ajan kullanan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalite anketinin total skorunun etkilenmediği ancak sosyal ve duygusal alanların negatif yönde etkilendiği saptandı. Bu sonuçlara göre bu çocukların sosyal aktivitelere teşvik edilmesi ve duygusal yönden de gerekirse aile desteğinin sağlanması ve aile bağlarının kuvvetlendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuar bağırsak hastalığı, çocuk, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, hayat kalitesi, yaşam kalitesi



SUMMARY

Objective: The aim of this study was to evaluate the quality of life in children with inflammatory bowel disease (IBD), determine the presence of anxiety and depression, their interactions with each other, their relationship with demographic factors; to investigate whether there are differences between ulcerative colitis and crohn's disease in this context and to analyse the possible effects of biological drug treatment on life quality.

Materials and Methods: The demographic data, treatment schedule, activity scores, pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and pediatric ulcerative colitis activity index (PUKAI) of IBD patients who were referred to the Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology of Istanbul Medical Faculty of Istanbul University were reviewed. Influence of the biologic agents use on quality of life was evaluated in this group of patients. Quality of life of IBD patients receiving biologic agents was compared to patients not receiving biological agents.

Results: Fiftyone patients were included in the study, 25 were female (49%) and the mean age was 15.2 ± 3 years. The mean age at diagnosis was 11.4 ± 4.6 years. Twenty-four (47.1%) patients had ulcerative colitis and 27 (52.9%) had Crohn's disease. The quality of life was evaluated using IBDQ-32 questionnaire. When the subgroups and total score were compared according to gender and diagnosis, no statistically significant difference was found. No statistically significant difference could be demonstrated between intestinal symptoms, systemic findings and total score in patients receiving and not receiving biological agents. However, although no statistically significant, an apparent difference was noticed between the emotional function scores in two groups. Social function score was found to be significantly lower in biological agent users. The mean activity score was significantly decreased after 3 months in children receiving biological agents compared to the last three months before biological agent treatment.

Conclusions: As a result, no statistically significant difference was found between health-related quality of life scores according to gender, age, diagnosis and disease duration. Eighty three% of those receiving biologic agents were in remission. There was a statistically significant difference between activity scores before and after receiving biologic agents. A statistically significant negative association existed between activity score and quality of life. However, it was found that the total score of the health-related quality of life questionnaire was not affected in patients receiving biological agents, while social and emotional domains were negatively affected.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Inflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBH) idiopatik ve kronik bir bağırsak enflamasyonu olup, remisyon ve relapslarla seyreder.

Hem ÜK hem de CH hastalığının ortak özelliği sindirim sistemi dışında birçok organ ve organ sistemlerinde bulgularla seyredebilen sistemik hastalık olmalarıdır.

Bu iki hastalık geçmişte 2. dekattan sonra tanı almakla birlikte günümüzde 10 yaş altı tanımlanan inflamatuvar bağırsak hastalığı sıklığı artmıştır. Kronik ve sistemik etkileri olan hastalıkların tedavisi sırasında hastalığın iyileşmesinin yanısıra hastalık nedeniyle bozulan yaşam kalitesinin de düzeltilmesi hedeflenir. Bununla birlikte kronik ilaç kullanımında yaşam kalitesini olumsuz etkileye bilir ve tedavinin tipi bu konuda belirleyici olabilir.

Bu çalışmada IBH'lı Çocuk hastalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, anksiyete ve depresyonun varlığının saptanması, bunların birbirleriyle etkileşimleri, demografik faktörlerle nasıl bir ilişki içerisinde oldukları, bu bağlam da Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında farklılıkların olup olmadığı ve özellikle son yıllarda tedavide daha yoğun olarak kullanılmaya başlanan biyolojik ajanların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi araştırılarak bilimsel literature katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik formdan oluşur. Indetermine kolit, mikroskopik ve makroskopik olarak her iki hastalığa da benzer, fakat henüz farklılaşmamış özellikler taşımaktadır. Bu nedenle %10-15 oranındaki hasta, bu iki hastalık grubuna dahil edilmeyerek bu tanıyı alır.

Ülseratif kolit, kolonu rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutan, Crohn hastalığı ise ağızdan anüse kadar sindirim kanalını segmenter tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutan, transmural tutulum özelliği gösteren, remisyon ve ataklarla seyreden kronik, inflamatuvar hastalıklardır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısı ve ÜK ile CH ayırıcı tanısı endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ile konulur.

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir yerini transmural olarak ve arada sağlam dokular bırakacak şekilde tutarken, ülseratif kolit kolonu arada sağlam bölgeler bırakmadan tutan ataklar ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Bu iki hastalık da diğer sistemleri tutarak ekstraintestinal bulgularla seyredebilmektedir (1).

Crohn hastalarının yaklaşık %30 unun, ülseratif kolit tanılı hastaların ise yaklaşık %20 sinin 20 yaşından önce tanı aldığı görülmüştür (2). Hastalık fenotipi ve hastalığın tedavisinde verilen immünsuprasif ajanlar birlikte düşünüldüğünde, hastalığın seyrinde malignite gelişme riski artmaktadır (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

İngilteredeki 2014 raporlarına 0-5 yaş arası çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığının insidansını sırasıyla kız ve erkek çocuklar için yılda 100,000'de 0,7 ve 1,1'de ve 6-10 yaş arası çocuklarda yılda 100.000 başına 3,9 ve 8,7 olarak tahmin

etmektedir. Ek olarak, Kanada'da, 0-10 yaş arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı insidansı, 1994 ve 2009 yılları arasında yıllık %7,4 oranında artmıştır.

Ülseratif kolit, 6 yaşın altındaki çocuklarda ve Crohn hastalığı ise 6 yaşın üzerindeki çocuklarda daha sık teşhis edilir. Bu eğilimler son 20 yıldır tutarlı olmuştur ve herhangi bir yaş grubunda hastalık fenotipinde belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir. (4).

Ülkemizde erişkinlerde yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda CH'nın Marmara bölgesinde, ÜK'in ise doğuda daha sık olduğu CH olanların %8,1'inde, ÜK'lilerin %4,4'ünde aile öyküsü olduğu görülmüştür (5,6)

2.1.3. Etiyoloji

Inflamatuvar bağırsak hastalıklarının etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber etyolojiden genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Inflamatuvar bağırsak hastalıkları için en önemli risk faktörü pozitif aile hikayesidir. IBH hastalarının yaklaşık %15'inde birinci derece akrabaları etkilenmiştir.

a-Çevresel Etkenler:

Çevresel etkenlerin IBH'nin oluşumuna etkileri tam olarak bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenme, oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, doğum öncesi olaylar, diyet, çocukluk çağı enfeksiyonları, sigara, hijyen, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, meslek, psikolojik etkenler ve diğer çevresel etkenler IBH gelişim riskini etkileyebilir.

b-Genetik Etkenler:

IBH için en önemli risk faktörü pozitif aile hikayesidir. Inflamatuvar bağırsak hastalık tanılı hastaların %15'inin birinci derece akrabaları da etkilenmiştir ve birinci derece akrabalarında IBH gelişme riski 4-20 kat daha fazladır. Beş yaşından önce görülen IBH'da 1. derece akrabalık %56 oranında izlenirken, 20 yaşından önce görülen olgularda %30 oranında 1. derece akrabalık saptanmıştır (8). Ayrıca monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre hastalık oluşma riski belirgin artmıştır. (9) Genetik faktörlerin etkisi Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre daha fazladır.

2001 yılında ilk IBH geni olan NOD2 tanımlanmış olup, sonrasında IBH üzerine etkili 5 risk haplotipi saptanmıştır. Crohn hastalığı için yatkınlık bölgeleri 5. ve 16.kromozomlar üzerinde bulunmuştur (2). NOD2/CARD15 geni 16. kromozomda IBH1 lokusunda yer alan bir gendir (2). Crohn hastalığında tanımlanmış NOD2 genindeki homozigot mutasyonların hastalığın görülme riskini 20 kat arttığı gösterilmiştir. **(10-13)** Hastaların sadece %20'sinin NOD2 geninde homozigot mutasyon vardır. Ülseratif koliti olan bireylerin yaklaşık %70'inde bir perinükleer antinötrofil antikor saptanır. Crohn hastalarının %20'sinden azında perinükleer antinötrofil antikor bulunmaktadır. Yapılan genom çalışmalarında Crohn hastalığına tanımlanmış 40 gen lokusu, ülseratif kolite tanımlanmış 17 gen lokusu saptanmıştır **(14)**.

2.1.4. Patojenez

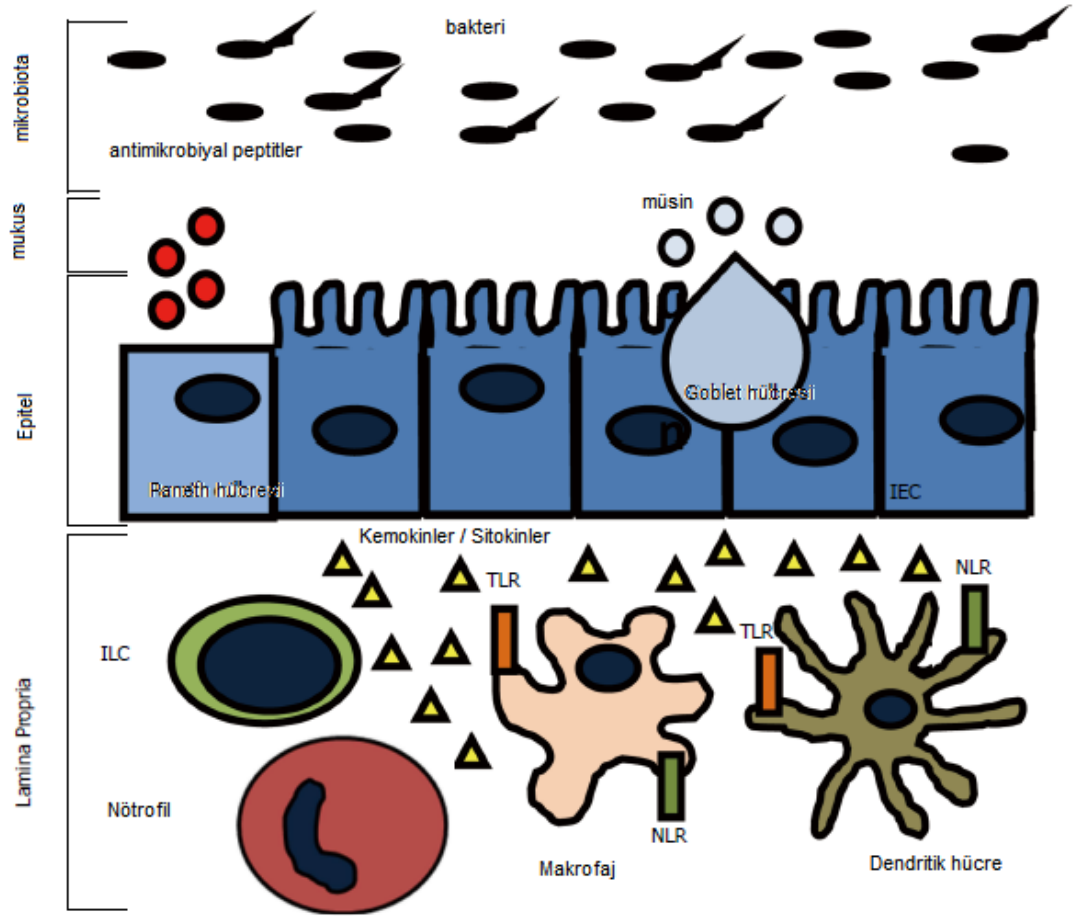
Inflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinde en fazla kabul gören hipotez; genetik predispozisyonla birlikte mikrofloranın regüle olmayan inflamasyonu olmuştur **(44)**.

Inflamatuvar bağırsak hastalığında bağırsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığından T hücre aktivasyonu meydana gelmektedir. Aktive olmuş fagositik hücreler, lenfositler ve kompleman sistemi hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem gelişir. IFN-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına doğrudan toksik etkisi vardır ve vasküler hasar özellikle Crohn hastalığında ön plandadır. Prostaglandin ve prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, IFN- γ ve bakteri lipopolisakkaritleri NO'yu uyarır, NO ise mitokondri işlevlerini durdurur ve DNA sentezini inhibe eder. Diğer taraftan sitokinler ve büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır, dolayısıyla fibroza yol açar **(20,21)**.

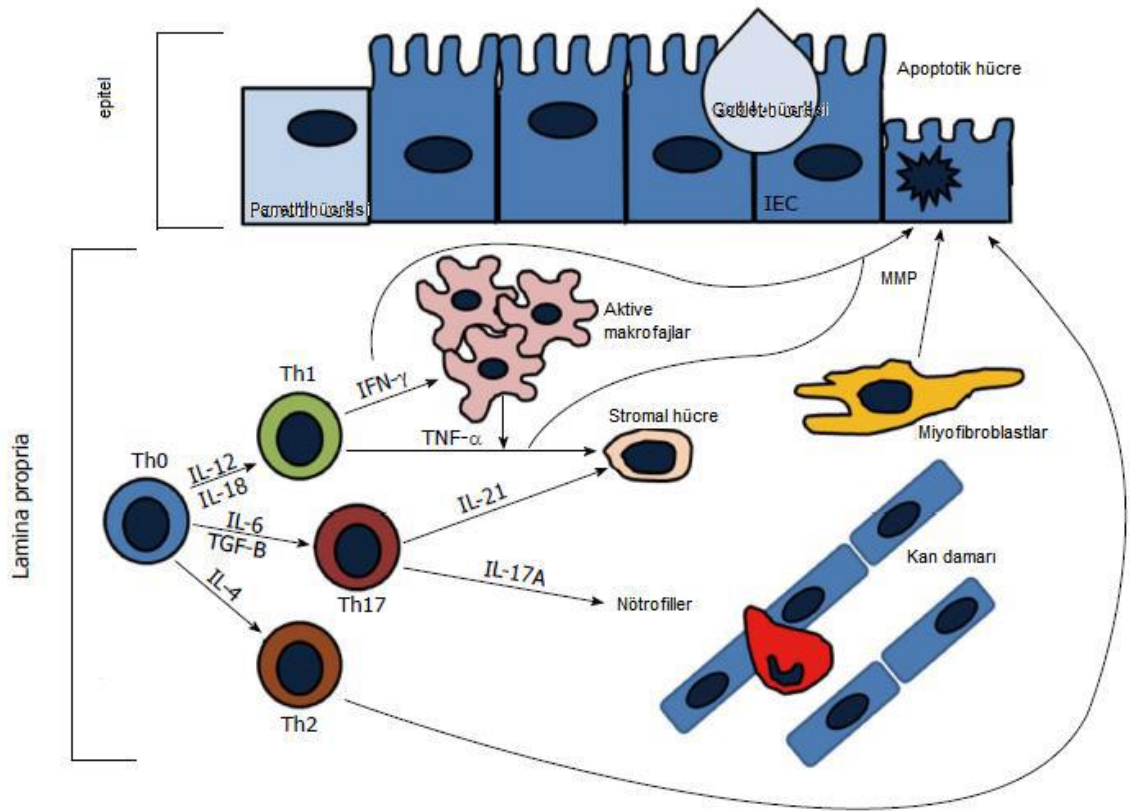
Interlökin-10 reseptöründeki mutasyonlar da erken başlangıçlı, tedaviye dirençli ve ağır seyirli IBH ında tanımlanmıştır. Bu hastalarda IL-10'un antiinflamatuvar etkisi olmamaktadır.

Mycobacterium paratuberculosis, Listeria monocytogenes, Novel burkholderiales ve Escherichia coli subtipleri gibi çok çeşitli mikroorganizmaların ve viral ajanların da IBH patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir **(10)**.

Sonuç olarak IBH, genetik, immünolojik ve enfeksiyöz etkenlerin tetiklediği kronik inflamatuvar hastalıklardır. Şekil 1, 2



Şekil 1: Bağırsaktaki doğal immün sistem cevapları (32)



Şekil 2: Bağırsakta adaptif immün yanıtlar (32)

2.1.5. Patoloji

Endoskopik gastrointestinal biyopsi IBH tanısında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. İnflamatuar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesinin patolojik değerlendirilmesi, klinik ve endoskopik değerlendirme ile korele olmayabilir

a- Ülseratif kolit

ÜK'te intestinal inflamasyon kolonik mukozaya sınırlıdır. Mukozada inflamasyonun ciddiyetine bağlı olarak değişiklikler farklılık gösterir. Hafif hastalıkta yaygın eritem ve normal damarsal görünümün kaybı söz konusudur. Daha ciddi hastalıkta büyük, derin ülserler oluşur ve eksudasyon artar, mukoza yer yer soyulur. Aktif dönemde kolonun mukoza yüzü hiperemik, konjesyonlu ve granüler görünümdedir. Kolon mukozasında vaskülarite artmıştır ve en ufak temas ile kanar. Kronik hastalıkta normal mukoza katları kaybolur ve mukoza düzleşir. Aktif ÜK'te mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, Goblet hücrelerin mûsin kaybı, kriptlerin

nötrofiller ile tıkanması ile kript apseleri, lamina propriaya kronik inflamatuvar hücre (lenfosit) infiltrasyonu görülür. Hastalık kronikleştikçe lamina propriada lenfosit birikimleri, plazma, mast hücreleri ve eozinofiller artar. Sessiz ÜK'te sadece mukozal değişiklikler görülürken ağır infiltrasyonda kript değişiklikleri ve mikroskopik kesitlerde sayısı azalmış, dallanmış, distorsiyone kriptler ve Paneth hücre metaplazisi görülebilir.

b-Crohn Hastalığı

Anatomik dağılım: ÜK'ten farklı olarak CH, ağızdan anüse dek tüm sindirim sistemini tutar; CH segmenter ve bağırsağın tüm katlarını tutan bir tutulum gösterir, arada sağlam bölgeler bırakır. En sık olarak terminal ileum ve sağ kolon tutulumu (ileokolit) görülür. Olguların %38'inde ince bağırsak tutulumu, %38'inde ince bağırsak ve kolon tutulumu ile %20'sinde sadece kolon tutulumu bildirilmektedir. Endoskopik biyopsi ile çocukların %30-40'ında özofagus, mide ve duodenum tutulumu saptanmasına rağmen Crohn hastalığında gastroduodenal bölge asıl primer yerleşim bölgesi değildir (1).

Crohn hastalığında mezenter kontraktedir ve içerdiği yağ tabakasının artışı ile birlikte bağırsağın serozal yüzeyini sarar. İnflamasyon sonucu oluşan ülserlerden başlayan fistüller serozadan diğer bağırsak lupları, mesane, rektum veya vagina gibi komşu organlara, kör olarak karın içinde inflamatuvar kitlelere (flegmon) veya perianal bölgede cilt ve cilt altına (perianal apse, flegmon veya fistüller) açılırlar. Fissürler ülserlerin tabanından başlar ve muskularis propriadan serozaya kadar yayılır. Aynı zamanda bu ülserler bağırsak duvarına penetre olurlar ve apse ile fistül gelişimine yol açarlar. Fistüller en çok komşu bağırsak anslarına, mesane, uterus, vajina veya peritona açılırlar. Granülomlar Crohn hastalığında Ülseratif kolite oranla daha sık görülür.

2.1.6. Klinik

Inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı için Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenen ölçütler (24) dört hafta ya da daha uzun süreli ya da altı ay içinde iki kez ya da daha fazla karın ağrısı, ishal, hematokezya ve kilo kaybı olmasıdır. Karın ağrısı, kilo kaybı, ishal ve iştahsızlık IBH'de en çok karşılaşılan belirtiler olmasına karşın ÜK ve CH'nın temel belirtileri

birbirinden farklılık göstermektedir. Hastalığın klasik bulgusu olarak kabul edilen karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı üçlüsü hastaların ancak %25’inde görülmektedir (25).

a-Ülseratif Kolit

Ülseratif kolitte en yaygın semptomlar karın ağrısı, ishal ve rektal kanamadır. Pediatrik hastaların %83-95’i rektal kanama, periumblikal ve sol alt kadrana lokalize karın ağrısı ile başvurur (26). Karın ağrısı genellikle dışkılama öncesi, ishale eşlik eden kramp tarzındadır, ancak şiddeti Crohn hastalığında olduğundan daha hafiftir. Tartı kaybı olsa da lineer büyüme etkilenmemiştir Yeni tanı almış hastaların %90’ında pankolit saptanır (27). %50-70 hasta terminal ileum tutulumu ile karşımıza gelir (28). Ekstraintestinal bulgulara ÜK’te, CH’na göre daha az rastlanır (29).

Hastaların %40- 50 si ateş, günde 4 kez olan ishal, aralıklı hematoşezi ve kilo kaybının eşlik ettiği hafif semptomlarla başvurur.

Ülseratif kolitin aktivite derecesinin belirlenmesi için çocuklarda Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUKAI) ‘nden yararlanılmaktadır (Tablo 1)

PUCAI için puan 0 ile 85 arasında değişmektedir. Aktivite endekslerine göre hastalar hafif remisyonda $PUCAI \leq 10$, hafif aktivite ile nüks $10 < PUCAI \leq 34$ ve orta / şiddetli aktivite ile nüks olarak $PUCAI > 34$ sınıflandırılmış. (41)

Tablo 1: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUKAI)

Ölçütler	Puan
Karın ağrısı	
Yok	0
Önemszenmeyen ağrı	5
Önemszenen ağrı	10
Rektal kanama	
Yok	0
Az miktarda kan (dışkıların < %50)	10
Az miktarda kan (dışkıların çoğunda)	20
Çok miktarda kan (dışkı içeriğimin > %50)	30
Dışkı kıvamı	
Şekli	0
Kısmen şekilli	5
Tamamen şekilsiz	10
24 saatteki dışkılama sayısı	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Gece dışkılama	
Yok	0
Var	10
Aktivite düzeyi	
Aktivitede kısıtlama yok	0
Aktivitede sınırlı kısıtlılık	5
Belirgin olarak kısıtlanmış aktivite	10

b-Crohn hastalığı

Crohn hastalığı malabsorpsiyon, karın ağrısı, büyüme geriliği, kilo kaybı, anoreksi ile karşımıza gelir. Karın ağrısı başlangıçta en sık rastlanan tek semptomdur. Hastaların %75'inde gece uyandıran karın ağrısı vardır. Crohn hastalığı olan olgular kısa boyla, seksüel gelişmede gecikmeyle başvurabilirler. Büyüme gelişme geriliği çocuklarda ilk semptom olabilir (30). Crohn hastalığında %15 hastada perianal hastalık (Cilt katlantısı, apse, fissür, fistül), intestinal inflamasyona bağlı asit görülür (31).

Crohn hastalığında tedaviye cevabı değerlendirmek için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) kullanılmaktadır (40). Remisyon <10, hafif hastalık 10-27,5, orta şiddette, 30-37,5, ciddi hasta > 40. (Tablo 2)

Tablo 2: Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

MADDELER	PUANLAMA
KARIN AĞRISI	
YOK	0
ORTA (KISA ATAK, AKTİVİTEYİ ENGELLEMİYEN)	5
ORTA-AĞIR/CİDDİ (SIKLIKLA VEYA SÜRELİ, AKTİVİTEYİ ENGELLEYEN)	10
GAİTA	
0-1 SIVI GAİTA, KAN YOK	0
2-5 SIVI VEYA >2 HAFİF KANLI	5
MASİF KANAMA, >6 SIVI GAİTA VEYA GECE İSHAL	10
HASTA FONKSİYONLARI VE GENEL DURUM	
AKTİVİTE SINIRI YOK, İYİ	0
YAŞA UYGUN AKTİVİTELERİN YAPILMASINDA ARA SIRA ZORLANMA	5
SÜREKLİ AKTİVİTE KISITLILIĞI, ÇOK KÖTÜ	10
MUAYENE	
AĞIRLIK	
HEDEF KİLO, İSTEĞE BAĞLI KİLO KAYBI	0
İSTEĞİ DIŞINDA KİLO KAYBI %1-9	5
KİLO KAYBI>%10	10
BOY	
BOY SD (Z SKORU)> -1	0
BOY SD (Z SKORU) <-1SD>-2SD	5
BOY SD (Z SKORU) <-2SD	10
KARIN	
DİSTANSİYON YOK BOMBELİK YOK	0
DİSTANDÜ, YA DA DİSTANSİYONSUZ BOMBELİK	5
DİSTANDÜ, İSTEMSİZ DEFANS, BELİRGİN BOMBELİK	10
PERİ-REKTAL HASTALIK	
YOK, SEMPTOMSUZ BULGULAR	0
1-2 AĞRISIZ FİSTÜL, SINIRLI DRENAJ, AĞRISIZ ABSE	5
AKTİF FİSTÜL, DRENAJ, HASSASİYET YA DA ABSE	10
BAĞIRSAK DIŞI BULGULAR	
ATEŞ>38.5 x 3 GÜN/HE, ARTRİT, ÜVEİT, ERİTEMA NODOSUM YA DA PİYODERMA	
GANGRENOSUM	
YOK	0
1	5
2	10
LABORATUAR	
HEMATOKRİT (%)	
<10 YAŞ 11-14 (ERKEK) 11-19 (KIZ) 15-19 (ERKEK)	
>33 >35 >34 >37	0
28-33 30-34 29-33 32-36	5
<28 <30 <29 <32	10
SEDİMENTASYON(MM/SAAT)	
<20	0
20-50	5
>50	10
ALBUMİN(GR/DL)	
>3,5	0
3,1-3,4	5
<3	10

Tablo 3: Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitin karşılaştırılması

Bulgu	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Rektal kanama	Nadir	Sık
Karında kitle	Sık	Nadir
Rektal hastalık	Nadir	Sık
İleal tutulum	Sık	Nadir
Perianal hastalık	Sık	Nadir
Darlık	Sık	Nadir
Transmural tutulum	Sık	Nadir
Kript absesi	Daha az	Sık
Granüloma	Sık	Nadir
Piyoderma gangrenozum	Nadir	Sık
Ağız ülserasyonu	Sık	Çok nadir
Fissürler	Sık	Nadir
Toksik megakolon	Yok	Seyrek
P ANCA	%20	%70
ASCA	%65	%15

2.1.7. Ekstraintestinal Bulgular

Inflamatuvar bağırsak hastalığı primer olarak bağırsağı tutabildiği gibi, diğer organ sistemlerindeki bulgular ile de beraber olabilir. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı IBH aktivitesi ile ilişkili iken, bir kısmının hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunmamaktadır. Hastaların %25-35'i bağırsak dışı bulgular ile başvurur. Inflamatuvar bağırsak hastalıklarının bağırsak dışı tutulumunda en sık rastlanan hedef organlar cilt, eklemler, karaciğer, göz ve kemiklerdir. (33,34,35,35,36,37,38)

Tablo 4: Inflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular

Eklem	Artralji, artrit, juvenil ankilozan spondilit, sakroileit
Kas-iskelet	Vaskülitik miyozit, granümatöz miyozit, pyomyozit, dermatomyozit, proksimal kas güçsüzlüğü, osteopeni, aseptik nekroz
Deri	Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, edinsel bülloz epidermoliz, poliarteritis nodosa, metastatik Crohn hastalığı, akne, raş'lar, Sweet sendromu
Oral	Ağrılı monilia ve aftöz lezyonlar, granümatöz tonsillit
Göz	Uveit, episklerit, iritis, keratit, posterior subkapsüler katarakt, retinal vasküler hastalık
Hepatobilier	Karaciğer yağlı dejenerasyonu, sklerozan kolanjit, kronik hepatit, otoimmün hepatit, hepatik apse, safra kesesi taşı, akalküloz kolesistit, Budd-Chiari sendromu
Pankreas	Pankreatit
Renal/ürolojik	Nefrolitiazis, obstrüktif hidronefroz, enterovezikal fistül, perinefrik apse, immün kompleks glomerülo nefriti, amiloidoz
Kardiovasküler	Tromboflebit, vaskülit, trombozis, pulmoner emboli, portal ven trombozu, nörovasküler hastalık, pleuroperikardit
Hematolojik	Anemi (demir, folat, vitamin B12 eksikliği, hemoliz), trombositoz ve trombositopeni, nötropeni
Nörolojik	Nörovasküler hastalık, menenjit, nöbet, senkop, periferik nöropati, myopati
Pulmoner	Fibrozan alveolit, vaskülit, obstrüktif akciğer hst, granümatöz akciğer hst.
Diğer	Lenfoma, akut myeloid lösemi, metastatik Crohn hastalığı

2.1.8. Komplikasyonlar

a-Ülseratif Kolitin Komplikasyonları

Toksik megakolon: Terimsel anlamda toksik megakolon medikal ve cerrahi aciliyeti olan ölümcül bir komplikasyondur.

Kanama: Hematoşezi ÜK'de sık görülür ancak transfüzyon gerektirecek kadar çok olan kanamalar %5'den daha az sıklıkta görülür.

Perforasyon: Nadir görülen ve acil cerrahi gerektiren bir komplikasyondur.

Kanser: Ülseratif Kolit seyrinde görülen kolorektal tümör adenokarsinomadır. Adenokarsinom daha çok displasik zeminde gelişir. ÜK'de hastalığın 8.- 10. yılından sonra kanser riski artmaya başlar ve yılda %0,5- 1 artış gösterir.

Büyüme ve gelişme: CH'daki kadar belirgin olmayıp hastaların ancak %10'unda lineer büyüme geri kalmıştır. Daha çok ataklar sırasında gelişen tartı kaybı söz konusudur (1)

b-Crohn Hastalığı Komplikasyonları

Kanama: Masif akut gastrointestinal kanama %1'den az hastada görülmekle birlikte çok ciddi sonuçlanabilir, mezenterik anjiyografi ile cerrahi rezeksiyon planlanabilir.

Obstrüksiyon: Intestinal duvar inflamasyonu sonucu gelişen apse oluşumu, darlık gelişimi, karsinom gelişimi ve adhezyonlar neden olabilir.

Perforasyon: Genellikle ileumda görülür.

Apse: Bağırsağın transmural inflamasyonu, fistülizasyon ve perforasyon apseye yol açar. Ateş ve karın ağrısı oluşur. Her zaman flegmon ile ayırıcı tanısını yapmak kolay olmaz.

Fistül Oluşumu: En sık perianal ve perirektal fistüller görülür. Enteroenterik, enterovezikal, enterovajinal ve enterokutanöz fistüller de görülebilir.

Toksik Megakolon: Crohn hastalığında çok nadirdir.

Kanser: Kolonik tutulum gösteren Crohn hastalığında kolon karsinoma riski ÜK'e benzer. Crohn hastalığında ince bağırsakta kanser bağırsağın yapışıklık, fistüller nedeni ile by-pass olmuş kısımlarında gelişmektedir, ayrıca gastrointestinal lenfoma sıklığı artmıştır (8,1).

2.1.10. Tanı

Inflamatuvar bağırsak hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve özgün komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra dışkı tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında IBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

2.1.11. Inflamatuvar Bağırsak Hastalığında Laboratuvar Bulguları

Inflamatuvar bağırsak hastalığı tanı ve ayırıcı tanısında kullanılabilecek laboratuvar testlerinin başında hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), total protein ve albümin yer almaktadır. Ancak IBH'lı olgularda bazen alevlenme anında bile akut faz belirteçlerinin normal olabileceği unutulmamalıdır (24,40). Inflamatuvar bağırsak hastalığındaki anemi demir eksikliği, vitamin B12, folik asit eksikliği ya da kronik hastalık anemisine bağlı olabileceğinden eritrosit morfolojisi mikro, makro ya da normositer olabilir (42).

2.1.12. Inflamatuvar Bağırsak Hastalığı Görüntüleme Yöntemleri ve Patoloji

Direkt batin grafileri toksik megakolon takibi açısından faydalı olabilir (24,42). Özofagus-mide-pasaj grafisi ve ince bağırsak pasaj grafisi endoskopiyle erişilemeyen bölgelerdeki bağırsak mukozasının değerlendirilmesi, darlık ve fistül gibi komplikasyonların saptanması açısından çok yararlı olabilmektedir (42).

Yüzeyel karın ultrasonografisi bağırsak duvar kalınlaşmasının invazif olmayan bir yöntemle göstermek açısından önemli olmakla birlikte tanıda ilk kullanılabilecek yöntemlerden değildir (46)

Bilgisayarlı tomografi (BT) bağırsak duvar kalınlaşması, lümende daralma ve mezenterik tutulumu gösterebilir. Hastalık komplikasyonlarının izlenmesinde de BT yararlı olabilir ancak çalışmalar IBH'lı çocukların önemli dozlarda iyonizan radyasyona maruz kaldığını göstermektedir (47).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyonizan radyasyon içermemesi, invazif olmaması, yumuşak doku görüntüleme kapasitesinin BT'ye oranla daha iyi olması ve üç boyutlu görüntüler alınabilmesi nedeniyle çocuklarda giderek önem kazanmaktadır (42, 24, 48, 49).

Inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında özofagogastroduodenoskopi (ÖGD)/kolonoskopi ve biyopsi altın standart yöntemlerdir.

Ileokolonoskopi IBH tanısında kullanılan en yararlı yöntemdir. Kolon ve ileum mukozasının görülmesi, ileum ve tüm kolon bölümlerinden endoskopik biyopsi alınması gereklidir (39).

2.1.13. Ayırıcı Tanı

Inflamatuvar bağırsak hastalığı ile enfeksiyöz kolitleri öncelikli olarak ayırt etmek gerekmektedir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, Amip ve E.coli O157:H7 gibi mikroorganizmaların yaptığı enfeksiyonlarda kanlı ishal ile kramplar olur ve ülseratif kolit ile benzer endoskopik bulgular vardır.

Inflamatuvar bağırsak hastalığının akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa Clostridium difficile toksin-A ve B araştırılmalıdır ve psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir.

Inflamatuvar bağırsak hastalığı, rektal kanamanın hakim olduğu hemoroid ve anal fissür gibi durumlarla karışabilir. Sigmoidoskopi, ülseratif kolitin hemoroid ve anal fissürden ayırt edilmesinde kullanılmaktadır (54).

Hemolitik üremik sendromda görülen kolit ÜK ile benzer olabilmektedir. Henoch-Schönlein purpurası karın ağrısı ve kanlı ishal ile kendini gösterebilirse de, genellikle kolitle ilişkisi yoktur. Radyasyon koliti, immünsuprese bireylerdeki viral kolit ve iskemik kolit diğer olası tanılardır.

Bebeklikte, gıda kaynaklı protein entoleransı ülseratif kolit ile karıştırılabilir, ancak bu hastalık, suçlanan proteinin uzaklaştırılmasıyla iyileşen geçici bir sorundur.

İnce bağırsak lenfoması Crohn hastalığı ile karışabilmektedir. Fakat ince bağırsak lenfomasında bağırsak duvarında ülserasyon ve lümende daralma olmadan nodüler dolma defekti görülmektedir. Tekrarlayan fonksiyonel karın ağrısı Crohn hastalığının ağrısını taklit edebilir.

Büyüme geriliği Crohn hastalığının tek göstergesi olabilir; büyüme hormonu eksikliği ve glutene hassas enteropati (Çölyak hastalığı) gibi diğer bozukluklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bağırsak bulgularından önce artrit gelişen hastalar juvenil romatoid artrit tanısı alabilmektedir. Dirençli anemi ile başvuran hastalara hemolitik anemi tanısı konulabilmektedir. Lösemi anormal bir kan hücre sayımı ve karın ağrısı tablosunda CH ile karşılabilmektedir. Çocukluk çağının kronik granülomatöz hastalığı, bağırsak biyopsisinde görülen granülomlarla birlikte giden inflamatuvar değişikliklere neden olmakta ve antral daralma nedeniyle Crohn hastalığına ikincil bir darlık sanılabilmektedir (8).

2.1.14. Tedavi

Çocuk ve ergenlerde IBH tedavisinin amaçları arasında; remisyonun sağlanması, tedavi etkinliğinin artırılması ve tedavinin sürdürülmesi, nükslerin önlenmesi, büyüme ve gelişmenin normal olarak sürdürülmesi, mukozal iyileşmenin sağlanması, hastalık ya da ilaçlara bağlı yan etkiler olmadan normal yaşam kalitesinin sağlanması ve ilaç toksisitesinin en aza indirilmesi yer almaktadır (52). Pediatrik IBH tedavisinde yapılmış randomize kontrollü çalışma sayısı az olup tedavi genellikle erişkin çalışmaları örnek alınarak planlanmaktadır (52).

2.1.14.1. Medikal tedavi

a. Aminosalisilik asit (5-ASA)

Bu ilaçlar hafif ve orta IBH'li hastalarda en fazla kullanılan ilaçlardır. Prostoglandinleri (PG) ve lökotrienleri (LT) bloke eder, bakteriyel peptitlere bağlı nötrofil kemotaksisini ve adenezine bağlı sekresyonu inhibe eder, serbest oksijen metabolitlerini temizler ve nükleer faktör-kB (NF kB) aktivasyonunu önler, B lenfositlerin antikör üretimini inhibe eder ve Natural Killer (NK) aktivitesini inhibe eder (53,54). Bu grubun ilk üyesi olan sulfasalazin sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5-ASA'dan oluşur. Bu bileşikteki sulfapiridin taşıyıcı olup, esas etkili ve aktif kısmı 5-ASA'dır (55). 5-ASA ağız yoluyla alındığında tamamına yakın kısmı üst sindirim kanalından emilerek kana geçer. IBH'de etkisini sindirim kanalındaki inflamasyonlu bölgeye ulaşarak difüze olarak gösterir yani topikal etkilidir. Çekumdaki bakterilerin azoredüktaz enzimi aracılığıyla sulfasalazin ve 5-ASA arasındaki azo bağı parçalanır ve

aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Sulfapiridin hızla emilip karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. 5-ASA'nın %25 kadarı kolondan emilir geri kalanı dışkı ile değişmeden atılır (56,57). Sulfasalazindeki taşıyıcı inaktif molekül olan sulfapiridin, sulfasalazinin yan etkilerinin büyük kısmından sorumludur. Sulfasalazin alanların %25-30'unda doza bağlı (bulantı, kusma, iştahsızlık, folat malabsorbsiyonu, baş ağrısı, saç dökülmesi) veya aşırı duyarlılığa bağlı (raş, hemolitik anemi, agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit, fibrozan alveolit, oligo-azospermi) yan etkiler görülebilir (58). Ayrıca folat absorpsiyonunu bozabilir (59). Yeni aminosalisilatlar (mesalazin, olsalazin, balsalazid) sülfosalazidden bir miktar daha etkilidir ve yan etkileri de daha azdır (60). Aminosalisilatların etkisi ortalama 2-4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır. Sülfosalazin 50-100mg/kg/gün, mesalazin 50-100mg/kg/gün (61). Multimatriks mesesalzin aynı dozda fakat günde tek doz kullanım ile yeni bir formdur (62). Topikal aminosalisilatlar da tutulum bölgesine göre seçilebilecek formlardır. Enema formu splenik fleksuraya kadar köpükler 15-20 cm'e kadar ve suppozituarlar ilk 10 cm'de etkilidir (63,64).

b. Kortikosteroidler:

5-Aminosalisilik asitin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılırlar. Etkilerini sitokin ve growth faktör üretimini, NFkB ekspresyonunu, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini, nitrik oksit (i NO) sentezini, adhezyon molekülleri ekspresyonunu, süpresör T hücre fonksiyonlarını, hücrel sitotoksiteyi ve immunglobulin (Ig) üretimini azaltarak gösterirler (65). Topikal steroidler (hidrokortizon enema, köpük), distal ÜK'li hastalarda 5-ASA'ya alternatif olarak kullanılabilirler. Oral preparatlar orta-ağır ÜK ve CH'de kullanılırlar. Fulminan hastalıkta intravenöz (iv) steroidler kullanılabilir. Ancak ne ÜK ne de CH'nin idame tedavisinde yeri yoktur. Klinik remisyon sağlandıktan sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Ödem, abdominal stria, yağ dağılımında değişiklik, hiperglisemi, subkapsüler katarakt, osteonekroz, miyopati, emosyonel bozukluklar ve kesilme semptomları gibi çok sayıda yan etkisi vardır. Osteonekroz yan etkisi doz ve süreden bağımsız gelişir (66,67). Yan etkiler dışında kortikosteroid kullanımında temel sorunlar direnç gelişimi ve bağımlılıktır. 4 hafta süreyle 0,75 mg/kg/gün prednizolon kullanımına rağmen aktif hastalığın devam etmesine steroid direnci denir. Steroid bağımlılığı ise 3 aylık tedaviye rağmen prednizolon dozunun günlük 10 mg altına düşürülememesi veya steroid kesilmesini takip eden 3 ay içinde hastalığın nüks etmesidir (68).

c. Pürin metabolitleri:

Pürin metabolitleri olarak iki ilaç kullanılmaktadır; azotiopürin (AZA) ve 6-mercaptopurin (6-MP). Remisyonun sürdürülmesinde etkili ilaçlardır. Temel etkileri pürin nükleotid sentezi, DNA sentez ve tamirinin inhibisyonu, hücre bölünmesi ve proliferasyonunda inhibisyon şeklindedir. Ayrıca antijen ile uyarılmış lenfosit sayısında azalma, NK hücrelerinde ve sitotoksitesinde azalma ve lamina propriadaki plazma hücrelerinde azalma gibi etkileri de vardır (69). Glukokortikoide bağımlı hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. Pürin metabolitlerinin kemik iliği süpresyonu, lökopeni, anemi, trombositopeni, fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit gibi doz bağımlı yan etkileri mevcuttur. Lökosit sayısı 3000/mm³ altı, trombosit sayısı 50000/mm³ altına inerse ilaç kesilir. Pankreatit, ateş, rash, halsizlik, bulantı, diyare ise diğer yan etkileridir (70).

d. Methotrexate (MTX)

Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini bozar. IL-1 yapımını azaltarak antiinflamatuvar etki de gösterir. Aktif CH'de remisyonu sağlama ve glukokortikoid dozuna azaltmaya yardımcıdır. Remisyon idamesinde de kullanılabilir. Lökopeni, hepatik fibrozis gibi yan etkileri kullanımı kısıtlayıcı yan etkileridir.

e. Kalsinörin inhibitörleri

Bu grupta IBH tedavisinde en fazla kullanılan ilaç Siklosporindir (CSA). Grubun diğer üyeleri takrolimus ve sirolimustur. T helper lenfositlerin IL-2 üretimini bloke ederek ve sitoplazmik bir enzim olan kalsinörini bağlayarak immün yanıtı baskırlar ve IgE ile uyarılmış mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek TGF-beta ekspresyonunu uyarırlar (19). Bu grup ilaçların biyoyararlanımları ilaçlardan etkilenir. Kalsiyum kanal blokerleri, antifungal ilaçlar, makrolid antibiyotikler, glukokortikoidler, allopurinol, metklopramide ve klorokin CSA'nın kan düzeyini artırır. Nafsilin, rifampin, trimetoprim, fenobarbital, fenitoin, oktreotid ve ticlopidin CSA düzeylerini azaltır (72). CSA'nın 3 önemli özelliği vardır: 1) Süpresör T lenfosit fonksiyonunu etkilemez 2) Miyelosüpresyon yapmaz 3) Makrofajlara inhibitör etkinliği az olduğundan çoğunlukla kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. IV glukokortikoidlere refrakter şiddetli ÜK'lilerde kolektomi ihtiyacını azaltabilir (73). Oral tedavinin etkinliği görüldükten sonra tedaviye

pürin analogları eklenmelidir (74). Parestezi, hipertrikozis, hipertansiyon, tremor, bulantı-kusma, böbrek yetmezliği, baş ağrısı, enfeksiyon, hepatotoksisite gibi yan etkileri vardır (71).

Takrolimus bir makrolid antibiyotiktir ve CSA'ya benzer immun-modülatör etkisi vardır. CSA'dan 100 kat daha güçlüdür ve emilim için safra ve mukozal bütünlüğe bağımlı değildir. Refraktör IBH'li çocuklarda ve ince barsağın ekstensif tutulduğu hastalarda etkili bulunmuştur.

f. Biyolojik ajanlar/ Anti-TNF antikorları

Çocukluk çağında IBH tedavisinde en fazla kullanılan biyolojik ajanlar anti-TNF antikorlarıdır. Tümör Nekroz Faktörü- Alfa IBH'daki temel sitokinlerden biridir. Monosit, aktive makrofaj ve T hücrelerden salınır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde anti-TNF ilaç olarak ülkemizde infliksimab ve adalimumab kullanılmaktadır. Kimerik IgG1 yapısında olan Infliksimab indüksiyon tedavisinde 0, 2 ve 6. haftalarda, kilogram başına 5mg olarak; idame tedavisinde 2 ayda bir aynı dozda, perianal fistül iyileşmesinde, steroid korumasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavinin boy uzaması üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir.

Adalimumab ise TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş insan immunglobulin G1 monoklonal antikorudur. Subkutan uygulanmaktadır. Başlangıç dozu 160mg olup 2 hafta sonra 80 ve sonra 40mg ile 2 haftada bir idame tedavisi uygulanır. Bu ilaçların yan etkiler arasında infüzyon reaksiyonları, artmış enfeksiyon riski, artmış lenfoma riski ve otoantikor ve otoimmun hastalık gelişimi olarak sayılabilir. İlaç tedavisine yanıtız, tek başına ileoçekal hastalık, darlık, fistül ya da akut batın gibi klinik durumlarda cerrahi tedaviler düşünölmelidir.

g. Antibiyotikler

Antibiyotikler kolektomi sonrası görölen poşitte, fistüllü ve perianal CH'de, aktivasyonlara neden olabilen enfeksiyonlarda etkilidir. 5-ASA preparatlarından sonra aktif CH'de ikinci basamak tedavide, perianal fistüllü CH'de ilk basamak tedavide kullanılır. Metranidazol ve siprofloksasin kullanılan başlıca antibiyotiklerdir (75). Metranidazolün uzun süreli kullanımında bulantı, ağızda metalik tat, karın ağrısı, alkol ile disülfram benzeri etki, periferik nöropati görölebilir. Siprofloksasinde ise baş ağrısı, bulantı, ishal, deri döküntüsü ve aritmi görölebilir

2.1.14.2. Diyet, Enteral ve/veya Parenteral Beslenme:

Diyet ve beslenme tedavisi hem birincil hem de yardımcı olan, etkili bir tedavidir. Diyetle esas hastaya idame ve yeterli büyüme, ağırlık artışı sağlayacak total kalori, protein, mikro besleyicileri içeren uygun besinlerin verilmesidir. Beslenme destek tedavisi ise enteral ya da parenteral beslenmeden oluşmaktadır. Enteral beslenme gastrointestinal immunité üzerindeki olası etkileri ile hastalığın kendisine yönelik birincil tedavi olarak da etki sağlayabilir. İlave beslenme desteği olarak ise santral intravenöz kateterle parenteral yolla veya formüla besinlerle enteral yolla verilebilir. Beslenmenin ÜK'in primer tedavisinde yararı henüz gösterilememiştir. Buna karşın, tanımlanmış sıvı formüllerle enteral beslenme tedavisi ise aktif Crohn hastalığında kortikosteroid tedavisine seçenek olarak primer tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır

2.1.14.3. Cerrahi Tedavi

A- Ülseratif Kolitte Cerrahi Endikasyonları

Ülseratif Kolitte cerrahi gerekçeler aşağıda sıralanmaktadır:

- Medikal tedaviye yanıt vermeyen akut fulminant kolit
- Kronik persistan semptomlar
- Perforasyon, toksik megakolon gelişimi
- Sessiz hastalık seyrinde, kontrol kolonoskopide displazi saptanan olgular ve kolorektal kanser gelişiminde total kolektomi uygulanır, ileoanal poş operasyonu yapılır (50).

B- Crohn Hastalığında Cerrahi Endikasyonları

Crohn hastalığında cerrahi gerekçeler aşağıda sıralanmaktadır:

- Medikal tedaviye dirençli semptomlar
- Intestinal komplikasyonlar: Obstrüksiyon, karın içi apse, enteroveziküler fistül, serbest perforasyon veya kalıcı kanama.

Cerrahi tedavi çok özgül gerekçeler için saklanmalıdır. Bağırsak rezeksiyonundan sonra yenileme oranı yüksektir (5 yaşına kadar %50'den fazla).

2.1.14.4. Diğer

Tedaviye dirençli vakalarda kesin tanısı konan IL-10 eksikliği, LRBA protein eksiliği gibi bir immünetersizlik durumu söz konusu olduğunda buna yönelik kemik iliği nakli ile iyi sonuçlar alınabildiği bildirilmiştir (100)

2.2. Yaşam Kalitesi ve Sağlıkta Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü 1948’de, sağlığı “sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyi olma hali” olarak tanımlamasından sonra yaşam kalitesi konusu sağlık bakım uygulamalarında ve araştırmalarında hızla önem kazanmaya başlamıştır. Tanımlama içerisindeki tam iyilik halinin ne olduğuna ilişkin yapılan tanımlama çalışmaları sonucunda hayat (yaşam) kalitesi kavramı ortaya çıkmıştır. (50) Genel olarak “kalite” iyiliğin bir derecesidir. Yaşam kalitesi, kişisel sağlık durumundan öte, kişisel iyilik halini de içine alan daha geniş bir kavramdır. (51) Yaşam kalitesi her yaşta birey için değerlendirilmesi gereken bir konudur. Çocuklarda yaşam kalitesi incelemelerinin ortaya çıkmasının önemli bir nedeni, erişkin yaşlarda yaşam kalitesi düşük olan bireylerin çocukluk döneminde ortaya çıkan yaşam kalitesi sorunları ile ilgili olduğu belirtilmiştir (52).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sağlık hizmeti görevlileri genellikle yaşam kalitesini anketler kullanarak ölçerler. Bu anketler, hastadaki fiziksel ve zihinsel belirtiler, ağrı ve günlük yaşam etkinlikleri gibi birkaç konuyla ilgili sorular içerir. Bu tür anketler, doktorların bir hastalığın ya da tedavi uygulamalarının kişinin yaşamını nasıl etkilediğini daha iyi anlamalarını sağlar. Genel amaçlı ölçütler; sağlıkta yaşam kalitesini ilgilendiren geniş bir işlev kaybı ve genel olarak rahatsızlık spektrumunu içermeleri nedeniyle toplumun tüm kesimlerinde, tüm hastalıklar ve durumlarda kullanılırlar. Bunlara örnek olarak Short form-36 (Sf-36), Dünya Sağlık Örgütü Sağlıkta Yaşam Kalitesi Ölçeği (World Health Organization Quality of Life-WHOQOL), Nottingham Sağlık Profili, Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile) sayılabilir. Özel amaçlı ölçütler ise belirli bir nüfus grubuna, hastalığa, işleve özel ölçekler olarak ayrılırlar. Hemen her hastalığa (ibh, epilepsi, diyabet, romatoid artritis vb.), duruma (ağrı) ve işleve (cinsel işlev, emosyonel durum, uyku vb.) özel ölçekler bulunmaktadır

IBH’da 1978 yılından günümüze kadar, yaşam kalitesi kavramını, hastalığın değerlendirilmesindeki önemini ortaya çıkaran çalışmalar yapılmaktadır (52).

2.2.1. IBH’da “Yaşam (Hayat) Kalitesinin Belirlenmesi” Neden Gereklidir?

İnflamatuvar bağırsak hastalarında problemleri geniş boyutta gözlemlemek, sağlık çalışanlarının (doktor, yardımcı sağlık personeli) problem çözümüne katkılarını sağlamak, yaşam kalitesinde bozulma saptandığında yardımcı olmak hedeflenmektedir. Örneğin aile içi ilişkiler kötüyse aile bireyleri ile görüşmek, korkuları gidermek. Hastanın kendi ifade ettiği disfonksiyon ve streslerin bilinmesi ve yaşam kalitesinin düzeltilmesini sağlamak amaçlanmıştır. Depresyon, anksiyete gibi psikolojik sorunların tedavisi, IBH tedavisine uyumu olumlu etkilemektedir. Ayrıca yaşam kalitesinin olumlu etkilendiği gözlemlendiğinde, tedavide yeni seçenekler (Cerrahi tedavi, ilaç değişimi vb.) kullanılabilir ve olumlu etkileşimler ortaya çıkarılır (76)

Yaşam kalitesi nasıl belirlenmelidir? 1978’de Gazzard ve arkadaşları, 85 CH’lı olguda anket soruları ile günlük aktiviteye hastalığın etkinliğini araştırmışlardır. İzleyen yıllarda çeşitli formlar geliştirilerek klinik, emosyonel, fonksiyonel ve psikolojik değerlendirmeler yapmışlardır. Hastanın yaşam kalitesinin belirlenmesi ve gerçek sorunların tedavisi (psikolojik) ile IBH’da gereksiz tedavi değişikliği, agresif yaklaşımlar, invaziv testlerin gereksiz yapılması azalacaktır. Hastaların genel endişesi; hayatlarının hastalık tarafından kontrol edilmesi, inkontinans sorunları, hastalığın alevlenmesi, tedavi başarısındaki sorunlar, çevre ile oluşan olumsuz iletişimler olarak dikkati çekmektedir. Bu değerlendirmelerle endişeyi ortadan kaldırmak hedeflenmelidir, bu yaklaşımla yaşam kalitesinin olumlu etkileneceği tartışmasızdır. Yaşam kalitesi önemlidir, ancak kantitatif değerlendirmenin de eksiksiz olması gereklidir. Böylece hem hasta açısından hem de toplumsal açıdan amaç gerçekleşmiş olur.

2.2.2. Yaşam kalitesi ölçümü

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (IBDQ-32) Dr. Jan Irvine ve meslektaşları tarafından yazılmıştır (47).

Laith Alrubaiy ve ark (77) 2015 yılında potansiyel olarak uygun olduğunu düşünülen 75 makalenin tam metni incelenmiş ve IBH’da hastaların yaşamlarının farklı yönlerini kapsayan 10 hastalığa özgü SİYK önlemi belirlenmiş. Ölçüm genel olarak değerlendirilen özellikleri iç tutarlılık, yapı geçerliliği ve içerik geçerliliği olmuş. Literatürde en fazla elde edilen SİYK ölçüsü İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Anketi [IBDQ] olmuş. En yaygın kullanılan ve onaylanan ölçümde IBDQ olmuş.

Tablo 5: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olanlarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için kullanılmış olan testler

Test	Test alt grupları	Araştırmacı	Yaş grubu yıl (alt-üst sınır)	Hastalık / hasta sayısı
IBDQ*	1.Bağırsak 2.Sistemik 3.Sosyal 4.Duygusal	Dalal ve ark (83)	17.9-25,3	IBH /51
		Griffiths A ve ark (101)	8-17	IBH /117
IMPACT**	1.Bağırsak 2.Sistemik 3.Sosyal 4.Duygusal 5.VKİ (tartı-boy) 6. Tedavi / müdahaleler	Giorgos ve ark (84)	10-17	IBH/99
		Doloresz ve ark (89)	11-17	CH/51
		Jeffrey ve ark (91)	10-17	CH/112
PEDQL	Yok	Seth ve ark (98)	11-17	IBH/70

*Türkçe geçerliliği var **Türkçe geçerliliği yoktur

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve takiplerine düzenli gelen IBH hastalarının demografik bilgileri, tedavileri, aktivite skorları Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite indeksi (PCDAI) ve Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite indeksi (PUKAI) değerlendirildi. Aynı zamanda bu grup hastalarda aldığı biyolojik ajanların hayat kalitesini nasıl etkilediği değerlendirildi. Biyolojik ajan alan IBH'lı hastaların hayat kalitesi ile biyolojik ajan almayan hastaların hayat kalitesi karşılaştırıldı. Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmış ve çalışma kapsamındaki tüm hastalar çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgilendirilmiş; hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Bu çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalıklı (IBH) çocuk hastalarda yaşam kalitesinin ölçmek için IBDQ-32 anketi kullanılmıştır. Anket bağırsak belirtileri (10 soru), sistemik belirtiler (5 soru), duygusal işlev (12 soru) ve sosyal işlev (5 soru) olmak üzere dört boyuta ayrılmış 32 sorudan oluşmaktadır. Her soru 1'den (en kötü durum) 7'ye (en iyi durum) kadar olan yanıtları derecelendirmiştir ve bu nedenle toplam puan 32'den 224'e kadar değişmektedir ve daha yüksek puanlar daha iyi bir yaşam kalitesini temsil etmektedir.

Amaç: Bu çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalıklı (IBH) çocuk hastalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, anksiyete ve depresyonun varlığının saptanması, bunların birbirleriyle etkileşimleri, demografik faktörlerle ilişkisi, tedavinin yaşam kalitesi üzerinde etkisi, bu bağlamda ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında farklılıkların olup olmadığının araştırılarak bilimsel literature katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve takiplerine düzenli gelen;

- 18 yaş altı
- bilişsel fonksiyonları yerinde ve okur-yazar olan
- araştırmaya gönüllü ÜK ve CH tanılı hastalar dahil edilmiştir
- 5 hastaya 10 yaş altı olduğu için IBDQ-32 anketi verilemedi

3.1. Araştırmada Kullanılan Gereçler

Araştırma kapsamında verilerin toplanması amacıyla araştırmada aşağıdakiler kullanılmıştır:

- İnflamatuar Bağırsak Hastalığında Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (IBDQ-32). Telif hakları nedeniyle anket paylaşılamamaktadır.
- Hastaların Poliklinik Dosyaları

İstatiksel olarak çalışmamızda verileri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup arası non-parametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki grup arası non-parametrik verilerde ise Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal verilerin korelasyonunda Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

3.2. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmaya katılan tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilmiş; sonrasında bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya başlanmadan önce orijinal ölçeği geliştirmiş olan Jonathan R. Love, Jan E. Irvine ve Richard N. Fedorak'tan e-posta yolu ile ölçeğin kullanılması için izin istenmiş ve onayı alınmıştır.

Araştırmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onayı alınarak çalışmaya başlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji BD polikliniğine başvuran ve takiplerine düzenli gelen inflamatuvar bağırsak hastaları (Crohn ve Ülseratif kolit) dahil edildi. Tüm hastalara biyopsi ile en az bir tam ileokolonoskopi, ince bağırsak değerlendirmesi için biyopsi ile özofagus-gastro-duodenoskopi ve bağırsak magnit rezonans enterografisi uygulanmış.

Değerlendirme sırasında, bir dizi parametre kaydedildi: Demografik veriler, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, aldığı tedaviler, hastalık aktivitesi. Hastalık aktivitesi değerlendirmesi için Pediatrik Crohn hastalık aktivite endeksi (PCDAI) [74] ve Pediatrik Ülseratif Kolit aktivite endeksi (PUCAI) [75] kullanılmıştır. PCDAI için puan 0 ile 100 arasında değişirken, PUCAI için puan 0 ile 85 arasında değişmektedir. Aktivite endekslerine göre hastalar hafif remisyonda ($PCDAI \leq 10$ veya $PUCAI \leq 10$), hafif aktivite ile nüks ($10 < PCDAI \leq 30$ veya $10 < PUCAI \leq 34$) ve orta / şiddetli aktivite ile nüks olarak sınıflandırıldı ($PCDAI > 30$ veya $PUCAI > 34$).

Çalışmamızda sağlıkla ilgili yaşam (hayat) kalitesi (SİYK) IBDQ-32 anketini kullanarak değerlendirildi. Anket bağırsak belirtileri (10 soru), sistemik belirtiler (5 soru), duygusal işlev (12 soru) ve sosyal işlev (5 soru) olmak üzere dört boyuta ayrılmış 32 sorudan oluşmaktadır. Her soru 1'den (en kötü durum) 7'ye (en iyi durum) kadar olan yanıtları derecelendirmiştir ve bu nedenle toplam puan 32'den 224'e kadar değişmektedir ve daha yüksek puanlar daha iyi bir yaşam kalitesini temsil etmektedir. Anket 10 yaş üstü hastalar için oluşturulduğu için 5 hastamız anketi cevaplamadı.

İstatiksel olarak çalışmamızda veriler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup arası non-parametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki grup arası non-parametrik verilerde ise Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal verilerin korelasyonunda Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4.1. Demografik bulgular

Çalışmaya alınan 51 kişinin 25'i kız (%49) olup yaş ortalaması $15,2 \pm 3$ ortalama değeri 15 olup vakaların yaş aralığı 10-18 arasındır. Tanı yaş ortalaması ise $10,8 \pm 4,9$ ortalama değeri 12 olup 1-17 yaş arasındır. Ülseratif kolit tanısı almış 24 (%47.1), Crohn tanısı almış 27 (%52.9) kişi çalışmaya alınmıştır.

Tablo 6:

	Crohn (n=27)	Ülseratif kolit (n=24)	Tüm grup (n=51)
Yaş Ortanca (alt-üst)	$14,6 \pm 3,5$ 15 (10-18)	$15,9 \pm 2,3$ 16 (10-18)	$15,2 \pm 3,0$ 15 (10-18)
Tanı yaşı Ortanca (alt üst)	$11,3 \pm 5,5$ 13 (1-17)	$11,7 \pm 3,4$ 12 (5-17)	$10,8 \pm 4,9$ 12(1-17)
Cinsiyet (Kızların yüzdesi)	44,4	54,2	49
Hastalık süresi Ortanca (alt-üst)	$3,2 \pm 3,5$ 2 (0-16)	$4,2 \pm 3$ 4 (0-12)	$3,7 \pm 3,2$ 3 (0-16)
Kullanılan tedaviler			
Enteral Beslenme	7	-	7
5-ASA	11	16	27
Steroid	-	6	6
Azatioprin	17	11	28
Biyolojik ajanlar			
Infliksimab	16	4	20
Adalimumab	2	1	3
SİYK (total skor)	$156,7 \pm 34,5$	$156,1 \pm 38,7$	$156,5 \pm 36,2$

4.2. Yaşam kalitesine etki eden tedavi dışı faktörlerin araştırılması.

4.2.1. Cinsiyetin SİYK üzerine etkisi

Test alt grup skorları ve toplam skoru cinsiyete göre karşılaştırıldığında kız ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6: Cinsiyete göre SİYK'nin karşılaştırılması

SİYK anket alt grub	Cinsiyet		
	Erkek	Kadın	p
Bağırsak belirtiler (n=51)	50,42±15	53,08±6,21	0,637
Sistemik belirtiler (n=51)	24,92±7,41	23,8±5,04	0,265
Duygusal işlev (n=51)	52,39±17,23	54,68±12,24	0,741
Sosyal işlev (n=51)	27,23±8,47	27,68±4,69	0,508
Toplam skor (n=51)	155±44,75	158±25,26	0,617

4.2.2. Yaş ve Hastalık süresinin yaşam kalitesi üzerine etkisi

Yaş ve hastalık süresi test skorlarıyla ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamadı.

Tablo 7: Yaş ve Hastalık süresine göre SİYK'nın arasında korelasyon

		Bağırsak	Sistemik	Emosyonel	Sosyal	Total skor
Yaş*	r	0,050	0,100	-0,042	0,001	-0,037
Hastalık süresi*	r	0,188	0,089	0,143	0,194	0,125

* $p>0.05$

4.2.3. Tanıya göre yaşam kalitesi dağılımı

Test alt grupları ve toplam skoru tanıya göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$)

Tablo 8: Tanıya göre SİYK'nın karşılaştırılması

	Tanı		
	UC	CH	p
Bağırsak belirtileri (n=51)	51,46±11,70	51,96±11,59	0,932
Sistemik belirtiler (n=51)	24,20±7,14	24,52±5,64	0,850
Duygusal işlev (n=51)	53,92±16,46	53,15±13,65	0,664
Sosyal işlev (n=51)	27,33±7,38	27,56±6,42	0,887
Toplam skor (n=51)	156,13±38,69	156,78±38,57	0,858

4.2.4. Biyolojik ajanların yaşam kalitesi üzerine etkisi

Test alt grupları biyolojik ajan alıp alınmadığına göre karşılaştırıldığında bağırsak belirtileri sistemik belirtiler ve toplam skor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,833$ $0,893$ $0,151$) Duygusal işlev puanıyla istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir fark bulunmuş olup ($p=0,056$) biyolojik ajan kullananların ortalaması 49,29 kullanmayanların ise 54,47 olduğu gözlenmiştir. Sosyal işlev puanı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup ($p=0,007$) biyolojik ajan kullanımı olmayanların ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. (29,4 vs. 24,67) Tablo 9

Tablo 9: Biyolojik ajanla tedavinin SİYK'le karşılaştırılması

	Biyolojik ajan		
	Var	Yok	p
Bağırsak belirtileri (n=51)	50,62±14,42	52,50±9,18	0,833
Sistemik belirtiler (n=51)	24,38±7,07	24,37±5,88	0,893
Duygusal işlev (n=51)	49,29±14,80	54,47±14,46	0,056
Sosyal işlev (n=51)	24,67±6,64	29,4±6,34	0,007
Toplam skor (n=51)	148,8±39,25	162,2±33,38	0,151

Biyolojik ajan kullanan hastaların kullanmadan önce son 3 ayda ortalama aktivite skoru ile kullandıktan sonraki son 3 ay aktivite skoru incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup önceki aktivite skorunun daha yüksek olduğu gözlenmektedir ($p<0,001$).

Biyolojik ajan başlanacak hastalarla ve kullanmayan hastaların ön test aktivite skorları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup biyolojik ajan başlanacak hastaların aktivite puanları daha yüksek olduğu gözlenmektedir($p=0,049$).

Tablo 10a. Biyolojik ajan alanlarla almayanların hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması: Ülseratif kolit hastaları

	UK		
	Biyolojik ajan var (n=5)	Biyolojik ajan yok (n=19)	p
Aktivite skoru önce (n=24)	22,9±16,1	19,4 ±18,1	0,493
Aktivite skoru sonra (n=24)	10,6±16,2	8,9±15,9	0,663

Tablo 10b. Biyolojik ajan alanlarla almayanların hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması: Crohn hastaları

	Crohn		
	Biyolojik ajan var (n=18)	Biyolojik ajan yok (n=9)	p
Aktivite skoru önce (n=27)	25±21,6	14±11,8	0,028
Aktivite skoru sonra (n=27)	14,2±18,2	6±3,9	0,260

Biyolojik ajan alanların %83 ü remisyondadır. Biyolojik ajan alan 23 çocuktan 4 ü remisyonda değildi. Onlardan biri infliksimab allerjisi olduğu için adalimumab alan, ikincisi tedaviye uyumsuz hasta, diğer 2 si ise infantil crohn ve IL 10 reseptör defekti olan hastalarımızdır. Hangi tedaviyi aldıklarına bakmaksızın remisyonda olmayan hastaların test alt grupları ve toplam skoru remisyonda olanlarla göre

karşılaştırıldığında sistemik belirtiler ve sosyal işlev puanının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu gözlenmiş olup (sırasıyla $p=0,015$ ve $0,022$) remisyon döneminde olanların puan ortalamasının daha yüksek olduğu gözlenmiştir ,bağırsak belirtileri puanları ve toplam skorlar için ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olmakla beraber (sırasıyla $p= 0,056$ ve $0,090$) remisyonda olan grubun puanlarının daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Duygusal işlev remisyonda olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,229$).
Tablo 12

Tablo 11: Remisyona göre SİYK skorlarının karşılaştırılması

	Remisyon		
	Var	Yok	P
Bağırsak belirtileri (n=51)	54,12±7,66	40,56±18,95	0,056
Sistemik belirtiler (n=51)	25,52±5,29	19±8,20	0,015
Duygusal işlev (n=51)	55,02±13,07	46,44±21,02	0,225
Sosyal işlev (n=51)	28,86±15,05	20,89±10,06	0,022
Toplam skor (n=51)	162,64±26,94	127,67±57,76	0,090

5. TARTIŞMA

Ülkeden bağımsız olarak, IBH hem sağlık sistemine hem de topluma doğrudan ve dolaylı olarak önemli maliyetlere sebep olmaktadır. IBH hastaların yaşam (hayat) kalitesi üzerindeki etkisi, erken yaşta başlayan, dalgalanan hastalık seyri ve tedavinin yetersizliği nedeniyle önemlidir; bu, hastaların sadece hastalıklarının fiziksel etkileriyle değil aynı zamanda sosyal, psikolojik ve profesyonel aksaklıkların hepsiyle de uğraşmaları gerektiği anlamına gelir.

IBH'lı çocukların demografik bilgileri, tedavileri, hastalık süresi, aktivite skorları pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAI) ve pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUKAI) ve bunların yaşam kalitesiyle ilişkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız hastalarımız, Avrupa ve Amerika'dan bildirilen IBH'lı serilerdekilerle kıyasladığında; Texasda yapılan çalışmada bildirilen IBH'lı çocukların yaş ortalaması 14.1 ± 2.1 yıl olup %55 erkek ve %52 crohn tanılı iken Finlandiyada yapılmış olan çalışmada yaş ortalaması 11,8, %54 erkek, %34 Crohn tanılı; Yunanıstandaki çalışmada ise yaş ortalaması $12,8 \pm 2,6$, %41 erkek, %51 Crohn tanılıdır (84,98,99). Bizim serimizde de yaş ortalaması $15,2 \pm 3,0$, erkekler %51, Crohn tanılı %52,9.

Bazı mevcut yetişkinlerdeki çalışmalar cinsiyetin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SİYK) üzerindeki etkisini desteklemektedir (78), bu tip çalışmalara göre kadınlarda erkeklere göre yaşam kalitesi düşüktür. IBH hastalarında bu cinsiyete dayalı farkı açıklamak için birkaç teori önerilmiştir. Örneğin, kadınlar hastalıkla ilgili endişeleri daha yüksek olan psikolojik faktörlerden ve farklı muamele görmekten veya başkalarına yük getirmekten korkmaktan daha fazla etkilenebilir. Diğerleri ise bu sonuçları doğrulamamaktadır(79). Çalışmamızda da SİYK skoru cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Diğer çalışmalara benzer şekilde CH ve UC grupları arasında SİYK açısından anlamlı bir fark bulamadık. (79,80,81]

Loonen ve arkadaşları (82) 2002 yılında yaptığı çalışmada ergenlerin daha küçük çocuklara kıyasla yaşam kalitesi puanlarının daha kötü olduğu sonucuna

varmışlardır. Sonuçların olası bir yorumu, çocuklar ergenliğe girdikçe, daha etkili başa çıkma mekanizmaları geliştirebilecekleri ve bu nedenle kronik bir hastalığın psikolojik etkisine karşı daha az savunmasız olabileceğiyle ilişkilendirmişler. Dalal ve ark. 2012 yılında yayınladıkları ilginç bir çalışma, UC hastalarında erken tanı koyulduğunda ve kolektomi on iki yaşın altında yapıldığında sonrasında yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu desteklemiştir (83). Giorgos Chouliaras ve ark. da yaş ve toplam SİYK skorları arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kaydetmiştir. (84) Ancak Gallo ve arkadaşları çocuklarda bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ile SİYK skorları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamamıştır(85).

Seyrek incelenen bir alan hastalık süresinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisidir. Giorgos Chouliaras ve ark. 2017 yılında IBH'lı çocuklarda yaptığı çalışmasında herhangi bir korelasyon bulunamamasına rağmen [84], erişkinlerde yapılan çalışmaların bazılarında daha uzun hastalık süresi ile birlikte artmış SİYK skorlarını göstermiştir [87,88]. Bizim çalışmamızda hastalık süresi test skorlarıyla ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamadı.

Çalışmamızda bekleneneği gibi olarak hastalığın aktivite puanlarıyla yaşam kalitesini karşılaştırdığımızda ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Avrupa'nın çeşitli bölgelerinde IBH'lı çocukların yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiş ancak araştırmacılar tarafından farklı yorumlar yapılmıştır. Sözelgiş Doloresz Szaboa ve ark 2014 yılında Crohn hastalığı tanısı olan çocuklarda yaptıkları araştırmada yaşam kalitesi ve PCDAI arasında ileriye dönük bir ilişki bulamamış olsa da, yaşam kalitesinin daha iyi olduğu değerlendiren çocukların PCDAI'de prospektif olarak daha düşük değerlere sahip olacağı öne sürülse de, iyi PCDAI değerlerine sahip olmak ileriye dönük olarak yüksek yaşam kalitesi garantisi sunamaz. (89) Diğer bir yetişkinlerdeki çalışmada Maria Kalafateli ve ark. hem CH hem de ÜK hastalarında aktivite puanları SİYK'nin tüm alt grup skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuş (79). Giorgos Chouliaras ve ark. 2017 yılında yayınladığı IBH'lı çocuklarda yaşam kalitesi araştırmasında hastalık aktivitesinin, SİYK anketinin tüm alt alan skorları ile anlamlı ilişkide olduğunu bildirmiş. (84) Aynı yılda Habibi F ve ark. erişkin IBH'lı hastalarda hastalık şiddeti ile düşük yaşam kalitesi ilişkili bulmuş. (90)

Pediatric IBH'lı hastalarda biyolojik ajanların hayat kalitesi üzerinde etkisi seyrek incelenen alanlardan biridir. Çocukluk çağında Infliksimab (IFX) tedavisinin etkinliği ile ilgili en önemli klinik çalışmalardan biri REACH çalışmasıydı. Bu çalışmanın bir bölümünde yaşam kalitesi, SİYK ölçeği ile ölçülmüş ve sonuçlar, indüksiyon ve idame IFX tedavisi sırasında bazal değerlere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek yaşam kalitesi göstermiştir (91). REACH çalışmasının sonuçları her 8 haftada bir IFX idame tedavisi alan hastaların %56'sı 54. haftada remisyondaydı. CH'de IFX tedavisi sırasında yaşam kalitesinde iyileşme sadece birkaç çalışmada bildirilmiştir. Doloresz Szabo ve ark. bir yıllık IFX tedavi periyodunu kapsayan bu prospektif çalışmanın sonuçlarında, ağır CH'li çocuklarda başlangıç durumuna kıyasla IFX ile tedavinin daha iyi yaşam kalitesini sağladığı göstermiştir (89). Çalışmadaki IFX tedavisi alan CH'li hastaların %62'si remisyondaydı.

Maria Kalafateli ve ark. erişkinler yaptığı çalışmasında biyolojik ajanların doğrudan yaşam kalitesi üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiş (79). Çalışmada biyolojik ajanların (infliksimab, adalimumab), tüm IBH hastalarının sağlıkla ilgili yaşam kalitesini sistemik semptomlar ve sosyal fonksiyonlar dahil olumsuz etkilendiğini göstermişler. Ama toplam puan ve duygusal alan ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar. Bazı çalışmalarda (özellikle erişkinlerde) biyolojik ajanların SİYK'i üzerinde pozitif ilişkileri olduğu bildirilmiş (89,92,93). Yeni bir erişkinlerde yapılan çalışmada Holdam ve ark birkaç aylık biyolojik ajanla tedaviden sonra, kontrol grubundaki SİYK seviyesine benzer şekilde tedavi grubundaki SİYK'nın puanlarının iyileştiğini göstermiştir (94).

Yeni erişkinlerde yapılan bir çalışmada şaşırtıcı bir bulguya dikkat çekilmiş. Principi ve diğ., biyolojik tedavinin, özellikle kısaltılmış 1 saatlik protokoller kullanılarak uygulandığında, yaşam kalitesini kuvvetle iyileştirebileceğini göstermiştir (95).

Çalışmamızda test alt grupları biyolojik ajan alıp alınmadığına göre karşılaştırıldığında bağırsak belirtileri, sistemik fonksiyonlar ve toplam skor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Duygusal alan puanıyla istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir fark bulunmuş olup biyolojik ajan kullanmayanların ortalamasının yüksek olduğu gözlenmiştir. Sosyal fonksiyon puanı ile istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki olup, biyolojik ajan alanlar sosyal fonksiyonları negatif yönde etkilemiştir. Bizim çalışmamızda biyolojik ajan alan IBH'lı hastaların %83 ü remisyonudadır. Bu çalışmamızın güçlü kısmı literatüre göre yüksek oranda remisyonda olan hastalarımızın olmasıdır.

Simon Knowles ve ark 2018 nisan ayında yayınladıkları meta-analizde IBH'deki yaşam kalitesinin zamanla iyileşebileceğini de göstermektedir (96). Kesitsel çalışmaların çoğu, IBH süresi ile yaşam kalite arasında bir ilişki bulamamış, çünkü bu çalışmalar zaman içinde bir noktaya odaklanmış ve bu nedenle geçici değişiklikler ihmal ediliyor. Bununla birlikte, anlamlı bir ilişki kurmuş olanların hepsi ilişkinin pozitif yönünü belirlemişler. Yaşam kalitesindeki zaman içindeki değişiklikleri değerlendirmek için daha uygun şekilde tasarlanmış olan uzunlamasına veya boylamsal çalışmalarda, 7 yetişkin çalışmasının 4'ünde, 3 pediatrik çalışmadan 2'sinde yaşam kalitesinde önemli bir geçici iyileşme gözlemlenmiş.

Yaşam kalitesi kavramı üzerine şu anki düşünce, yaşam kalitesinin sabit olmadığını ve bireyler arasında ve zaman içinde değiştiğini göstererek bu gözlemi doğrular. (97) Bu, IBH ve diğer kronik hastalıklarda yaşam kalitesi çalışmasında uzunlamasına (boylamsal) tasarımlara olan ihtiyacı güçlendirir.

Sonuç olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesi endeksleri, yeni tedavilerin ve müdahalelerin avantajlarını değerlendirirken önemli bir sonuçtur. Günlük uygulamada, hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini iyileştirmeyi amaçlarken hastaların semptomlarına ve günlük yaşamdaki etkilerine dikkat etmek ve bunları azaltmak önemlidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 51 kişinin 25'ü kız (%49) olup yaş ortalaması $15,2 \pm 3,0$, olup vakaların yaş aralığı 10-18 arasındır. Tanı yaş ortalaması ise $11,4 \pm 4,6$ olup 1- 17 yaş arasındır. Ülseratif kolit tanısı almış 24 (%47.1), crohn tanısı almış 27 (%52,9) kişi çalışmaya alınmıştır.

2. SİYK testi toplam skoru ve ayrı ayrı değerlendirilen test alt grup skorları cinsiyete göre karşılaştırıldığında kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$)

3. SİYK testi toplam skorunun, yaş ve hastalık süresinden etkilenip etkilenmediği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p > 0,05$)

4. SİYK testi toplam skoru ve ayrı ayrı değerlendirilen test alt grup skorları tanıya göre karşılaştırıldığında crohn ve ülseratif kolit hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$)

5. SİYK testi toplam skoru ve ayrı ayrı değerlendirilen test alt grup skorlarının biyolojik ajan kullanımından etkilenip etkilenmediği araştırıldığında biyolojik ajan kullananlarla kullanmayanlar arasında bağırsak belirtileri, sistemik belirtiler ve toplam skor açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Biyolojik ajan kullanalarda duygusal işlev puanı kullanmayanlara göre belirgin olarak düşük bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıya yakındır ($p = 0,056$). Sosyal işlev puanında biyolojik ajan kullanalarda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. ($p = 0,007$).

6. Biyolojik ajan başlanacak hastalarla ve kullanmayan hastaların tedavi başlanmadan önce hastalık aktivite skorları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup biyolojik ajan başlanacak hastaların aktivite puanlarının bekleneceği gibi daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p = 0,049$). Biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan hastaların son 3 aydaki hastalık aktivite skorları incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p = 0,117$). Bu da tüm biyolojik ajan kullanan hastaların tedaviden fayda gördüğünü ortaya koymaktadır.

7. Biyolojik ajan alanların %83 ü tam remisyondadır

8. SİYK testi toplam skoru ve ayrı ayrı değerlendirilen test alt grup skorları hastalık remisyon durumuna göre karşılaştırıldığında, remisyonda olan hastaların

sistemik belirtiler ve sosyal işlev puanları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu gözlenmiş olup remisyonda olanların puan ortalaması daha yüksektir.

Benzer şekilde bağırsak belirtileri puanı ve toplam skorlar remisyonda olan hastalarda daha yüksek gözükmekteyse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırındadır. Duygusal işlev puanları ise remisyonda olanlarda yine hafifce yüksek bulunmuşsa da remisyonda olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Griffiths A.M, Buller H.B. Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (Eds). Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd Edition. Ontario: B.C. Decker Inc; 2000: 613-52.
2. Natasha Bollegala And Geoffrey C. Nguyen Transitioning The Adolescent With IBH From Pediatric To Adult Care: A Review Of The Literature Gastroenterol Res Pract; Volume 2015; 1-7
3. De Ridder L, Turner D, Wilson Dc, Koletzko S. Malignancy And Mortality In Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multinational Study From The Porto Pediatric IBH Group. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20:291-300.
4. James J Ashton, Sarah Ennis, R Mark Beattie Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. Lancet Child Adolesc Health 2017; 1: 147–58
5. Scott Mm, Ekboma. Epidemiology Of Inflammatory Bowel Disease. Current Opinion In Gastroenterology 2002; 18: 416-420.
6. Tözün N, Atıg O, İmeryüz N. Clinical Characteristics Of Inflammatory Bowel Disease In Turkey: A Multicenter Epidemiologic Survey. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 51.
7. Hyams Js. Crohn's Disease In: Willie/Hyams (Eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd Edition. Philadelphia W.B. Saunders Company; 1999: 401- 18.
8. Molodecky Na, Kaplan Gg. Environmental Risk Factors For Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2010;6: 339-46.
9. Ayokunle T Abegunde, Bashir H Muhammad, Owais Bhatti, Tauseef Ali Environmental Risk Factors For Inflammatory Bowel Diseases: Evidence Based Literature Review World J Gastroenterol 2016; 22: 6296-6317
10. Polito Jm Ii, Childs B, Mellits Ed Et Al. Crohns Disease: Influence Of Age At Diagnosis On Site And Clinical Type Of Disease Gastroenterology 1996; 111: 580-6

11. Tysk Et Al. Ulcerative Colitis And Crohn's Disease In An Unselected Population Of Monozygotic And Dizygotic Twins. A Study Of Heritability And The Influence Of Smoking. *Gut*.1988; 29: 990–996.
12. Ahmad Et Al High Resolution M1c Genotyping: Design And Application To The Investigation Of Inflammatory Bowel Disease Susceptibility. *Tissue Antigens*. 2002; 60:164-79.
13. Cuthbert Ap Et Al The Contribution Of Nod2 Gene Mutations To The Risk And Site Of Disease In Inflammatory Bowel Disease *Gastroenterology*.2002 ;122:867-74
14. Mullin Ge, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 Mrna Is In The Iteestinal Mucosal Lesions Of Crohn's Disease But Not Of Uc. *Gastroenterology* 1992; 102:16-20.
15. Caradonna L, Amati L, Lella P. Phagocytosis, Killing, Lymphocyte-Mediated Antibacterial Activity, Serum Autoantibodies, And Plasma Endotoxins In Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:495-502.
16. Inflammatory Bowel Disease In Children And Adolescents: Recommendations For Diagnosis--The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1-7.
17. Sawczenko A, Sandhu Bk. Presenting Features Of Inflammatory Bowel Disease In Great Britain And Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995-1000.
18. Bousvaros Et Al. 2007 Research And Clinical Challenges In Paediatric Inflammatory Bowel Disease *Dig Liver Dis*. 2008; 40:32-8
19. Kugathasan Et Al. Epidemiologic And Clinical Characteristics Of Children With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease In Wisconsin: A Statewide Population-Based Study *J Pediatr*. 2003; 143:525-31
20. Lenaerts Et Al. High Incidence Of Upper Gastrointestinal Tract Involvement In Children With Crohn Disease *Pediatrics*. 1989; 83:777-81
21. Özkan T. Inflatuar Bağırsak Hastalıkları: Klinik Bulgular Ve Tanı V. *Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji Ve Beslenme Kongresi Kitabı*. Istanbul; 2002;33
22. Hildebrand Et Al. Longitudinal Growth In Children And Adolescents With Inflammatory Bowel Disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994; 18:165-73

23. Markowitz Et Al Perianal Disease In Children And Adolescents With Crohn's Disease Gastroenterology. 1984; 86:829-33
24. Palm Et Al. Prevalence Of Ankylosing Spondylitis And Other Spondyloarthropathies Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population Study (The Ibsen Study) J Rheumatol. 2002; 29:511-5
25. Dotson Et Al Extraintestinal Manifestations Of Pediatric Inflammatory Bowel Disease And Their Relation To Disease Type And Severity J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51:140-5
26. Andrew B. Grossman Ve Robert N. Baldassana. Inflammatory Bowel Disease And Mutations Affecting The Interleukin-10 Receptor Nelson 2014; 1294-1304.
27. Jose And Heyman Et Al Extraintestinal Manifestations Of Inflammatory Bowel Disease, See Comment In Pubmed Commons Below Pediatr Gastroenterol Nutr.2008; 46:124-33
28. Edward V, Loftus, Jr. William, Sandborn J. Interactions Between Chronic Liver Disease And Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Disease 1997; 3:288
29. Chinyu Gs. Extraintestinal Manifestations Of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31:307- 28.
30. Ulshen M. Inflammatory Bowel Disease In: Behrman, Kliegman (Eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. 15th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996; 1080-87.
31. Florin Th, Paterson Ew, Fowler Ev, Radford-Smith Gl. Clinically Active Crohn's Disease In The Presence Of A Low C-Reactive Protein. Scand J Gastroenterol 2006; 41:306-11.
32. Wallace KL., Zheng LB., Kanazawa Y., Shih DQ. (Immunopathology of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2014; 20: 6-21.
33. Haber Hp, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel Wall Thickness Measured By Ultrasound As A Marker Of Crohn's Disease Activity In Children. Lancet 2000; 355:1239-40.

34. Palmer L, Herfarth H, Porter Cq, Fordham La, Sandler Rs, Kappelman Md. Diagnostic Ionizing Radiation Exposure In A Population-Based Sample Of Children With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2816-23.
35. Paolantonio P, Ferrari R, Vecchiotti F, Cucchiara S, Laghi A. Current Status Of Mri Imaging In The Evaluation Of IBH In A Pediatric Population Of Patients. *Eur J Radiol* 2009; 69: 418-24.
36. Bousvaros A, Antonioli D.A, Colletti Rb, Et Al. Differentiating Ulcerative Colitis From Crohn Disease In Children And Young Adults: Report Of A Working Group Of The North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology, And Nutrition And The Crohn's And Colitis Foundation Of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 653-74.
37. Abdullah Ba, Gupta Sk, Croffie Jm Et Al. The Role Of Esophago Gastroduodenoscopy In The Initial Evaluation Of Childhood Inflammatory Bowel Disease: A 7-Year Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 636-40.
38. Wilson D, Thomas A, Croft N. Systematic Review Of The Evidence Base For The Medical Treatment Of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50:S14-34
39. Sandhu Bk, Fell Jm, Beattie Rm, Mitton Sg, Wilson Dc, Jenkins H. Guidelines For The Management Of Inflammatory Bowel Disease In Children In The United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50:S1-13
40. Turner D, Griffiths A.M, Walters T.D, Seah T, Markowitz J. Mathematical Weighting Of The Pediatric Crohn's Disease Activity Index (Pcdai) And Comparison With Its Other Short Versions, *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:55–62
41. Turner D, Et Al. Appraisal Of The Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (Pucal). *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:1218-23.
42. Binder V. Epidemiology Of IBH During The Twentieth Century: An Integrated View. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 463-79.

43. Gomes P, Du Boulay C, Smith Cl, Holdstock G. Relationship Between Disease Activity Indices And Colonoscopic Findings In Patients With Colonic Inflammatory Bowel Disease. *Gut*. 1986; 27: 92-5.
44. Rogler G, Zeitz J, Biedermann L. The Search For Causative Environmental Factors In Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2016; 34: 48-55.
45. Hamilton Sr, Morson Bc. Ulcerative Colitis, Pathology. In: Bockus Hl, Berk Je Eds.: *Bockus Gastroenterology*, Philadelphia: Wb Saunders, 1985; 2139-53.
46. Varni Jw, Seid M. And Rode Ca. The Pedsq: Measurement Model For The Pediatric Quality Of Life Inventory. *J Med Care* 1999; 126:39.
47. Gordon Guyatt, Alba Mitchell, E. Jan Irvine, Joel Singer, Nancy Williams, Robert Goodacre, And Cathy Tompkins. A New Measure Of Health Status For Clinical Trials In Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1989; 98:804-10
48. Hyams Js, Ferry Gd, Mandel Fs, Gryboski Jd, Kibort Pm, Kirschner Bs, Griffiths Am, Katz Aj, Grand Rj, Boyle Jt. Development And Validation Of A Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-447
49. Turner D, Otley Ar, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, Walters Td, Zachos M, Mamula P, Beaton De, Steinhart Ah, Griffiths Am. Development, Validation, And Evaluation Of A Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2007; 133:423-32
50. Memik Nc, Ağaoğlu B, Coşkun A Ve Karakay I. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 8–12 Yaş Çocuk Formunun Geçerlik Ve Güvenirliği. *Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi* 2008;15;87-98.
51. Eser E. Ve Ark. Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-Kınl) Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 9: 409-417.
52. Göksoy, Ertuğrul (Ed.), *Aktüel Gastroenteroloji Ve Hepatoloji*, Bilimsel Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2001; S281-285.

53. Sutherland LR, Rothy DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3:65-78.
54. Mahmud N, Kamm MA, Dupas JL, Jewel D, O'Morain CA, Weir DG, et al. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomized, multicentre study. *Gut* 2001; 49:552-555
55. Meyers S, Sachar DB, Present DH, Janowitz HD. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine: a prospective randomized, placebo controlled double blind, dose ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987; 93: 1255
56. Stenson WF, Lobos E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J Clin Invest* 1982; 69: 494
57. Allgayer H, Stenson WF. A comparison of effects of sulfasalazine and its metabolites on the metabolism of endogenous vs. exogenous arachidonic acid. *Immunopharmacology* 1988; 15:39.
58. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance: a retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 389.
59. Longstreth GF, Green R. Folate status in patients receiving maintenance doses of sulfasalazine. *Arch Intern Med* 1983; 143: 902.
60. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000543
61. Ronald E. Kleinman. Olivier Jean Goulet, Giorgia Mielli-Vergani. Ian R. Sanderson. *Pediatric Gastrointestinal Disease* 5. 2008; Volume 1. Chapter 20, 5a/Crohn's Disease 531.
62. Kamm MA, Linchenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX Mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1-8.

63. Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, et al. Meselazine suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 663-8.
64. Sutherland LR. Topical Treatment of UC. *Med Clin North Am* 1990;74:119-31.
65. BarnesPJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94: 557-72.
66. McKee MD, Waddel JP, Kudo PA, Schemitsch EH, Richards RR. Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy: a report of 15 cases. *CMAJ* 2001;164: 205-659
67. Bekler H, Uygur AM, Gökçe A, Beyzadeoğlu T. Steroid kullanımının femur başı avasküler nekrozu patogenezindeki yeri: Deneysel hayvan modeli. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007; 41: 58-63.
68. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 1-23.
69. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-62.
70. De Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, et al. Drug insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 686-94.
71. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 48-63.
72. Loftus CG, Egan LJ, Sandborn WJ. Cyclosporine, tacrolimus and mycophenolate in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 141-69.
73. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 24-62.

74. Marion JF, Present D. 6 MP maintains cyclosporine induced response in patients with severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 19-25.
75. Isaacs KL, Sartor RB. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 335-45.
76. Tanrıkol, G Ve Ark., Onkolojik Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi; Medical Network Klinik Bilimler Ve Doktor, 2005; 11:122-126
77. Laith Alrubaiy, Ibtihal Rikaby, Phedra Dodds, Hayley Anne Hutchings, John Gordon Williamsa. Systematic Review Of Health-Related Quality Of Life Measures For Inflammatory Bowel Disease. *Journal Of Crohn's And Colitis*, 2015, 284–292
78. Kim Wh, Cho Ys, Yoo Hm, Park Is, Park Ec, Lim Jg. Quality Of Life In Korean Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Ulcerative Colitis, Crohn's Disease And Intestinal Behçet's Disease. *Int J Colorectal Dis* 1999;14 52-7
79. Maria Kalafateli, Christos Triantos, Georgios Theocharis, Dimitra Giannakopoulou, Efstratios Koutroumpakis, Aristidis Chronis, Apostolos Sapountzis, Vasileios Margaritis, Konstantinos Thomopoulos, And Vasiliki Nikolopoulou Health-Related Quality Of Life In Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Experience. *Ann Gastroenterol*.2013; 26:243–248.
80. Zhou Y, Ren W, Irvine Ej, Yang D. Assessing Health-Related Quality Of Life In Patients With Inflammatory Bowel Disease In Zhejiang, China. *J Clin Nurs*. 2010;19:79.
81. Jaghult S, Saboonchi F, Johansson Ub, Wredling R, Kapraali M. Identifying Predictors Of Low Health-Related Quality Of Life Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: Comparison Between Crohn's Disease And Ulcerative Colitis With Disease Duration. *J Clin Nurs*. 2011; 20:1578–1587
82. Loonen Hj, Grootenhuis Ma, Last Bf, Koopman Hm, Derkx Hh. Quality Of Life In Paediatric Inflammatory Bowel Disease Measured By A Generic And A Disease Specific Questionnaire. *Acta Paediatr* 2002; 91: 348-354

83. Dalal Dh, Patton D, Wojcicki Jm, Clark Al, Garnett Ea, Heyman Mb. Quality Of Life In Patients Postcolectomy For Pediatric-Onset Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 425-428
84. Giorgos Chouliaras, Daphne Margoni, Konstantina Dimakou, Smaragdi Fessatou, Ioanna Panayiotou, Eleftheria Roma-Giannikou. Disease Impact On The Quality Of Life Of Children With Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1067-1075
85. Gallo J, Grant A, Otley Ar, Orsi M, Macintyre B, Gauvry S, Lifschitz C. Do Parents And Children Agree? Quality-Of-Life Assessment Of Children With Inflammatory Bowel Disease And Their Parents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 481-485
86. Pallis Ag, Vlachonikolis Ig, Mouzas Ia. Assessing Health-Related Quality Of Life In Patients With Inflammatory Bowel Disease, In Crete, Greece. *Bmc Gastroenterol* .2002; 2:1
87. Jäghult S, Saboonchi F, Johansson Ub, Wredling R, Kapraali M. Identifying Predictors Of Low Health-Related Quality Of Life Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: Comparison Between Crohn's Disease And Ulcerative Colitis With Disease Duration. *J Clin Nurs* 2011; 20: 1578-1587
88. Haapamäki J, Turunen U, Roine Rp, Färkkilä Ma, Arkkila Pe. Impact Of Demographic Factors, Medication And Symptoms On Disease-Specific Quality Of Life In Inflammatory Bowel Disease. *Qual Life Res* 2009; 18 :961-9
89. Doloresz Szaboa, Gyöngyi Kökönyei B Andras Aratoa, Antal Dezsofi A Kriszta Molnar A, Katalin Eszter Müller, Peter Laszlo Lakatos, Maria Pappd, Barbara D. Lovasz, Petra A. Golovics, Aron Cseha, Gabor Veres. Autoregressive Cross-Lagged Models Of Impact-In And Pediatric Crohn's Disease Activity Indexes During One Year Infliximab Therapy In Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Journal Of Crohn's And Colitis*. 2014; 8: 747–755
90. Habibi F, Habibi Me, Gharavinia A, Mahdavi Sb, Akbarpour Mj, Baghaei A, Et Al. Quality Of Life In Inflammatory Bowel Disease Patients: A Cross Sectional Study. *J Res Med Sci* 2017; 22:104.

91. Jeffrey Hyams, Wallace Crandall, Subra Kugathasan, And The Reach Study Group. Induction And Maintenance Infliximab Therapy For The Treatment Of Moderate To Severe Crohn's Disease In Children. *Gastroenterology* 2007;132: 863-873
92. Vogelaar L, Spijker Av, Van Der Woude Cj. The Impact Of Biologics On Health-Related Quality Of Life In Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2009; 2: 101-109
93. Deboer Md, Barnes Bh, Stygles Na, Sutphen Jl, Borowitz Sm. Changes In Inflammation And Qol After A Single Dose Of Infliximab During Ongoing IBH Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 486-490
94. Holdam, Palle Bager & Jens Frederik Dahlerup: Biological Therapy Increases The Health-Related Quality Of Life In Patients With Inflammatory Bowel Disease In A Clinical Setting, *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*. 2016; 51:706-11
95. Principi, M.; Losurdo, G.; La Fortezza, R.F.; Lopolito, P.; Lovero, R.; Grillo, S.; Bringiotti, R.; Ierardi, E.; Di Leo, A. Does infliximab short infusion have a beneficial impact on the quality of life in patients with inflammatory bowel diseases? A single centre prospective evaluation. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015; 1: 24.
96. Simon R Knowles, PhD, Laurie Keefer, PhD, Helen Wilding, Catherine Hewitt, PhD, Lesley A Graff, PhD, Antonina Mikocka-Walus, PhD. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses Part II. *Inflamm Bowel Dis* • 2018; 24:742-751
97. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ*.2001; 322:1240–3.
98. Seth B. Marcus, Jennifer A. Stropke, Katie Neighbors, Jill Weissberg–Benchell Suzanne P. Nelson, Christine Limbers, James W. Varni, And Estella M. Alonso Fatigue And Health-Related Quality Of Life In Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2009; 7: 554–561
99. Pieta Turunen, BMed, Merja Ashorn, MD, PhD, Anssi Auvinen, MD, PhD, Sari Iltonen, MD, PhD, Heini Huhtala, MSc, and Kaija-Leena Kolho, MD,

PhD. Long-term Health Outcomes in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. Volume 15, Number 1, 2009. 15:56-62

100. Shahrzad Bakhtiar, Laura Gámez-Díaz, Andrea Jarisch, Jan Soerensen, Bodo Grimbacher, Bernd Belohradsky, Klaus-Michael Keller, Christoph Rietschel, Thomas Klingebiel, Sibylle Koletzko, Michael H. Albert, and Peter Bader. Treatment of Infantile Inflammatory Bowel Disease and Autoimmunity by Allogeneic Stem Cell Transplantation in LPS-Responsive Beige-Like Anchor Deficiency. *Front Immunol*. 2017; 8: 52.
101. Griffiths, Anne M.; Nicholas, David; Smith, Claire; Munk, Marla; Stephens, Derek; Durno, Carol; Sherman, Philip M. Section Editor(s): Büller, Hans; Thomas, Adrian G. Development of a Quality-of-Life Index for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Dealing with Differences Related to Age and IBD Type. *Development of a Quality-of-Life Index for Pediatric Inflammatory Bowel Disease*: 1999; Volume 28-Issue 4-p S46-S52

8. ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1730
Konu: Prof. Dr. Özlem DURMAZ UĞURCAN hk.

Tarih : 24.12.2018

Sayın Prof. Dr. Özlem DURMAZ UĞURCAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgili: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 12/12/2018 gün ve 338735 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Reşad TAĞIYEV' in yürüteceği 2018/1671 dosya numaralı "İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı hastalarda biolojik ajanlarla tedavinin hayat kalitesi üzerine etkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 14/12/2018 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Ekl: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Reşad Tağıyev

Doğum Tarihi : 20.06.1984

Doğum Yeri : Astara/Azerbaycan

Medeni Durum : Evli

Ev Adresi : Fatih /İstanbul

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Azerbaycan Tıp Üniversitesi

Görev Yeri : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,

Yabancı Dil : İngilizce, Rusca

E-Posta Adresi : drreshad84@gmail.com

Eğitim : Tıpta Uzmanlık Öğrencisi